

# Zusammenfassende Dokumentation



über die Einstellung eines Beratungsverfahrens nach § 35a  
Abs. 3b des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Brexucabtagen-Autoleucel (rezidierte oder refraktäre B-Zell-  
Vorläufer akute lymphatische Leukämie)  
Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung  
und von Auswertungen

Vom 20. Juli 2023

## **Inhalt**

|             |   |           |
|-------------|---|-----------|
| <b>A.</b>   | <b>Beschreibung des Verfahrensablaufs .....</b>   | <b>3</b>  |
| <b>B.</b>   | <b>Beurteilung der Erforderlichkeit und Entscheidung über die Einleitung eines<br/>Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von<br/>Auswertungen .....</b> | <b>4</b>  |
| <b>C.</b>   | <b>Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von<br/>Auswertungen .....</b>  | <b>5</b>  |
| <b>1.</b>   | <b>Konzept des IQWiG.....</b>   | <b>5</b>  |
| <b>2.</b>   | <b>Dokumentation des Beteiligungsverfahrens .....</b>   | <b>5</b>  |
| <b>2.1.</b> | <b>Unterlagen des Beteiligungsverfahrens.....</b>   | <b>7</b>  |
| <b>2.2.</b> | <b>Übersicht der Beteiligungen.....</b>   | <b>14</b> |
| <b>2.3.</b> | <b>Wortprotokoll des Fachaustausches .....</b>  | <b>16</b> |
| <b>2.4.</b> | <b>Würdigung der Beteiligungen (schriftlich und mündlich) .....</b>   | <b>35</b> |
| <b>D.</b>   | <b>Einstellung des Beratungsverfahrens nach § 35a Abs. 3b SGB V.....</b>  | <b>55</b> |
| <b>1.</b>   | <b>Rechtsgrundlage.....</b>   | <b>55</b> |
| <b>2.</b>   | <b>Eckpunkte der Entscheidung.....</b>  | <b>55</b> |
| <b>3.</b>   | <b>Bürokratiekostenermittlung .....</b>   | <b>59</b> |
| <b>4.</b>   | <b>Verfahrensablauf.....</b>  | <b>59</b> |
| <b>5.</b>   | <b>Beschluss .....</b>  | <b>61</b> |
| <b>6.</b>   | <b>Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....</b>   | <b>62</b> |
| <b>E.</b>   | <b>Anhang der Zusammenfassende Dokumentation .....</b>  | <b>64</b> |

## A. Beschreibung des Verfahrensablaufs

| Sitzung                     | Datum  | Thema / Beratungsgegenstand  |
|-----------------------------|--|--|
| AG AbD                      | 18.07.2022<br>15.08.2022<br>12.09.2022<br>17.10.2022 | Beratung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL), Einbindung der Bundesoberbehörde           |
| Unterausschuss Arzneimittel | 25. Oktober 2022                                     | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage  |
| Plenum                      | 3. November 2022                                     | Beschlussfassung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL)                                     |
| /                           | 31. März 2023  | Übermittlung des Konzepts vom IQWiG an den G-BA  |
| /                           | 3. April 2023  | Übermittlung des Konzepts vom G-BA an die sachverständigen Stellen (inkl. AWMF)  |
| /                           | 2. Mai 2023  | Fristende für die schriftliche Beteiligung der sachverständigen Stellen  |
| AG AbD                      | 15. Mai 2023   | Auswertung der schriftlichen Beteiligung   |
| Unterausschuss Arzneimittel | 22. Mai 2023   | Durchführung Fachaustausch   |
| AG AbD                      | 01.06.2023<br>19.06.2023<br>06.07.2023               | Beratung über das Konzept des IQWiG sowie über die Vorgaben für die Überprüfung der Verpflichtung zur Durchführung und Vorlage von Auswertungen, Auswertung des Beteiligungsverfahrens |
| Unterausschuss Arzneimittel | 11. Juli 2023  | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage  |
| Plenum                      | 20. Juli 2023  | Beschlussfassung über die Einstellung des Beratungsverfahrens über die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung  |

## **B. Beurteilung der Erforderlichkeit und Entscheidung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen**

Die Beurteilung der Erforderlichkeit der Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V erfolgte auf der Grundlage der für die Zulassung berücksichtigten laufenden oder abgeschlossenen Studien zu Brexucabtagen-Autoleucel. Weiterhin wurde die zuständige Bundesoberbehörde, das Paul-Ehrlich-Institut(PEI), an der Beratung beteiligt, die Informationen liefern konnte, die relevante Hinweise auf bestehende Evidenzlücken für die Nutzenbewertung von Brexucabtagen-Autoleucel enthalten haben.

Nach Abschluss der Beratungen zur Erforderlichkeit hat der Unterausschuss dem Plenum am 3. November 2022 einen Beschlussentwurf mit Tragenden Gründen zur Entscheidung vorgelegt. Der G-BA hat in seiner Sitzung am 3. November 2022 die Erforderlichkeit der Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b SGB V festgestellt und den Unterausschuss mit der Durchführung des Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung beauftragt. Das IQWiG wurde mit der Erstellung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen beauftragt (siehe E. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation). Für den Vergleich einer Behandlung mit Brexucabtagen-Autoleucel gegenüber bestehenden Therapiealternativen wurde vom G BA eine Vergleichstherapie bestimmt (siehe E. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation) und dem IQWiG übermittelt.

## C. Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen

### 1. Konzept des IQWiG

Das IQWiG hat ein Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen erstellt (siehe E. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation). Dieses wurde dem G-BA am 30.03.2023 übermittelt.

### 2. Dokumentation des Beteiligungsverfahrens

Bei der Erstellung des Konzeptes wurden die sachverständigen Stellen gemäß § 35a Absatz 3b Sätze 7 und 8 SGB V beteiligt. Die Beteiligung erfolgte in der Weise, dass den sachverständigen Stellen schriftlich Gelegenheit gegeben wurde, sich zu den Anforderungen an eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen sowie zu dem Konzept des IQWiG (siehe E. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation) schriftlich zu äußern. Weiterhin wurde den sachverständigen Stellen nach § 35a Absatz 3b Sätze 7 und 8 SGB V die Gelegenheit gegeben, sich in Form eines Fachaustausches an den Beratungen des Unterausschusses zur Erstellung des Konzeptes an einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen zu beteiligen.

Zu diesem Zweck wurden das Konzept des IQWiG den sachverständigen Stellen zugesendet.

Folgende sachverständigen Stellen wurden angeschrieben:

| Sachverständige Stellen   | Straße                       | Ort             |
|---|------------------------------|-----------------|
| Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)                             | Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 | 53175 Bonn      |
| Paul-Ehrlich-Institut (PEI)   | Paul-Ehrlich-Str. 51-59      | 63225 Langen    |
| Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AMWF) | Birkenstr. 67                | 10559 Berlin    |
| Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)                                 | Herbert-Lewin-Platz 1        | 10623 Berlin    |
| Gilead Sciences GmbH  | Fraunhoferstraße 17          | 82152 München   |
| GMALL-Register - German Multicenter Study Group on adult acute lymphoblastic leukemia   | Theodor-Stern-Kai 7          | 60590 Frankfurt |
| Klinisches Krebsregister  | Grombühlstraße 52            | 97080 Würzburg  |

| <b>Sachverständige Stellen</b>          | <b>Straße</b>        | <b>Ort</b>     |
|---|----------------------|----------------|
| Pfizer Pharma GmbH                      | Linkstrasse 10       | 10785 Berlin   |
| Novartis Pharmaceuticals                | Roonstr. 25          | 90429 Nürnberg |
| Amgen GmbH                              | Postfach 50 01 10    | 80971 München  |
| Jazz Pharmaceuticals                    | Einsteinstrasse 174  | 81677 München  |
| Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co.<br>KG | Potsdamer Straße 125 | 10783 Berlin   |

## **2.1. Unterlagen des Beteiligungsverfahrens**

### **2.1.1 Schriftliche Beteiligung**



## Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß § 91 SGB V  
Unterausschuss  
Arzneimittel

Besuchsadresse:  
Gutenbergstraße 13  
10587 Berlin

Ansprechpartner/in:  
Dr. Rimma Berenstein  
Abteilung Arzneimittel

Telefon:  
030 275838210

Telefax:  
030 275838205

E-Mail:  
nutzenbewertung35a@g-ba.de

Internet:  
www.g-ba.de

Unser Zeichen:  
Rbe/ DoS

Datum:  
3. April 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die  
sachverständigen Stellen  
nach §35a Absatz 3b Sätze 7  
und 8 SGB V

per E-Mail

### **Beteiligungsverfahren an dem Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b SGB V Brexucabtagen-Autoleucel zur Behandlung der rezidierten oder refraktären B-Zell-Vorläufer akuten lymphatischen Leukämie**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 3. November 2022 beschlossen, ein Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach §35a Absatz 3b Satz 1 SGB V für den Wirkstoff Brexucabtagen-Autoleucel (Tecartus) zur Behandlung der rezidierten oder refraktären B-Zell-Vorläufer akuten lymphatischen Leukämie einzuleiten. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde mit der wissenschaftlichen Ausarbeitung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen zum Zwecke der Vorbereitung einer Beschlussfassung beauftragt.

Das Konzept enthält insbesondere Anforderungen an

1. die Art, die Dauer und den Umfang der Datenerhebung,
2. die Fragestellung (PICO-Schema), die Gegenstand der Datenerhebung und von Auswertungen sein soll, einschließlich der zu erfassenden patientenrelevanten Endpunkte,
3. die Methodik der Datenerhebung,
4. die Auswertungen durch den pharmazeutischen Unternehmer.

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:  
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin· GKV Spitzenverband, Berlin·  
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin· Kassenärztliche Bundesvereinigung, Köln



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

Im Rahmen der Beteiligung der sachverständigen Stellen nach §35a Absatz 3b SGB V an dem Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung übermitteln wir Ihnen hiermit das vom IQWiG erstellte Konzept und möchten Ihnen gerne die Gelegenheit geben, sich zu den Anforderungen an eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen sowie dem Konzept des IQWiG bis zum

**2. Mai 2023**

schriftlich zu äußern.

Wir weisen Sie auf die Beachtung von Betriebs- und Geschäftsgeheimnissen hin. Zudem möchten wir Sie darauf aufmerksam machen, dass Ihre Äußerungen als Bestandteil der zusammenfassenden Dokumentation veröffentlicht werden können. Die zusammenfassende Dokumentation wird mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Ihre schriftlichen Äußerungen, für die es keine spezifische Vorlage gibt und die frei gestaltet werden kann, einschließlich der referenzierten Literatur, reichen Sie bitte bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V ein:

<https://extern.portal.g-ba.de/>

Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail mit der Betreffzeile „2022-AbD-008\_Brexucabtagen: Beteiligungsverfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung“:

[nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)

oder per Post (z. B. per CD/DVD) möglich:

**Gemeinsamer Bundesausschuss  
Unterausschuss Arzneimittel  
Gutenbergstraße 13  
10587 Berlin**

Ihre schriftliche Äußerung ist als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien einzureichen.

**Hinweis: Folgende Dateibezeichnungen sind zu verwenden:**

- für das Anschreiben: **Anschreiben\_2022-AbD-008\_Brexucabtagen**
- für die Stellungnahme: **SN\_2022-AbD-008\_Brexucabtagen**

- für die Literatur: Nummerierung\_Autor\_JJJ

Über die schriftliche Beteiligung hinaus ist ein Fachaustausch im Rahmen der Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel voraussichtlich am **22. Mai 2023** vorgesehen. Die Einladung zum Fachaustausch mit weitergehenden Informationen erhalten sie circa zwei Wochen vor dem Termin.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung

Berlin, den 3. April 2023

Mit freundlichen Grüßen

### **2.1.2 Fachaustausch**

Mit Datum vom 04.05.2023 wurden die sachverständigen Stellen zum Fachaustausch eingeladen.



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die  
sachverständigen Stellen  
nach §35a Absatz 3b Sätze 7 und 8  
SGB V

**per E-Mail**

gemäß § 91 SGB V  
Unterausschuss  
Arzneimittel

Besuchsadresse:  
Gutenbergstr. 13  
10587 Berlin

Ansprechpartner/in:  
Dr. Rimma Berenstein  
Abteilung Arzneimittel

Telefon:  
030 275838210

Telefax:  
030 275838205

E-Mail:  
nutzenbewertung35a@g-ba.de

Internet:  
www.g-ba.de

Unser Zeichen:  
Rbe/DoS

Datum:  
4. Mai 2023

**Fachaustausch für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b SGB V  
Brexucabtagen-Autoleucl (rezidierte oder refraktäre B-Zell-Vorläufer akute lymphatische Leukämie)**

Sehr geehrte Damen und Herren,

nach 5. Kapitel § 57 Abs. 4 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses können die in das Verfahren eingebundenen, sachverständigen Stellen neben einer schriftlichen Beteiligung auch in Form eines Fachaustausches an den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel beteiligt werden.

Der Vorsitzende des zuständigen Unterausschusses Arzneimittel hat demnach bezüglich des

**Beteiligungsverfahrens an für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung nach und von Auswertungen § 35a Absatz 3b Sozialgesetzbuch V (SGB V):**

**- Brexucabtagen-Autoleucl zur Behandlung der rezidierten oder refraktären B-Zell-Vorläufer akuten lymphatischen Leukämie**

einen Fachaustausch anberaunt.

Der Fachaustausch findet statt:

**am 22. Mai 2023  
um 15.00 Uhr  
beim Gemeinsamen Bundesausschuss  
als eMeeting**

Zu diesem Fachaustausch laden wir Sie hiermit herzlich ein.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:  
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · GKV Spitzenverband, Berlin ·  
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln

An dem Fachaustausch können für jede sachverständige Stelle jeweils zwei Sachverständige teilnehmen. Hiervon ausgenommen ist Gilead Sciences GmbH, der pharmazeutische Unternehmer für Brexucabtagen Autoleucel, der bei Bedarf mit bis zu 4 Sachverständigen teilnehmen kann. Bitte teilen Sie uns bis zum 12. Mai 2023 per E-Mail (nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit, ob Sie an dem Fachaustausch teilnehmen werden und benennen Sie in dem Fall bitte auch die teilnehmenden Personen und deren E-Mail-Adressen.

Voraussetzung für die Teilnahme an dem Fachaustausch ist die Abgabe einer vollständig ausgefüllten Offenlegungserklärung. Bitte prüfen Sie deshalb, ob Sie alle Fragen beantwortet haben und unterschreiben Sie die Offenlegungserklärung mit Datumsangabe zweimalig im dafür vorgesehen Abschnitt auf Seite 3. Die Offenlegungserklärung muss im Original zum Fachaustausch vorliegen.

- Bitte beachten Sie, dass der Fachaustausch in deutscher Sprache stattfindet. Ausführungen in anderen Sprachen werden nicht protokolliert.

Die Einwahldaten erhalten Sie rechtzeitig vor der Sitzung per E-Mail.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

-

gez.  
i. A.

## 2.2. Übersicht der Beteiligungen

### 2.2.1 Übersicht des schriftlichen Beteiligungsverfahrens

| Organisation   | Beteiligung | Posteingang |
|--|-------------|-------------|
| Gilead Sciences GmbH   | ja          | 02.05.2023  |
| Pfizer Pharma GmbH   | ja          | 02.05.2023  |
| Amgen GmbH   | ja          | 02.05.2023  |
| Novartis Pharma GmbH   | ja          | 02.05.2023  |
| Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG   | ja          | 02.05.2023  |
| Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V.   | ja          | 02.05.2023  |
| GMALL-Studien- und Registerleitung/ DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. | ja          | 02.05.2023  |
| Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)  | nein        | --          |
| Paul - Ehrlich - Institut (PEI)  | ja          | 12.05.2023  |
| Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)  | nein        | --          |

### 2.2.2 Übersicht der Anmeldung zum Fachaustausch

| Organisation                    | Name  |
|---------------------------------|---|
| Paul - Ehrlich - Institut (PEI) | Fr. Schüssler - Lenz<br>Fr. Bettina Ziegele                     |
| Gilead Sciences GmbH            | Hr. Dr. Welte<br>Hr. Dr. Finzsch<br>Fr. Dr. Flach<br>Fr. Hogger |
| Pfizer Pharma GmbH              | Hr. Leverkus<br>Hr. Dr. Rauchensteiner                          |
| Amgen GmbH                      | Fr. Dr. Schrom<br>Hr. Dr. Schill                                |
| Novartis Pharma GmbH            | Fr. Dr. Templin   |

|   |   |
|---|---|
|   | Dr. Daniela Kosmides                      |
| Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG  | Fr. Schröpfer<br>Hr. Dr. Basic            |
| Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V.  | Fr. Prof. Klinkhammer-Schalke             |
| GMALL-Studien- und Registerleitung/<br>DGHO Deutsche Gesellschaft für<br>Hämatologie und Medizinische Onkologie<br>e.V. | Hr. Prof. Dr. Wörmann<br>Fr. Dr. Gökbuget |

### 2.2.3. Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

| Organisation, Name  | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 |
|---|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| <b>Gilead Sciences GmbH</b>   |         |         |         |         |         |         |
| Hr. Dr. Welte   | Ja      | nein    | nein    | nein    | nein    | ja      |
| Hr. Dr. Finzsch   | Ja      | nein    | nein    | nein    | nein    | ja      |
| Fr. Dr. Flach   | Ja      | nein    | nein    | nein    | nein    | ja      |
| Fr. Hogger  | Ja      | ja      | nein    | nein    | nein    | nein    |
| <b>GMALL-Studien- und Registerleitung/ DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.</b> |         |         |         |         |         |         |
| Hr. Prof. Dr. Wörmann   | nein    | nein    | nein    | nein    | nein    | nein    |
| Fr. Dr. Gökbuget  | nein    | ja      | ja      | ja      | ja      | nein    |
| <b>Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V.</b>   |         |         |         |         |         |         |
| Fr. Prof. Klinkhammer-Schalke   | nein    | nein    | ja      | nein    | nein    | nein    |
| <b>Amgen GmbH</b>   |         |         |         |         |         |         |
| Fr. Dr. Schrom  | ja      | nein    | nein    | nein    | nein    | ja      |
| Hr. Dr. Schill  | ja      | nein    | nein    | nein    | nein    | ja      |
| <b>Pfizer Pharma GmbH</b>   |         |         |         |         |         |         |
| Hr. Leverkus  | ja      | nein    | nein    | nein    | nein    | ja      |
| Hr. Dr. Rauchensteiner  | ja      | nein    | nein    | nein    | nein    | ja      |
| <b>Takeda Pharma Vertrieb GmbH &amp; Co. KG</b>   |         |         |         |         |         |         |
| Fr. Schröpfer   | ja      | nein    | nein    | nein    | nein    | nein    |
| Hr. Dr. Basic   | ja      | nein    | nein    | nein    | nein    | nein    |
| <b>Novartis Pharma GmbH</b>   |         |         |         |         |         |         |
| Fr. Dr. Templin   | ja      | ja      | nein    | nein    | nein    | ja      |
| Fr. Dr. Kosmides  | ja      | nein    | nein    | nein    | nein    | nein    |

# Fachaustausch

Beteiligungsverfahren an der Erstellung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35 a Absatz 3 b SGB V: Fachaustausch

**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Brexucabtagen-Autoleucel**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 22. Mai 2023

von 15:00 Uhr bis 16:18 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



Angemeldete Teilnehmende der Firma **Gilead Sciences GmbH**:

Herr Dr. Welte

Herr Dr. Finzsch

Frau Dr. Flach

Frau Hogger

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AMGEN GmbH**:

Frau Dr. Schrom

Herr Dr. Schill

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Pfizer Pharma GmbH**:

Herr Leverkus

Herr Dr. Rauchensteiner

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG**:

Frau Schröpfer

Herr Dr. Basic

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novartis Pharma GmbH**:

Frau Dr. Kosmides

Frau Dr. Templin

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)/German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GMALL)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

Frau Dr. Gökbuget

Angemeldete Teilnehmende des **Tumorzentrums Regensburg**:

Frau Prof. Klinkhammer-Schalke

Angemeldeter Teilnehmender des **Kompetenz Centrums Onkologie Düsseldorf**:

Herr Prof. Dr. Heyll

Angemeldete Teilnehmende des **Paul-Ehrlich-Instituts**:

Frau Ziegele

Frau Schüssler-Lenz

Beginn der Anhörung: 15:00 Uhr

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Ich wünsche allen einen guten Tag! Ich vertrete heute Herrn Hecken. Mein Name ist Antje Behring, ich leite die Abteilung Arzneimittel, und Herr Hecken hat mich gebeten, Sie heute durch die Anhörung zu führen. Es wird ein Wortprotokoll geführt und somit alles, was Sie diskutieren, beraten und antworten aufgenommen. Es mündet zum einen in die Beratung, wird aber auch Herrn Hecken zur Kenntnis gegeben.

Es geht heute um den Wirkstoff Brexucabtagen-Autoleucel, dieses Mal nicht um die Nutzenbewertung, sondern um die anwendungsbegleitende Datenerhebung. Am 31. März wurde Ihnen das IQWiG-Konzept zugesendet, und Sie hatten meiner Meinung nach ausreichend Zeit, das durchzuschauen und Kritikpunkte am Konzept zu äußern. Es kam jede Menge Rückmeldungen zu diesem Konzept, zu dem Stellung genommen haben: das Paul-Ehrlich-Institut, die DGHO, die uns heute schon den ganzen Tag begleitet, die German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GMALL), die Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT), die Firmen Gilead Sciences, Takeda Pharma, Amgen, Novartis und Pfizer.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Das nutze ich gleich als Mikrofontest für Sie. Für den pharmazeutischen Unternehmer Gilead Sciences müssten anwesend sein Herr Dr. Welte, Herr Dr. Finzsch, Frau Dr. Flach und Frau Hogger, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie bzw. die GMALL Herr Professor Dr. Wörmann und Frau Dr. Gökbüget, für das Tumorzentrum Regensburg Frau Professor Klinkhammer-Schalke, für AMGEN Frau Dr. Schrom und Herr Dr. Schill, für Pfizer Herr Leverkus und Herr Dr. Rauchensteiner, für Takeda Frau Schröpfer und Herr Dr. Basic und für Novartis Frau Dr. Kosmides und Frau Dr. Templin.

**Frau Dr. Templin (Novartis Pharma):** Hallo, hier ist Corinna Templin von Novartis. Frau Kosmides kann leider nicht teilnehmen. Sie musste kurzfristig absagen, aber ich bin anwesend.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Ich habe eben noch jemanden vom PEI gesehen.

**Frau Schüssler-Lenz (PEI):** Vom PEI bin ich da.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Genau. Ich sehe, Frau Ziegler vom PEI ist auch anwesend. Wie schon gesagt, geht es um Brexucabtagen-Autoleucel. Möchten Sie etwas einführen, Herr Welte?

**Herr Dr. Welte (Gilead Sciences):** Sehr gerne.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Bitte.

**Herr Dr. Welte (Gilead Sciences):** Vielen Dank, Frau Behring. – Sehr geehrte Frau Behring! Sehr geehrte Damen und Herren! Herzlichen Dank, dass Sie uns die Möglichkeit geben, im Rahmen des heutigen Fachaustauschs zum IQWiG-Konzept einer weiteren anwendungsbegleitenden Datenerhebung für Brexucabtagen-Autoleucel, im Folgenden abgekürzt als Brexu-Cel, mit Ihnen zu diskutieren.

Zunächst möchte ich unser Team vorstellen: Dr. Johanna Flach aus dem Fachbereich Medizin, Sarah Hogger aus der Biostatistik und Dr. Markus Finzsch aus dem Bereich Market Access. Mein Name ist Robert Welte, und ich leite den Bereich Market Access bei Gilead Sciences Deutschland.

Zur Indikation: Brexu-Cel ist zugelassen sowohl für die Behandlung des Mantelzelllymphoms, abgekürzt – –

(Tonstörung)

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Ich höre nichts mehr. Hören Sie noch etwas?

(Zuruf: Nein, wir hören auch nichts mehr.)

Jetzt wurde es gerade spannend. Wir warten einen Augenblick. – Kann jemand anderes für Herrn Welte übernehmen? – Nein. Herr Finzsch, hören Sie uns? – Nein. Frau Müller, hören Sie mich?

**Frau Dr. Müller:** Ich höre alle, außer den pharmazeutischen Unternehmer. Wir hören uns alle. Wir haben uns gerade unterhalten. Verschiedene haben etwas gesagt.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Was ist mit Frau Flach? Hört sie uns auch nicht?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Gibt es vielleicht etwas Technisches, was wir vielleicht als Fragesteller schon einmal bearbeiten können? Im Thema sind die meisten von uns gut drin.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Das ist richtig, aber die Firma Gilead müsste es auch hören, weil sie es umsetzen muss. – Ich sehe Herrn Welte wieder.

**Herr Dr. Welte (Gilead Sciences):** Ich höre Sie auch wieder.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Großartig. Das ist schon einmal ein großer Erfolg. Man sieht also, der Süden ist dem Norden oder der Mitte nicht voraus.

**Herr Dr. Welte (Gilead Sciences):** Nein, das hat auch nie jemand behauptet.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Es scheint ein lokales Problem zu sein.

**Herr Dr. Welte (Gilead Sciences):** Wann bin ich rausgeflogen, Frau Behring?

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Kurz nach der Begrüßung. Sie haben Ihre Kollegen vorgestellt.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Direkt nach dem Mantelzellymphom.

**Herr Dr. Welte (Gilead Sciences):** Dann danke, dass ich einen Probelauf machen durfte. Es tut mir leid. – Ich fange noch einmal an. Zur Indikation: Brexu-Cel ist zugelassen sowohl für die Behandlung des Mantelzellymphoms, abgekürzt MCL, als auch im Anwendungsgebiet rezidierte oder refraktäre B-Zell-Vorläufer akute lymphatische Leukämie, im Folgenden als r/r ALL, bei erwachsenen Patienten ab 26 Jahren.

Für das erste Anwendungsgebiet, das heißt, die MCL, ist die Planung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung, kurz AbD, schon weit fortgeschritten. Wir hoffen sehr, dass wir die AbD im MCL bald starten können, damit in naher Zukunft der Zusatznutzen von Brexu-Cel in dieser Indikation quantifiziert werden kann.

Sind noch alle da und hören uns?

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Ja.

**Herr Dr. Welte (Gilead Sciences):** Wunderbar. – Heute sprechen wir jedoch über das zweite Anwendungsgebiet vom Brexu-Cel, die r/r ALL. Wie die MCL ist dies eine Orphan-Indikation, allerdings mit deutlich weniger Patienten. Anders als in der MCL sehen wir große Probleme in der Machbarkeit einer AbD in dieser Indikation.

Diese Einschätzung fußt auf zwei Punkten: erstens der zu geringen Anzahl von geeigneten Patienten für den Brexu-Cel-Arm und zweitens der Feststellung, dass es keine wirklichen Alternativen zum Brexu-Cel beim beobachteten Einsatz in der späten Therapielinie gibt.

Zu Punkt eins, zu geringe Anzahl an geeigneten Patienten für den Brexu-Cel-Arm: Im Rahmen der Nutzenbewertung zu Brexu-Cel in der Indikation r/r ALL wurde von Gilead eine Anzahl von 117 GKV-Patienten in der gesamten Zielpopulation hergeleitet. Im Beschluss des G-BA wurde diese auf 81 bis 200 Patienten erhöht, woraus sich ein Mittelwert von 140 Patienten ergibt, der vom IQWiG für das Konzept zur AbD herangezogen wurde. Allerdings kommt von diesen

140 Patienten nur ein geringer Prozentsatz für die Behandlung mit Brexu-Cel infrage. Der primäre Grund hierfür sind die Einschränkungen für den Einsatz von Brexu-Cel im Anwendungsgebiet r/r ALL durch die Hinweise des Kompetenzzentrums Onkologie zur Begutachtung von Anträgen auf Leistungszusage der GKV für geplante stationäre Behandlungen mit CAR-T-Zellen vom 10. Oktober 2022.

Seit der Marktverfügbarkeit für die r/r ALL im letzten Oktober hatten wir im Schnitt pro Monat circa zwei Patienten, die Brexu-Cel in Deutschland in dieser Indikation erhalten haben. Als realistisch erachten wir eine maximale Anzahl von etwa 35 r/r ALL-Patienten pro Jahr, die mit Brexu-Cel behandelt werden. Auf der Basis von maximal 35 Patienten per anno scheint eine erfolgreiche Rekrutierung der Studie fast ausgeschlossen, vor allem vor folgender Situation:

Auf der Grundlage der in der maßgeblichen pivotalen Studie ZUMA-3 beobachteten Sterberate von 52 Prozent unter Brexu-Cel sowie einer Eins-zu-eins-Verteilung würden wir 2 809 Patienten im Brexu-Cel-Arm benötigen. Die optimistische Annahme des IQWiG von einer Sterberate von 30 bis 41 Prozent unter Brexu-Cel basiert auf der Hypothese, dass die Patienten in der AbD weniger stark vorbehandelt wären als in der ZUMA-3-Studie. Vor dem Hintergrund, dass das Kompetenzzentrum Onkologie neben der Erstattung von Brexu-Cel auch die ZUMA-3-Studienpopulation nicht nur begrenzt hat, sondern sogar noch weiter in der Eingrenzung geht, ist diese Hypothese aus unserer Sicht eindeutig zu verwerfen.

Zudem: Basierend aus unseren Lernerfahrungen aus der AbD MCL haben wir die Möglichkeit eruiert, die AbD r/r ALL auf andere europäische Länder auszuweiten. Leider scheint dies hier nicht möglich. Zum einen wird Brexu-Cel derzeit in der ALL nur in wenigen Ländern erstattet, vor allem aber sind in den Registern anderer europäischer Länder die vom IQWiG spezifizierten Vorgaben bezüglich der prospektiven Datenerhebung nicht erfüllt. Zudem unterscheiden sich die Versorgungsstandards zwischen den Ländern, insbesondere durch verschiedene Behandlungsalgorithmen und Erstattungsgegebenheiten.

Gerne würden wir dieses Thema in der anschließenden Diskussion vertiefen. Darüber hinaus handelt es sich beim GMALL um ein nationales Register, während das EMCL ein europäisches Register darstellt.

Nun zu Punkt zwei, keine wirklichen Alternativen zu Brexu-Cel beim beobachteten Einsatz in der späten Therapielinie: Die ALL ist eine schnell fortschreitende maligne Erkrankung mit einer komplexen und individuellen Therapiesequenz. Die Behandlung hängt von der Art der ALL im Alter zum Zeitpunkt der Diagnose und anderen Faktoren wie zum Beispiel biologische und genetische Marker ab. Weder geben die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie noch jene der European Society for Medical Oncology eine eindeutige Therapieabfolge im Rahmen eines definierten Behandlungsalgorithmus für die Rezidivtherapie vor.

Gemäß der Aussagen der klinischen Experten wird die Therapieentscheidung in der Versorgung der betrachteten Patientenpopulation in der Regel zwischen den drei Optionen Brexu-Cel, Blinatumomab und Inotuzumab-Ozogamicin getroffen.

Aufgrund der eingeschränkten Verfügbarkeit von Brexu-Cel wegen erstens der bereits dargestellten Erstattungslimitation von Brexu-Cel durch das Kompetenzzentrum Onkologie sowie zweitens der medizinischen Zugangshürden wie zum Beispiel Behandlung nur durch Spezialzentren wird im Behandlungsalltag typischerweise Brexu-Cel nach den genannten Antikörpern eingesetzt. Folglich würde in einer AbD die Positivität verletzt. Das heißt, dass die Patienten nicht gleichermaßen für die verschiedenen Behandlungsarme geeignet wären.

In der Gesamtschau wollen wir noch einmal betonen, dass wir als Gilead Sciences für wissenschaftliche Studien stehen und leben und versuchen, diese erfolgreich umzusetzen. Die Konzepterstellung der AbD im MCL war für uns eine große Herausforderung, der wir uns aber gern gestellt und von der wir sehr viel gelernt haben, auch von Ihnen. Wir sind jedoch der Überzeugung, dass die Machbarkeit einer AbD für Brexu-Cel in der RRALL nicht gegeben ist.

Wie dargelegt, würde sie höchstwahrscheinlich an der nicht ausreichenden Rekrutierung scheitern. Eine Studie, die sich hinzieht und letztendlich zu keinem Ergebnis führt, wollen wir sicherlich alle nicht. – Ganz herzlichen Dank für das Zuhören, und wir stehen jetzt gern Rede und Antwort.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Ich habe die erste Frage. Sie haben ausgeführt, dass die vom Kompetenzzentrum Onkologie aufgestellten Kriterien sehr schwer zu erfüllen sind. Sie haben gesagt, dass es zwei Patienten pro Monat sind, die Erstattung bekommen oder die die Kriterien für Brexucabtagen für die vorliegende Indikation erfüllen. Würden diese zwei Patienten prinzipiell noch für etwas anderes infrage kommen, oder sind das ganz klassische Brexucabtagen-Patienten? Können Sie etwas dazu sagen? Kämen diese Patienten noch für eine andere Therapie infrage?

**Frau Dr. Flach (Gilead Sciences):** Wir haben nicht von jedem Patienten die genaue Patientenhistorie, aber von den Patienten, von denen wir sie bekommen und in die wir Einblick haben und zum Beispiel aus dem Härtefallprogramm die Patienten vorliegen haben, sind das ganz klar Patienten, die nach den Antikörpertherapien und meist nach einer allogenen Stammzelltransplantation sind und daher keine andere Behandlungsoption außer Brexucabtagen-Autoleucel-Behandlung infrage kommen. Das ist das klassische Patientenkollektiv, von dem wir die Historien mitbekommen.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Vielen Dank. Frau Gökbüget, Sie haben sich gemeldet, bitte.

**Frau Dr. Gökbüget (DGHO/GMALL):** Ich wollte das auch unterstreichen. Tatsächlich war die klinische Studie, die ZUMA-3-Studie in den Last-line Rezidiven durchgeführt worden. Man hat in dieser Situation in der Regel alle verfügbaren zugelassenen Antikörpertherapien durchgeführt. Es handelt sich nach allem, was wir wissen, im Wesentlichen um Rezidive nach Stammzelltransplantation mit einer extrem schlechten Prognose, nach Vorbehandlung mit den verfügbaren Antikörpertherapien. Die Option, die man eventuell noch hat, um die Patienten im Rezidiv zu halten und den Progress einzudämmen, würde man wahrscheinlich nutzen, um überhaupt die Überbrückung bis zur Verfügbarkeit der CAR-T-Zellen zu erreichen. Das ist auch eine gewisse Phase, in der man den Progress eindämmen muss und die Patienten am Leben halten muss. Es wird immer vergessen, dass man auch in dieser Phase Therapieoptionen braucht, die nicht kurativ sind, aber man ist froh, wenn man überhaupt noch eine Chance hat, etwas zu machen.

Es bleibt nur, noch einmal Chemotherapien zu versuchen oder hochexperimentelle, nicht zugelassene Therapien. Da wir mit Brexucabtagen eine zugelassene Medikation haben, würde man das natürlich vorziehen. Ich kann das nur voll bestätigen.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Vielen Dank. Direkt dazu Herr Professor Heyll.

**Herr Prof. Heyll (KC Onkologie/MD (GKV)):** Guten Tag zusammen! Ich kann das auch unterstützen, wobei ich sagen muss, letztendlich bestimmt nicht das KC Onkologie die Auswahl der Patientinnen und Patienten, sondern die behandelnden Kolleginnen und Kollegen. Insofern ist, glaube ich, unser Einfluss etwas überspitzt dargestellt worden. Tatsächlich ist es so, dass viele Kliniken vorab Anträge auf Kostenübernahme stellen und entweder wir oder in Kooperation mit anderen Kollegen aus dem Medizinischen Dienst beraten die GKV. Die GKV-Beratung ist unsere Aufgabe, nicht die Auswahl der Patientinnen und Patienten.

Aber es ist tatsächlich so, dass wir meinen – und ich glaube, da sind wir in absoluter Übereinstimmung mit der GMALL –, dass die allogene Stammzelltransplantation die Standardtherapie ist und dass wir bislang nicht annähernd abschätzen können, ob beide Behandlungsmethoden zu vergleichbaren oder die eine oder andere sogar zu besseren Behandlungsergebnissen führt. Allogene Stammzelltransplantation ist eine Methode, die

schon seit 30, 40 Jahren in Deutschland in der Versorgung ist. Wir wissen, dass von den Hochrisikopatientinnen und -patienten mit ALL ein großer Teil kurativ behandelt werden kann. Kurativ heißt, dass fünf oder zehn Jahre lang kein Rückfall der ALL auftritt.

Deshalb ist das immer die Methode, die zunächst zu bevorzugen ist. Es kommen hier nur Patienten infrage, wie das eben gesagt wurde, die schon eine allogene Stammzelltransplantation hinter sich haben und dann rezidivieren, oder Patienten, die aufgrund bestimmter Merkmale nicht für eine allogene Stammzelltransplantation geeignet sind. Da ist immer die Frage, ob sie für CAR-T-Zellen geeignet sind; denn Patienten, die in ihrem Allgemeinzustand sehr stark eingeschränkt sind, sind auch für CAR-T-Zellen nicht oder zumindest nicht ideal geeignet.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Vielen Dank. Das war zur Auswahl der Patienten. Aber das zeigt, dass es ein sehr geringer Anteil ist, der hier in Deutschland dafür infrage kommt. Zusätzlich haben Sie einschränkend ausgeführt, dass bei der Fallzahlberechnung die Ereignisrate mit 80 Prozent zu hoch eingeschätzt wurde. Das ist bei Ihnen nicht zum Ausdruck gekommen. Was wäre eine angemessene Ereignisrate? – Frau Hogger.

**Frau Hogger (Gilead Sciences):** Das IQWiG hat die Fallzahlberechnung ausgeführt mit Ereignisraten im Brexu-Cel-Arm nach 24 Monaten von 41 bis 30 Prozent, wobei wir nicht nachvollziehen können, woher diese 30 Prozent als Untergrenze herkommen. Für uns klingt das etwas arbiträr. Wir orientieren uns an den Daten und Studien, die vorliegen, zum Beispiel aus der ZUMA-3. Die Fallzahlplanung hängt vor allem an Annahmen, die realistisch abgeschätzt werden.

Mit Ihrer Erlaubnis, Frau Behring, würde ich an meine Kollegin Johanna Flach übergeben, die das medizinisch einordnen kann.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Gerne. Die 80 Prozent, die ich erwähnt habe, zählten für den Vergleichsarm, dass die Ereignisraten für den Vergleichsarm zu hoch sind. – Frau Flach, bitte.

**Frau Dr. Flach (Gilead Sciences):** Ich habe es vorhin kurz angedeutet. Die Zulassungssituation entspricht nicht der Erstattungssituation. Herr Welte hat es im Eingangsstatement gesagt. Es wird weiter eingeschränkt. Die zwei Patienten pro Monat sind eine relativ realistische Abschätzung. Wir kommen nicht auf diese Zahlen, die genannt werden. Dazu muss man sagen, dass wir aus der Zulassungsstudie ZUMA-3 wissen, dass etwa die Hälfte der Patienten, knapp 50 Prozent, eine allogene Stammzelltransplantation hatte. Das heißt, im deutschen Versorgungsalltag sind die Patienten wahrscheinlich eher etwas kränker als die, die in der ZUMA-3-Studie waren.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Okay. Sie sind eher etwas kränker, aber dann müssten doch Ereignisraten kommen. Herr Welte ergänzend.

**Herr Dr. Welte (Gilead Sciences):** Vielleicht noch einen Punkt: Bei den 80 Prozent, die vorhin angesprochen wurden, ist die Frage, ob die 80 Prozent auf der Basis neuerer Studien nicht zu schlecht sind. Die könnten auch besser sein. Frau Gökbüget, Sie haben hier sicherlich mehr Informationen als wir, aber so wie ich das verstehe, sind die eigentlich eher besser als die 80? Die Wahrscheinlichkeit, zu versterben, ist unter Brexu-Cel leider höher als die 30 Prozent, die das IQWiG herangezogen hat. Sie liegt eher bei den 52 Prozent, was wir in der ZUMA-3 gesehen haben.

Deshalb ist der erwartete Effekt deutlich kleiner als das, was das IQWiG angenommen hat. Das IQWiG nahm die 0,3 bis 0,41 an, also 30 bis 41, und die 80. Da haben sie einen relativ großen Effekt von 40 bis 50 Prozent. Dafür brauchen Sie relativ wenig Patienten. Wir sehen, dass wir eigentlich nicht gesündere Patienten haben, wie vom IQWiG postuliert, sondern eher kränkere. Weil die eher kränker sind, werden sie schneller versterben, also nicht die Mortalität bei 30 bis 40, sondern eher den 50 liegen, was wir in der ZUMA-3 hatten. Gleichzeitig sehen wir, dass die 80 Prozent eher konservativ geschätzt sind. Das läuft eher Richtung 70 hinunter.

Das bedeutet, dass der Effekt viel kleiner ist, und dementsprechend brauchen Sie eine ungleich größere Patientenzahl. Das ist das Problem, das wir hier haben. Deshalb sehen wir nicht, wie wir die Studie mit einer vernünftigen Zeitdauer ins Ziel bringen könnten.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Aber das Argument mit den kränkeren Patienten, das Sie nannten, gilt meiner Meinung nach auch für den Vergleichsarm. Aber ich verstehe, dass das den Mehrwert etwas einschränkt, weil der Vergleichsarm weniger hohe Ereignisraten hat. – Ich habe dazu Herrn Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich will auch etwas zu den Ereignisraten sagen, die wir in die Fallzahlschätzung einbezogen haben. Wir haben hier insgesamt sehr unsichere Daten. Das ist der Grund, warum wir hier sitzen und uns Gedanken machen, eine AbD durchzuführen, weil wir bisher keine gescheiterten vergleichenden Daten haben. Das heißt aber auch, dass die Daten, die in die Fallzahlschätzung eingehen, dementsprechend unpräzise und unsicher sind. Wir haben anhand der Studien, einmal zu den Chemotherapien, die Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind, aber auch der Antikörper gesehen, dass wir in dem Zeitraum, den wir uns angeschaut haben, schon bei 80 Prozent gelandet sind, und zwar ziemlich konsistent über die verschiedenen Therapien.

Für den Interventionsarm haben wir die Daten gesehen, die in der ZUMA-3-Studie aufgetreten sind, auch die Ereignisraten von 52 Prozent. Da haben wir in unserem Bericht tatsächlich einen kleinen Fehler, und zwar dort, wo wir 48 Prozent genommen haben. Das ist aber nicht so der große Unterschied, würde ich sagen.

In der Anhörung zur Dossierbewertung zu Brexucabtagen bei der akuten lymphatischen Leukämie wurde diskutiert, dass die Ereignisraten unter Brexucabtagen eher niedriger sein sollten, weil man, wie eben gesagt worden ist, man vom gesamten Anwendungsgebiet ausgegangen ist, was erst einmal die Grundlage der Bewertung sein muss, weil wir hier im kompletten Anwendungsgebiet bewerten. Daher sind die Daten zustande gekommen. Unter den Annahmen und den Einschätzungen, die wir getroffen haben, sind wir bei diesen Zahlen gelandet. Wie gesagt, das ist alles nur eine grobe Fallzahlschätzung. Mehr ist auf der Basis der Daten, die es bisher gibt, nicht möglich.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Frau Gökbuget hat sich gemeldet.

**Frau Dr. Gökbuget (DGHO/GMALL):** Vielen Dank. Ich möchte zu zwei, drei Begriffen, die gefallen sind, etwas sagen, einmal zu: die Patienten sind kränker. Das ist in verschiedener Hinsicht so, einmal weil sie sehr viel Vorbehandlung bekommen haben, wodurch ihr Allgemeinzustand vielleicht nicht mehr so gut ist. Aber auch die Erkrankungsbiologie ist sehr fortgeschritten. Das heißt, sie haben viele verschiedene Salvage-Therapien hinter sich. Damit treten allgemeine Resistenzmechanismen gegen alle verschiedenen Optionen auf, die man als Therapie noch einsetzen kann. Es ist ein sehr selektiertes, fortgeschrittenes Patientengut.

Hier ist immer von dem Vergleichsarm die Rede, den es aber de facto nicht gibt, wie wir eben diskutiert haben. Es gibt einfach keinen Vergleichsarm; denn es gibt nicht diese theoretische Entscheidungsmöglichkeit, die man zwischen zwei verschiedenen Optionen hat. Der Trend geht stark dahin, dass man nur noch die CAR-T-Zellen als Option hat. Genau aus diesem Grund werden sie in der Situation in der Versorgung eingesetzt und erstattet.

Der dritte Punkt betrifft die Datenverfügbarkeit, was Herr Vervölgyi eben sagte. Das ist nicht ganz richtig. Die Daten sind verfügbar. Ich verweise noch einmal auf den G-BA-Beschluss zu Tisagenlecleucel, in dem eine Analyse mit einer historischen gematchten Vergleichsgruppe in Auftrag gegeben und mit einer unabhängigen statistischen Institution durchgeführt wurde. Das ist jetzt zur Publikation eingereicht. Das ist ein Ansatz, der meiner Meinung nach hier sinnvoll erscheint, weil diese schlechte Patientenpopulation, die wir jetzt mit CAR-T-Zellen behandeln, in der Vergangenheit mit irgendwelchen Alternativen behandelt wurde. Deshalb macht es meiner Meinung nach Sinn, das historisch zu vergleichen.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Vielen Dank. Das klingt plausibel. Ich denke, das wollte Herr Welte auch sagen. Ich nehme als nächste Fragestellerin Frau Wenzel-Seifert dran, aber ich glaube, Herr Vervölgyi hatte sich vorher gemeldet. Herr Vervölgyi?

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich habe mich noch einmal gemeldet, aber ich kann zu den historischen Daten nichts sagen. Das Problem an der Stelle ist, das haben wir auch schon diskutiert als wir uns das erste Mal gesehen haben, Frau Gökbüget, dass dafür alle Informationen vorliegen müssen, die man braucht. Das betrifft einerseits die Abgrenzung der Patientenpopulation und andererseits die notwendigen Endpunkte, die betrachtet werden müssen, aber auch, weil wir hier im nichtrandomisierten Vergleich sind, die Confounder, weil man sonst keine validen Schlussfolgerungen treffen kann. Der Hersteller hat versucht, mit dem Dossier eine solche Analyse im Vergleich zur SCHOLAR-3-Studie vorzulegen. Der G-BA hat das negativ beschieden und gesagt, diese Daten reichen nicht aus, unter anderem deshalb, weil es einerseits Schwierigkeiten mit der Abgrenzung der Population gab, und andererseits, weil Angaben zu Confoundern fehlten. Es ist nicht so, dass es nicht versucht worden wäre.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Ich sehe Sie, Frau Gökbüget. Aber ich habe noch zwei Fragen hereinbekommen. Vielleicht kann man das gemeinschaftlich beantworten. Ich habe Frau Wenzel-Seifert und Herrn Jantschak. Frau Wenzel-Seifert, bitte.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Guten Tag! Ich wollte genau an der Stelle einhaken. Ich habe der Diskussion entnommen, dass die Einwände von Gilead, dass das Anwendungsgebiet wesentlich enger als es zugelassen ist, jedenfalls in der klinischen Anwendung, nicht nur darauf zurückzuführen sind, dass das von den Medizinischen Diensten so beschieden wird und die Kostenübernahmen nur für diese Patienten erfolgen, sondern, dass diese Einschätzung auch von den Klinikern so geteilt wird, dass es eigentlich eine Last-line-Therapie ist und es mittlerweile keine Vergleichsgruppe gibt. Jetzt habe ich Ihren Ausführungen, Frau Gökbüget, entnommen, dass Sie in Ihrem Register die Confounder vollständig aufgenommen haben, eine interne Diskussion führen und sich mit neuen Confoundern befassen, dass man dann die Daten, die wir in dem Zulassungsverfahren nicht vollständig hatten – es gab allerdings auch unklare Fragen hinsichtlich der synthetischen Kohorten, die gebildet worden sind, das war äußerst komplex – bedauerlicherweise im Rahmen des Anhörungsverfahrens nicht beantwortet werden.

Wenn man einen neueren Anlauf auf der Basis des GMALL-Registers nähme, das es gibt und – so habe ich es Ihrer Stellungnahme entnommen – in dem offensichtlich die Confounder vollständig vorhanden sind und es begründet werden könnte, welche Confounder da sind – das ist ein Erfordernis, das wir haben –, haben Sie gleichzeitig ausgeführt, dass es in dieser verzweifelten Situation vor allen Dingen auf das OS ankommt. Solche Daten sind nicht so schwer zu erfassen, dass man sich nicht unbedingt – es wäre zwar wünschenswert aber retrospektiv schwierig – mit Lebensqualität und Morbidität beschäftigen muss. Da ist die Frage, ob das vielleicht eine Situation ist, in der man sich mit diesen retrospektiven Daten befassen könnte. Daher die Frage: Wie weit reichen die vollständigen Confounder-Erfassungen? Ist das vielleicht eine Neuentwicklung? Dann haben wir auch nicht viel davon. Oder ist es seit längeren Zeiten diesbezüglich vollständig?

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Frau Gökbüget, mögen Sie das beantworten?

**Frau Dr. Gökbüget (DGHO/GMALL):** Vielen Dank. Noch einmal kurz zu der Meinung der GMALL zum Einsatz der CAR-T-Zellen: Wir würden uns wünschen, dass solche Therapien nicht in der Last-line eingesetzt werden. Das wäre prinzipiell von Vorteil, weil man immer, wenn man neue Substanzen früher in der Therapielinie einsetzen kann, aufgrund der Erkränkungsbiologie grundsätzlich bessere Chancen hat. Aber dafür haben wir nicht die Daten. Dafür müsste man in den früheren Therapielinien eine klinische Studie machen. Das zur Ergänzung.



Der zweite Punkt, was die Confounder angeht: Ich muss sagen, das reduziert sich am Ende auf sehr wenige Faktoren. Es gibt nicht so viele Confounder, die da noch eine Rolle spielen. Im Grunde ist der entscheidende Confounder die Zahl der Salvage-Linien, die vorher schon appliziert worden sind. Das ist auf jeden Fall verfügbar. Dann gibt es noch das Philadelphia-Chromosom, das ist noch ein Punkt, KMT zu A-Rearrangement. Alle diese Daten haben wir verfügbar. Wenn man artifiziell versuchen würde, Einschlusskriterien wie irgendwelche Laborwerte für die klinische Studie in der klinischen Versorgung abzubilden, muss ich sagen, das macht aus meiner Sicht keinen Sinn, weil es in der klinischen Anwendung nie wie in einer klinischen Studie gemacht werden würde. Insofern glaube ich, dass wir die Daten im Wesentlichen verfügbar haben. Es ist auch gelungen, das in der anderen Analyse für Tisa-Cel zusammenzutragen, obwohl das eine viel kleinere Patientenpopulation war, nämlich nur die ganz jungen Patienten. Ich denke, dass das sinnvoll gelingen kann.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Das war zu den Confoundern. Vielen Dank. – Herr Jantschak, bitte.

**Herr Dr. Jantschak:** Eine Klarstellung: Es ist so, dass jegliche Anwendung von Brexucabtagen unter Einbindung des KCO in der Indikation ALL geschieht.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Herr Heyll, möchten Sie etwas dazu sagen?

**Herr Prof. Heyll (KC Onkologie/MD (GKV)):** Ich kann dazu gern etwas sagen. Es ist so, dass es eine Frage von den Kliniken ist, wie die vorgehen. Manche haben wohl von ihren Verwaltungen die Order bekommen, vorher eine Kostenübernahmeerklärung bei der GKV zu beantragen. Das wiederum führt dazu, dass der Medizinische Dienst eingeschaltet wird. Da geben wir eine Empfehlung ab. Aber die ist nicht bindend. Wenn die Behandler sagen, das, was der Medizinische Dienst sagt, ist Unsinn, wir behandeln jetzt den Patienten, ist das natürlich möglich, solange das im Rahmen der arzneimittelrechtlichen Zulassung ist.

Ich glaube, das Problem ist genau das, was Frau Gökbuget sagt. Ich kann mir auch vorstellen, dass CAR-T-Zellen durchaus Vorteile haben, wenn man das in der früheren Therapielinie einsetzen würde; erstens, dass die Ergebnisse günstiger werden. Zweitens wissen wir, dass CAR-T-Zellen eine viel geringere therapieassoziierte Mortalität als eine allogene Stammzellentransplantation haben. Ein weiteres Problem bei der allogenen Stammzellentransplantation ist die chronische GvHD, die die Lebensqualität massiv beeinflussen kann. Deshalb spricht einiges für CAR-T-Zellen. Nur das Wichtigste für den Patienten ist – da unterstütze ich die Stellungnahme der GMALL vollständig –, dass er von der Leukämie geheilt wird. Genau das wissen wir nicht. Wir haben zum Beispiel bei den großzelligen B-Zell-Lymphomen Daten, die zeigen, dass wahrscheinlich die Rezidivrate nach allogener Stammzellentransplantation geringer ist. Das wäre für die allogene Stammzellentransplantation ein Vorteil. Wir wissen nicht, ob das durch solche Daten wie eine niedrigere therapieassoziierte Mortalität aufgewogen wird. Nach meiner Bewertung, das ist das Prinzip der evidenzbasierten Medizin, ist es unbedingt notwendig, dass wir diese Verfahren prospektiv miteinander vergleichen. Sonst werden wir niemals irgendwelche schlüssigen Erkenntnisse haben. Vielen Dank.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Herr Jantschak, Sie schauen so, als ob Sie eine Rückfrage haben.

**Herr Dr. Jantschak:** Ja. Es ergibt sich ein gewisses Problem. Es wäre schön, einen Vergleich gegenüber der Stammzelltransplantation zu haben. Aber ich habe dem entnommen, dass eigentlich die Anwendung auf Basis dieser KCO-Kriterien geschieht und dass das ein Kollektiv ist, bei dem die Stammzelltransplantation nicht mehr infrage kommt. Da beißt sich scheinbar die Katze in den Schwanz. Es wird in einer sehr späten Linie eingesetzt, für die, wie ich es verstehe, keine zweckmäßige Vergleichstherapie existiert. Aber in der früheren Linie, wo wir die Daten haben wollen, wird es nicht angewendet.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Erst Frau Gökbuget und dann Herr Heyll.

**Frau Dr. Gökbuget (DGHO/GMALL):** Vielen Dank für die Gelegenheit, noch einmal die Rolle der Transplantation zu beschreiben. Das ist nicht wirklich der Vergleich zu den CAR-T-Zellen. Die CAR-T-Zellen werden im Grunde zur Remissionsinduktion eingesetzt. Sie wären primär mit anderen Approaches zu vergleichen, die Remission zu induzieren, weil nur dann eine Transplantation erfolgreich und mit Chancen auf Gesamtüberleben durchgeführt werden kann. Das ist der entscheidende Punkt. Die Frage bezüglich CAR-T-Zellen ist dann: Kann das, wenn man es in früheren Therapielinien einsetzt und mit den Antikörpern vergleicht, dazu führen, dass man in der Folge nicht eine Anschlusstransplantation braucht, wie das bei den Antikörpertherapien der Fall ist. Dort gibt es nur eine Heilung, wenn man die Patienten anschließend transplantiert. Die interessante Frage wäre: Kann man mit den CAR-T-Zellen nicht nur eine Remission induzieren, sondern eventuell die Transplantation ersetzen?

Aber das ist vollkommen getrennt zu dem zu sehen, was wir heute diskutieren. Das ist hier nicht das Thema. Die Patienten hatten eine Transplantation. Es geht im Grunde darum: Kann man sie in Remission bringen? Auch da muss man fragen: Brauchen sie dann eine zweite Transplantation, die extrem schlechte Outcomes hat, oder nicht? Man muss wirklich die Remissionsinduktion und die Konsolidation durch eine Transplantation voneinander trennen. Das sind zwei verschiedene Dinge.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Danke. Herr Heyll und danach Frau Klinkhammer-Schalke. Herr Heyll.

**Herr Prof. Heyll (KC Onkologie/MD (GKV)):** Das, was Frau Gökbuget sagt, stimmt alles. Die Frage ist allerdings: In einem früheren Stadium eingesetzt, könnte es tatsächlich sein, dass die Transplantation ersetzt wird. Das wissen wir nicht. Das wäre eine spannende Frage, die durch eine Registerstudie untersucht werden könnte, ob, auch wenn die nach allogener Stammzelltransplantation rezidivieren, tatsächlich noch eine zweite allogene Stammzelltransplantation zur Konsolidierung möglich ist; denn die ist mit einem hohen Risiko für tödliche Komplikationen verbunden. Aber grundsätzlich müssen wir sagen: Wenn wir einen über 30, 40 Jahre etablierten Standard für die Hochrisiko ALL mit der allogenen Stammzelltransplantation haben, dann können wir jetzt nicht einfach hingehen und sagen, wir machen jetzt CAR-T-Zellen, weil die eine niedrigere transplantationsassoziierte Mortalität haben. Das ist nur ein Kriterium. Es kommt auf die Zahl der Patientinnen und Patienten an, die langfristig von der Leukämie geheilt sind. Das ist die spannende Frage, die wir nicht wissen. Deshalb empfehle ich weder einem Patienten noch jemandem anderes, zugunsten von CAR-T-Zellen auf eine allogene Stammzelltransplantation zu verzichten.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Danke. Wir sind immer noch bei der Fallzahlplanung. Frau Klinkhammer-Schalke.

**Frau Prof. Klinkhammer-Schalke (Tumorzentrum Regensburg):** Dazu wollte ich eigentlich nichts sagen. Ich würde noch einmal dafür werben, dass man die Daten der klinischen Register in Deutschland nutzt. Die haben wir bevölkerungsbezogen und flächendeckend. Die Register sind alle aufgebaut. Gerade in der Patientenhistorie, im Vergleich verschiedener Therapien, im Outcome, im Langzeitverlauf sind die so aufgestellt, dass man sie nutzen kann. Natürlich bildet der Basisdatensatz nicht alles ab. Aber Sie haben geschrieben, dass das Register GMALL Synergien suchen will. Das wäre sicher hochwünschenswert.

Die Ärzte haben in Deutschland eine Meldepflicht. Das heißt, die müssen jeden ihrer Patienten, jede Behandlung melden. Das nicht zu nutzen, wäre, finde ich, nicht gut. Wir könnten uns überlegen, wo wir eine registerbasierte Studie aufsetzen könnten.

Wir haben das in der Plattform der 65 c-Register vor vier Tagen besprochen. Es würden fünf Länder, fünf Landesregister als Pilot mitmachen. Das wären Schleswig-Holstein, Hamburg, Berlin-Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern und Niedersachsen. Diese Länder würden sich mit Ihnen auf den Weg machen, und diese Daten pilothaft zur Verfügung stellen und im

Verlauf über die nächsten fünf, zehn Jahre oder noch länger, so Gott will, dass die Patienten leben, begleiten.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Vielen Dank für dieses Angebot, aber ich möchte diese Diskussion auf die mögliche Fallzahlplanung konzentrieren, weil die Patienten, die in dieser Indikation mit Brexucabtagen behandelt werden, soweit ich die Diskussion verfolgen konnte, sind immer noch zu wenige, um sie für die Anwendungsbegleitende Datenerhebung der Nutzenbewertung zu rekrutieren. Nichtsdestotrotz ist das, was Sie gerade sagten, Frau Klinkhammer-Schalke, das hehre Ziel ganz übergeordnet ohne irgendwelche Abstriche.

Nachdem wir über die Schwierigkeiten der ausreichenden Rekrutierung und die Abschätzung der möglichen Ereignisraten gesprochen haben, würde ich gern noch einmal auf den Komparator eingehen. In den Stellungnahmen gab es den Hinweis, dass es Therapieempfehlungen der GMALL-Studiengruppe gibt. Diese Therapieempfehlungen sind uns nicht zugänglich. Frau Gökbuget, gibt es die Möglichkeit, dass man uns diese Therapieempfehlungen irgendwie zukommen lassen kann?

**Frau Dr. Gökbuget (DGHO/GMALL):** Ich glaube, im Prinzip ja, wobei ich ehrlich zugeben muss, dass die aktuellste Fragestellung, nämlich die Integration der CAR-T-Zellen, dort noch nicht vollständig abgebildet ist. Das Brexucabtagen ist noch nicht darin. Im Grunde sind Verweise auf klinische Studien enthalten. Wir müssen noch ein Update machen. Wir kommen manchmal mit diesen ganzen Empfehlungen nicht hinterher. Dann können wir es gern zur Verfügung stellen, wobei ich nicht möchte, dass das in irgendeiner Form online gestellt und allgemein verfügbar wird. Wir stellen unsere Therapieempfehlungen – das sind zwölf detaillierte Empfehlungen – nur Zentren zur Verfügung, die sich an der GMALL beteiligen. Meine Sorge war, dass im Kontext eines solchen Anhörungsverfahrens die Dinge alle öffentlich gemacht und global von den verschiedensten Leuten heruntergeladen werden können. Das möchte ich nicht. Wenn Sie das sicherstellen können, wäre das eine Option.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Dann haben wir den Hintergrund verstanden. Hier geht es insbesondere darum, dass eine Versorgungsbeschränkung – Wenn wir so etwas durchführen sollten, dann machen auch nur die Zentren mit, die sich an den Registern beteiligen. Es geht noch einmal um den Komparator. Die neueren Wirkstoffe Blinatumomab und Inotuzumab-Ozogamicin sind als Monotherapie zugelassen. Allerdings ist uns nicht klar: Die werden jetzt schon empfohlen, aber sind diese in Kombination empfohlen, oder werden die auch als Monotherapie empfohlen? Sind das potenzielle Komparatoren für die Zukunft? Kann sich jemand zu diesen beiden Wirkstoffen Blinatumomab und Inotuzumab-Ozogamicin äußern? – Frau Gökbuget.

**Frau Dr. Gökbuget (DGHO/GMALL):** Diese Substanzen sind seit längerem zugelassen und stellen im Grunde den Standard der Therapie in der ersten Salvage dar. Das heißt, ein Patient hat ein Rezidiv und bekommt dann eine Rezidivtherapie. Da hat sich aufgrund der randomisierten Studie mit diesen beiden Substanzen gezeigt, dass sie einer Chemotherapie überlegen sind. Das heißt, die sind in den 150 Kliniken in Deutschland, die ALL-Patienten behandeln, verfügbar, die werden eingesetzt und sind sozusagen verbraucht. Die Patienten, die ansprechen, werden in der Regel einer Stammzelltransplantation zugeführt, wenn sie nicht älter sind und Kontraindikationen haben. Damit läuft diese erste Linie in der Regel, weil man in der Rezidivsituation einen Patienten hat, der im Grunde lebensbedrohlich schwer erkrankt ist. Zunächst einmal muss man den Patienten behandeln. Dafür nimmt man die verfügbaren Substanzen und wartet nicht mehr ab und plant, ob man vielleicht irgendwann CAR-T-Zellen einsetzen möchte, die in den meisten Zentren nicht verfügbar sind. Insofern ist das die erste Salvage-Therapie, von der wir aber gerade nicht mehr reden.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Aber können Sie uns trotzdem kurz sagen: In Kombination oder als Monotherapie?

**Frau Dr. Gökbuget (DGHO/GMALL):** Das wird in der Regel als Monotherapie eingesetzt, wie es zugelassen ist, eventuell mit einer vorgeschalteten tumorlastreduzierenden kurzen Vorphasechemotherapie. In Kombination gibt es zwar Daten, aber das wird häufig nicht gemacht. Das ist meistens die Monotherapie. Blinatumomab wird mittlerweile überwiegend in der MRD-Situation bei minimaler Resterkrankung in der Erstlinientherapie eingesetzt. Wenn die Patienten MRD-positiv bleiben, das heißt, ihre Erkrankungslast noch über 0,01 Prozent Blasten liegt, dann setzt man Blinatumomab ein, um das Rezidiv zu vermeiden. Das ist noch eine frühere Linie.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Noch eine frühere Linie. Also ist das eigentlich nicht das, worüber wir hier reden, über die Therapiesituation.

**Frau Dr. Gökbuget (DGHO/GMALL):** Überhaupt nicht, nein.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Vielen Dank. Ich sehe noch Frau Holtkamp, die vor einiger Zeit ihre Hand gehoben hat. Aber ich glaube, das war noch zu den Fallzahlen, Frau Holtkamp. Hat sich Ihre Frage erübrigt oder möchten Sie sie trotzdem noch stellen?

**Frau Dr. Holtkamp:** Ich möchte nicht vom Thema ablenken. Der Gegenstand der Anhörung ist klar. Weil es mehrfach gesagt wurde, interessiert mich: Plant der pharmazeutische Unternehmer etwas in Richtung frühere Linie oder Vergleich mit Stammzelltransplantation?

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Die Frage ging in Richtung des pharmazeutischen Unternehmers. Planen Sie eine Studie in Richtung direkter Vergleich Stammzelltransplantation? Das ist die Frage, die uns hier alle interessiert. Frau Flach.

**Frau Dr. Flach (Gilead Sciences):** Von unserer und globaler Seite ist aktuell nichts geplant.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Danke schön. Herr Heyll, Sie haben sich zu der Frage der Vergleichstherapien gemeldet. Bitte.

**Herr Prof. Heyll (KC Onkologie/MD (GKV)):** Sie haben nach der Vergleichstherapie gefragt. Dazu gehört unter anderem auch Blinatumomab. Es gibt inzwischen Daten, wenn Patienten im hämatologischen Rezidiv auf Blinatumomab versagt haben, also nicht angesprochen haben, dass dann die CD19-gerichteten CAR-T-Zellen mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht wirksam sind. Das hängt damit zusammen, dass Blinatumomab ein Antikörper ist, der sowohl an die T-Zellen über ein CD3 bindet und auch CD19-gerichtet ist und, sagen wir einmal grob, eine nicht ganz unähnliche Wirksamkeit hat. Deshalb wären Patienten, die schon mit Blinatumomab im hämatologischen Rezidiv vorbehandelt sind und nicht angesprochen haben, für eine CD19-gerichtete CAR-T-Zell-Therapie, sprich für Brexu-Cel, nicht geeignet. Das muss man auch beachten. Insofern zeigt das, dass das nicht unbedingt direkt miteinander vergleichbar ist. Diesen Patienten würden man als einzige kurative Option wahrscheinlich nur noch die allogene Stammzelltransplantation anbieten können.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Vielen Dank. Ich möchte gern eine Frage anschließen. Wir haben aus den Stellungnahmen entnommen, dass das KCO zusammen mit GMALL eine randomisierte Studie konzipiert hätte, für einen Vorschlag für eine RCT bei dem Brexucabtagen Autoleucel in der vorliegenden Indikation konzeptionell erarbeitet wurde. Können Sie dazu etwas ausführen. Oder ist das eher vertraulich? – Frau Gökbuget, bitte.

**Frau Dr. Gökbuget (DGHO/GMALL):** Das ist eine allererste Idee, weil wir diese brennende Frage gern adressieren möchten. Wir sind von der Seite der Wissenschaftler, der ärztlichen Versorgung aber auch der KV interessiert daran, solche Substanzen in der optimalen Situation einzusetzen, um eine Heilung der Patienten zu erreichen. Die entscheidende Frage ist: Kann man durch CAR-T-Zellen-Therapie, wenn man sie in der früheren Phase einsetzt, eventuell auf die Transplantation verzichten? Das ist für eine klinische Studie ein sehr komplexes Setting, die für pharmazeutische Unternehmen schwer umzusetzen ist. Deshalb kam die Idee auf, das vonseiten der Akademie vorzuschlagen. Auch da wird es unter den regulatorischen Rahmenbedingungen in Deutschland extrem schwierig sein, aber es ist ein erster Vorschlag.

Es existiert nur ein Flowshield. Im Grunde wäre die Frage, ob wir da weitermachen. Das wird uns aber für die heutige Thematik nicht viel weiterhelfen. Das ist eher in die Zukunft weisend aus der Idee heraus, dass wir unseren Patienten, die mit rezidivierter ALL immer noch eine extrem schlechte Prognose haben, bessere Heilungschancen anbieten möchten. Das geht nur, wenn man in die frühere Linie geht.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Das ist eine versorgungsrelevante Fragestellung, die mit dem, was wir hier gerade planen, nichts zu tun hat. Danke schön. – Herr Heyll, bitte.

**Herr Prof. Heyll (KC Onkologie/MD (GKV)):** Ich sage nur: Wir sind für die evidenzbasierte Medizin. Es ist nicht so, dass wir als Medizinischer Dienst den Fortschritt behindern wollen. Wir möchten gern, wenn wir irgendwelche leistungsrechtlichen Empfehlungen an die Krankenkasse abgeben, sicher sagen können, dass neue Medikamente wie zum Beispiel CAR-T-Zellen mit einem relevanten Fortschritt verbunden sind. Da brauchen wir genau diese Studie. Ich denke, dass die zumindest bei den Kollegen, die die Patienten versorgen, auf größtes Interesse stoßen würde und sie sehr gern mitmachen würden. Da bin ich mir ziemlich sicher. Ich glaube nicht, dass es da zu großen Rekrutierungsschwierigkeiten führen würde. Das wäre auch, weil wir eine frühe Therapielinie haben, eine größere Anzahl von Patientinnen und Patienten, sodass die Rekrutierung besser laufen würde als in einer so späten Therapielinie, in der die keine – ich sage einmal – vernünftige oder ausreichend wirksame Alternativtherapie haben.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Danke, Herr Heyll. Nichtsdestotrotz sind wir auch für evidenzbasierte Medizin. Deshalb versuchen wir, Evidenzlücken irgendwie mit dieser Anwendungsbegleitenden Datenerhebung zu schließen. Wir haben eine letzte Frage, die übriggeblieben ist. Könnten Sie erläutern, zu welchem Zeitpunkt im Rahmen der Therapiesequenz in der klinischen Versorgung die Therapieentscheidung für eine Therapie mit Brexucabtagen Autoleucel oder eine alternative Therapie fällt? Wir haben mitbekommen, dass die Auswahl für Empfehlungen tatsächlich nur noch Brexucabtagen ist. Aber gibt Therapiesituationen, bei denen man sagt, die können Brexucabtagen bekommen oder etwas anderes, abgesehen von Ihrer Fragestellung für die Stammzelltransplantation? Gibt es so etwas? Zu welchem Zeitpunkt wird diese Therapie entschieden, oder ist es wirklich die Lastline-Therapie? – Herr Heyll.

**Herr Prof. Heyll (KC Onkologie/MD (GKV)):** Nach unserer Bewertung, so gehen wir jedenfalls in der Begutachtung vor, hängt das von der Eignung des Patienten ab. Wenn der für CAR-T-Zellen geeignet ist, ausreichend fit ist, die Organfunktionen einigermaßen in Takt sind, dann ist das für ihn nach meiner Bewertung, wie ich die Datenlage einschätzen würde, die optimale Therapie. Eine alternative Therapie würde man nur bei Patienten in sehr weit reduziertem Allgemeinzustand empfehlen, in dem man Bedenken hat, CAR-T-Zellen einzusetzen und man hochpalliative Therapien einsetzen würde, die man möglicherweise teilweise zumindest ambulant machen könnte. Aber das sind alles Behandlungen, die nicht mit einer kurativen Perspektive verbunden sind. Das ist eigentlich die Anforderung, die wir an eine CAR-T-Zell-Therapie stellen und wo wir durchaus die Hoffnung haben, dass einige dieser Patientinnen und Patienten mit CAR-T-Zellen gerettet werden können.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Danke. Frau Gökbuget, bitte.

**Frau Dr. Gökbuget (DGHO/GMALL):** Um das noch einmal praktisch darzustellen: Der Patient kommt in der Regel mit einem Rezidiv nach einer Stammzelltransplantation. Was wir mit dem Kompetenzzentrum Onkologie vereinbart haben, ist inzwischen so, dass man sogar schon in der minimalen Resterkrankung denkt, wenn ein Patient nach der Transplantation eine minimale Resterkrankung hat, dass man da schon überlegt, CAR-T-Zellen zu geben. Das ist ein wichtiger Punkt, den wir gemeinsam mit der Studiengruppe entwickelt haben, um die Chancen der Patienten zu verbessern. Das ist noch einmal eine andere Erkrankungssituation, als die, die wir jetzt besprechen, für die wir auch hoffen, eine Verbesserung zu erreichen.

Wenn das volle Rezidiv aufgetreten ist, muss man überlegen: Wie bridge ich den Patienten, bis überhaupt die Entscheidung für eine CAR-T-Zell-Therapie vorhanden ist? Das, was ich dann noch im Arsenal hätte, würde man dafür an Substanzen verwenden. Das ist dann aber kein kurativer Ansatz, sondern das Bridging. Ich finde, wir dürfen das nicht vergessen. Die CAR-T-Zellen sind nicht von heute auf morgen verfügbar. Es sind administrative Prozesse, Genehmigungsprozesse und Herstellungsprozesse. Das sind sechs, vielleicht acht Wochen. In der Zeit hat man einen Rezidivpatienten, den man behandeln muss, sonst stirbt der Patient akut. Deshalb gibt es diese artifizielle Situation der Entscheidung, ich gebe CAR-T-Zellen oder etwas anderes, nicht, weil die CAR-T-Zellen nicht da sind.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Das müssen wir noch einmal abwägen.

**Frau Dr. Gökbüget (DGHO/GMALL):** Es sei denn, es gibt in der Zukunft off the shelf-Therapien, die vorbereitet sind. Aber das ist nicht Brexucabtagen. Das muss für den Patienten hergestellt werden.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Das vergessen wir manchmal. Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Darauf wollte ich auch zurückkommen. Es gibt irgendwann den Zeitpunkt, an dem Sie die Entscheidung treffen, ich würde diesem Patienten gern eine CAR-T-Zelle geben. Dann beginnt der administrative Prozess mit Kostenerstattung usw., aber auch mit der Apherese, der Herstellung usw. Dann vergehen einige Wochen. Das haben Sie in Ihrer Stellungnahme geschrieben. Dieser Teil gehört eigentlich auch schon zur CAR-T-Zell-Therapie. Wenn ich nicht am Anfang die Entscheidung treffen wollen würde, dem Patienten eine CAR-T-Zelle zu geben, dann – – Das muss man berücksichtigen, sonst hätte man einen Bias. Die Frage ist: Was haben Sie gemacht, bevor Brexucabtagen in dieser Situation zugelassen war? Wenn ich es richtig verstanden habe, sind das genau die Therapien, die Sie jetzt zum Bridging einsetzen würden. Das wäre quasi die Vergleichstherapie zu diesem Zeitpunkt. Verstehe ich das richtig? Das würden Sie heute aber nicht mehr machen, weil für Sie die Brexucabtagengabe zu diesem Zeitpunkt alternativlos ist. So würde ich das zusammenfassen. Ist das richtig?

**Frau Dr. Gökbüget (DGHO/GMALL):** Das Wort „alternativlos“ mag ich nicht so sehr. Es ist die Datenlage. Für das, was wir vorher gemacht haben, sind die Ergebnisse so schlecht, dass man aus diesem Grund die Wahl trifft, die CAR-T-Zellen-Therapie zu machen, für die es Daten gibt. Für diese selektierte, sehr schlechte Patientenpopulation, von der wir hier sprechen, ist die ZUMA-3-Studie gemacht worden, und da sind die Ergebnisse positiver als das, was wir denken, was mit den bisherigen Therapien erreicht werden konnte. Das ist der Grund.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Das ist der Punkt, an dem wir gerade stehen. Wir denken, dass es positiver ist und wollen versuchen, solche Daten zu generieren. In Deutschland, entnehme ich dem gerade, gibt es die nicht, solche Patienten, denen man keine CAR-T-Zelle geben würde, sondern eher die Vergleichstherapie. Die Frage ist: Gibt es außerhalb von Deutschland solche Patienten, die man heranziehen könnte? Sie haben in Ihrer Stellungnahme geschrieben, der Versorgungsstandard wäre anders, wobei ich mich gefragt habe, worauf das zurückzuführen ist. Was genau ist da anders? Ist es so anders, dass ein Vergleich mit Patienten aus Deutschland nicht sinnvoll ist? Es muss noch nicht einmal so sein, dass es irgendwelche außerdeutschen Register gibt.

Theoretisch kann der Hersteller eine eigene Datenplattform aufsetzen, um eine AbD zu machen. Dann könnte er Patienten außerhalb von Deutschland rekrutieren, für die keine CAR-T-Zelle zur Verfügung steht, sondern die genau diese Therapie bekommen würden, die Sie gemacht hätten, bevor es die CAR-T-Zelle gab. Es wäre noch eine Frage, ob das möglich ist. Die Frage wäre: Wie unterschiedlich sind die Versorgungsstandards, und worauf beruht das?

**Frau Dr. Gökbüget (DGHO/GMALL):** Das beruht auf verschiedenen Faktoren. Es beruht im Grunde auf den verfügbaren Primärtherapien, auf den Einsatzmöglichkeiten der

Antikörpertherapien, die wir haben, auf der Verfügbarkeit der Stammzelltransplantation, die sich in den Ländern sehr unterscheidet, sowohl was die Kostenübernahme als auch die Verfügbarkeit der Spender betrifft. Das ist ein komplexes Setting. Deshalb würden uns meiner Meinung nach die ausländischen Daten für das deutsche Versorgungssetting nicht weiterhelfen. Die sind in dieser Form nicht vorhanden. Wenn Sie darauf anspielen, dass der pharmazeutische Unternehmer international in einer so komplexen seltenen Erkrankung eine Anwendungsbeobachtung machen sollte – das halte ich wirklich für völlig unrealistisch, das zu tun. Diese Patienten werden in ganz Europa in Hunderten von Zentren behandelt. Wie will man da diese Patienten systematisch erfassen? Das ist nicht machbar. Meiner Erinnerung nach gibt es eine ganze Menge solcher Anwendungsbeobachtungen, die auch von der EMA veranlasst wurden, die gescheitert sind, weil es einfach nicht funktioniert, diese Patienten, diese real entities herauszufinden. Selbst wenn es funktionieren würde, würden uns die Daten nicht überzeugen, weil sie vor einem ganz anderen Versorgungshintergrund erstellt würden.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Frau Hogger, ich sehe Sie. Ich habe noch eine letzte Frage: Wenn Sie anfangen, diesen administrativen Apparat für Brexucabtagen loszutreten, kann es passieren, dass Sie diese Therapie ursprünglich initiiert haben, die dann aus unterschiedlichsten Gründen nicht stattfindet? Wie hoch ist der Anteil? Wie oft passiert so etwas? Kann das jemand beantworten?

**Herr Dr. Welte (Gilead Sciences):** Wir versuchen es.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Super. Frau Flach, bitte.

**Frau Dr. Flach (Gilead Sciences):** Rein von den Patienten, die wir überschauen können: Wenn tatsächlich ein Patient angemeldet wird und im Vorfeld der administrative Prozess durchgeführt wurde, kommt es mit hoher Wahrscheinlichkeit zur Auslieferung und Infusion des Patienten. Ich kann aus unserer Sicht leider nicht sehen, wie viele Patienten vor diesem Enrollment in unser ... (akustisch unverständlich)-System herausfallen.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Okay, da, wo es ursprünglich geplant ist und dann doch nicht durchgeführt wird. Frau Gökbüget hat sich gemeldet, vielleicht kann sie etwas dazu sagen.

**Frau Dr. Gökbüget (DGHO/GMALL):** Ein Punkt in den klinischen Studien, den wir immer besonders intensiv betrachten, ist die Intent-to-treat-Analyse, wie viele Patienten in der Studie angemeldet und wie viele tatsächlich infundiert wurden. Da fallen einige Patienten heraus, nicht wegen Herstellungsproblemen, das ist vielleicht ein Punkt dabei, dass die CAR-T-Zellen nicht hergestellt werden können, sondern es sind auch Patienten, die in der Herstellungszeit versterben oder aufgrund der Bridgingtherapien zum Beispiel in einem so schlechten Zustand kommen, dass sie nicht mehr weiterbehandelt werden können. Deshalb gibt es immer die Intent-to-treat-Analyse und die Patientengruppe, die tatsächlich infundiert wurde. Man muss immer beide betrachten.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Wissen Sie, wie hoch dieser Anteil ist? Sie sagten, er sei nicht so sehr hoch, wenn es geplant ist, dass es auch wirklich passiert. – Ich sehe, Sie mögen sich nicht festlegen.

**Frau Dr. Gökbüget (DGHO/GMALL):** Das ist im Versorgungssetting einfacher zu händeln als im Rahmen der Studie, wo man sehr viele Vorgaben hat, auch was man zwischendurch an Laborwerten erheben muss usw. Das ist in der Studie sehr komplex gewesen. Ich glaube, im Versorgungssetting würde man wahrscheinlich sogar mehr Patienten zu dem Zeitpunkt bringen, die CAR-T-Zellen zu bekommen, aber das ist nur eine grobe Schätzung.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Okay, Danke. – Frau Hogger, Sie hatten davor eine Frage zu beantworten.

**Frau Hogger (Gilead Sciences):** Ich wollte zu der Idee, dass man Daten zu Vergleichsarmen in anderen europäischen Ländern erheben kann. Es besteht die Gefahr, dass die Daten verzerrt sind, wenn man nur zu einzelnen Therapieoptionen Daten in einem anderen Versorgungskontext erhebt, zum Beispiel nur zur Vergleichstherapie, aber nicht zu Brexu-Cel. Zum anderen löst es das Problem nicht, dass für die Studie nicht genügend Brexu-Cel-Patienten rekrutiert werden können.

**Herr Dr. Welte (Gilead Sciences):** Wir haben noch eine bessere Schätzung, Johanna.

**Frau Dr. Flach (Gilead Sciences):** Genau. Zu diesem Intention-to-treat versus wer die Therapie tatsächlich bekommt, haben wir Erfahrungswerte aus anderen Indikationen, Axi-Cel, DLBCL und Mantelzelllymphom TECARTUS. Ich denke, die Zahl liegt um die 20 Prozent, wo zwischen Intention-to-treat und infundiert, die Patienten, die die Therapie nicht erhalten. Die Gründe sind meist medizinische, keine Herstellungsgründe.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Wir sind jetzt schon etwas über der Zeit. Gibt es noch brennende Fragen seitens der Gremienmitglieder? Gibt es noch etwas, was Sie hierzu fragen wollen? – Herr Heyll, bitte.

**Herr Prof. Heyll (KC Onkologie/MD (GKV)):** Mir ist der Umfang der Dokumentation aufgefallen. Je weniger dokumentiert wird, umso wahrscheinlicher ist es, dass Sie die Daten bekommen. Ich habe zum Beispiel im IQWiG-Gutachten gesehen, dass Daten zur Lebensqualität erhoben werden sollen. Das halte ich für völlig undurchführbar, ebenso umfangreiche Daten zur Toxizität. Ich würde sagen, man sollte die Datenerhebung auf die Daten beschränken, die für das Deutsche Stammzellregister abgefragt werden. Dann brauchen die Zentren das nur einmal zu dokumentieren, und so wird es jetzt auch gemacht, dass es dann an die GMALL weitergegeben oder parallel erhoben wird. Es wird mit Sicherheit nichts dabei herauskommen.

Sie wissen selbst, bei gut organisierten Industriestudien, die wirklich viel Geld dafür geben, haben wir bei der Lebensqualität 80 – das wäre dann schon super –, 85 oder fast 90 Prozent. Hier wird die Rücklaufquote weit unter 50 sein. Auch dass die Erhebungszeitpunkte synchronisiert werden, was für Lebensqualität wichtig ist, das wird nicht funktionieren. Ich warne dringend davor, die Zentren zu überfordern und einen Datenfriedhof zu produzieren, bei dem nichts herauskommt. Ich habe selbst lange Erfahrung, und die Kollegin von der ADT wird das bestätigen: Wenn man zu viele Daten erhebt, bekommt man überhaupt keine vernünftigen Daten.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Vielen Dank für diesen konstruktiven Hinweis. Herr Vervölgyi direkt dazu, anschließend Frau Klinkhammer-Schalke und Frau Gökbüget.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich kann verstehen, dass man nicht versucht, nur um der Datenerhebung Willen möglichst alle Daten zu erheben. Da gebe ich Ihnen vollkommen recht, Herr Heyll. Trotzdem ist das Ziel der AbD und der anschließenden Nutzenbewertung, für möglichst viele Endpunktkategorien Daten zu haben. Wie man die Lebensqualität auch in der AbD erheben kann, hat der Hersteller von Brexucabtagen in seinem Protokoll zum Mantelzelllymphom vorgemacht, das aus dem Register herauszuhalten und an eine dritte Stelle zu geben und das außerhalb dessen in einheitlichen Erhebungsintervallen zu erheben. Das ist schon möglich. Was es am Ende bringt, muss man sich anschauen. Die Frage ist: Was mache ich in einer Situation, in der ich keinen Überlebensvorteil sehe? Worauf berufe ich mich dann, um noch einen Zusatznutzen zu zeigen? Das muss man sich überlegen.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Frau Klinkhammer-Schalke, bitte.

**Frau Prof. Klinkhammer-Schalke (Tumorzentrum Regensburg):** Ich wollte nur bestätigen, was Herr Heyll sagte und dringend dafür werben, dass, wenn man einen Datensatz aus der Klinik hat, wie zum Beispiel den Datensatz für die Stammzelltransplantation, sollte man den nehmen und an die verschiedenen Register verteilen. Das ist für die Ärzte nur einmal Arbeit.



Wenn sie fünfmal das Gleiche machen und mit anderen ausbringen, werden sie völlig wahnsinnig, und die Datenqualität wird miserabel. Das sollten wir nicht machen.

Ich möchte noch einmal dafür werben, dass Sie die Register für Ihre retrospektiven Analysen nutzen, die Sie zum Teil genannt haben, aber auch für die prospektive Begleitung. Ich sage es noch einmal: Die Länder, die das pilothaft mit Ihnen machen wollen, die im Aufbau schon weiter sind – – Ich fände es wunderbar, wenn Sie sagen würden, wir gehen das einmal ein und schauen, wie das miteinander möglich ist.

Der dritte Punkt ist die Lebensqualität. Wir sind dabei, in Studien zu versuchen, die Lebensqualität mit den Registerdaten zu verbinden, dass wir sie auch zu den Gesundheitsdaten außerhalb von Studien haben, nicht nur bei der Arzneimittelbewertung, sondern auch in allen anderen Therapieschemata. Das wird noch eine Weile dauern, ist aber auf dem Weg.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Danke. Frau Gökbuget dazu.

**Frau Dr. Gökbuget (DGHO/GMALL):** Vielen Dank, Herr Heyll, dass Sie das mit den Datenerhebungen erwähnt haben. Ich finde das auch. Die Argumentation, wir erheben das und schauen einmal, ob es was bringt, kann ich nicht nachvollziehen, weil das für die Zentren eine unglaubliche Arbeit darstellt. Es ist ein Zusatzaufwand, der in der Versorgung nicht abgebildet ist. Gerade die adverse events sind nicht dokumentierbar, wenn man sie nicht prospektiv ganz genau erfasst. Man muss auch den Zusammenhang, die Gradeinteilung bewerten, und das alles ist in der Standardversorgung nicht möglich.

Natürlich kann man sagen, es ist alles möglich, wenn man es bezahlt, aber es fehlt das entsprechende Personal dafür und der Wert dieser Parameter. Den möchte ich ganz stark hinterfragen. Den habe ich auch in unserem Statement genannt. Es geht hier nicht nur um eine chronische Erkrankung, bei der man sagt, die Lebensqualität ist der entscheidende Faktor, der für eine Substanz spricht. Jeder Patient wird eine schlechtere Lebensqualität, Krankenhausaufenthalt, auch adverse events in Kauf nehmen, wenn er überleben kann. Das ist der entscheidende Punkt. Die Therapie ist hart und belastend, und die nimmt man in Kauf, wenn man eine Überlebenschance hat.

Deshalb glaube ich nicht, dass die Lebensqualität da irgendeinen Einfluss haben kann, besonders weil die Erhebung total gebiast ist. Ein Patient, der flach im Bett liegt und beatmet wird, kann nun einmal keine Lebensqualität dokumentieren, um es einmal ganz hart zu sagen. Das ist ein Grundproblem bei einer solchen akuten Erkrankung. Deshalb nehme ich hier die Gelegenheit wahr, darauf hinzuweisen, dass das, glaube ich, ein Irrweg ist, dass man diese Parameter erheben möchte.

Aber noch etwas Positives: Vielen Dank, dass Sie uns hier überhaupt hören und die Register berücksichtigen. Das finde ich eine ganz tolle Vorgehensweise des G-BA, für die ich sehr dankbar bin.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Danke. Dennoch muss ich sagen, wir würden die Anwendungsbegleitende Datenerhebung fordern, um eine Nutzenbewertung zu machen, weil wir gerade ganz unterschiedliche Parameter besuchen. Die Lebensqualität nehmen wir auf alle Fälle mit, weil der Nutzen irgendwo im Verhältnis stehen muss. Unerwünschte Ereignisse sind uns dennoch sehr wichtig, weil wir auch die Schadensseite brauchen, um das zu bewerten. – Frau Müller, Sie dürfen die letzte Frage stellen.

**Frau Dr. Gökbuget (DGHO/GMALL):** Noch einmal ganz kurz, Frau Behring, da vielleicht fokussieren auf Langzeitfolgen. Das ist das Entscheidende. Was bleibt im Langzeitverlauf? Die akuten Nebenwirkungen sind vorbei. Wenn man überlebt, sind sie, ehrlich gesagt, nicht mehr relevant.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Gut. Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank. Ich habe eine Frage an Sie, Herr Professor Heyll, und an Sie, Frau Dr. Gökbüget, zu dem, was Sie eben an Kritik nannten. Es war ein relativ flammendes Plädoyer von Ihnen beiden, dass man nicht mit dem verständlichen Interesse an mehr und mehr Daten im Endeffekt eine Situation schafft, allein personalmäßig, vom Geld einmal ganz abgesehen, dass das nicht mehr seriös machbar ist. Das war sehr interessant, weil wir das am Anfang auch häufiger diskutiert haben. Das kam vor allem von Ihnen, Frau Gökbüget, die Indikation, hochaktue Erkrankung mit einem sehr schweren Verlauf. Die Frage ist, inwiefern in diesen Indikationen Lebensqualitätserhebung überhaupt sinnvoll ist, sozusagen zum Zeitpunkt der Therapie. Ich rede jetzt nicht von der Lebensqualität vier Jahre später. Die können auch nur die abliefern, die überlebt haben. Bezieht sich das nur auf die AbD – das betrifft auch Sie, Herr Professor Heyll –, oder ist das überhaupt bezogen auf Datenerhebung, auch im Rahmen von klinischen Studien, bei denen es bezahlt wird und eine Struktur gibt. Das hätte ich gern noch einmal gehört.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Herr Heyll, Sie wurden direkt angesprochen.

**Herr Prof. Heyll (KC Onkologie/MD (GKV)):** Ich sehe das genauso, wie Frau Gökbüget, wenn Sie als Patient eine kurative Chance haben. Ich habe vor 30, 40 Jahren mit der allogenen Stammzelltransplantation begonnen, und das ist für die Patienten wirklich sehr hart. Sie machen aber alles mit, wenn Sie ihnen sagen, sie haben eine kurative Chance. Das ist das Entscheidende.

Bei der allogenen Stammzelltransplantation ist das Problem für die Lebensqualität – das sagte ich schon – die schwere chronische GvHD. Die Patienten leiden wirklich, und das ist eine scheußliche Nebenwirkung. Das muss man so sagen. Wenn es mit der allogenen Stammzelltransplantation gut geht, haben sie eine weitgehend uneingeschränkte Lebensqualität. Klar, sie können auch einmal eine Polyneuropathie oder so etwas zurückbehalten, das ist aber nicht so schlimm. Ich denke, das ist das Wichtigste, und das wird in den Registern mit der chronischen GvHD immer erfasst.

Sonst sehe ich es so, wie Frau Gökbüget, dass man nur Nebenwirkungen erfassen muss, die langfristig persistieren. Ich sage einmal, wenn ein Patient zum Beispiel eine Organinsuffizienz entwickelt oder erblindet oder so etwas, das sind Dinge, die man in einer Registerstudie analysieren kann, aber dass man sonst jeden Laborwert kategorisiert und die Toxizität monitort, halte ich für etwas, was uns überhaupt nicht weiterhilft. Das wissen wir von den Zulassungsstudien, und das ist nicht wichtig. Wichtig ist, was bleibt, erstens, was chronisch ist an Nebenwirkungen und chronische Behinderungen macht, und wenn der Patient an der Toxizität verstirbt. Aber auch das wird in den Registern gemeldet. Das sind die wichtigen Dinge, und das reicht auch.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Wir sind jetzt schon sehr weit über der Zeit. Ich will die Zeit nicht weiter strapazieren, aber auch niemanden abschneiden. Ich glaube, es gab genug Gelegenheit, alle Fragen zu stellen. Ich danke allen. Frau Gökbüget, was Sie eben sagten, in die gleiche Richtung geht es auch. Ohne die Experten könnten wir hier, glaube ich, nicht weiter vorankommen. Sehr vielen Dank an alle, die ihre Zeit zur Verfügung stellen und uns Rede und Antwort stehen. Wir werden noch einmal diskutieren, wie wir mit dieser Forderung weitermachen. Wir haben die Schwierigkeiten gehört, sehen aber auch in unseren Anwendungsbegleitenden Datenerhebungen eine große Chance, Evidenzlücken zu schließen und Fragestellungen zu beantworten, nämlich in einer konzertierten Aktion, was das hier für alle Beteiligten ist.

Ich wünsche Ihnen einen schönen Nachmittag und wir hören uns hoffentlich in der einen oder anderen Anhörung wieder. Wiederschauen.

Schluss der Anhörung: 16:18 Uhr

## **2.4. Würdigung der Beteiligungen (schriftlich und mündlich)**

### **2.4.1 Einwände allgemein**

#### **GMALL**

„ [...] unter Berücksichtigung der Versorgungslage in Deutschland erscheint die Durchführung der hier geplanten AbD nicht realistisch, obwohl die technische Umsetzbarkeit im GMALL-Register gegeben ist.“

#### **Takeda**

„Zusammenfassend birgt die geplante AbD aufgrund des gewählten Beobachtungszeitraums, der notwendigen Anzahl eingeschlossener Patienten und die Datengrundlage des GMALL-Registers mit den benötigten Strukturänderungen etliche Unsicherheiten, die die Robustheit der erwarteten Ergebnisse beeinträchtigen können.

Für die Durchführung der geplanten AbD ist ein nicht unerheblicher Kostenaufwand für den pU anzunehmen. Dieser sollte in Relation zu den aufgeführten Unsicherheiten und der Möglichkeit, dass durch die AbD keine bessere Evidenz erhoben werden kann, berücksichtigt werden.“

#### **Bewertung des G-BA**

*Aus Sicht des G-BA ist im vorliegenden Fall, unter Berücksichtigung der im Beteiligungsverfahren vorgetragenen Gesichtspunkte zum Einsatz von Brexucabtagen Autoleucel im deutschen Versorgungskontext, der noch infrage kommenden Vergleichstherapien und der als realistisch anzunehmenden Szenarien für die erforderliche Fallzahl für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung, die Rekrutierung einer ausreichenden Patientenzahl für die anwendungsbegleitende Datenerhebung in einem angemessenen Studienzeitraum nicht realisierbar.*

*In der Gesamtschau wird im vorliegenden Fall die Generierung anwendungsbegleitender Daten, die die bestehende Evidenzgrundlage hinreichend und für den Zweck der Nutzenbewertung verbessern, als nicht umsetzbar erachtet.*

*Daher stellt der G-BA die Beratung zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen für den Wirkstoff Brexucabtagen-Autoleucel in der Behandlung von Erwachsenen ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierender oder refraktärer B-Zell-Vorläufer ALL ein.*

## 2.4.2 Einwände zur Fragestellung (PICO-Schema)

### Patientenpopulation

#### Gilead

„Gilead möchte darauf hinweisen, dass in der Realität eine Diskrepanz besteht, zwischen der Eignung der Patienten aufgrund des zugelassenen AWG einerseits und der Eignung der Patienten aus Sicht anderer Entscheidungsträger (z. B. GMALL-Studiengruppe/ Kompetenz-Centrum Onkologie [KCO]), die darüber entscheiden, welche Behandlung letztendlich für den Patienten angewendet wird. Die GMALL-Studiengruppe bietet Therapieempfehlungen für die Durchführung der Rezidivtherapie von ALL-Patienten, diese sind jedoch nicht öffentlich zugänglich. [...]

Im Detail ergeben sich aus den Hinweisen des KCO folgende Voraussetzungen für die Empfehlung zur Erstattung einer Therapie mit Brexu-Cel im AWG ALL durch die GKV [22]:

„Zusammenfassend würden wir die Leistungen der GKV für einen Heilversuch bei Rezidiv nach allogener SCT unter den folgenden Voraussetzungen empfehlen: [...]

1. Der Blastenanteil im zellreichen Knochenmark beträgt, ggf. nach erfolgreicher Bridgingtherapie nicht mehr als ca. 75% und es liegt kein Blinatumomabversagen in der Anamnese vor (d. h. Verfehlen einer hämatologische CR/CRi nach Blinatumomab) oder durch Bridgingtherapie kann eine hämatologische CR/CRi im Knochenmark erreicht werden (unabhängig vom Ansprechen auf vorherige Blinatumomabtherapie). Bei einem Blastenanteil > 75%, häufig verbunden mit hohen LDH-Werten und einer Leukozytose sollte die Bestellung der CAR-T-Zellen zumindest so lange abgewartet werden, bis ein Ansprechen auf die Bridgingtherapie erkennbar ist, da die Erfolgsaussichten einer CAR-T-Zell-Therapie bei einer maximalen Tumormasse sehr limitiert sind [...]. Bei Versagen einer vorherigen Blinatumomabtherapie sollte das Erreichen einer CR/CRi abgewartet werden, da andernfalls keine Langzeitremission nach CAR-T-Zell-Gabe zu erwarten ist
2. Die CD19-Expression auf den Blasten wird durch FACS-Analyse aktuell bestätigt.

[...]

Bei refraktärer Erkrankung mit hoher Tumorlast ist besonders bei Patientinnen und Patienten dieser Altersgruppe die Prognose für eine CAR-T-Zell-Therapie ungünstig (siehe 3.1.1). Vor positiver sozialmedizinischer Empfehlung an die GKV für die Leistung für eine CAR-T-Zell-Therapie bei erwachsenen Patienten/innen ohne vorherige Behandlung mit allogener SCT sollte durch die behandelnde Klinik ein schriftliches Konsil der GMALL-Studienleitung in Zusammenarbeit mit der GMALL-Leitgruppe für Stammzelltransplantation vorgelegt werden, in dem die verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten dargestellt und bewertet werden und detailliert begründet wird, weshalb auf eine Behandlung mit allogener SCT verzichtet werden soll (Mail-Adresse: gmall@em.uni-frankfurt.de). Es besteht eine entsprechende Absprache zwischen KC Onkologie und GMALL-Studienleitung (Dr. Nicola Gökbüget).

Zusammenfassend würden wir eine „uneingeschränkt positive“ sozialmedizinische Empfehlung für Brexucabtagen autoleucel nur unter folgenden Bedingungen ohne Vorbehandlung mit allogener SCT für begründet halten:

- Es ist nicht gelungen unter Chemotherapie und Inotuzumab-Ozogamicin eine CR zu erreichen, so dass eine allogene SCT nicht angezeigt ist und der Blastenanteil liegt nicht über ca. 75%.

- Ein Blinatumomabversagen schließt eine „uneingeschränkt positive“ sozialmedizinische Empfehlung bei fehlender CR/CRi aus.
- Es besteht eine Indikation für allogene SCT nach Erreichen einer CR in der 2. oder höheren Therapielinie, aber ein geeigneter Spender für eine allogene SCT, einschließlich haploidentischem Familienspender ist trotz umfangreicher und rechtzeitiger Suche nicht verfügbar.
- Die Patientin oder der Patient erfüllt die wichtigsten Ein- und Ausschlusskriterien der ZUMA-3- Studie, die im Hinblick auf die Eignung der Patienten weitgehend denen der anderen CAR-T-Zell- Studien entsprechen [...].
- Nachweis der CD19-Expression auf den Blasten.

Zudem wird empfohlen, Patientinnen und Patienten, die die Einschlusskriterien für die ZUMA-3-Studie nicht erfüllen, in laufende klinische Studien einzuschließen.

Im Umkehrschluss kommen somit beispielsweise Patienten ohne gesicherte CD19-Expression oder mit einem zu hohen Blastenanteil nicht für eine Behandlung mit Brexu-Cel in Frage, da für diese Patienten keine Erstattung durch die GKV empfohlen wird. Im Rahmen der AbD könnten diese Patienten somit nur die Therapien des Vergleichsarms erhalten, nicht aber Brexu-Cel. Ein Einschluss dieser Patienten in die AbD würde dazu führen, dass die Positivität im Sinne einer Eignung sowohl von Brexu-Cel als auch der Therapieoptionen im Vergleichsarm nicht für alle eingeschlossenen Patienten erfüllt wäre. Daher sollte die Patientenpopulation wie folgt spezifiziert werden:

„Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer ALL unter Berücksichtigung der Hinweise des KCO der Medizinischen Dienste zur Leistungszusage der GKV für geplante stationäre Behandlungen mit CAR-T-Zellen.“ [...]

In der Folge kommt nur ein kleiner Teil der Patienten in der Zielpopulation gemäß zugelassenem AWG tatsächlich für eine Aufnahme in die AbD in Betracht, was sich wiederum auf die benötigte Rekrutierungszeit auswirkt. Eine Abschätzung der tatsächlichen Patientenzahlen kann unter Berücksichtigung der bisher innerhalb von sechs Monaten erfolgten 14 Bestellungen von Brexu-Cel erfolgen (siehe Abschnitt 3.1 Patientenzahlen). [...]“

### Bewertung des G-BA

*Unabhängig von dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Brexucabtagen Autoleucel wird das Arzneimittel im deutschen Versorgungskontext nur bei einer stark eingegrenzten Patientenpopulation mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer ALL eingesetzt. Entsprechend der Hinweise des Kompetenz-Centrum (KC) Onkologie zur Begutachtung von Anträgen auf Leistungszusage der GKV für geplante stationäre Behandlungen mit CAR-T-Zellen<sup>1</sup> als auch den ~~vorgetragenen~~ Therapieempfehlungen der „German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia“ (GMALL) ist ersichtlich, dass die Anwendung von CAR-T-Zellen erst ab der zweiten Salvage-Therapielinie empfohlen wird. Im vorliegenden Beteiligungsverfahren wurde vorgetragen, dass dies unter anderem die Behandlungssituationen des Rezidivs nach allogener Stammzelltransplantation und der Rezidive nach Versagen von Antikörpertherapien als auch Individualentscheidungen im Einzelfall umfasst. Gemäß den Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers im*

---

1 Kompetenz-Centrum Onkologie der Medizinischen Dienste: Hinweise des KC Onkologie zur Begutachtung von Anträgen auf Leistungszusage der GKV für geplante stationäre Behandlungen mit CAR-T-Zellen; Stand 10.10.2022

*Fachaustausch ist von einer Patientenzahl zwischen etwa 24 - 35 Patientinnen und Patienten pro Jahr [Hinweis GS: siehe Seite 5 und 7 Wortprotokoll Fachaustausch (35/Jahr bzw. 2/Monat)], welche mit Brexucabtagen Autoleucel in Deutschland behandelt werden, auszugehen. Insgesamt ergibt sich daher unter Berücksichtigung der klinischen Versorgungspraxis eine stark eingeschränkte Rekrutierbarkeit für den Brexucabtagen Autoleucel-Arm einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung.*

## **Komparator**

### **Gilead**

„[...] Im Zusammenhang mit dem Urteil des Bundessozialgerichts vom 22.02.2023, Az.: D 3 KR 14/21 R und der darauf begründeten Änderung der zVT im Verfahren zur Nutzenbewertung von Lisocabtagen maraleucel stellt sich die Frage, ob auch in der vorliegenden AbD die nicht im AWG zugelassenen Wirkstoffe explizit ausgeschlossen werden müssen. [...]

Der Großteil der aufgeführten Wirkstoffe für eine Polychemotherapie wird in der Versorgung von ALL-Patienten im vorliegenden AWG kaum oder gar nicht eingesetzt. Während zwar in der Erstlinientherapie der ALL weiterhin hauptsächlich Polychemotherapie-Regime zur Induktion einer Remission eingesetzt werden, spielen diese in der Rezidivtherapie kaum noch eine Rolle; stattdessen werden überwiegend zielgerichtete Therapien eingesetzt. Lediglich bei Patienten mit einem Spätrezidiv (>18 Monate Remissionsdauer nach Definition der DGHO) kann gemäß Leitlinienempfehlungen eine Re-Induktion mit einem Standard-Induktionsschema verwendet werden. Dagegen zeigen vor allem bei Frührezidiven die Standardchemotherapien signifikant schlechtere Ergebnisse als beispielsweise Immuntherapien und werden daher kaum noch eingesetzt. Internationale Studien zeigten eine gute Wirksamkeit von Immuntherapien wie Blinatumomab (gegen CD19 gerichteter Antikörper) oder Inotuzumab Ozogamicin (anti-CD22 Antikörper- Wirkstoff-Konjugat, im Folgenden InO). Basierend auf diesen Studienergebnissen hat der G-BA in den Nutzenbewertungsverfahren für Blinatumomab und InO jeweils einen nicht quantifizierbaren bzw. geringen Zusatznutzen im Vergleich zu einer Chemotherapie festgestellt. [...]

### **GMALL**

„[...] Die Datenerfassung sollte sich demnach nicht auf Einzelsubstanzen, sondern definierte Chemotherapieschemata beziehen, die sich gut gruppieren lassen. Es empfiehlt sich, dass dabei auf Schemata zurückgegriffen wird, die in der GMALL-Studiengruppe als rationale Rezidivtherapien empfohlen werden. [...]

PEG-Filgrastim/Filgrastim ist kein Wirkstoff der antileukämischen Therapie, sondern Wachstumsfaktor und Teil der Supportivtherapie; die Substanz sollte daher gestrichen werden. [...]

Es fehlen einige Substanzen, die gerade in späteren Therapielinien im Einzelfall off-label eingesetzt werden. Dazu gehören potenziell Bortezomib, CD38-Antikörper, Tafasitamab, Polatuzumab oder Gemtuzumab Ozogamicin sowie Donor-Lymphozyten-Infusionen. Je später in der Therapielinie sich ein Patient befindet, desto ausgeprägter ist der experimentelle Charakter der eingesetzten Therapien. [...]

Es ist fraglich, warum Clofarabin und Cytarabin als Einzelsubstanzen als adäquat erachtet werden. [...]

Es muss in der Definition der Vergleichstherapie unbedingt nach Therapielinien differenziert werden, weil sowohl die Zahl der Therapielinien als auch die Abfolge für das Outcome relevant sein kann. Grundsätzlich sollte im Rahmen einer AbD der Therapiealgorithmus der GMALL unterstützend zur Anwendung kommen. [...]

Es wird erwähnt, dass die Stammzelltransplantation (SZT) Teil der Vergleichstherapie ist. Diese muss jedoch auch im Kontext der CAR-T-Zelltherapie berücksichtigt werden. Es ist korrekt, dass der Stellenwert der SZT nach CAR-T-Zell-Therapie nicht klar ist. Genauso wenig ist jedoch klar, ob ein relevanter Anteil von Patienten nach CAR-T-Zellen ohne eine nachfolgende SZT ein Langzeitüberleben erreicht. Gerade bei Erwachsenen geht aus vielen Studien hervor, dass die nachfolgende SZT für ein Langzeitüberleben relevant ist. Weiterhin werden unter Experten verschiedene Faktoren diskutiert, die eine mögliche Indikationsstellung für die SZT nach CAR-T-Zell-Therapie unterstützen. Eine Sondersituation sind Rezidive nach SZT, wobei es auf den Zeitpunkt des Rezidivs nach SZT ankommt. Je später das Rezidiv auftritt, desto eher wird man bereit sein, eine Zweittransplantation zu erwägen. Ein weiterer essenzieller Faktor für die Indikation und Durchführbarkeit einer SZT sowohl nach CAR-T-Zellen als auch in der Vergleichstherapie ist das Alter der Patienten. [...]"

### **Amgen**

„ [...] Die AbD ist keine klinische Studie und spiegelt die Versorgungsrealität wider. Demnach kann über das GMALL Register die Therapie nicht eingeschränkt werden. Die Einschränkung der Behandlungsoptionen ist aus dem Konzept zu streichen

Die Auflistung der für die Polychemotherapie zugelassenen Wirkstoffe sollte keine Wirkstoffe der Supportivtherapie umfassen. Koloniestimulierende Faktoren sollten daher aus der Liste gestrichen werden. [...]"

### **Pfizer**

„ [...] Es ist unklar, ob für die Bestimmung der zVT eine Fachgesellschaft um eine Einschätzung gebeten wurde oder eine Evidenzsynopse auf Basis internationaler und nationaler Leitlinien für die Therapieentscheidung hierzu existiert. Im Kontrast zur AbD bei Onasemnogen-Aparovovec mit nur einem Produkt Nusinersen als zVT, scheint diese zVT mit „patientenindividuelle Therapie“ je nach Risikoprofil und Patientencharakteristika mit einer Vielzahl von Produkten komplexer. Daher wird angeregt Fachgesellschaften auch bei der zVT-Bestimmung zur AbD offiziell früher zu beteiligen. Die Leitlinien, auf deren Basis die zVT bestimmt wurde, sollten zitiert werden. [...] “

### **Bewertung des G-BA**

*Für die im deutschen Versorgungskontext relevante Patientenpopulation für den Einsatz von Brexucabtagen Autoleucl steht nur noch eine limitierte Auswahl an Vergleichstherapien zur Verfügung. Antikörpertherapien (Blinatumomab oder Inotuzumab Ozogamicin) und eine allogene Stammzelltransplantation werden entsprechend den Therapieempfehlungen der GMALL in der Regel bereits im Rahmen der ersten Salvage-Therapie eingesetzt. In späteren Salvage-Therapielinien werden Blinatumomab oder Inotuzumab Ozogamicin nach Aussagen der klinischen Sachverständigen, wenn diese Behandlungsoptionen noch zur Verfügung stehen, vornehmlich als Überbrückungstherapie vor der Anwendung von Brexucabtagen Autoleucl verwendet. Es ist daher unklar, ob ein relevanter Anteil von Patientinnen und*

*Patienten, für welche eine alleinige Therapie mit Blinatumomab oder Inotuzumab Ozogamicin durchgeführt wird, für den Komparatorarm rekrutiert werden können. Als weitere mögliche Komparatoren für eine anwendungsbegleitenden Datenerhebung kommen lediglich konventionelle Chemotherapien oder nicht zugelassene Behandlungen in Betracht. Dies schränkt zusätzlich auch die Rekrutierungsmöglichkeiten für einen möglichen Komparatorarm der anwendungsbegleitenden Datenerhebung relevant ein.*

## **Endpunkte**

### **Gilead**

„ [...] Das vom IQWiG vorgelegte PICO-Schema zur AbD in der Indikation ALL enthält keine Angaben, welche spezifischen Symptome im Zusammenhang mit dieser Erkrankung für die Bewertung des Zusatznutzens von Relevanz sind. Gilead bittet daher um eine genauere Definition der relevanten Symptome sowie der anerkannten Fragebögen, um eine angemessene Bewertung der Wirksamkeit der Therapie zu ermöglichen.

Gilead verweist darauf, dass die Einführung zusätzlicher Instrumente zur Datenerhebung mit festen Erhebungszeitpunkten im Rahmen einer prospektiven vergleichenden Datenerhebung, wie sie im IQWiG-Konzept beschrieben wird, dazu führen kann, dass sich der Rechtscharakter von einer nicht interventionellen Datenerhebung zu einer klinischen Prüfung im Sinne des § 4 Abs. 23 Satz 1 Arzneimittelgesetz (AMG) ändert. Dies kann zu erheblichen Herausforderungen führen, insbesondere wenn Patienten bundesweit in die Erhebung eingeschlossen werden sollen, da dies in den Zuständigkeitsbereich verschiedener Landesoberbehörden und Ethikkommissionen fällt, deren Rückmeldungen konsolidiert werden müssen.

Praktische Schwierigkeiten ergeben sich aufgrund der fehlenden regelmäßigen Visiten, die zu variablen Erhebungszeitpunkten und damit zu Verzerrungen bei Time-to-Event-Analysen führen können. Außerdem bleibt die Definition eines Baseline-Zeitpunkts unklar, da Diskrepanzen zwischen Therapieentscheidung und Beginn der Therapien sowohl im Interventionsarm als auch im Vergleichsarm auftreten können (siehe dazu Abschnitte 2.2 und 4.2).

Angesichts der Tatsache, dass selbst in randomisierten kontrollierten Phase-III-Studien die Rücklaufquoten nicht erreicht wurden, sieht Gilead es als höchst unwahrscheinlich an, im Rahmen einer Registerstudie wie der AbD ohne regelmäßige Visiten die vom IQWiG geforderten Kriterien zu erfüllen. Selbst mit einer Erhebung der Fragebögen unabhängig von den Visiten, wie derzeit in der AbD zu Brexu-Cel in der Indikation MCL, besteht große Unsicherheit, die strengen Kriterien des IQWiG zu erfüllen. Gilead betrachtet daher zum momentanen Zeitpunkt den hohen zusätzlichen Aufwand für die Erhebung dieser Endpunkte im Rahmen einer AbD ohne regelmäßige Visiten als ungerechtfertigt. [...]

Da UE gemäß den Anforderungen des G-BA voraussichtlich als Zeit bis zum Auftreten des ersten UE ausgewertet werden, kann die engmaschigere Überwachung in den ersten Wochen nach der Infusion mit Brexu-Cel zu einer systematischen Verzerrung zuungunsten von Brexu-Cel führen, die bei der Interpretation der Daten entsprechend berücksichtigt werden muss. Die langfristige Betrachtung fließt nur bedingt in die Auswertung bis zum ersten UE ein. [...]

Analog zur AbD in der Indikation MCL schlägt Gilead vor, schwerwiegende UEs als „jegliche UEs die zur Hospitalisierung führen, eine bestehende Hospitalisierung verlängern oder die zum Tod führen“ zu operationalisieren.“



## **GMALL**

### **„ [...] UE-Dokumentation**

Die UEs sind stark mit der Therapielinie und dem Ansprechen korreliert und müssten daher immer im Kontext eines bestimmten Therapieschemas analysiert werden. Patienten, die kein Ansprechen zeigen erhalten mehrere Therapielinien und haben daher ein hohes Risiko mehr UEs zu entwickeln. Alle ALL-Therapien induzieren UE, die allerdings zu großen Teilen passager sind. Im Vergleich zu den patientenrelevanten Endpunkten wie Therapieansprechen und Überleben und im Kontext einer potenziell kurativen Therapie spielen UE im Kontext einer AbD eine untergeordnete Rolle. Letztlich würde die UE-Rate nur bei Therapieansätzen mit gleicher Wirksamkeit ggf. ein Entscheidungskriterium darstellen. Dem steht ein erheblicher Aufwand in der Dokumentation gegenüber, beginnend mit der Erfassung aller UEs in der Akte mit Gradeinteilung und Zusammenhangsbewertung sowie ggf. Beginn und Enddatum. Dies ist in der klinischen Routine weder üblich noch einfach umsetzbar. Wenn überhaupt UEs erfasst werden sollen, müsste eine Beschränkung erfolgen (Beschränkung auf Schweregrade hilft nicht weiter, weil dann trotzdem alle AEs mit einer Gradeinteilung versehen werden müssten). Diese Beschränkung könnte sich z.B. auf dauerhafte Schäden, sehr schwere, vordefinierte Ereignisse (AE of special interest) beziehen. Patientenrelevant ist vor allem auch die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus (Surrogat für aus UE und Ansprechen) sowie ggf. die Dauer notwendiger Intensivaufenthalte. [...]

Die Art der Erfassung von Nebenwirkung mit Differenzierung in drei Gruppen (schwerwiegend, schwer, spezifisch) ist unklar. Auch ist unklar, was mit dem Begriff ‚Gesamtrate‘ gemeint ist. Hier fehlt sowohl die Bezugsgröße als auch der Zeitraum (wie oben erläutert).

### **Morbidität/Symptomatik**

Bei den Outcomeparametern ist der Begriff Morbidität und Symptomatik in Abgrenzung von UE nicht klar. Hier scheinen Symptomskalen aus der Lebensqualitätserfassung und somit Patientenperspektive gemeint.

Die inhaltliche oder technische Integration solcher Parameter in das GMALL-Register stellt kein Problem dar; die Sinnhaftigkeit und Verwertbarkeit solcher Daten sind aber kritisch zu sehen.

### **Lebensqualität**

Daher ist die Lebensqualität wahrscheinlich ein sinnvoller Parameter für die Therapiebewertung bei chronischen Erkrankungen und/oder palliativer Ansätzen sowie ggf. bei der vergleichenden Bewertung eher wenig komplexer Therapien, die ein identisches Outcome der Wirkung auf die Erkrankung haben. In der Behandlung akuter Leukämien mit kurativem Ansatz stellt die Lebensqualität im Verlauf der Therapie ein randständiges Kriterium dar. Das entscheidende Kriterium ist das Überleben. Bei Langzeit-Überlebenden können ggf. die Langzeit-Lebensqualität und medizinische Spätfolgen erfasst werden, da diese eine echte Relevanz für die Patienten haben. Das entspricht dem aktuellen Vorgehen der GMALL in dieser Fragestellung. [...]"

## **Pfizer**

„ [...] Die Ausführungen zu Outcomes der Kategorien Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen sind zu allgemein und damit unverbindlich gehalten. Das steht im Kontrast zum IQWiG Konzept zur AbD bei Onasemnogene Apeparvovec, wo genauere Angaben zu

einzelnen Endpunkten gemacht wurden. Da es in diesem Fall nicht mehr möglich ist, diese Angaben dem IQWiG Konzept nachträglich hinzuzufügen, sollte im weiteren Prozess darauf geachtet werden, dass dem pU aus Fachaustausch, in der G-BA-Beratung zum Studienprotokoll, und dann auch in Rückmeldung auf sein Studienprotokoll konkrete und verbindliche Vorgaben gegeben werden, was wie zu erheben sei. [...]

Das Gesamtüberleben wird als wichtigster Endpunkt erwähnt und sogar für die Festlegung der Stichprobengröße und der Dauer der Beobachtung von 24 Monaten angeführt; dieser und andere objektiv-erhebbare Endpunkte wären jedoch auch über alle Arten von versorgungsnahen Datenerhebungen (auch aus verschiedenen Datenquellen in laufenden interventionellen und nicht-interventionellen Studien) valide und robust abbildbar und dann in einem indirekten Vergleich beurteilbar, ohne dass man eine aufwändige prospektive AbD durchführen müsste. [...]

Nicht alle Endpunkte aus interventionellen klinischen Studien können nicht-interventionell in Deutschland erhoben werden. Dies muss für die rezidierte oder refraktäre ALL mit Klinikern detailliert diskutiert werden. [...]"

#### Bewertung des G-BA

*Aus Sicht des G-BA ist im vorliegenden Fall, unter Berücksichtigung der im Beteiligungsverfahren vorgetragenen Gesichtspunkte zum Einsatz von Brexucabtagen Autoleucel im deutschen Versorgungskontext, der noch infrage kommenden Vergleichstherapien und der als realistisch anzunehmenden Szenarien für die erforderliche Fallzahl für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung, die Rekrutierung einer ausreichenden Patientenzahl für die anwendungsbegleitende Datenerhebung in einem angemessenen Studienzeitraum nicht realisierbar.*

*In der Gesamtschau wird im vorliegenden Fall die Generierung anwendungsbegleitender Daten, die die bestehende Evidenzgrundlage hinreichend und für den Zweck der Nutzenbewertung verbessern, als nicht umsetzbar erachtet.*

*Daher stellt der G-BA die Beratung zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen für den Wirkstoff Brexucabtagen-Autoleucel in der Behandlung von Erwachsenen ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer ALL ein.*

### **2.4.3 Einwände zur Art und Methodik der Datenerhebung**

#### Gilead

„[...] Diese komplexen Therapiesequenzen haben Einfluss auf das Studiendesign der AbD: Ein fixer Zeitpunkt für eine Therapieentscheidung für die Intervention oder einen Komparator kann nicht für jeden Patienten festgelegt werden, da sich die tatsächlich verabreichte Therapie im Verlauf der Behandlung noch ändern kann. Bei diesen Änderungen handelt es sich in der Regel nicht um individuelle Entscheidungen von Patienten gemeinsam mit den behandelnden Ärzten. Sie ergeben sich vielmehr aus den Vorgaben der Zulassung oder aus anderen praktisch bindenden Einschränkungen, beispielsweise aufgrund der Hinweise des KCO oder einer Ablehnung eines Antrags auf Kostenübernahme. Somit kann in dieser komplexen Behandlungssituation keine Intention-to-Treat (ITT)-Population in Anlehnung an das Vorgehen bei randomisierten kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trial, RCT) festgelegt werden. Vielmehr können Patienten erst dann dem Interventions- oder

Vergleichsarm zugeordnet werden, wenn ihnen die entsprechende Therapie verabreicht wird (siehe dazu auch Abschnitte 2.3 und 4.2). [...]

In seinem Konzept zur Abd schlägt das IQWiG zur Erhöhung der Stichprobengröße vor, die Einbeziehung europäischer Register zu prüfen. Aus Sicht von Gilead bleibt vollkommen unklar in wessen Verantwortung diese Prüfung liegen soll und in welchem Rahmen sie erfolgen könnte.

Das IQWiG führte eine systematische Recherche nach Indikationsregistern im Indikationsgebiet akute lymphoblastische Leukämie bei Erwachsenen durch. Ist davon auszugehen, dass das IQWiG zur Identifikation weiterer europäischer Register eine weitere systematische Recherche ohne das Einschlusskriterium E3 (Indikationsregister enthält mindestens ein Zentrum in Deutschland) durchführt?

Ist davon auszugehen, dass das IQWiG eine Beurteilung der Eignung eines potenziellen europäischen Registers als Datenquelle für eine Abd zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V durchführt, wie es auch für das GMALL-Register der Fall war?

Wird das IQWiG Kriterien festlegen, die aus seiner Sicht erfüllt sein müssen um festzustellen, dass die Versorgungssituation in dem Land, in dem die Daten erhoben werden, der Versorgung in Deutschland ausreichend ähnlich ist?

Gilead bittet um genauere Angaben seitens des IQWiG und des G-BA, wie der Prozess zur Identifikation und Eignungsprüfung von weiteren europäischen Registern gestaltet ist. Insbesondere sollte geklärt werden, wer für die Durchführung und Umsetzung verantwortlich ist und in welchem zeitlichen Rahmen dies stattfinden sollte. [...]

Eine Bewertung der Vergeblichkeit auf Basis der Effektgröße eines einzelnen Endpunkts kann daher nicht als angemessener Ansatz im Rahmen der deutschen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V angesehen werden, die die Bewertung patientenrelevanter Endpunkte unabhängig von ihrem präspezifizierten Stellenwert fordert. Gilead sieht vor, dass die Durchführbarkeit der Studie anhand der Erreichung der Rekrutierungsziele beurteilt werden sollte, anstatt an einzelnen Endpunkten.

## **GMALL**

„[...] Das Gutachten enthält den Vorschlag, dass internationale Register berücksichtigt werden sollen. Es besteht eine Kollaboration der europäischen Studiengruppen für die ALL des Erwachsenen (EWALL) in deren Rahmen schon mehrere retrospektive Metaanalysen durchgeführt wurden. Die vom GBA bzw. IQWiG definierten Vorgaben bzgl. der prospektiven Datenerhebung sind allerdings an keiner Stelle erfüllt. Außerdem unterscheidet sich der Versorgungsstandard in den verschiedenen Ländern. Das gilt sowohl für den Zugriff auf CAR-T-Zellen als auch auf die Vergleichssubstanzen. Es erscheint daher unrealistisch, dass internationale Datenbanken einen Beitrag zu einer prospektiven Registerstudie leisten können. Sie sind jedoch geeignet für retrospektive Vergleiche. [...]

Aus diesen Rahmenbedingungen ergibt sich, dass es in der Regel keine freie und unmittelbare Auswahlmöglichkeit zwischen CAR-T-Zellen und Vergleichstherapien gibt, da in der Mehrzahl vor allem der frühen Therapieentscheidungen CAR-T-Zellen nicht bzw. nicht unmittelbar einsetzbar sind. In definierten, späteren Therapielinien besteht der Zugriff auf CAR-T-Zellen. Aufgrund der dann bereits durchgeführten Vortherapien ist die Zahl der noch verfügbaren und erfolversprechenden Vergleichstherapien allerdings stark eingeschränkt. CAR-T-Zellen können auch dann nicht unmittelbar eingesetzt werden, sondern es erscheint sinnvoller die

noch verfügbaren ‚Vergleichstherapien‘ ggf. für das Bridging einzusetzen. Auch in späterer Salvage besteht somit nur eine eingeschränkte Wahlmöglichkeit. [...]

Im Gutachten wird weiterhin gefordert, dass die Wahlmöglichkeit operationalisiert werden sollte. Grundsätzlich folgen Therapieentscheidungen im Rezidiv einem rationalen Algorithmus. Von Seiten der GMALL wird hierzu eine Empfehlung zur Verfügung gestellt. Diese fokussiert sich auf die erste Salvage, während in späteren Salvagelinien die erfolgreiche oder nicht erfolgreiche Vortherapie als wesentlicher Faktor Eingang findet. Weiterhin spielen Alter und Allgemeinzustand, Vortransplantation, Subtyp, verfügbare Targetstrukturen, Möglichkeit einer Transplantation, Befallsmuster, verfügbare Substanzen und vieles mehr eine Rolle. Ein starres Entscheidungsschema ist in der klinischen Realität nicht gegeben. Im Wesentlichen gibt es Situationen, in denen CAR-T-Zellen aufgrund der Rahmenbedingungen nicht einsetzbar sind und Situationen, in denen es kaum eine Alternative gibt. [...]

Die vom GBA formulierte Fragestellung bezieht sich auf die Altersgruppe der rezidierten/refraktären ALL ab einem Alter von 26 Jahren. Dies basiert wiederum auf dem Zulassungstext der EMA. Es soll an dieser Stelle erneut festgehalten werden, dass es keinerlei medizinisch-wissenschaftliche Rationale für diese willkürlich gesetzte Altersgrenze gibt, die nur daraus resultiert, dass ein anderes CAR-T-Zell-Produkt eine Zulassung bis zum Alter von 25 Jahren erhalten hat. Jegliche weitere Untersuchung von CAR-T-Zellen bei Erwachsenen (Definition:  $\geq 18$  Jahre) sollte unabhängig von artifiziellen Altersgrenzen erfolgen. [...]

Es können jedoch bestimmte Kriterien zum Zeitpunkt eines Rezidivs erneut erhoben werden, um dann über den Einschluss in die Auswertungskohorte der AbD zu entscheiden. Die medizinischen Kriterien für eine Eignung zur Behandlung mit Bexucabtagen können sich keinesfalls im Detail an der klinischen Studie orientieren. Dies entspricht nicht der Anwendung von CAR-T-Zellen im Standard of Care. Eine grob orientierende Erfassung einiger Kernparameter wäre möglich. [...]

Die Durchführung einer ‚vor Ort‘ Source Data Verification ist bei einem so komplexen und auf viele Zentren verteilten Datensatz in der Routineversorgung nicht sinnvoll umsetzbar. Die harten Endpunkte z.B. zum Überleben können durch eine zentrale Source Data Verification z.B. durch Einholen von Befunden überprüft werden.

Ein Vor-Ort-Monitoring ist unserem Kenntnisstand nach in keinem Register üblich und wird selbst bei klinischen Studien risikoadaptiert durchgeführt. Bei der Verteilung weniger Patienten auf so viele Zentren macht eine Quote von 5% auch keinen Sinn. Diese würde sich dann auf ausgewählte Kliniken beschränken. Das Konzept bleibt insgesamt unklar. Soll hier die grundsätzliche Datenqualität des Registers erhoben werden oder soll die Qualität der Daten der AbD überprüft werden? [...]

Tumorboardbeschlüsse für Standardrezidivtherapien sind nicht durchgehend in der Standardversorgung etabliert. Aufgrund der Notsituation bei der Diagnose eines Rezidivs erfolgt selbst in Zentren mit regelmäßigen Tumorboardentscheidungen diese z.T. im Nachgang zu dem Therapiebeginn. Durch Bereitstellung einer detaillierten Handreichung für die Therapieauswahl, könnten Tumorboardbeschlüsse standardisiert werden. Reale Tumorboards könnten zentrumsübergreifend virtuell oder in den Strukturen der Zentren stattfinden. [...]

## **ADT**

„ [...] Dem Argument, dass es aufgrund der länderspezifischen Vorgaben keine einheitlichen Melde- bzw. Erhebungszeitpunkte gäbe und damit die Zusammenführung der Daten aus den jeweiligen Landesregistern erschwert sei, stimmen wir jedoch nicht zu. Melde- und Erhebungszeitpunkte sind wie folgt festgelegt und einheitlich in allen klinischen Krebsregistern gemäß KFRG:

1. Diagnose einer Krebserkrankung gemäß § 65c Abs. 1 Satz 2 Nr. 1 SGB V,
2. Histopathologische, zytologische, molekularpathologische oder autoptische Sicherung der Diagnose,
3. Beginn und Abschluss einer therapeutischen Maßnahme,
4. Therapierelevante Änderung im Erkrankungsverlauf (Statusänderung), ins-besondere das Wiederauftreten der zu behandelnden Krebserkrankung,
5. Tod der Betroffenen oder des Betroffenen.

Einzig die Nachsorgeuntersuchungen ohne Änderung der Therapie (Statusmeldungen gemäß den Nachsorgezeiträumen nach den Leitlinien in der Onkologie) stellen in einigen Krebsregistern einen zusätzlichen Meldeanlass dar. Allen Krebsregistern wurde 2022 die Erfüllung der Förderkriterien durch die Gesetzlichen Krankenkassen positiv beschieden, in denen unter anderem die Vollzähligkeit und Vollständigkeit nachzuweisen sind. Der gesetzlich definierte Abgleich mit Daten aus dem Einwohnermeldeamt und den Todesbescheinigungen sowie der über die Grenzen der Bundesländer hinaus stattfindende Datenaustausch zwischen Wohnort und Behandlungsort führt zu einer Vervollständigung des gesamten Behandlungsablaufs und einer belastbaren Datenquelle für Forschungs- und Versorgungsfragen. [...],

### **Amgen**

„ [...] Die vorgeschlagene minimale Beobachtungszeit von 24 Monaten ist nicht nachvollziehbar. Es sollte eine systematische Literaturrecherche zur Ermittlung einer vollständigen Studienliste für alle umfassten Wirkstoffe und damit behandelten Patientenkollektive erstellt werden, um daraus die minimal erforderliche Beobachtungszeit zu ermitteln. [...]

Da sich die Protokolle von Wirkstoff bzw. Wirkstoffkombination zu Wirkstoffkombination deutlich in der Anzahl, Länge und Frequenz an Zyklen unterscheiden, ist eine Vereinheitlichung der Erhebungs- und Meldezeitpunkte nur sehr schwer umsetzbar bzw. würde in vielen Fällen zu notwendigen Zusatzvisiten der Patientinnen und Patienten führen. Dies ist sowohl aus ethischen Gründen als auch organisatorischen Aspekten fragwürdig und würde mit hoher Wahrscheinlichkeit vor allem bei der Erhebung patientenberichteter Endpunkte zu einer zu geringen Rücklaufquote führen. [...]

Feste Erhebungszeitpunkte zur Erhebung patientenberichteter Endpunkte bzw. unerwünschter Ereignisse können in der realen Versorgung bzw. Registern kaum umgesetzt werden. Die Etablierung fester Erhebungszeitpunkte sollte daher entfernt werden. [...]“

### **Novartis**

„ [...] Zusammenfassend gibt es im Behandlungsalltag in Deutschland aus Sicht von Novartis keine Kriterien, die sicherstellen, dass die Therapieauswahl nicht auf Basis bestimmter patientenspezifischer Merkmale erfolgt, die die Durchführung der jeweils anderen Therapie ausschließen. Dies trifft auf beide geplante Studienarme zu. [...]“

## Pfizer

„ [...] Der Vorschlag, lediglich ein theoretisches Studienprotokoll aufzusetzen, ohne die Realisierbarkeit innerhalb von konkreten Datenerhebungen in der Praxis im Auge zu haben, sollte kritisch hinterfragt werden. Folgende Gründe sollten bei der Diskussion berücksichtigt werden:

- Besteht unter Berücksichtigung der wenigen Patienten (ca. 81-200 pro Jahr laut G-BA-Beschluss), der Frage zu der hinreichenden Ähnlichkeit der Therapiegruppen (CAR-T versus zVT) und der Vielzahl von Confoundern überhaupt die Möglichkeit, einen „dramatischen Effekt“ (1) und eine robuste Quantifizierung des Zusatznutzens selbst im Gesamtüberleben (wofür die Stichprobenschätzung gemacht wurde) statistisch nachzuweisen (andere Endpunkte gestalten sich evtl. noch ungünstiger)?
- Es wird im IQWiG Report nicht klar beschrieben, wie hoch die Eignung und evtl. der Aufwand für die Umgestaltung der Register ist. Wie gestaltet sich der Prozess, neue Items aufnehmen zu können, auch für die Dokumentation, was ist nötig für Zentren-Verträge und Patientenrekrutierung, wie viele r/r ALL Patienten werden ungefähr jedes Jahr neu mit dem Produkt behandelt?
- Gibt es für die tatsächliche, bisher verbindliche Eingabe in das EBMT für EMA post-authorization condition (2; 3) und G-BA QM Richtlinie (4; 5), und wiederum freiwilligen Rekrutierung in dem GMALL überhaupt eine realistische Lösung, die Doppeleingaben und administrativen Mehraufwand ohne Konkurrenz unter den Registern vermeidet?
- Vom Registerbetreiber scheint ein hoher Aufwand für eine AbD hin zu einem bisher nicht-existenten für den Zweck der Nutzenbewertung ausgerichteten Register gemacht werden zu müssen. Wenn gerade für die Nutzenbewertung die Kontroll-Gruppe entscheidend und verpflichtend wäre, um den Bias zu reduzieren, scheint gerade bei der zVT-Datenerhebung eine Schwierigkeit zu bestehen. Die Datenstruktur müsste verändert werden, hohe Qualitätskontrollen zur Sicherung der Validität der Daten implementiert werden. Es ist fraglich, ob dies kurz- oder mittelfristig gewährleistet werden kann.
- Außerdem müssten medizinische Experten und Fachgesellschaften nochmals befragt werden, ob eine „Erfüllung der Positivität“ bei der Rekrutierung auf die beiden Therapiearme im Versorgungskontext gemäß Leitlinien überhaupt für die wenigen Patienten im AWG von Brexucabtagen-Autoleucel versus dessen ZVT „patientenindividuelle Therapie [...]“ gewährleistet werden kann. Hierfür muss zudem eine geeignete Dokumentation der Gründe und Patienten-Daten vorliegen.
- Hierbei stellt sich die Frage, ob es bei Verfügbarkeit einer CAR-T-Zelltherapie für die rezidierte oder refraktäre B-Zell-Vorläufer akute lymphoblastische Leukämie (ALL) überhaupt noch genügend Patienten gibt, die tatsächlich noch mit den bisher verfügbaren Therapien in dieser Therapielinie behandelt würden und gleichzeitig noch hinreichend ähnliche Charakteristika aufweisen wie die Brexucabtagen-Autoleucel-behandelten Patienten.
- Selbst wenn man davon ausgeht, dass die Patienten in den unterschiedlichen Therapiearmen ähnlichen wären, wäre fraglich, ob nach allen relevanten Confoundern/Einflussfaktoren vollständig bei den wenigen Patienten adjustiert werden kann. Die Frage ist dann, ob ein im Rahmen der Nutzenbewertung akzeptierter Vergleich überhaupt noch möglich ist. [...]

Falls dem AbD-Projekt grundsätzlich dann eine Verhältnismäßigkeit und Realisierbarkeit konstatiert werden würde, könnte als zweiter Schritt nochmals genauer diskutiert werden,

- ob die Verwendung unterschiedlicher Datenquellen (z.B. die Langzeit-Beobachtung der interventionellen pivotalen Studie oder andere Studienarme aus anderen interventionellen klinischen Studien etc.) für einen indirekten Vergleich mit externen Kontrollen (eventuell mit individual patient data pool-Analysen, IPD) kategorisch über alle Endpunkte hinweg für eine AbD ausgeschlossen werden sollte. [...]

Falls die Diskussion der vorangegangenen Schritte dennoch zu einer AbD mit prospektiver Datenerhebung führen sollten, wäre zu diskutieren,

- ob bei der geschilderten, komplexen Umgestaltung von Registern mit vielen Beteiligten - und fraglicher Aussicht auf Umsetzbarkeit der Rekrutierung aller mit der zVT behandelten r/r ALL Patienten - nicht bevorzugt eine studieninterne Datenerhebung im Sinne einer prospektiven nicht-interventionellen Studie aufgesetzt werden sollte. [...]

Falls trotz der ersten drei Schritte weiterhin auf einer Register-basierten AbD in einem einzigen Register bestanden wird, sollte der pU die nötigen Daten für die Auswertung der AbD gemäß einer vertraglichen Regelung von dem Registerbetreiber gemäß akzeptierter Datenschutzstandards übermittelt bekommen; [...]

Das EBMT/DRST ist bereits als Register für EMA-Auflagen und auch für G-BA-Richtlinien für CAR-T-Zelltherapien vorgesehen. Selbst wenn nicht alle möglichen Vergleichstherapien im EBMT/DRST erhoben werden, wäre es aufgrund der bereits bestimmten Endpunkte für die rezidierte oder refraktäre ALL (und andere Tumorentitäten) und der Tatsache, dass EBMT/DRST für die EMA post-authorization-Auflagen und sogar für die G-BA-Richtlinien zu Qualitätsgesicherten Anwendung von ATMP bei „CART-T-Zelltherapien“ bereits genutzt wird, eventuell viel einfacher möglich, damit indirekte Vergleiche mit externen Kontrollen aus anderen Datenerhebungen durchzuführen. Damit könnten Doppelerfassungen und administrativer Ressourcenaufwand für Eingabe und Rekrutierung in mehreren Registern vermieden werden. Da sowohl das BMG-Gutachten zu medizinisch-wissenschaftlichen Registern als auch eine IGES-Analyse zur Qualität von Registern in Deutschland derzeit zu dem Fazit kommen, dass die Registerlandschaft und Datenqualität noch sehr heterogen und unzureichend ist, sollte diskutiert werden, ob nicht eher ein annähernd akzeptiertes Register (wenn auch noch nicht vollständig ideal) als Basis dienen sollte anstatt weitere Register mit der Gefahr von Doppelerfassungen zu schaffen. [...]

Das IQWiG fordert eine Erweiterung der Erhebungsstruktur, z. B. feste Erhebungszeitpunkte. Es ist zu berücksichtigen, dass weitere feste Erhebungszeitpunkte ggfs. dazu führen, dass die Datenerhebung nicht mehr als nicht-interventionell zu verstehen ist, sondern interventionell. [...]

#### Bewertung des G-BA

*Aus Sicht des G-BA ist im vorliegenden Fall, unter Berücksichtigung der im Beteiligungsverfahren vorgetragenen Gesichtspunkte zum Einsatz von Brexucabtagen Autoleucl im deutschen Versorgungskontext, der noch infrage kommenden Vergleichstherapien und der als realistisch anzunehmenden Szenarien für die erforderliche Fallzahl für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung, die Rekrutierung einer ausreichenden Patientenzahl für die anwendungsbegleitende Datenerhebung in einem angemessenen Studienzeitraum nicht realisierbar.*

*In der Gesamtschau wird im vorliegenden Fall die Generierung anwendungsbegleitender Daten, die die bestehende Evidenzgrundlage hinreichend und für den Zweck der Nutzenbewertung verbessern, als nicht umsetzbar erachtet.*

*Daher stellt der G-BA die Beratung zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen für den Wirkstoff Brexucabtagen Autoleucel in der Behandlung von Erwachsenen ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierender oder refraktärer B-Zell-Vorläufer ALL ein.*

#### **2.4.4 Einwände zu Dauer und dem Umfang der Datenerhebung**

##### **Gilead**

„ [...] Gilead legt im Folgenden in den Abschnitten 2.1, 3.1 sowie 3.2 dar, dass der Einschluss von ausreichend Patienten in die AbD innerhalb eines angemessenen Zeitraums nicht realisierbar ist. Einerseits darf für die Berechnungen nicht von der Gesamtzahl der Patienten in der Zielpopulation ausgegangen werden, da sich in der Behandlungsrealität weitere Einschränkungen für den Einsatz von Brexu-Cel ergeben (siehe Abschnitt 2.1). Entsprechend dieser Einschränkungen kommt aufgrund der geforderten Erfüllung des Positivitäts-Kriteriums nur ein kleiner Teil der angenommenen 140 Patienten tatsächlich für eine Aufnahme in die AbD in Betracht. Zudem bezweifelt Gilead, dass es sich bei den Annahmen des IQWiG für die Berechnung der benötigten Fallzahlen um realistische Einschätzungen handelt. Nach eigenen Berechnungen von Gilead ergeben sich höhere Fallzahlen, die in der Behandlungsrealität nicht erreicht werden können (siehe Abschnitt 3.1). Auch die Einbeziehung europäischer Register zur Erhöhung der Patientenzahlen ist aus Sicht von Gilead nicht durchführbar, da keine entsprechenden Register bekannt sind und die Übertragbarkeit der Versorgungssituation in anderen Ländern auf Deutschland fraglich ist.

Das IQWiG beschreibt, dass in der Studie ZUMA-3 „der Anteil der verstorbenen Patientinnen und Patienten [...] nach 24 Monaten Beobachtungszeit bei 48,2 % [lag]“. Tatsächlich ist dies der Anteil der überlebenden Patienten nach KM-Schätzer nach 24 Monaten. Die korrekte Kaplan-Meier (KM)-Schätzung für die Ereignisrate liegt demnach bei 52%. Weiter erläutert das IQWiG, dass die in der Studie ZUMA-3 beobachtete Ereignisrate im Interventionsarm für die AbD eine zu konservative Schätzung darstellt, da in der ZUMA-3 Patienten mit refraktärer Erkrankung nach vielen Vorbehandlungen eingeschlossen waren. In der AbD würden unter Umständen weniger stark vorbehandelte Patienten eingeschlossen werden, daher berechnet das IQWiG die Patientenzahlen basierend auf Ereignisraten von 30-41% im Interventionsarm. Diese optimistische Annahme widerspricht jedoch der Empfehlung des KCO, Patienten, die die Einschlusskriterien für die ZUMA-3 Studie nicht erfüllen, in laufende klinische Studien einzuschließen anstatt sie mit Brexu-Cel zu behandeln.

Allerdings ergibt sich aus den Hinweisen des KCO zur Erstattung von Brexu-Cel eine klare Empfehlung für die Remissionsinduktion mit Blinatumomab oder InO gefolgt von einer alloSZT, sodass davon auszugehen ist, dass in der Versorgungsrealität ein größerer Anteil der Patienten mit Therapien des Vergleichsarms behandelt wird. Bestätigt wird diese Annahme durch die tatsächliche Anzahl der bisher mit Brexu-Cel behandelten Patienten. Im Zeitraum seit der Markteinführung von Brexu-Cel für die Indikation r/r ALL im Oktober 2022 erfolgten 14 Bestellungen. Rein rechnerisch würden sich daraus ca. 28 Bestellungen pro Jahr ergeben, sofern eine proportionale Entwicklung angenommen wird. Nach Erfahrung von Gilead mit den bereits länger im Markt verfügbaren CAR T-Zelltherapien ist dies jedoch nicht



notwendigerweise der Fall. Demnach ist die Spezifizierung einer ungleichen Rekrutierung von beispielsweise 1:2 oder 1:3 zweckdienlicher.

Je nach Rekrutierungsverhältnis liegt die benötigte Fallzahl für eine Ereignisrate von 41% im Interventionsarm bei 292-336 Patienten, während sich für die wesentlich realistischeren Ereignisraten von 47% bzw. 52% Fallzahlen in Höhe von 880-1.040 bzw. 5.618-6.772 Patienten ergeben, wenn man, wie das IQWiG, von einer verschobenen Nullhypothese von 0,5 ausgeht.

Jedoch ist, wie in Abschnitt 5.2 beschrieben, eine verschobene Nullhypothese von 0,5 aufgrund der hohen, nahezu im Bereich einer klinischen Prüfung liegenden, Qualitätskriterien der AbD, sehr hoch angesetzt. Für eine verschobene Nullhypothese von 0,65 bzw. 0,80 liegen die benötigten Fallzahlen zwischen 112 und 460 bzw. 66 und 184 Patienten (siehe Tabelle 1), je nach Rekrutierungsverhältnis und zugrundeliegender Ereignisrate im Interventionsarm.

Die jährliche Anzahl der Patienten im AWG wird gemäß dem Beschluss zur Nutzenbewertung von Brexu-Cel auf ca. 81-200 (im Mittel 140) Patienten geschätzt. Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zu Brexu-Cel wurde von Gilead eine Anzahl von 117 (81-153) GKV-Patienten hergeleitet. Die Herleitung beruhte dabei auf den aktuellsten beim Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut (RKI) verfügbaren Daten zur Inzidenz der ALL in Deutschland. Zusätzlich wurden Informationen aus der DGHO-Leitlinie zur ALL sowie Angaben aus der internationalen Literatur herangezogen. Bereits im Dossier zur Nutzenbewertung wurde von Gilead angemerkt, dass die tatsächliche Zahl der Patienten, die für eine Behandlung mit Brexu-Cel infrage kommen, deutlich niedriger als die berechnete Patientenzahl ist, da viele der Patienten in diesem AWG mit anderen Produkten behandelt werden und nicht alle Patienten für eine Behandlung mit Brexu-Cel infrage kommen. Zu berücksichtigen ist außerdem, dass ein Patient im Verlauf seiner Erkrankung mehrmals ein Rezidiv erleiden kann und in diesem Fall mehrmals in die Zielpopulation eingeht, was ebenfalls zu einer Überschätzung der tatsächlich Patientenzahl führt. Das IQWiG bewertete die von Gilead angegebene Spanne als plausibel und wies auf die eingeschränkte Datenlage im vorliegenden AWG und die damit verbundene Unsicherheit hin. Unter Einbeziehung der Patientenzahlen eines früheren Nutzenbewertungsverfahrens in der Indikation ALL aus dem Jahr 2017, in dem eine breitere Zielpopulation betrachtet wurde (Erwachsene ab 18 Jahren anstatt ab 26 Jahren), erweiterte der G-BA die Spanne der Patientenzahl auf 81-200 (im Mittel 140) Patienten.

Die Anzahl der dokumentierten Patienten ab einem Alter von 26 Jahren mit r/r B-Zell-Vorläufer ALL im GMALL-Register betrug dagegen in den Jahren 2011-2022 nur insgesamt 533 Fälle, entsprechend ca. 44 Fälle pro Jahr. Es ist somit nicht klar, ob das GMALL-Register alle deutschen Patienten im AWG erfasst. Laut Angaben des Registers ist die „Vollständigkeit der Registerpatienten (Vollerhebung oder repräsentative Stichprobe)“ „größtenteils“ gegeben. Dies würde für eine deutliche Überschätzung der Anzahl der Patienten im Beschluss zur Nutzenbewertung von Brexu-Cel sprechen. Aus Sicht von Gilead ist jedoch nicht eindeutig beschrieben, ob es sich um eine Vollerhebung der deutschen ALL-Patienten im AWG in diesem Register handelt.

Zieht man die jährliche Fallzahl des GMALL-Registers von 44 Patienten heran und geht von einer Verteilung der Patienten in der Studie von 1:1, einer vergleichsweise niedrigen Ereignisrate von 41% und einer verschobenen Nullhypothese von 0,5 aus, könnte eine prospektive Rekrutierung der 292 benötigten Patienten in einem Zeitraum von ca. 6,5 Jahren erfolgen. Bei einer Ereignisrate von 47% liegt der Rekrutierungszeitraum bei 20 Jahren; bei

einer Ereignisrate von 52 %, welche der in der Studie ZUMA-3 beobachteten Ereignisrate im Interventionsarm entspricht, bei 128 Jahren.

Zudem sind weitere Einschränkungen der Patientenpopulation in dieser Berechnung noch nicht beachtet. Die Anzahl der Patienten im zugelassenen AWG ist nicht gleichzusetzen mit der Anzahl der Patienten, die für die AbD rekrutiert werden können. Aufgrund der Anforderung bezüglich der Positivität würden nur bestimmte Patienten, die für beide Gruppen geeignet sind, in die AbD eingeschlossen werden. Es ergeben sich durch die Empfehlungen des KCO jedoch spezielle Voraussetzungen für eine Therapie mit Brexu-Cel, welche die Anzahl an Patienten, die die Ein- und Ausschlusskriterien der AbD erfüllen, weiter einschränken (siehe Abschnitt 2.1).

Ein weiterer Teil der Patienten im AWG kommt ebenfalls nicht für die AbD in Frage, der im Rahmen klinischer Studien mit noch nicht zugelassenen Substanzen bzw. anderweitig mit off-Label Therapien oder Kombinationen aus off-Label und on-Label Therapien behandelt wird. Die Behandlungsempfehlungen der GMALL diesbezüglich sind nicht öffentlich zugänglich, so dass keine Einschätzung des Anteils solcher Patienten getroffen werden kann.

Ebenfalls in den Annahmen des IQWiG unberücksichtigt bleibt die Bereitschaft der Patienten zur Teilnahme an einer Registerstudie, die vor allem für eine langfristige Datenerhebung essenziell ist. Insbesondere vor dem Hintergrund einer Datenerhebung, die die Erhebung patientenberichteter Endpunkte und regelmäßige Follow-up-Visiten an den eingeschlossenen Zentren umfassen soll, lässt sich nur schwer abschätzen, wie groß der Anteil unter den schwerkranken Patienten im AWG wäre, die eine entsprechende Einwilligung abgeben.

Zusammenfassend ist aus Sicht von Gilead der Einschluss einer ausreichenden Anzahl an Patienten in die AbD innerhalb eines angemessenen Zeitraums nicht realisierbar. Wie in Abschnitt 2.1 ausgeführt, ist das tatsächliche AWG von Brexu-Cel in der Versorgung stark eingeschränkt im Vergleich zum AWG gemäß Zulassung. Aufgrund der Anforderung bezüglich der Positivität reduziert sich auch der Anteil der r/r ALL Patienten, die in eine AbD eingeschlossen werden könnten, entsprechend. Dagegen zeigen die oben dargestellten Berechnungen, dass mehr Patienten in die AbD eingeschlossen werden müssten als vom IQWiG angenommen, was zu verlängerten Rekrutierungszeiten führen würde. Auch der Vorschlag des IQWiG, Patienten aus anderen europäischen Registern einzubeziehen ist, wie in Abschnitt 3.2 beschrieben, aus Sicht von Gilead nicht durchführbar, da bisher keine weiteren Register im europäischen Ausland identifiziert werden konnten.

Die Sinnhaftigkeit einer AbD in der vorliegenden Indikation und Therapiesituation sollte daher unter Einbezug der von Gilead angeführten Argumente sowie der Einschätzung klinischer Experten im Rahmen des Fachaustausches diskutiert und neu bewertet werden. [...] “

### **GMALL**

„ [...] Die Zahl der erwachsenen ALL-Patientinnen und -Patienten mit Rückfall ist mit 140 pro Jahr zu hoch angesetzt. Durch die Verbesserung der Erstlinientherapien hat sich die Zahl der Rückfälle in den letzten Jahren deutlich reduziert. Dies gilt in höherem Maße für die jüngeren Patienten, die gleichzeitig hauptsächlich Kandidaten für eine kurative Therapie im Rezidiv sind. [...]

Es ist unklar auf welcher Annahme das geplante Rekrutierungsverhältnis 1:1 basiert. Im weiteren Text des Gutachtens wird festgestellt, dass eher eine Verschiebung in Richtung CAR-T-Zellen zu erwarten ist; dies tritt wahrscheinlich für spätere Therapielinien zu. In früheren Therapielinie ist dagegen der Einsatz von CAR-T-Zellen eher selten. [...]“

## Novartis

„ [...] Im Rahmen einer Konzepterstellung für eine AbD sollten nicht die in Modul 3 des Herstellerdossiers berechneten Zahlen zur Größe der Zielpopulation als Grundlage herangezogen werden, da diese als theoretisch maximale Größe nicht der Anzahl der Patientinnen und Patienten entspricht, die im festgelegten Zeitraum realistisch für ein Register rekrutiert werden können. Es müssen Versorgungsaspekte, Patientenpräferenzen sowie regionale Unterschiede in der Versorgung berücksichtigt werden, um eine realistische Studienplanung zu ermöglichen [...]“

## Pfizer

„[...] Bei den wenig zu erwarteten Patienten pro Jahr sollte überlegt werden, ob nicht internationale Datenerhebungen zielführender wären. Selbst das EMA-beauftragte Register spricht nur von 200 Patienten innerhalb von 4 Jahren in der internationalen Registerstudie, die für Brexucabtagen-Autoleucler als Zulassungsbedingung beauftragt worden ist. Für Deutschland sind daher wahrscheinlich niedrigere Patientenzahlen und eine längere Rekrutierungszeit realistisch, vor allem wenn für die zVT dabei noch gilt, dass die Eingabe nicht verbindlich sein kann. Bei der Planung der Fallzahl und Dauer der Studie sollte unbedingt die Realisierbarkeit in der Praxis, insbesondere die realistisch zu erwartende, im Register verfügbare Patientenzahl und deren tatsächliche Versorgungsanteile, berücksichtigt werden, und nicht nur die theoretisch mögliche Patientenzahl aus dem G-BA-Beschluss zugrunde gelegt werden. [...]

Für den Vergleichsarm nimmt das IQWiG eine Ereignisrate von 80 % nach 24 Monaten an. Hierbei geht das IQWiG jedoch nicht darauf ein, inwieweit eine Vergleichbarkeit der Patienten in den genannten Studien zur Vergleichstherapie (SCHOLAR-3, ALCANTARA, B1931022) mit den Patienten in der ZUMA-3-Studie bzw. im gesamten Anwendungsgebiet gegeben ist. Insbesondere wurde der Vergleich zwischen den Patienten der ZUMA-3-Studie mit den Patienten der SCHOLAR-3-Studie, der im Nutzendossier des Herstellers vorgelegt wurde, explizit abgelehnt. Es ist daher zu begründen, weshalb die Ergebnisse der Studie nun für die Fallzahlplanung und den zu erwartenden Effekt zwischen den Gruppen herangezogen wird.

Hierbei ergeben sich teilweise noch größere notwendige Fallzahlen zwischen 118 bis 672 Patienten. Es ist fraglich, ob diese Patientenzahlen nach einer Rekrutierungszeit von 2 Jahren realistischerweise zu erwarten sind. Aus der Anmerkung des Registerbetreibenden im Fragebogen zur Anzahl der Patienten geht bereits hervor, dass die tatsächlich im Register erfasste Anzahl an Patienten deutlich unter der angenommenen theoretisch möglichen Anzahl an Patienten in der Indikation r/r ALL liegt. Daher erscheint der Rekrutierungszeitraum von 2 Jahren zu kurz, um auf die nötige Fallzahl zu kommen. Dies muss unbedingt bei der Beurteilung der Umsetzbarkeit der AbD innerhalb eines sinnvollen Zeitrahmens berücksichtigt werden. [...]

## Bewertung des G-BA

*Im Rahmen des Beteiligungsverfahrens wurde diskutiert, dass die vom IQWiG im Konzept angenommenen Effektannahmen für Brexucabtagen Autoleucler als auch den Komparatorarm nicht den zu erwartenden Effekten in der Versorgung entsprechen. Dies ist für Brexucabtagen Autoleucler insbesondere darin begründet, dass der Einsatz in Deutschland sich derzeit auf eine sehr eingegrenzte, stark vorbehandelte Patientenpopulation beschränkt. Für diese Patientenpopulation sei nicht davon auszugehen, dass die Ereignisraten bezüglich des*

*Gesamtüberlebens niedriger sind als in der pivotalen ZUMA-3 Studie. Gleichzeitig können sich gemäß den Ausführungen der klinischen Sachverständigen für den Komparatorarm, insbesondere für Inotuzumab Ozogamicin und Blinatumomab, niedrigere Ereignisraten in der Versorgung aufgrund des Einsatzes bei niedrigerer Leukämielast und in früheren Therapielinien ergeben. Im schriftlichen Beteiligungsverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer eine Fallzahlberechnung unter Einbeziehung unterschiedlich hoher Effektunterschiede zwischen Brexucabtagen Autoleucel und dem Komparatorarm sowie unterschiedlicher Rekrutierungsverhältnisse eingereicht. Aus dieser als nachvollziehbar bewerteten Berechnung ergibt sich, dass für die nach Einschätzung des G-BA als realistisch anzunehmenden Szenarien eine unverhältnismäßig lange Rekrutierungszeit für die anwendungsbegleitende Datenerhebung resultieren würde.*

*Aus Sicht des G-BA ist im vorliegenden Fall, unter Berücksichtigung der im Beteiligungsverfahren vorgetragenen Gesichtspunkte zum Einsatz von Brexucabtagen Autoleucel im deutschen Versorgungskontext, der noch infrage kommenden Vergleichstherapien und der als realistisch anzunehmenden Szenarien für die erforderliche Fallzahl für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung, die Rekrutierung einer ausreichenden Patientenzahl für die anwendungsbegleitende Datenerhebung in einem angemessenen Studienzeitraum nicht realisierbar.*

*In der Gesamtschau wird im vorliegenden Fall die Generierung anwendungsbegleitender Daten, die die bestehende Evidenzgrundlage hinreichend und für den Zweck der Nutzenbewertung verbessern, als nicht umsetzbar erachtet.*

*Daher stellt der G-BA die Beratung zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen für den Wirkstoff Brexucabtagen Autoleucel in der Behandlung von Erwachsenen ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierender oder refraktärer B-Zell-Vorläufer ALL ein.*

## **2.4.5 Einwände zur Auswertung der Datenerhebung**

### **Gilead**

„ [...] Die in der mündlichen Anhörung des Verfahrens von Brexu-Cel in der Indikation r/r ALL diskutierten Confounder, welche Gilead zur Nutzenbewertung von Brexu-Cel in der Indikation r/r ALL berücksichtigt hat, wurden von der Registerbetreibenden des GMALL-Registers als ausreichend bewertet. Auch Gilead ist der Ansicht, dass diese Confounder als ausreichend betrachtet werden können und eine systematische Literaturrecherche zur Identifikation potenzieller zusätzlicher Confounder nicht notwendig ist. Möglicherweise kann die Liste der bisher im GMALL-Register erfassten Confounder durch die von Gilead identifizierten ergänzt werden. Zum jetzigen Zeitpunkt ist allerdings offen, ob all diese Punkte anhand des Registers erfasst werden können. [...]

Es sei darauf hingewiesen, dass der vom IQWiG vorgeschlagene Bereich lediglich als Beispiel dient und nicht als starre Grenze zu betrachten ist. Die Wahl dieses Bereichs wird jedenfalls nicht durch einschlägige Literatur gestützt. Verschiedene Quellen, welche auch in den IQWiG Methoden herangezogen werden, diskutieren, dass die exakte Schwelle immer auf den konkreten Fall bezogen werden muss, insbesondere unter Berücksichtigung der Confounder und der vorliegenden Indikation.

Vor diesem Hintergrund behält sich Gilead das Recht vor, einen abgeschwächten Wert zur Aufstellung einer verschobenen Nullhypothese heranzuziehen. [...]"

### **GMALL**

„ [...] Die Tatsache, dass ein enormer Aufwand zur Erfassung der LQ betrieben wird, dann aber bei einer Rücklaufquote unter 70% die Daten in der Regel nicht berücksichtigt werden, ist aus ethisch wissenschaftlicher Sicht zu hinterfragen. Wenn LQ-Daten erfasst werden, müssten sie auch in die Bewertung Eingang finden. [...]"

### **Pfizer**

„ [...] Um eine realistische Confounderadjustierung durchführen zu können, muss eine Balance zwischen der realistisch zu rekrutierenden Stichprobengröße und der Anzahl der relevanten Confounder gehalten werden. Es ist bei dieser seltenen Erkrankung mit wenigen Patienten im AWG pro Jahr nicht möglich, nach beliebig vielen Confoundern zu adjustieren. Das IQWiG bemerkt, dass ca. 10 Patienten (bzw. Ereignisse) pro Confounder eingeplant werden müssten. Es sollte diskutiert werden, ob das bei dieser Indikation mit so wenigen Patienten realisierbar ist, insbesondere unter der Berücksichtigung, dass die Erfassung der mit der zVT behandelten Patienten nicht verpflichtend ist und daher nicht davon ausgegangen werden kann, dass alle theoretisch beobachtbaren Patienten tatsächlich auch erfasst werden. [...]

Da bereits vielfältige Maßnahmen zur Confounder-Kontrolle im AbD-Konzept angedacht sind und umfangreiche Qualitätsanforderungen für das Register Voraussetzungen sind, sollte auf den geforderten Schwellenwert von 0,5 für den beobachtenden Effekt (Konfidenzintervall) verzichtet werden. Eine solche, weitere Hürde durch einen weiterhin so hohen Schwellenwert gerade bei seltenen Erkrankungen ist nicht berechtigt. Die Berücksichtigung der Ergebnisse setzt bereits voraus, dass der mögliche Einfluss aller relevanter Confounder auf die Effektschätzung kontrolliert wurde. Es ist daher nicht davon auszugehen, dass der Einfluss möglicher weiterer unbekannter Confounder so groß ist, dass die Effektschätzung maßgeblich verzerrt ist, sodass die verbliebene Rest-Unsicherheit nicht in so einem großen Ausmaß bestraft werden sollte. Dieser Unsicherheit wird auch bereits dadurch Rechnung getragen, dass die Aussagesicherheit per se herabgestuft wird. Die Stichprobenschätzung führt deswegen im Verhältnis zur tatsächlich zu erwartenden Anzahl an beobachteten Patienten zu so hohen Fallzahlen, da das IQWiG weiterhin darauf besteht, dass selbst bei Seltenen Erkrankungen mit bekannterweise wenigen verfügbaren Patienten die Methodik von Volkserkrankungen mit großen Patientenzahlen angewendet werden soll, anstatt hier Kompromisse einzugehen. Zum Beispiel wäre es sinnvoll, dass bei Seltenen Erkrankungen mit sehr wenigen Patienten pro Studienarm – ähnlich der Vorgehensweise von Zulassungsbehörden bei kleinen Populationen - und nach der geforderten Confounder-Adjustierung, lediglich der Punktschätzer über einem bestimmten Schwellenwert liegen muss und nicht gleich das ganze Konfidenzintervall. [...]

Das IQWiG schreibt, dass im vorliegenden Fall die Propensity-Score-Methode die am besten geeignete Methode für die Adjustierung für Confounder zu sein scheint. Hierfür fehlt jedoch eine konkrete Begründung. Die Propensity-Score Methode lässt sich am besten bei sehr großen Stichproben anwenden. Bei Seltenen Erkrankungen sind meist so wenige Patienten verfügbar mit doch vielen Confoundern/Einflussvariablen, dass sich bei den wenigen Patienten gar nicht alle Confounder komplett darstellen und adjustieren lassen. Bei der rezidierten oder refraktären ALL handelt es sich jedoch um eine seltene Erkrankung und es muss bedacht werden, dass die tatsächlich zur Verfügung stehende Population für die AbD-Teilnahme reduziert sein kann. Die Berechnungen zur Fallzahl für diese AbD, die mit

Brexucabtagen-Autoleucl oder einer vergleichbaren zVT behandelt werden, muss nochmals genau mit medizinischen Fachgesellschaften und Expert:innen geprüft werden. Daher muss genauer diskutiert werden, inwiefern die Propensity-Score-Methode im vorliegenden Fall tatsächlich adäquat ist. Darüber hinaus ist für die Anwendbarkeit der Propensity-Score-Methode eine tatsächliche Überlappung (gemessen am PS-Score) der beiden zu vergleichenden Populationen (Intervention vs. zVT) Voraussetzung. Diese scheint in diesem Fall fraglich, ebenso wie die nötige Balanciertheit der Patienten in den beiden Vergleichsgruppen aufgrund der geringen Fallzahl. [...]“

#### Bewertung des G-BA

*Aus Sicht des G-BA ist im vorliegenden Fall, unter Berücksichtigung der im Beteiligungsverfahren vorgetragene Gesichtspunkte zum Einsatz von Brexucabtagen Autoleucl im deutschen Versorgungskontext, der noch infrage kommenden Vergleichstherapien und der als realistisch anzunehmenden Szenarien für die erforderliche Fallzahl für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung, die Rekrutierung einer ausreichenden Patientenzahl für die anwendungsbegleitende Datenerhebung in einem angemessenen Studienzeitraum nicht realisierbar.*

*In der Gesamtschau wird im vorliegenden Fall die Generierung anwendungsbegleitender Daten, die die bestehende Evidenzgrundlage hinreichend und für den Zweck der Nutzenbewertung verbessern, als nicht umsetzbar erachtet.*

*Daher stellt der G-BA die Beratung zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen für den Wirkstoff Brexucabtagen Autoleucl in der Behandlung von Erwachsenen ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierender oder refraktärer B-Zell-Vorläufer ALL ein.*

## **D. Einstellung des Beratungsverfahrens nach § 35a Abs. 3b SGB V**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V kann der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bei den folgenden Arzneimitteln vom pharmazeutischen Unternehmer innerhalb einer angemessenen Frist die Vorlage anwendungsbegleitender Datenerhebungen und Auswertungen zum Zweck der Nutzenbewertung fordern:

1. bei Arzneimitteln, deren Inverkehrbringen nach dem Verfahren des Artikels 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur (ABl. L 136 vom 30.4.2004, S. 1), die zuletzt durch die Verordnung 162 Verfahrensordnung Stand: 16. Dezember 2020 (EU) 2019/5 (ABl. L 4 vom 7.1.2019, S. 24) geändert worden ist, genehmigt wurde oder für die nach Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 eine Zulassung erteilt wurde, sowie
2. bei Arzneimitteln, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung Nr. 141/2000 zugelassen sind.

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Wirkstoff Brexucabtagen Autoleucel hat am 14. Dezember 2020 eine bedingte Genehmigung für das Inverkehrbringen (Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nummer 726/2004) von der europäischen Kommission (EC) erhalten. Zudem wurde Brexucabtagen Autoleucel (Tecartus®) als ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Am 2. September 2022 hat Brexucabtagen Autoleucel die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Das zugelassene neue Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation lautet: „Tecartus wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL)“.

Auf Basis der für die Zulassung berücksichtigten laufenden oder abgeschlossenen Studien zu Brexucabtagen-Autoleucel hat der G-BA insbesondere für die nachfolgend genannten und für die frühe Nutzenbewertung relevanten Gesichtspunkte Evidenzlücken identifiziert, die die Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V für den Wirkstoff Brexucabtagen-Autoleucel begründen:

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

Die Zulassung von Brexucabtagen Autoleucel für das neue Anwendungsgebiet der ALL basiert auf den Daten der pivotalen, einarmigen Phase I/II-Studie ZUMA-3. In die Studie wurden Erwachsene ab 18 Jahren mit primär refraktärer Erkrankung, mit einem ersten Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach erster Remission, mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung nach mehr als zwei Linien systemischer Therapie sowie mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung nach Stammzelltransplantation eingeschlossen. Personen mit Philadelphia-Chromosom-positiver Erkrankung mussten intolerant gegenüber einer Tyrosin-Kinase-Inhibitor (TKI)-Therapie sein oder eine rezidivierte bzw. refraktäre Erkrankung nach mindestens zwei verschiedenen TKI aufweisen.<sup>2</sup>

Zudem wurde für die Zulassung supportiv ein historischer Vergleich basierend auf den Daten der retrospektiven Kohortenstudie SCHOLAR-3 eingereicht. Entsprechend liegen der Zulassung keine direkt vergleichenden Daten gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die Behandlung der rezidivierten oder refraktären ALL zugrunde.<sup>3</sup>

Mit Beschluss vom 3. November 2023 hat der G-BA ein Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Abs. 3b Satz 1 SGB V zu dem Wirkstoff Brexucabtagen-Autoleucel in der vorliegenden Indikation eingeleitet.

Mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach §35a SGB V vom 16. März 2023 wurde für Brexucabtagen Autoleucel für das vorliegende Anwendungsgebiet ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, da die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ.

Der vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung vorgelegte indirekte Vergleich zwischen der Studie ZUMA-3 und den historischen Daten der Studie SCHOLAR-3 war mit erheblichen Unsicherheiten behaftet. Hinzu kam, dass durch die stark selektierte Patientenpopulation des indirekten Vergleiches und die unklare Repräsentativität für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet die resultierenden Effektschätzer nicht sinnvoll interpretierbar waren. Der vorgelegte indirekte Vergleich der Studie ZUMA-3 gegenüber der Studie SCHOLAR-3 war daher für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

Zur Vorbereitung des Beschlusses über die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen wurde ein Konzept erstellt. Das Konzept enthält insbesondere Anforderungen an

1. die Art, die Dauer und den Umfang der Datenerhebung,

---

<sup>2</sup> <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02614066>

<sup>3</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecartus>



2. die Fragestellung (PICO-Schema), die Gegenstand der Datenerhebung und von Auswertungen sein soll, einschließlich der zu erfassenden patientenrelevanten Endpunkte,
3. die Methodik der Datenerhebung,
4. die Auswertungen nach § 50 Absatz 2 der Verfo durch den pharmazeutischen Unternehmer.

Der G-BA entscheidet, ob er das Konzept selbst erstellt oder hiermit das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Im vorliegenden Fall hat der G-BA das IQWiG mit der Erstellung des Konzepts beauftragt. Die sachverständigen Stellen nach § 35a Absatz 3b Sätze 7 und 8 SGB V wurden an der Konzepterstellung schriftlich beteiligt. Die Beteiligung erfolgte in der Weise, dass den sachverständigen Stellen schriftlich Gelegenheit gegeben wurde, sich zu den Anforderungen an eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen gemäß dem erstellten Konzept zu äußern. Es wurde darüber hinaus ein Fachaustausch durchgeführt.

Bei der Erstellung des Konzeptes wurden laufende und geplante Datenerhebungen berücksichtigt, insbesondere solche, die sich aus Auflagen oder sonstigen Nebenbestimmungen der Zulassungs- oder Genehmigungsbehörden ergeben. Für die Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung liegen jedoch keine geeigneten laufenden oder geplanten Studien vor.

Von der oben genannten Fragestellung ausgehend hat der G-BA auf der Grundlage des Konzeptes des IQWiG sowie der Beteiligung der sachverständigen Stellen an dem Konzept über die Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen beraten.

Unabhängig von dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Brexucabtagen Autoleucel wird das Arzneimittel im deutschen Versorgungskontext nur bei einer stark eingegrenzten Patientenpopulation mit rezidivierender oder refraktärer B-Zell-Vorläufer ALL eingesetzt. Entsprechend der Hinweise des Kompetenz-Centrum (KC) Onkologie zur Begutachtung von Anträgen auf Leistungszusage der GKV für geplante stationäre Behandlungen mit CAR-T-Zellen<sup>4</sup> als auch der Therapieempfehlungen der „German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia“ (GMALL) ist ersichtlich, dass die Anwendung von CAR-T-Zellen erst ab der zweiten Salvage-Therapielinie empfohlen wird. Im vorliegenden Beteiligungsverfahren wurde vorgetragen, dass dies unter anderem die Behandlungssituationen des Rezidivs nach allogener Stammzelltransplantation, der Rezidive nach Versagen von Antikörpertherapien als auch Individualentscheidungen im Einzelfall umfasst. Gemäß den Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers im Fachaustausch ist von einer Patientenzahl zwischen etwa 24 – 35 Patientinnen und Patienten pro Jahr, welche mit Brexucabtagen Autoleucel in Deutschland behandelt werden, auszugehen. Insgesamt ergibt sich daher unter Berücksichtigung der klinischen Versorgungspraxis eine stark

---

4 Kompetenz-Centrum Onkologie der Medizinischen Dienste: Hinweise des KC Onkologie zur Begutachtung von Anträgen auf Leistungszusage der GKV für geplante stationäre Behandlungen mit CAR-T-Zellen; Stand 10.10.2022

eingeschränkte Rekrutierbarkeit für den Brexucabtagen Autoleucel-Arm einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung.

Für die im deutschen Versorgungskontext relevante Patientenpopulation für den Einsatz von Brexucabtagen Autoleucel steht nur noch eine limitierte Auswahl an Vergleichstherapien zur Verfügung. Antikörpertherapien (Blinatumomab oder Inotuzumab Ozogamicin) und eine allogene Stammzelltransplantation werden entsprechend den Therapieempfehlungen der GMALL in der Regel bereits im Rahmen der ersten Salvage-Therapie eingesetzt. In späteren Salvage-Therapielinien werden Blinatumomab oder Inotuzumab Ozogamicin nach Aussagen der klinischen Sachverständigen, wenn diese Behandlungsoptionen noch zur Verfügung stehen, vornehmlich als Überbrückungstherapie vor der Anwendung von Brexucabtagen Autoleucel verwendet. Es ist daher unklar, ob ein relevanter Anteil von Patientinnen und Patienten, für welche eine alleinige Therapie mit Blinatumomab oder Inotuzumab Ozogamicin durchgeführt wird, für den Komparatorarm rekrutiert werden können. Als weitere mögliche Komparatoren für eine anwendungsbegleitenden Datenerhebung kommen lediglich konventionelle Chemotherapien oder nicht zugelassene Behandlungen in Betracht. Dies schränkt zusätzlich auch die Rekrutierungsmöglichkeiten für einen möglichen Komparatorarm der anwendungsbegleitenden Datenerhebung relevant ein.

Im Rahmen des Beteiligungsverfahrens wurde diskutiert, dass die vom IQWiG im Konzept angenommenen Effektannahmen nicht den zu erwartenden Effekten in der Versorgung entsprechen. Unter anderem können sich gemäß den Ausführungen der klinischen Sachverständigen für den Komparatorarm, insbesondere für Inotuzumab Ozogamicin und Blinatumomab, niedrigere Ereignisraten in der Versorgung aufgrund des Einsatzes bei niedrigerer Leukämieast und in früheren Therapielinien ergeben. Im schriftlichen Beteiligungsverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer eine Fallzahlberechnung unter Einbeziehung unterschiedlich hoher Effektunterschiede zwischen Brexucabtagen Autoleucel und dem Komparatorarm sowie unterschiedlicher Rekrutierungsverhältnisse eingereicht. Aus dieser als nachvollziehbar bewerteten Berechnung ergibt sich, dass für die nach Einschätzung des G-BA als realistisch anzunehmenden Szenarien eine unverhältnismäßig lange Rekrutierungszeit für die anwendungsbegleitende Datenerhebung resultieren würde.

Aus Sicht des G-BA ist im vorliegenden Fall, unter Berücksichtigung der im Beteiligungsverfahren vorgetragenen Gesichtspunkte zum Einsatz von Brexucabtagen Autoleucel im deutschen Versorgungskontext, der noch infrage kommenden Vergleichstherapien und der als realistisch anzunehmenden Szenarien für die erforderliche Fallzahl für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung, die Rekrutierung einer ausreichenden Patientenzahl für die anwendungsbegleitende Datenerhebung in einem angemessenen Studienzeitraum nicht realisierbar.

In der Gesamtschau wird im vorliegenden Fall die Generierung anwendungsbegleitender Daten, die die bestehende Evidenzgrundlage hinreichend und für den Zweck der Nutzenbewertung verbessern, als nicht umsetzbar erachtet.

Daher stellt der G-BA die Beratung zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen für den Wirkstoff Brexucabtagen-Autoleucel in der

Behandlung von Erwachsenen ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierender oder refraktärer B-Zell-Vorläufer ALL ein.

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL) gemäß § 35a Absatz 3b SGB V hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG Anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD)) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil. Zudem wurde zur Beurteilung der Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V die zuständige Bundesoberbehörde, das Paul-Ehrlich-Institut, an der Beratung beteiligt.

Die Beschlussempfehlung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 25. Oktober 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 3. November 2022 die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung beschlossen.

Der G-BA hat das IQWiG, in Verbindung mit dem Beschluss vom 3. November 2022 hinsichtlich der Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung, mit der wissenschaftlichen Ausarbeitung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses beauftragt.

Das Konzept des IQWiG wurde dem G-BA am 31. März 2023 übermittelt. Am 3. April 2023 wurde die schriftliche Beteiligung der sachverständigen Stellen nach § 35a Absatz 3b Satz 7 und 8 SGB V eingeleitet. Die Frist zur Abgabe der schriftlichen Beteiligung war der 2. Mai 2023.

Der Fachaustausch im Rahmen der Beteiligung der sachverständigen Stellen fand am 22. Mai 2023 statt.

Die Auswertung der eingegangenen schriftlichen Beteiligungen sowie des Fachaustausch wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. Juli 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Juli 2023 über die Einstellung der Beratungen zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen beschlossen.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

| Sitzung                     | Datum  | Beratungsgegenstand  |
|-----------------------------|--|--|
| AG AbD                      | 18. Juli 2022<br>15. August 2022<br>12. September 2022<br>17. Oktober 2022 | Beratung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL), Einbindung der Bundesoberbehörde           |
| Unterausschuss Arzneimittel | 25. Oktober 2022   | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage  |
| Plenum                      | 3. November 2022   | Beschlussfassung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL)                                     |
| AG AbD                      | 15. Mai 2023   | Information über eingegangene schriftliche Beteiligungen, Vorbereitung des Fachaustausches   |
| Unterausschuss Arzneimittel | 22. Mai 2023   | Durchführung des Fachaustausches   |
| AG AbD                      | 1. Juni 2023<br>19. Juni 2023<br>6. Juli 2023                              | Beratung über das Konzept des IQWiG sowie über die Vorgaben für die Überprüfung der Verpflichtung zur Durchführung und Vorlage von Auswertungen, Auswertung des Beteiligungsverfahrens |
| Unterausschuss Arzneimittel | 11. Juli 2023  | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage  |
| Plenum                      | 20. Juli 2023  | Beschlussfassung über die Einstellung des Beratungsverfahrens über die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung  |

Berlin, den 20. Juli 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einstellung eines Beratungsverfahrens nach § 35a Abs. 3b des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):  
Brexucabtagen-Autoleucel (rezidierte oder refraktäre B-Zell-Vorläufer akute lymphatische Leukämie);

Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen

Vom 20. Juli 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Juli 2023 Folgendes beschlossen:

I. Das Beratungsverfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen gemäß § 35a Absatz 3b SGB V zum Wirkstoff Brexucabtagen-Autoleucel für die Behandlung von

„Erwachsenen ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL).“

wird eingestellt.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 20. Juli 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 20. Juli 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



### Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über die Einstellung eines Beratungsverfahrens  
nach § 35a Absatz 3b des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Brexucabtagen Autoleuvel  
(rezidierte oder refraktäre B-Zell-Vorläufer  
akute lymphatische Leukämie);  
Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung  
und von Auswertungen**

Vom 20. Juli 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Juli 2023 Folgendes beschlossen:

I.

Das Beratungsverfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen gemäß § 35a Absatz 3b SGB V zum Wirkstoff Brexucabtagen Autoleuvel für die Behandlung von „Erwachsenen ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL).“ wird eingestellt.

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 20. Juli 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 20. Juli 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **E. Anhang der Zusammenfassende Dokumentation**

1. Verfahrenseinleitung zur Forderung
2. Konzept des IQWiG
3. Bewertung und Evidenz zur Vergleichstherapie



# Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b des Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V):  
Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (rezidierte oder refraktäre B-Zell-Vorläufer akute lymphatische Leukämie)

Vom 3. November 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 3. November 2022 folgenden Beschluss gefasst:

- I. Es wird ein Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b SGB V für den Wirkstoff Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (Brexucabtagen Autoleucel) in der Behandlung von:

„Erwachsenen ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL).“

eingeleitet.

- II. Der Unterausschuss Arzneimittel wird mit der Durchführung des Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach I. beauftragt.
- III. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wird mit der Erstellung eines Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung nach I. beauftragt.
- IV. Dieser Beschluss tritt am Tag der Beschlussfassung des G-BA in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 3. November 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

# 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 Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V):

Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (rezidierte oder refraktäre B-Zell-Vorläufer akute lymphatische Leukämie)

Vom 3. November 2022

## Inhalt

|           |   |          |
|-----------|---|----------|
| <b>1.</b> | <b>Rechtsgrundlage.....</b>             | <b>2</b> |
| <b>2.</b> | <b>Eckpunkte der Entscheidung.....</b>  | <b>2</b> |
| <b>3.</b> | <b>Bürokratiekostenermittlung .....</b> | <b>4</b> |
| <b>4.</b> | <b>Verfahrensablauf.....</b>            | <b>4</b> |

## **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 3b Satz 9 SGB V kann der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bei den folgenden Arzneimitteln vom pharmazeutischen Unternehmer innerhalb angemessener Frist die Vorlage anwendungsbegleitender Datenerhebungen und Auswertungen zum Zweck der Nutzenbewertung fordern:

1. bei Arzneimitteln, deren Inverkehrbringen nach dem Verfahren des Artikels 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur (ABl. L 136 vom 30.4.2004, S. 1), die zuletzt durch die Verordnung (EU) 2019/5 (ABl. L 4 vom 7.1.2019, S. 24) geändert worden ist, genehmigt wurde oder für die nach Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 eine Zulassung erteilt wurde, sowie
2. bei Arzneimitteln, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung Nr. 141/2000 zugelassen sind.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Mit dem vorliegenden Beschluss leitet der G-BA ein Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Abs.3b Satz 1 SGB V zu dem Wirkstoff Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (im Folgenden als Brexucabtagen Autoleucel bezeichnet, Tecartus®) ein.

Das Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen gliedert sich nach 5. Kapitel § 51 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in

1. die Beurteilung der Erforderlichkeit nach § 54,
2. den verfahrenseinleitenden Beschluss des Plenums nach § 55 und von Auswertungen nach § 56,
3. die Vorbereitung eines Konzepts für die Anforderungen an eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen unter Beteiligung sachverständiger Stellen nach § 57 sowie
4. den Beschluss des Plenums über die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 58 vom pharmazeutischen Unternehmer.

Die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen setzt nach 5. Kapitel § 54 der VerfO voraus, dass die anwendungsbegleitende Datenerhebung zum Zweck der Nutzenbewertung eines Arzneimittels als erforderlich angesehen wird. Die Beurteilung der Erforderlichkeit erfolgt auf der Grundlage von Unterlagen zu diesem Arzneimittel, insbesondere aus einem Nutzenbewertungsverfahren des G-BA nach § 35a SGB V, dem Zulassungsverfahren bei der

Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), einer Beratungsanforderung nach § 7 sowie weiteren Unterlagen zu klinischen Studien als auch einer systematischen Recherche nach Indikationsregistern.

Der Wirkstoff Brexucabtagen Autoleucel hat am 14. Dezember 2020 eine bedingte Genehmigung für das Inverkehrbringen (Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nummer 726/2004) von der europäischen Kommission (EC) erhalten. Zudem wurde Brexucabtagen Autoleucel (Tecartus®) als ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Am 2. September 2022 hat Brexucabtagen Autoleucel die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Das zugelassene neue Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation lautet: „Tecartus wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL)“. Das Nutzenbewertungsverfahren zu diesem Anwendungsgebiet hat am 1. Oktober 2022 begonnen.

Die Zulassung von Brexucabtagen Autoleucel für das neue Anwendungsgebiet der ALL basiert auf den Daten der pivotalen, einarmigen Phase I/II-Studie ZUMA-3. In die Studie wurden Erwachsene ab 18 Jahren mit primär refraktärer Erkrankung, mit einem ersten Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach erster Remission, mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung nach mehr als zwei Linien systemischer Therapie sowie mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung nach Stammzelltransplantation eingeschlossen. Personen mit Philadelphia-Chromosom-positiver Erkrankung mussten intolerant gegenüber einer Tyrosin-Kinase-Inhibitor(TKI)-Therapie sein oder eine rezidierte bzw. refraktäre Erkrankung nach mindestens zwei verschiedenen TKI aufweisen.<sup>1</sup>

Zudem wurde für die Zulassung supportiv ein historischer Vergleich basierend auf den Daten der retrospektiven Kohortenstudie SCHOLAR-3 eingereicht. Entsprechend liegen der Zulassung keine direkt vergleichenden Daten gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die Behandlung der rezidierten oder refraktären ALL zugrunde.<sup>2</sup>

Seitens der EMA wird als eine Auflage der Zulassung die Durchführung einer prospektiven Beobachtungsstudie gefordert, um zusätzliche Erkenntnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Brexucabtagen Autoleucel im vorliegenden Anwendungsgebiet zu erhalten. Da sich die genannte Forderung jedoch ausschließlich konkret auf das Produkt Brexucabtagen Autoleucel bezieht, ist davon auszugehen, dass im Rahmen der Verpflichtung zur Durchführung von

---

<sup>1</sup> <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02614066>

<sup>2</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecartus>

Maßnahmen nach der Zulassung voraussichtlich keine vergleichenden Daten erhoben werden.

Für die Beurteilung der Erforderlichkeit wurde zudem eine Studienrecherche nach laufenden und abgeschlossenen Studien in öffentlich zugänglichen Studienregistern zu dem Wirkstoff Brexucabtagen Autoleucel in der Indikation ALL durchgeführt. Im Rahmen der Studienrecherche wurden ausschließlich einarmige Studien identifiziert. Unter Berücksichtigung der derzeitigen Studienplanungen kann somit keine Verbesserung der Evidenzlage erwartet werden.

Daher hält der G-BA es für erforderlich, durch die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung zu prüfen, inwieweit die Evidenzgrundlage für die Bewertung des Zusatznutzens des vorliegenden Arzneimittels in dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet durch die Erhebung von Daten aus der Versorgung verbessert werden kann.

Der G-BA kann selbst ein Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung erstellen oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Erstellung eines Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung beauftragen. Die Vorbereitung eines Konzepts soll grundsätzlich einen Zeitraum von 6 Monaten nicht überschreiten.

Im vorliegenden Fall wird das IQWiG mit der Erstellung des Konzepts beauftragt.

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung gemäß § 35a Absatz 3b SGB V hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG Anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD)) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Beschlussempfehlung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 25. Oktober 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 3. November 2022 die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung gemäß § 35a Absatz 3b SGB V beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

| <b>Sitzung</b>                 | <b>Datum</b>   | <b>Beratungsgegenstand</b>  |
|--------------------------------|--|---|
| AG AbD                         | 18. Juli 2022<br>15. August 2022<br>12. September 2022<br>17. Oktober 2022 | Beratung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen |
| Unterausschuss<br>Arzneimittel | 25. Oktober 2022   | Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage   |
| Plenum                         | 3. November 2022   | Beschlussfassung  |

Berlin, den 3. November 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

**Konkretisierung des Auftrags des Gemeinsamen Bundesausschusses an das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen:**

**Wissenschaftliche Ausarbeitung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3b des Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V):**

Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (rezidierte oder refraktäre B-Zell-Vorläufer akute lymphatische Leukämie)

Vom 3. November 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 91 SGB V hat in seiner Sitzung vom 3. November 2022 beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der wissenschaftlichen Ausarbeitung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3b SGB V zu beauftragen.

Dieser Auftrag wird im Folgenden konkretisiert.

**I. Auftragsgegenstand und –umfang**

Zur Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3b SGB V soll ein Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und Auswertung für den Wirkstoff Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (im Folgenden bezeichnet als Brexucabtagen Autoleucel) zur Behandlung von

„Erwachsenen ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL).“

erstellt werden.

Das Konzept soll insbesondere Anforderungen enthalten an

1. die Art, die Dauer und den Umfang der Datenerhebung,
2. die Fragestellung (PICO-Schema), die Gegenstand der Datenerhebung und von Auswertungen sein soll, einschließlich der zu erfassenden patientenrelevanten Endpunkte,
3. die Methodik der Datenerhebung,
4. die Auswertung durch den pharmazeutischen Unternehmer.



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

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

Für den Vergleich einer Behandlung mit Brexucabtagen Autoleucel gegenüber bestehenden Therapiealternativen wird die vom Unterausschuss Arzneimittel konsentrierte Vergleichstherapie dem IQWiG mitgeteilt.

Bei der Erstellung des Konzepts sollen laufende und geplante Datenerhebungen zu dem Arzneimittel berücksichtigt werden, insbesondere solche, die sich aus Auflagen oder sonstigen Nebenbestimmungen der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden ergeben.

In diesem Zusammenhang soll als Teil des Auftrages eine Recherche zu laufenden oder geplanten Datenerhebungen von versorgungsnahen Daten sowie zu vorhandenen Indikationsregistern durchgeführt bzw. aktualisiert werden. Zudem soll zu den so ermittelten Datenerhebungen und Indikationsregistern eine Einschätzung der Qualität der Datenerfassung und -auswertung auf Basis der verfügbaren Information vorgenommen werden.

## **II. Weitere Auftragspflichten**

Mit dem Auftrag wird das IQWiG gemäß 1. Kapitel § 20 der Verfahrensordnung des G-BA verpflichtet

- a) die jeweils gültige Verfahrensordnung zu beachten,
- b) in regelmäßigen Abständen über den Stand der Bearbeitung zu berichten,
- c) den Gremien des G-BA für Rückfragen und Erläuterungen auch während der Bearbeitung des Auftrages zur Verfügung zu stehen und
- d) die durch die Geschäftsordnung des G-BA bestimmte Vertraulichkeit der Beratungen und Beratungsunterlagen zu beachten.

## **III. Unterlagen zum Auftrag**

Mit diesem Auftrag werden dem IQWiG folgende Unterlagen zugeleitet:

- Beschluss und Tragende Gründe zur Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b SGB V und Beauftragung des IQWiG für den Wirkstoff Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen vom 3. November 2022
- Studienrecherche für den Wirkstoff Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen vom 6. Juli 2022

- Schriftliche Ausarbeitung des IQWiG über eine systematische Recherche nach Indikationsregistern im Indikationsgebiet: AWG (Stand: 29.06.2022)

#### **IV. Abgabetermin**

Für die Übermittlung der schriftlichen Ausarbeitung des Konzepts an den G-BA ist als spätestester Zeitpunkt der 31. März 2023 vorgesehen.

# Brexucabtagen Autoleucel (rezidierte oder refraktäre B-Zell-Vorläufer ALL)

Bewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar chart with 18 segments. The first 15 segments are light grey, 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 dark blue segment.

**ABD-KONZEPT**

Projekt: A22-118

Version: 1.0

Stand: 31.03.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1533

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Brexucabtagen Autoleucel (rezidierte oder refraktäre B-Zell-Vorläufer ALL) – Bewertung gemäß § 35a SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

03.11.2022

## **Interne Projektnummer**

A22-118

## **Anschrift des Herausgebers**

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

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

### **Beteiligung von Betroffenen**

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Holger Bassarek.

### **Am AbD-Konzept beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Anna-Katharina Barnert
- Lars Beckmann
- Tatjana Hermanns
- Ulrike Mikulić
- Ulrike Seay
- Volker Vervölgyi

### **Schlagwörter**

Brexucabtagen Autoleucl, Vorläufer-lymphoblastisches Lymphom, Register, Nutzenbewertung, Konzept

### **Keywords**

Brexucabtagene Autoleucl, Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma, Registries, Benefit Assessment, Concept

# Inhaltsverzeichnis

|  | Seite       |
|--|-------------|
| <b>Tabellenverzeichnis .....</b>   | <b>v</b>    |
| <b>Abbildungsverzeichnis .....</b>   | <b>vi</b>   |
| <b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>  | <b>vii</b>  |
| <b>Kurzfassung .....</b>   | <b>viii</b> |
| <b>1 Hintergrund.....</b>  | <b>1</b>    |
| <b>2 Fragestellung des Berichts .....</b>  | <b>2</b>    |
| <b>3 Projektverlauf.....</b>   | <b>5</b>    |
| <b>4 Methoden .....</b>  | <b>6</b>    |
| <b>5 Ergebnisse .....</b>  | <b>8</b>    |
| <b>5.1 Informationsbedarf für die Nutzenbewertung von Brexucabtagen Autoleucel.....</b>  | <b>8</b>    |
| <b>5.2 Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung .....</b>  | <b>8</b>    |
| <b>5.3 Verfügbare Datenquellen .....</b>   | <b>10</b>   |
| 5.3.1 Informationsbeschaffung .....  | 11          |
| 5.3.1.1 Laufende, geplante und abgeschlossene Datenerhebungen zu<br>Brexucabtagen Autoleucel.....  | 11          |
| 5.3.1.2 Zusammenfassung der Datenerhebungen .....  | 11          |
| 5.3.2 Charakterisierung der Datenerhebungen .....  | 12          |
| 5.3.3 Konsequenzen aus den vorliegenden Datenerhebungen .....  | 14          |
| <b>5.4 Register als potenzielle Datenquelle für die anwendungsbegleitende<br/>    Datenerhebung .....</b>  | <b>15</b>   |
| 5.4.1 Ergebnis der Recherche nach Indikationsregistern.....  | 15          |
| 5.4.2 Charakterisierung der Register.....  | 16          |
| 5.4.3 Beurteilung der Eignung der identifizierten Register als Datenquelle für eine<br>anwendungsbegleitende Datenerhebung zum Zwecke der Nutzenbewertung<br>nach § 35a SGB V..... | 16          |
| 5.4.3.1 Informationsquellen zur Beurteilung der Eignung der Register.....  | 16          |
| 5.4.3.2 Eignungsprüfung unter Berücksichtigung national und international<br>verwendeter Qualitätskriterien für Register .....   | 17          |
| <b>5.5 Anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Abs. 3b SGB V.....</b>   | <b>22</b>   |
| 5.5.1 Art der anwendungsbegleitenden Datenerhebung .....   | 22          |
| 5.5.1.1 Studiendesign der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....  | 22          |
| 5.5.1.2 Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung.....  | 23          |
| 5.5.2 Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung .....  | 25          |

|                 |   |           |
|-----------------|---|-----------|
| 5.5.3           | Auswertung der Daten .....  | 29        |
| <b>6</b>        | <b>Fazit .....</b>  | <b>33</b> |
| <b>7</b>        | <b>Literatur .....</b>  | <b>35</b> |
| <b>Anhang A</b> | <b>Suchstrategien .....</b>   | <b>41</b> |
| <b>Anhang B</b> | <b>Rückmeldung zum GMALL-Register.....</b>  | <b>42</b> |
| <b>Anhang C</b> | <b>Rückmeldung zu den Klinischen Krebsregistern.....</b>  | <b>63</b> |
| <b>Anhang D</b> | <b>Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch<br/>die identifizierten Register.....</b>                      | <b>82</b> |
| <b>D.1</b>      | <b>GMALL-Register.....</b>  | <b>82</b> |
| <b>D.2</b>      | <b>Klinische Krebsregister .....</b>  | <b>84</b> |
| <b>Anhang E</b> | <b>Benötigte Stichprobengröße für verschiedene Ereignisraten unter<br/>Intervention für einen Beobachtungszeitraum von 24 Monaten .....</b> | <b>86</b> |
| <b>Anhang F</b> | <b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) .....</b>  | <b>87</b> |

**Tabellenverzeichnis**

|   | <b>Seite</b> |
|---|--------------|
| Tabelle 1: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung .....  | xvii         |
| Tabelle 2: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung .....  | 10           |
| Tabelle 3: Identifizierte Datenerhebungen für Brexucabtagen Autoleucel.....   | 12           |
| Tabelle 4: Ergebnisse der Recherche nach Indikationsregistern .....   | 15           |
| Tabelle 5: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung .....  | 33           |
| Tabelle 6: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das<br>GMALL-Register .....  | 82           |
| Tabelle 7: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch die<br>Klinischen Krebsregister .....  | 84           |
| Tabelle 8: Stichprobengröße bei einer 1:1-Rekrutierung. Ereignisrate unter der<br>zweckmäßigen Vergleichstherapie von 80 %. Signifikanzniveau $\alpha = 2,5 \%$ , Power<br>mindestens 80 %, verschobene Nullhypothese HR = 0,5, 24-monatige<br>Beobachtungszeit. .... | 86           |



## Abbildungsverzeichnis

|   | <b>Seite</b> |
|---|--------------|
| Abbildung 1: Stichprobengröße bei einer 1:1-Rekrutierung..... | 28           |

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>  |
|------------------|---|
| AbD              | anwendungsbegleitende Datenerhebung   |
| ALL              | Akute lymphatische Leukämie   |
| ECOG-PS          | Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status                             |
| EMA              | European Medicines Agency   |
| EPAR             | European public Assessment Report (europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht) |
| FDA              | Food and Drug Administration  |
| G-BA             | Gemeinsamer Bundesausschuss   |
| GMALL            | German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia              |
| IQWiG            | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen                  |
| MRD              | minimal residual Disease (minimalen Resterkrankung)                               |
| pU               | pharmazeutischer Unternehmer  |
| PICO             | Patienten, Intervention, Comparator, Outcome                                      |
| RMP              | Risk Management Plan  |
| SAP              | Statistical Analysis Plan (statistischer Analyseplan)                             |
| SGB              | Sozialgesetzbuch  |
| SUE              | schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis  |
| TKI              | Tyrosin-Kinase-Inhibitor  |
| UE               | unerwünschtes Ereignis  |
| VerfO            | Verfahrensordnung   |

## **Kurzfassung**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 03.11.2022 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Erstellung eines Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) und Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Abs. 3b SGB V zu Brexucabtagen Autoleucl beauftragt.

### ***Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung***

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertung für den Wirkstoff Brexucabtagen Autoleucl in der Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer ALL.

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 (PICO-Schema), die Gegenstand der Datenerhebung und von Auswertungen sein soll, einschließlich der zu erfassenden patientenrelevanten Endpunkte,
- die Methodik der Datenerhebung,
- die Auswertung durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU).

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

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

Der G-BA hat hierfür folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

- patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des molekular-zytogenetischen Subtyps der B-ALL, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs, des Alters und des Allgemeinzustandes, nach Möglichkeit unter Einbeziehung einer allogenen Stammzelltransplantation

Der G-BA macht dabei folgende Hinweise:

- Die zweckmäßige Vergleichstherapie beinhaltet die allogene Stammzelltransplantation, da von dem vorliegenden Anwendungsgebiet Personen umfasst sind, für die die allogene Stammzelltransplantation eine infrage kommende und von Leitlinien empfohlene potenziell kurative Behandlungsoption darstellt. Unter Berücksichtigung des deutschen Versorgungskontextes wird vorausgesetzt, dass für diese Personen die allogene Stammzelltransplantation bevorzugt in Betracht gezogen wird. Der Stellenwert einer allogenen Stammzelltransplantation nach einer CAR-T-Zelltherapie ist derzeit unklar.
- Im Rahmen einer klinischen Studie wird für die patientenindividuelle Therapie die Auswahl folgender Wirkstoffe zur Verwendung innerhalb einer Polychemotherapie als adäquat erachtet:
  - Asparaginase
  - Clofarabin
  - Crisantaspase
  - Cyclophosphamid
  - Cytarabin
  - Daunorubicin
  - Doxorubicin
  - Etoposid
  - Fludarabin
  - Idarubicin
  - Ifosfamid
  - Mercaptopurin
  - Methotrexat
  - Mitoxantron
  - Pegasparase
  - Rituximab (nur bei CD-20 positiver ALL)
  - Vincristin
  - Vindesin
  - Dexamethason
  - Predniso(lo)n

- koloniestimulierende Faktoren (z. B. Filgrastim, Pegfilgrastim)
- Bei Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-positiver ALL wird zudem der Einsatz der Tyrosin-Kinase-Inhibitoren (TKIs) Dasatinib, Imatinib, Ponatinib, Bosutinib oder Nilotinib in Verbindung mit einer Polychemotherapie als adäquat erachtet. Die Wahl der eingesetzten Komparatoren ist im Dossier zu begründen.
- Im Rahmen einer klinischen Studie wird für die patientenindividuelle Therapie die Auswahl folgender Wirkstoffe im Rahmen einer Monotherapie als adäquat erachtet:
  - Blinatumomab
  - Inotuzumab Ozogamicin
  - Clofarabin
  - Cytarabin
  - Darüber hinaus wird für Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver ALL der Einsatz der Tyrosin-Kinase-Inhibitoren Dasatinib, Imatinib, Ponatinib, Bosutinib oder Nilotinib im Rahmen einer Monotherapie als adäquat erachtet. Die Wahl der eingesetzten Komparatoren ist im Dossier zu begründen.

Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie im Rahmen einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung wird erwartet, dass dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht. Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.

### **Methoden**

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

- Recherche nach laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen zu Brexucabtagen Autoleucel
- Recherche nach Indikationsregistern
  - Für das Konzept zur AbD gelten folgende Einschlusskriterien für potenziell geeignete Indikationsregister:
    - Das Indikationsregister ist funktionsfähig und erfasst aktuell Daten von Patienten der zu untersuchenden Patientenpopulation.
    - In dem Indikationsregister werden auch Daten von Patienten aus Deutschland dokumentiert.

- Einschätzung der Eignung der laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen für die Beantwortung der Fragestellung der AbD
- Einschätzung der Eignung der Indikationsregister für die AbD
  - Beurteilung der Qualität der Indikationsregister auf Basis der Kriterien des Rapid Reports „Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“ (A19-43)
  - Abgleich der Datenerhebung in den Indikationsregistern mit der Fragestellung der AbD

## **Ergebnisse**

### *Laufende, geplante und abgeschlossene Datenerhebungen*

In den Unterlagen der EMA wurden 3 Datenerhebungen beauftragt: Vorlage der Daten zum 5-Jahres-Follow-up und finale Ergebnisse der ZUMA-3-Studie sowie die Durchführung von 2 Registerstudien zur Untersuchung der Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Brexucabtagen Autoleucel. Die FDA beauftragt ebenfalls die Durchführung einer prospektiven Registerstudie.

Die ZUMA-3-Studie ist eine 1-armige Phase-I/II-Studie, in die Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren mit primär refraktärer Erkrankung, mit einem 1. Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach 1. Remission, mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung nach mehr als 2 Linien systemischer Therapie sowie mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung nach Stammzelltransplantation eingeschlossen wurden. Patientinnen und Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver ALL mussten darüber hinaus intolerant gegenüber einer TKI-Therapie sein oder eine rezidierte bzw. refraktäre Erkrankung nach mindestens 2 verschiedenen TKI aufweisen. Der primäre Endpunkt der Phase-II-Studie ist das Erreichen der vollständigen Gesamtemission. Die Nachbeobachtungsdauer betrug 24 Monate, danach bestand die Möglichkeit an der Langzeitnachbeobachtung teilzunehmen, die bis zu 15 Jahre nach Infusion läuft.

Der pU soll die Daten zum 5-Jahres-Follow-up sowie die finalen Studienergebnisse der pivotalen ZUMA-3-Studie bis zum 31.10.2024 vorlegen.

Da die Studie ZUMA-3 nicht vergleichend angelegt ist, ist auch die verlängerte Nachbeobachtung nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

In der Registerstudie KT-EU-472-6036 sollen mit Brexucabtagen Autoleucel behandelte Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem refraktärem Mantelzellymphom oder mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer ALL eingeschlossen werden, um die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit zu untersuchen. Durch die Studie sollen darüber hinaus Daten in den Subgruppen der Frauen, älteren sowie schwer erkrankten Patientinnen und Patienten erhoben werden. Die Frist zur Vorlage der finalen Studienergebnisse für die Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer ALL ist am 31.12.2042. In einer weiteren

Registerstudie mit Frist zum 31.12.2027 sollen ausschließlich Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer ALL eingeschlossen werden, um die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Brexucabtagen Autoleucel zu untersuchen. Im EPAR wird darüber hinaus beschrieben, dass durch die durchgeführten Studien Daten zur Wirksamkeit von Brexucabtagen Autoleucel in speziellen Subgruppen (wie Patientinnen und Patienten zwischen 18 und 25 Jahren oder über 60 Jahren, bei MRD-Positivität, bei Philadelphia-Chromosom-Negativität, oder nach einem Rezidiv nach einer allogenen Stammzelltransplantation) generiert werden sollen.

Die FDA beauftragt ebenfalls die Durchführung einer prospektiven, multizentrischen Registerstudie zur Erfassung von Daten zur Langzeitsicherheit sowie zum Risiko der Entwicklung sekundärer Neoplasien nach Behandlung mit Brexucabtagen Autoleucel.

Zum Zeitpunkt der Konzepterstellung waren die Studienprotokolle zu den geplanten Registerstudien noch nicht öffentlich zugänglich. Allerdings beziehen sich die Datenerhebungen allein auf Brexucabtagen Autoleucel. Es ist daher davon auszugehen, dass die Registerstudien jeweils nicht vergleichend angelegt und daher nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet sein werden.

Insgesamt können die bestehenden Evidenzlücken nicht durch die identifizierten laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen behoben werden.

#### *Indikationsregister*

Durch die Suche wurden 2 Register identifiziert, in die Patienten in der Indikation rezidivierende oder refraktäre ALL eingeschlossen werden: Das GMALL-Register und die Klinischen Krebsregister.

Das GMALL-Register wird durch die German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GMALL) betrieben. In dem Register werden die Therapien und die Einflüsse auf verschiedene Endpunkte dokumentiert. In das Register können alle Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren mit einer ALL jeglichen Subtyps ab der Diagnosestellung eingeschlossen werden, wenn sie entsprechend einer GMALL-Therapieempfehlung oder im Rahmen einer GMALL-Therapieoptimierungsstudie behandelt werden. Wichtige Verlaufsparemeter wie der Überlebensstatus, das Auftreten von Rezidiven oder sonstige Ereignisse, wie eine Stammzelltransplantation werden erfasst. Dadurch, dass die ALL-Therapie überwiegend auf Basis der Empfehlungen der GMALL-Studiengruppe und in spezialisierten Zentren erfolgt, die laut Angaben der Registerbetreibenden alle am GMALL-Register beteiligt sind, erscheint das Register in Bezug zur interessierenden Patientenpopulation annähernd vollzählig.

Das GMALL-Register eignet sich als Indikationsregister prinzipiell als Datenquelle für eine AbD zu Brexucabtagen Autoleucel, sofern noch bestehende Limitationen behoben werden. Hierfür sind insbesondere eine Erweiterung des Datensatzes (Operationalisierung von Kriterien für die Eignung einer Behandlung mit Brexucabtagen Autoleucel, Dokumentation von UE-Endpunkten und patientenberichteten Endpunkten, einheitliche Erhebungszeitpunkte, ggf. Confounder) sowie weiteren Maßnahmen zur Sicherstellung der Datenqualität (Source Data Verification) erforderlich.

Die klinischen Krebsregister wurden auf Basis des Gesetzes zur Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung und zur Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister (Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz [KFRG]) etabliert und sollen aufgrund der gesetzlichen Meldeverpflichtung grundsätzlich alle Patientinnen und Patienten in Deutschland mit einer Krebserkrankung ohne Beschränkung auf bestimmte Therapiearten umfassen. Durch die länderspezifische Umsetzung bestehen jedoch Unterschiede in den Strukturen der Krebsregister, wodurch länderspezifische Unterschiede in den Melde- und Erhebungszeitpunkten bestehen. Die klinischen Krebsregister sind in ihrer derzeitigen Form insbesondere aufgrund des eingeschränkten, nicht ALL-spezifischen, gesetzlich festgelegten Basis-Datensatzes, sowie aufgrund der länderspezifischen Melde- und Erhebungszeitpunkte derzeit keine geeignete Primärdatenquelle für eine AbD zu Brexucabtagen Autoleucel. Diese Beurteilung kann sich aufgrund des Gesetzes zur Zusammenführung von Krebsregisterdaten langfristig ändern.

#### *Studiendesign und Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung*

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

Da der nicht randomisierte Vergleich zweier Arzneimittel ohnehin potenziell hoch verzerrt ist, sollten zusätzliche potenziell verzerrende Faktoren vermieden werden. Dazu gehört z. B. die Verwendung unterschiedlicher Datenquellen für die Vergleichsgruppen, aber auch die Verwendung von Daten unterschiedlicher Qualität innerhalb einer Datenquelle. Das GMALL-Register kann sich nach Erweiterung des Datensatzes (Operationalisierung von Kriterien für die Eignung einer Behandlung mit Brexucabtagen Autoleucel, Dokumentation von UE-Endpunkten und patientenberichteten Endpunkten, einheitliche Erhebungszeitpunkte, ggf. Confounder) als primäre Datenquelle für eine AbD zu Brexucabtagen Autoleucel eignen. Unter der Annahme, dass das GMALL-Register nach entsprechender Anpassung die primäre Datenquelle für die AbD darstellt, kann die AbD durch die Einbindung weiterer (internationaler) Register unterstützt werden. Voraussetzung hierfür ist, dass die im jeweiligen Register erhobenen Daten von Umfang und Qualität den Anforderungen an die AbD entsprechen und eine Auswertung gemäß den Anforderungen an die AbD durchgeführt und für die Nutzenbewertung bereitgestellt werden kann. Eine weitere Voraussetzung ist, dass die



Versorgung in dem Land, in dem die Daten erhoben werden, der Versorgung in Deutschland ausreichend ähnlich ist bzw. die aus diesem Register gewonnenen Erkenntnisse auf die Situation in Deutschland übertragbar sind.

#### *Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung*

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

In der vorliegenden Fragestellung ist das vorrangige Therapieziel die Verlängerung der Überlebenszeit. Aus den Kaplan-Meier-Kurven des im Nutzenbewertungsverfahren vorgelegten Vergleichs zwischen der ZUMA-3-Studie, in der die Patientinnen und Patienten mit Brexucabtagen Autoleucel behandelt wurden und historischen Daten der SCHOLAR-3 Studie, in der die Patientinnen und Patienten eine antineoplastische Therapie erhielten, lässt sich erkennen, dass bereits nach einer Beobachtungsdauer von 24 Monaten ein deutlicher Effekt zu erkennen ist. Zur Beobachtung möglicher Effekte auf das Gesamtüberleben sollten die Patientinnen und Patienten daher mindestens 24 Monate nachbeobachtet werden. Zur Annäherung an die Frage, ob eine AbD prinzipiell sinnvoll durchführbar ist, wird eine orientierende Fallzahlschätzung basierend auf dem Endpunkt Gesamtüberleben für einen Vergleich von Brexucabtagen Autoleucel gegenüber der Vergleichstherapie vorgenommen. Neben dem Vergleich der ZUMA-3-Studie mit historischen Daten aus SCHOLAR-3 wurden darüber hinaus exemplarisch 2 Nutzenbewertungsverfahren im vorliegenden Anwendungsgebiet zu Wirkstoffen, die in der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt werden, gesichtet.

In der ZUMA-3-Studie lag der Anteil der verstorbenen Patientinnen und Patienten nach einer Therapie mit Brexucabtagen Autoleucel und einer medianen Beobachtungszeit von 25,1 Monaten bei 50,6 %, dabei lag der Anteil nach 24 Monaten Beobachtungszeit bei 48,2 %. Die Einschlusskriterien der Studie ZUMA-3 umfassten unter anderem das Vorliegen einer primär refraktären Erkrankung, Auftreten des ersten Rezidivs bei einer Remissionsdauer  $\leq 12$  Monate, eine refraktäre oder rezidivierende Erkrankung nach  $\geq 2$  systemischen Therapielinien sowie nach einer allogenen Stammzelltransplantation, die bereits mindestens 100 Tage vor Aufnahme in die Studie erfolgte. Da die Anzahl an Vorbehandlungen und die Remissionsdauer einen Einfluss auf den Therapieerfolg haben, können die Ereignisraten bei Patientinnen und Patienten mit einer längeren Remissionsdauer bzw. bei weniger stark vorbehandelten Patientinnen und Patienten niedriger als die in der ZUMA-3-Studie beobachteten liegen. Für Brexucabtagen Autoleucel werden Szenarien zu Ereignisraten zwischen 30 % und 41 % nach einer Beobachtungszeit von 24 Monaten dargestellt.

In der Studie SCHOLAR-3, in der die Patientinnen und Patienten eine antineoplastische Therapie erhielten, wurde eine Ereignisrate von 74,3 % nach einer maximalen

Beobachtungsdauer von ca. 24 Monaten beobachtet. Für die 1-armige Studie ALCANTARA, in der erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierter/refraktärer Philadelphia-Chromosom positiver B-Zell-Vorläufer ALL mit Blinatumomab behandelt wurden, zeigte sich nach einer medianen Beobachtungsdauer von 25,1 Monaten eine Ereignisrate von 82,2 %. In der Studie B1931022, in der Inotuzumab Ozogamicin mit einer vor Randomisierung gewählten Chemotherapie bei Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-ALL verglichen wurden, lag die Ereignisrate nach einer maximalen Beobachtungsdauer von circa 40 Monaten für Inotuzumab Ozogamicin bei 79,9 % und für den Chemotherapiearm bei 84 %. Nach circa 20 Monaten ist dabei für beide Therapien ein Plateau zu beobachten.

Die Ereignisraten in einem heterogenen Kollektiv von Patientinnen und Patienten mit rezidivierter ALL mit und ohne Stammzelltransplantation lagen in einer vergleichbaren Größenordnung (76 %).

Aufgrund der beobachteten Ereignisraten wird für die orientierende Fallzahlschätzung im Vergleichsarm von einer Ereignisrate von 80 % nach einer Beobachtungszeit von 24 Monaten ausgegangen.

Eine weitere Unsicherheit ergibt sich aus dem noch unklaren Stellenwert der Therapie mit Brexucabtagen Autoleucel im vorliegenden Anwendungsgebiet. Es wird daher im Folgenden von einem Rekrutierungsverhältnis von 1:1 ausgegangen.

Angenommen werden weiterhin übliche Werte für das Signifikanzniveau ( $\alpha = 2,5 \%$ , 1-seitiger Test) und die Power (mindestens 80 %), sowie eine verschobene Nullhypothese (Hazard Ratio [HR] = 0,5). Die Schätzungen zum Umfang der AbD wurden mittels der nQuery-Prozedur „Non-inferiority Testing of Two Survival Curves using Cox Regression“ durchgeführt (nQuery Version 8.2.1.0). Das statistische Modell zur Schätzung der benötigten Fallzahlen beruht auf den Annahmen exponentialverteilter Daten und proportionaler Hazards. Für die Anwendung des Modells sind die Überlebensraten zu einer bestimmten Beobachtungszeit, im vorliegenden Fall 24 Monate, hinreichend.

Die benötigten Stichprobengrößen liegen zwischen 88 Patientinnen und Patienten (Ereignisrate unter Intervention 30 %, HR = 0,22) und 292 Patientinnen und Patienten (Ereignisrate unter Intervention 41 %, HR = 0,33). Gemäß dem Beschluss zur Nutzenbewertung zu Brexucabtagen Autoleucel ist mit jährlich circa 140 Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet zu rechnen.

Bei einer Rekrutierungszeit von 2 Jahren ist die AbD für einen großen Teil der dargestellten Schätzungen im GMALL-Register realistisch durchführbar. Für einen Teil der Szenarien ist jedoch entweder eine längere Rekrutierungszeit oder eine annähernde Vollerhebung erforderlich, falls ausschließlich das GMALL-Register als primäre Datenquelle für die AbD

genutzt wird. Es erscheint daher sinnvoll, dass für eine Erhöhung der Stichprobengröße die Erweiterung um Daten anderer europäischer Register geprüft wird.

### *Auswertung der Daten*

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

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

Für die Einbindung weiterer Register sollten das Protokoll und der SAP für die Registerstudie zur AbD den Ausgangspunkt darstellen. Die Auswertung kann für jedes Register separat erfolgen, die gemeinsame Auswertung ist als Metaanalyse der einzelnen Registerergebnisse möglich. Für die Auswertung innerhalb des jeweiligen Registers gelten die zuvor beschriebenen Grundsätze gleichermaßen. Bei der Interpretation der Ergebnisse der AbD ist die mögliche Verzerrung aufgrund des nicht randomisierten Vergleichs zu beachten. Insbesondere ist die Verwendung von Schwellenwerten für Konfidenzintervalle (Test auf verschobene Nullhypothese) unter Berücksichtigung der konkreten Datenqualität erforderlich.

**Fazit**

Das Konzept zur AbD für Brexucabtagen Autoleucl hat folgende Komponenten:

**PICO**

Tabelle 1: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

|  |   |
|--|---|
| P(opulation)   | erwachsene Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL)  |
| I(ntervention)   | Brexucabtagen Autoleucl   |
| C(omparator)   | patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des molekular-zytogenetischen Subtyps der B-ALL, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs, des Alters und des Allgemeinzustandes, nach Möglichkeit unter Einbeziehung einer allogenen Stammzelltransplantation <sup>a, b, c</sup> .  |
| O(utcome)  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mortalität <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Gesamtüberleben</li> </ul> </li> <li>▪ Morbidität <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Symptomatik</li> </ul> </li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate)</li> <li>▫ schwere unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate)</li> <li>▫ spezifische unerwünschte Ereignisse (mit Angabe des jeweiligen Schweregrads)</li> </ul> </li> </ul> |
| <p>a. im Rahmen einer klinischen Studie wird für die patientenindividuelle Therapie die Auswahl folgender Wirkstoffe zur Verwendung innerhalb einer Polychemotherapie als adäquat erachtet: Asparaginase, Clofarabin, Crisantaspase, Cyclophosphamid, Cytarabin, Daunorubicin, Doxorubicin, Etoposid, Fludarabin, Idarubicin, Ifosfamid, Mercaptopurin, Methotrexat, Mitoxantron, Pegasparase, Rituximab (nur bei CD-20 positiver ALL), Vincristin, Vindesin, Dexamethason, Predniso(lo)n, koloniestimulierende Faktoren (z. B. Filgrastim, Pegfilgrastim).</p> <p>b. bei Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-positiver ALL wird zudem der Einsatz der TKIs Dasatinib, Imatinib, Ponatinib, Bosutinib oder Nilotinib in Verbindung mit einer Polychemotherapie als adäquat erachtet. Die Wahl der eingesetzten Komparatoren ist im Dossier zu begründen.</p> <p>c. Im Rahmen einer klinischen Studie wird für die patientenindividuelle Therapie die Auswahl folgender Wirkstoffe im Rahmen einer Monotherapie als adäquat erachtet: Blinatumomab, Inotuzumab Ozogamicin, Clofarabin, Cytarabin. Darüber hinaus wird für Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver ALL der Einsatz der TKIs Dasatinib, Imatinib, Ponatinib, Bosutinib oder Nilotinib im Rahmen einer Monotherapie als adäquat erachtet. Die Wahl der eingesetzten Komparatoren ist im Dossier zu begründen</p> <p>ALL: Akute lymphatische Leukämie; CD: Cluster of Differentiation; TKI: Tyrosin-Kinase-Inhibitor</p> |   |

**Art und Methodik der Datenerhebung**

- Für die AbD wird ein nicht randomisierter Vergleich von Brexucabtagen Autoleucl mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als vergleichende Registerstudie empfohlen.
- Das GMALL-Register kann potenziell als primäre Datenquelle für die AbD dienen, sofern die bestehenden Limitationen behoben werden. Hierfür wären insbesondere eine Erweiterung des Datensatzes (Endpunkte, Confounder), der Erhebungsstruktur (feste Erhebungszeitpunkte) sowie Maßnahmen zur Gewährleistung von Vollständigkeit und Richtigkeit der Daten (u. a. stichprobenhafte Source Data Verification) erforderlich.

- Die AbD zu Brexucabtagen Autoleucel sollte primär mittels prospektiver Datenerhebung durchgeführt werden.

#### *Dauer und Umfang der Datenerhebung*

- Dauer und Umfang werden bestimmt von der notwendigen Beobachtungszeit pro Patientin bzw. Patient und dem Rekrutierungsverlauf
  - Beobachtungszeit mindestens 24 Monate.
  - Die Schätzungen zur benötigten Stichprobengröße sind mit Unsicherheiten behaftet. Für eine Ereignisrate unter Brexucabtagen Autoleucel von 30 % und einem HR = 0,22 werden 88 Patientinnen und Patienten benötigt. Für Ereignisraten von 41 % und einem HR = 0,33 würden 292 Patientinnen und Patienten benötigt.
  - Gemäß dem Beschluss zur Nutzenbewertung zu Brexucabtagen Autoleucel ist eine jährliche Anzahl von circa 140 Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet zu erwarten. Eine Erweiterung des GMALL-Registers um Daten anderer europäischer Register sollte geprüft werden.

#### *Auswertung der Datenerhebung*

- Auswertung mit adäquater, ausreichend prä-spezifizierter Adjustierung für Confounder
- Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung der möglichen Verzerrung aufgrund des nicht randomisierten Vergleichs; insbesondere Verwendung von Schwellenwerten für Konfidenzintervalle (Test auf verschobene Nullhypothese) unter Berücksichtigung der konkreten Datenqualität

## 1 Hintergrund

### **Auftrag zur Konzeptentwicklung für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Brexucabtagen Autoleucel**

Anwendungsbegleitende Datenerhebungen (AbDs) können gemäß § 35a Abs. 3b vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) für Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drugs) sowie für Arzneimittel mit bedingter Zulassung oder Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen beauftragt werden. Ziel einer AbD ist es, die Evidenzgrundlage für die Bewertung des Zusatznutzens zu verbessern [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 03.11.2022 hat der G-BA ein Verfahren zur Forderung einer AbD und von Auswertungen nach § 35a Abs. 3b Satz 6 SGB V für den Wirkstoff Brexucabtagen Autoleucel zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL) eingeleitet [3]. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde in diesem Zusammenhang mit der Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertungen beauftragt.

Zu Brexucabtagen Autoleucel liegt ein Beschluss des G-BA zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 11 i. V. m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfahrensordnung (VerfO) (Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden) vom 16.03.2023 vor [4].

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

Das AbD-Konzept wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

## 2 Fragestellung des Berichts

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertung für den Wirkstoff Brexucabtagen Autoleucel in der Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer ALL.

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 (PICO-Schema), die Gegenstand der Datenerhebung und von Auswertungen sein soll, einschließlich der zu erfassenden patientenrelevanten Endpunkte,
- die Methodik der Datenerhebung,
- die Auswertung durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU).

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

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

Der G-BA hat hierfür folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

- patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des molekular-zytogenetischen Subtyps der B-ALL, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs, des Alters und des Allgemeinzustandes, nach Möglichkeit unter Einbeziehung einer allogenen Stammzelltransplantation

Der G-BA macht dabei folgende Hinweise:

- Die zweckmäßige Vergleichstherapie beinhaltet die allogene Stammzelltransplantation, da von dem vorliegenden Anwendungsgebiet Personen umfasst sind, für die die allogene Stammzelltransplantation eine infrage kommende und von Leitlinien empfohlene potenziell kurative Behandlungsoption darstellt. Unter Berücksichtigung des deutschen Versorgungskontextes wird vorausgesetzt, dass für diese Personen die allogene Stammzelltransplantation bevorzugt in Betracht gezogen wird. Der Stellenwert einer allogenen Stammzelltransplantation nach einer CAR-T-Zelltherapie ist derzeit unklar.

- Im Rahmen einer klinischen Studie wird für die patientenindividuelle Therapie die Auswahl folgender Wirkstoffe zur Verwendung innerhalb einer Polychemotherapie als adäquat erachtet:
  - Asparaginase
  - Clofarabin
  - Crisantaspase
  - Cyclophosphamid
  - Cytarabin
  - Daunorubicin
  - Doxorubicin
  - Etoposid
  - Fludarabin
  - Idarubicin
  - Ifosfamid
  - Mercaptopurin
  - Methotrexat
  - Mitoxantron
  - Pegasparase
  - Rituximab (nur bei CD-20 positiver ALL)
  - Vincristin
  - Vindesin
  - Dexamethason
  - Predniso(lo)n
  - koloniestimulierende Faktoren (z. B. Filgrastim, Pegfilgrastim)
  - Bei Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-positiver ALL wird zudem der Einsatz der Tyrosin-Kinase-Inhibitoren (TKIs) Dasatinib, Imatinib, Ponatinib, Bosutinib oder Nilotinib in Verbindung mit einer Polychemotherapie als adäquat erachtet. Die Wahl der eingesetzten Komparatoren ist im Dossier zu begründen.
  
- Im Rahmen einer klinischen Studie wird für die patientenindividuelle Therapie die Auswahl folgender Wirkstoffe im Rahmen einer Monotherapie als adäquat erachtet:
  - Blinatumomab



- Inotuzumab Ozogamicin
- Clofarabin
- Cytarabin
- Darüber hinaus wird für Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver ALL der Einsatz der Tyrosin-Kinase-Inhibitoren Dasatinib, Imatinib, Ponatinib, Bosutinib oder Nilotinib im Rahmen einer Monotherapie als adäquat erachtet. Die Wahl der eingesetzten Komparatoren ist im Dossier zu begründen.
- Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie im Rahmen einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung wird erwartet, dass dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht. Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.

### **3 Projektverlauf**

Der G-BA hat am 03.11.2022 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 Brexucabtagen Autoleucel beauftragt.

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

## 4 Methoden

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

### **Fokussierte Informationsbeschaffung**

#### ***Recherche nach laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen zu Brexucabtagen Autoleucel***

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

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

In den folgenden Quellen wurde nach abgeschlossenen Datenerhebungen zu Brexucabtagen Autoleucel gesucht:

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

#### ***Recherche nach Indikationsregistern***

Als Basis für die Recherche nach Indikationsregistern wird das Rechercheergebnis des IQWiG Auftrag I22-05 (Systematische Recherche nach Registern im Indikationsgebiet akute lymphoblastische Leukämie; Rapid Report) [5] herangezogen.

In folgenden Quellen wurde nach Indikationsregistern gesucht:

- fokussierte Informationsbeschaffung nach Indikationsregistern
  - bibliografische Datenbank
    - MEDLINE
  - Studienregister
    - ClinicalTrials.gov
- Portale mit Angaben zu Indikationsregistern
  - Orphanet (optional bei seltenen Erkrankungen)
  - European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (EnCEPP)

- International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC) (optional bei seltenen Erkrankungen)
- optionale Befragung von Expertinnen und Experten zu Registern, um Informationen zu vervollständigen oder offene Fragen zu klären
- gezielte Websuche

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

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

Zu den potenziell geeigneten Indikationsregistern wurden von den Registerbetreibenden weitere Informationen per Fragebogen abgefragt.

### **Informationsbewertung**

#### ***Einschätzung der Eignung der laufenden, geplanten und abgeschlossenen***

#### ***Datenerhebungen für die Beantwortung der Fragestellung der AbD***

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

#### ***Einschätzung der Eignung der Indikationsregister für die AbD***

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

### **Konzeptentwicklung**

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

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Informationsbedarf für die Nutzenbewertung von Brexucabtagen Autoleucel

Brexucabtagen Autoleucel erhielt am 14.12.2020 zunächst eine bedingte Zulassung zur Behandlung des rezidierten oder refraktären Mantelzelllymphoms. Am 02.09.2022 erfolgte die Anwendungsgebietserweiterung zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierender oder refraktärer B-Zell-Vorläufer ALL. Die Anwendungsgebietserweiterung beruht auf der 1-armigen Phase-I/II-Studie ZUMA-3, in die erwachsene Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 18 Jahren mit primär refraktärer Erkrankung, mit einem ersten Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach erster Remission, mit rezidivierender oder refraktärer Erkrankung nach mehr als 2 Linien systemischer Therapie sowie mit rezidivierender oder refraktärer Erkrankung nach Stammzelltransplantation eingeschlossen wurden. Patientinnen und Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiven ALL mussten darüber hinaus intolerant gegenüber einer TKI-Therapie sein oder eine rezidierte bzw. refraktäre Erkrankung nach mindestens 2 verschiedenen TKI aufweisen.

Neben den Ergebnissen der 1-armigen Studie ZUMA-3 wurde im Zulassungsverfahren und zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ein Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien mit Daten der retrospektiven Kohortenstudie SCHOLAR-3 vorgelegt [6,7]. Die SCHOLAR-3-Studie umfasst patientenindividuelle Daten aus abgeschlossenen klinischen Studien, die aus der Datenbank Medidata Enterprise Data Store stammen. Aufgrund verschiedener Limitationen des indirekten Vergleichs (z. B. fehlenden Angaben zur Nachbeobachtungsdauer in den Studien, Unsicherheiten in der Bildung der Datenpools sowie Unsicherheiten in Bezug zur Berücksichtigung aller relevanten Confounder für das Propensity-Score-Matching) wurde dieser vom G-BA im Nutzenbewertungsverfahren nicht herangezogen [6,8].

Da keine vergleichenden Studien zwischen Brexucabtagen Autoleucel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für patientenrelevante Endpunkte vorliegen und diese durch die Auflagen der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden perspektivisch nicht zu erwarten sind (siehe Abschnitt 5.3.3), sind weitere Studien notwendig, um die Evidenz zu Brexucabtagen Autoleucel im Anwendungsgebiet rezidierte oder refraktäre B-Zell-Vorläufer ALL zu verbessern.

### 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 von Brexucabtagen Autoleucel gegenüber einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung des molekulargenetischen Subtyps der B-ALL, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs, des Alters und des Allgemeinzustandes, nach Möglichkeit unter Einbeziehung einer allogenen Stammzelltransplantation.

Brexucabtagen Autoleucel ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen [9]. Das vorliegende AbD-Konzept bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

- Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer ALL.

In der vorliegenden Indikation handelt es sich um eine seltene hämato-onkologische Erkrankung. Die Erkrankung verläuft fulminant und führt unbehandelt innerhalb weniger Monate zum Tod. Durch die Proliferation unreifer lymphatischer Blasten im Knochenmark und der damit verbundenen zunehmenden Verdrängung der physiologischen Hämatopoese resultieren häufig Zytopenien in den Thrombozyten, Granulozyten sowie Erythrozyten. Klassische Symptome sind entsprechend unter anderem eine erhöhte Infekt- und Blutungsanfälligkeit sowie Symptome einer Anämie [10].

Das primäre Therapieziel ist die Verlängerung des Gesamtüberlebens. Einen potenziell kurativen Therapieansatz bildet die allogene Stammzelltherapie. Die Therapie gliedert sich in eine Induktions-, Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie. Durch die Induktionstherapie soll die komplette Remission erreicht werden, die durch die Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie aufrechterhalten werden soll. Im rezidierten bzw. refraktären Stadium verschlechtert sich die Prognose deutlich. Durch regelmäßige Bestimmung der minimalen Resterkrankung (Minimal Residual Disease [MRD]) wird daher versucht ein frühzeitiges Ansteigen der Leukämiezellen rechtzeitig zu erkennen und bereits vor Übergang in ein vollausgebildetes Rezidiv mit der antileukämischen Therapie zu beginnen [10].

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

Tabelle 2: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

|  |   |
|--|---|
| P(opulation)   | erwachsene Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL)  |
| I(ntervention)   | Brexucabtagen Autoleucl   |
| C(omparator)   | patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des molekular-zytogenetischen Subtyps der B-ALL, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs, des Alters und des Allgemeinzustandes, nach Möglichkeit unter Einbeziehung einer allogenen Stammzelltransplantation <sup>a, b, c</sup> .  |
| O(utcome)  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mortalität <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Gesamtüberleben</li> </ul> </li> <li>▪ Morbidität <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Symptomatik</li> </ul> </li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate)</li> <li>▫ schwere unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate)</li> <li>▫ spezifische unerwünschte Ereignisse (mit Angabe des jeweiligen Schweregrads)</li> </ul> </li> </ul> |
| <p>a. im Rahmen einer klinischen Studie wird für die patientenindividuelle Therapie die Auswahl folgender Wirkstoffe zur Verwendung innerhalb einer Polychemotherapie als adäquat erachtet: Asparaginase, Clofarabin, Crisantaspase, Cyclophosphamid, Cytarabin, Daunorubicin, Doxorubicin, Etoposid, Fludarabin, Idarubicin, Ifosfamid, Mercaptopurin, Methotrexat, Mitoxantron, Pegaspase, Rituximab (nur bei CD-20 positiver ALL), Vincristin, Vindesin, Dexamethason, Predniso(lo)n, koloniestimulierende Faktoren (z. B. Filgrastim, Pegfilgrastim).</p> <p>b. bei Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-positiver ALL wird zudem der Einsatz der TKIs Dasatinib, Imatinib, Ponatinib, Bosutinib oder Nilotinib in Verbindung mit einer Polychemotherapie als adäquat erachtet. Die Wahl der eingesetzten Komparatoren ist im Dossier zu begründen.</p> <p>c. Im Rahmen einer klinischen Studie wird für die patientenindividuelle Therapie die Auswahl folgender Wirkstoffe im Rahmen einer Monotherapie als adäquat erachtet: Blinatumomab, Inotuzumab Ozogamicin, Clofarabin, Cytarabin. Darüber hinaus wird für Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver ALL der Einsatz der TKIs Dasatinib, Imatinib, Ponatinib, Bosutinib oder Nilotinib im Rahmen einer Monotherapie als adäquat erachtet. Die Wahl der eingesetzten Komparatoren ist im Dossier zu begründen</p> <p>ALL: Akute lymphatische Leukämie; CD: Cluster of Differentiation; TKI: Tyrosin-Kinase-Inhibitor</p> |   |

### 5.3 Verfügbare Datenquellen

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

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

### **5.3.1 Informationsbeschaffung**

#### **5.3.1.1 Laufende, geplante und abgeschlossene Datenerhebungen zu Brexucabtagen Autoleucl**

Laufende und geplante Datenerhebungen aus Vorgaben der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden für das interessierende Anwendungsgebiet wurden auf den Webseiten der EMA und der FDA recherchiert (Recherche am 04.01.2023). Für die EMA wurden der European Public Assessment Report (EPAR) [7] und die Zusammenfassung des Risk Management Plan (RMP) [11] von Brexucabtagen Autoleucl berücksichtigt. Die Auflagen der FDA wurden aus dem Approval Letter von Brexucabtagen Autoleucl [12], den Angaben zu Postmarket Requirements and Commitments [13] sowie dem Clinical Review [14] extrahiert.

Zur Identifizierung von sowohl laufenden und geplanten als auch abgeschlossenen Datenerhebungen erfolgte eine Suche in Studienregistern (letzte Suche am 18.01.2023, Suchstrategien in Anhang A).

Abgeschlossene Datenerhebungen wurden zudem auf der Webseite des G-BA recherchiert (Recherche am 04.01.2023).

#### **5.3.1.2 Zusammenfassung der Datenerhebungen**

Durch die verschiedenen Rechreschritte wurden insgesamt 4 Datenerhebungen im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert (siehe Tabelle 3).



Tabelle 3: Identifizierte Datenerhebungen für Brexucabtagen Autoleucl

| Studie   | Verfügbare Dokumente  |   |  |
|--|---|---|--|
|  | Zulassungs-<br>unterlagen der<br>EMA/FDA<br>(ja / nein [Zitat]) | Registereintrag /<br>Ergebnisbericht aus<br>Studienregistern<br>(ja / nein [Zitat]) | G-BA-Unterlagen<br>(ja / nein [Zitat]) |
| <b>Laufende und geplante Datenerhebungen</b>   |   |   |  |
| Daten zu 5-Jahres-Follow-up und finale Ergebnisse der ZUMA-3-Studie  | ja [7,11]   | ja [15,16]  | ja [6]                                 |
| KT-EU-472-6036: prospektive Registerstudie zur Charakterisierung der Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Brexucabtagen Autoleucl bei Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem refraktärem Mantelzelllymphom oder mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer ALL | ja [7,11]   | nein  | nein                                   |
| prospektive Registerstudie zur Charakterisierung der Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Brexucabtagen Autoleucl bei Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer ALL  | ja [7]  | nein  | nein                                   |
| prospektive, multizentrische Registerstudie zur Erfassung von Daten zur Langzeitsicherheit sowie zum Risiko der Entwicklung sekundärer Neoplasien  | ja [12-14]  | nein  | nein                                   |
| EMA: European Medicines Agency; FDA: Food and Drug Administration; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss   |   |   |  |

### 5.3.2 Charakterisierung der Datenerhebungen

#### Laufende und geplante Datenerhebungen zu Brexucabtagen Autoleucl aus Vorgaben der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden

Die Unterlagen der EMA beschreiben folgende Datenerhebungen zu Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer ALL:

- Einreichung der Follow-up-Daten aus der ZUMA-3-Studie.
- Durchführung der prospektiven Registerstudie KT-EU-472-6036 in allen Anwendungsgebieten von Brexucabtagen Autoleucl zur Untersuchung der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit, insbesondere in den Subgruppen älterer Patientinnen und Patienten, Frauen sowie Patientinnen und Patienten mit schwerer Erkrankung. Die Frist zur Einreichung der finalen Studienergebnisse für Patientinnen und Patienten mit refraktärer oder rezidivierender ALL ist der 31.12.2042.
- Durchführung einer prospektiven Registerstudie zur Untersuchung der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit von Brexucabtagen autoleucl mit einer Frist zum 31.12.2027

In den Unterlagen der FDA wird folgende Datenerhebung beauftragt:

- Prospektive, multizentrische Registerstudie zur Erfassung von Daten zur Langzeitsicherheit sowie zum Risiko der Entwicklung sekundärer Neoplasien nach Behandlung mit Brexucabtagen Autoleucel.

### ***Auflagen der EMA***

#### *Vorlage weiterer Daten der ZUMA-3-Studie*

Die ZUMA-3-Studie ist eine 1-armige Phase-I/II-Studie, in die Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren mit primär refraktärer Erkrankung, mit einem ersten Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach erster Remission, mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung nach mehr als 2 Linien systemischer Therapie sowie mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung nach Stammzelltransplantation eingeschlossen wurden. Patientinnen und Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver ALL mussten darüber hinaus intolerant gegenüber einer TKI-Therapie sein oder eine rezidierte bzw. refraktäre Erkrankung nach mindestens 2 verschiedenen TKI aufweisen. Der primäre Endpunkt der Phase-II-Studie ist das Erreichen der vollständigen Gesamtremission. Die Nachbeobachtungsdauer betrug 24 Monate, danach bestand die Möglichkeit an der Langzeitnachbeobachtung teilzunehmen, die bis zu 15 Jahre nach Infusion läuft.

Der pU soll die Daten zum 5-Jahres-Follow-up sowie die finalen Studienergebnisse der pivotalen ZUMA-3-Studie vorlegen (bis zum 31.10.2024).

Da die Studie ZUMA-3 nicht vergleichend angelegt ist, ist auch die verlängerte Nachbeobachtung nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet (siehe Abschnitt 5.1).

#### *Registerstudien*

Im EPAR werden 2 prospektive Registerstudien beauftragt. In der Studie KT-EU-472-6036 sollen mit Brexucabtagen Autoleucel behandelte Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem refraktärem Mantelzelllymphom oder mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer ALL eingeschlossen werden um die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit zu untersuchen. Durch die Studie sollen darüber hinaus Daten in den Subgruppen der Frauen, älteren sowie schwer erkrankten Patientinnen und Patienten erhoben werden. Die Frist zur Vorlage der finalen Studienergebnisse für die Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer ALL ist am 31.12.2042. In einer weiteren Registerstudie mit Frist zum 31.12.2027 sollen ausschließlich Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer ALL eingeschlossen werden, um die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Brexucabtagen Autoleucel zu untersuchen. Im EPAR wird darüber hinaus beschrieben, dass durch die durchgeführten Studien Daten zur Wirksamkeit von Brexucabtagen Autoleucel in speziellen

Subgruppen (wie Patientinnen und Patienten zwischen 18 und 25 Jahren oder über 60 Jahren, bei MRD-Positivität, bei Philadelphia-Chromosom-Negativität, oder nach einem Rezidiv nach einer allogenen Stammzelltransplantation) generiert werden sollen.

Zum Zeitpunkt der Konzepterstellung waren die Studienprotokolle zu den geplanten Registerstudien noch nicht öffentlich zugänglich. Allerdings beziehen sich die Datenerhebungen allein auf Brexucabtagen Autoleucl. Es ist daher davon auszugehen, dass die Registerstudien jeweils nicht vergleichend angelegt und daher nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet sein werden.

### **Auflagen der FDA**

#### *Durchführung einer prospektiven Registerstudie zur Beurteilung der Sicherheit von Brexucabtagen Autoleucl*

Um die langfristige Sicherheit von Brexucabtagen Autoleucl und das Risiko für das Auftreten von sekundären Neoplasien zu untersuchen, soll der pU eine prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie mit 500 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer B-Zell-Vorläufer ALL in einem Register durchführen. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sollen über 15 Jahre nach Applikation von Brexucabtagen Autoleucl beobachtet werden. Die finale Version des Studienprotokolls sollte der FDA am 15.10.2021 vorgelegt werden.

Zum Zeitpunkt der Konzepterstellung war das Studienprotokoll zu der geplanten Registerstudie noch nicht öffentlich zugänglich. Allerdings ist die Registerstudie nicht vergleichend angelegt und daher nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

### **Abgeschlossene Datenerhebungen**

Durch die Recherche wurden keine abgeschlossenen Datenerhebungen im für die AbD relevanten Anwendungsgebiet identifiziert.

#### **5.3.3 Konsequenzen aus den vorliegenden Datenerhebungen**

Zusammenfassend werden als laufende und geplante Datenerhebungen in den Unterlagen der EMA und FDA 4 Studien benannt.

Keine der Studien ist für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet, sodass diese Studien für sich allein keine geeignete Datenquelle für die AbD darstellen.

Insgesamt sind die derzeit laufenden Studien einschließlich der zugehörigen Extensionsstudien nicht geeignet, die bestehenden Evidenzlücken zu beheben.

## 5.4 Register als potenzielle Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

Die im Rapid Report A19-43 des IQWiG dargestellte Analyse der Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V hat ergeben, dass neben der studienindividuellen Datenerhebung insbesondere Register eine geeignete Datenquelle für eine AbD darstellen können [2]. Voraussetzung hierfür ist, dass das jeweilige Register die notwendigen Daten in ausreichender Qualität zur Verfügung stellen kann. Dies umfasst neben der Datenerhebung u. a. die Planung, Auswertung und Publikation der Ergebnisse der zugehörigen Registerstudie. Eine Registerstudie in einem geeigneten Register stellt eine strukturierte Umsetzung der AbD dar.

Nachfolgend wird zunächst das Ergebnis der Suche nach potenziell geeigneten Registern für die AbD beschrieben (Abschnitt 5.4.1). Die so identifizierten Register werden in Abschnitt 5.4.2 charakterisiert. Die Prüfung der identifizierten Register hinsichtlich ihrer Eignung für eine AbD zu Brexucabtagen Autoleucel 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 Abschnitt 4 beschrieben, wurde als Basis für die Recherche nach Indikationsregistern das Rechercheergebnis des IQWiG Auftrags I22-05 [5] herangezogen. Die dort identifizierten Indikationsregister (letzte Recherche am 15.06.2022) wurden dahingehend geprüft, ob sie sich gemäß Einschlusskriterien als primäre Datenquelle für die AbD eignen.

Durch die Suche wurden 2 Indikationsregister identifiziert, in die Patientinnen und Patienten in der Indikation B-Zell-Vorläufer ALL eingeschlossen werden (siehe Tabelle 4). Neben den beiden Indikationsregistern erfüllten auch das European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) – Register [17] und das Deutsche Register für Stammzelltransplantation [18] die Einschlusskriterien. Bei beiden Registern handelt es sich jedoch nicht um Indikationsregister, sondern um Prozedurenregister die keine Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie enthalten. Somit eignen sich die beiden Register nicht als primäre Datenquelle der AbD und werden daher im Folgenden nicht weiter charakterisiert.

Tabelle 4: Ergebnisse der Recherche nach Indikationsregistern

|  | Verfügbare Dokumente  |   |   |
|--|---|---|---|
|  | Vollpublikation (in Fachzeitschriften)<br>(ja / nein [Zitat]) | Eintrag in Studienregister<br>(ja / nein [Zitat]) | Sonstige Dokumente<br>(ja / nein [Zitat]) |
| <b>Identifizierte Indikationsregister</b>                                    |   |   |   |
| German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GMALL) | ja [19]   | ja [20]   | ja [21,22]                                |
| Klinische Krebsregister  | nein  | nein  | ja [23-25]                                |

## 5.4.2 Charakterisierung der Register

### GMALL-Register

Das GMALL-Register wird durch die German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GMALL) betrieben. In dem Register werden die Therapien und die Einflüsse auf verschiedene Endpunkte dokumentiert. In das Register können alle Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren mit einer ALL jeglichen Subtyps eingeschlossen werden, wenn sie entsprechend einer GMALL-Therapieempfehlung oder im Rahmen einer GMALL-Therapieoptimierungsstudie behandelt werden [21]. Die Beobachtung soll dabei ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung erfolgen. Dokumentiert werden Daten zu Diagnostik, Behandlung und Krankheitsverlauf. Langzeitbeobachtungen z. B. zum Überleben, der Remissionsdauer und der Rezidivrate werden bereits durchgeführt [20]. An das Register ist zudem eine Biomaterialbank angeschlossen.

### Klinische Krebsregister

Durch das Gesetz zur Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung und zur Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister (Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz [KFRG]) wurden alle Bundesländer dazu verpflichtet, die klinische Krebsregistrierung landesgesetzlich zu verankern und einzurichten [26]. Die klinischen Krebsregister sollen daher grundsätzlich alle Patientinnen und Patienten in Deutschland mit einer Krebserkrankung umfassen. Durch die länderspezifische Umsetzung bestehen jedoch Unterschiede in den Strukturen der Krebsregister: Teilweise wurden die bestehenden epidemiologischen Krebsregister zu einem klinischen Krebsregister erweitert, es erfolgte ein Zusammenschluss bereits bestehender einrichtungsbezogener klinischer Krebsregister zu einem gemeinsamen klinischen Krebsregister oder es wurden komplett neue Strukturen geschaffen. Für die Harmonisierung der Daten und eine strukturierte Zusammenarbeit der Landeskrebsregister wurde ein Expertengremium (Plattform § 65c) gegründet [25]. In den Registern sollen Daten zum Auftreten, der Behandlung und den Verlauf von Krebserkrankungen in der ambulanten und stationären Versorgung erfasst werden.

## 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

Für die Beurteilung der Register hinsichtlich ihrer Eignung als Datenquelle für eine AbD wurden zunächst die öffentlich verfügbaren Informationen gesichtet. Daraufhin wurden die Registerbetreibenden des GMALL-Registers zu einem Videomeeting eingeladen, in dem erste

Punkte, z. B. zum Umfang der Dokumentation der interessierenden Patientenpopulation abgefragt wurden.

Da die Klinischen Krebsregister bereits bei der AbD-Konzepterstellung zu Brexucabtagen Autoleucl beim rezidierten oder refraktären Mantelzell-Lymphom kontaktiert wurden und mit den Abläufen der Konzepterstellung vertraut sind, wurde auf ein Videomeeting mit den Verantwortlichen der Klinischen Krebsregister verzichtet.

### **Fragebogen zu potenziell geeigneten Registern**

Im Anschluss an das Videomeeting wurden die Kontaktpersonen des GMALL-Registers mittels Fragebogen um weiterführende Informationen gebeten. Auch die Verantwortlichen der Klinischen Krebsregister wurden gebeten, den Fragebogen erneut zu beantworten, da dieser gegenüber der letztmaligen Anfrage Anfang 2022 grundlegend überarbeitet wurde und zwischenzeitliche Anpassungen an den Klinischen Krebsregistern erfasst werden sollten.

Der Fragebogen bestand aus insgesamt 3 Teilen. Abgefragt wurden Angaben zu allgemeinen Dateninhalten und Prozessen, zur Qualitätssicherung sowie spezifische Punkte für die Bearbeitung der vorliegenden Fragestellung.

Die ausgefüllten Fragebogen des GMALL-Registers und der Klinischen Krebsregister sind in Anhang B und Anhang C aufgeführt.

#### **5.4.3.2 Eignungsprüfung unter Berücksichtigung national und international verwendeter Qualitätskriterien für Register**

Gemäß Rapid Report A19-43 des IQWiG lassen sich national und international weitgehend übereinstimmende Qualitätskriterien für Register ableiten [2]. Diese Qualitätskriterien wurden der Eignungsprüfung der potenziell geeigneten Indikationsregister zugrunde gelegt. Darüber hinaus wurde geprüft, ob der in den Registern erhobene Datenbestand in Umfang, Inhalt und Qualität ausreichend für die geplante AbD zu Brexucabtagen Autoleucl ist. In Abschnitt D.1 ist eine Einschätzung zur Erfüllung dieser Qualitätskriterien für das GMALL-Register und in Abschnitt D.2 für die Klinischen Krebsregister dargestellt.

#### **GMALL-Register**

Das GMALL-Register ist als Indikationsregister auf Basis der vorliegenden Informationen prinzipiell als Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a SGB V zu Brexucabtagen Autoleucl geeignet, sofern noch bestehende Limitationen behoben werden.

Der Einschluss der Patientinnen und Patienten in das Register erfolgt entsprechend definierter Kriterien (Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren mit einer ALL jeglichen Subtyps, einer natürlichen Killer-Zell-Leukämie, einer akuten biphenotypischen Leukämie oder verschiedenen

Non-Hodgkin-Lymphomen, die gemäß der GMALL-Therapieprotokolle behandelt werden). Patientinnen und Patienten sollen bereits bei Diagnosestellung in das Register aufgenommen werden. In dem Register erfolgt eine prospektive Erhebung verschiedener Verlaufsparmeter wie der Überlebensstatus, das Auftreten von Rezidiven oder sonstigen Ereignissen, wie etwa eine Stammzelltransplantation. Wichtige Ereignisse wie die Diagnosestellung oder ein Wechsel der Therapie werden über eine exakte Datumsangabe erfasst. Die Registerbetreibenden geben an, dass die Informationen zu den bisherigen Therapielinien aus der Dokumentation im Register hervorgehen und die im Rahmen der AbD interessierende Patientenpopulation entsprechend abgegrenzt werden kann. Patientinnen und Patienten, die noch nicht bei Erstdiagnose, sondern erst im Rezidiv bzw. bei sonstigen Ereignissen, wie der Durchführung einer Stammzelltransplantation in das Register aufgenommen wurden, können nachdokumentiert werden, wenn Angaben zur vorherigen Therapielinie bekannt sind. Die Registerbetreibenden geben an, dass diese nachgemeldeten Patientinnen und Patienten getrennt von den bereits bei Erstdiagnose registrierten Patientinnen und Patienten ausgewertet werden. Es liegen keine Angaben vor, wie hoch der Anteil dieser Patientinnen und Patienten ist.

Dadurch, dass die ALL-Therapie überwiegend auf Basis der Empfehlungen der GMALL-Studiengruppe und in spezialisierten Zentren erfolgt [10], die laut Angaben der Registerbetreibenden alle am GMALL-Register beteiligt sind, erscheint das Register in Bezug zur interessierenden Patientenpopulation annähernd vollzählig. Die Registerbetreibenden geben an, dass ein Austausch mit dem Deutschen Register für Stammzelltransplantation geplant wird, um eine Mehrfachdokumentation zu vermeiden. Inwiefern dies einen Einfluss auf den Dokumentationsumfang des GMALL-Registers hat, kann auf Basis der Angaben nicht abgeschätzt werden.

Im Hinblick auf eine AbD zu Brexucabtagen Autoleucel bestehen noch Limitationen, die vor der Nutzung des Registers als primäre Datenquelle für die AbD behoben werden sollten. Die für die AbD erforderlichen Anpassungen werden nachfolgend beschrieben.

### ***Angaben zur Therapieentscheidung und Zeitpunkt der Dokumentation***

Die Registerbetreibenden geben an, dass die Gründe für eine Therapieentscheidung derzeit nicht dokumentiert werden. Für die Durchführung der AbD zu Brexucabtagen Autoleucel ist es jedoch wichtig, dass beide Therapien, sowohl die Therapie mit Brexucabtagen Autoleucel, als auch die zweckmäßige Vergleichstherapie grundsätzlich für die Patientinnen und Patienten geeignet sind (siehe auch [27]). Es muss daher sichergestellt werden, dass die Therapieauswahl nicht auf Basis bestimmter patientenspezifischer Merkmale erfolgt, die die Durchführung der jeweils anderen Therapie ausschließen. Es sollten daher Kriterien für die Eignung einer Behandlung mit Brexucabtagen Autoleucel operationalisiert und entsprechend bei den Ein- und Ausschlusskriterien für die Registerstudie insgesamt, d. h. auch für die Vergleichsgruppe, angewendet und erhoben werden.

Ein weiterer wichtiger Punkt zur Durchführung der AbD ist der Zeitpunkt der Dokumentation der Therapieentscheidung im Register. Patientinnen und Patienten werden, wie von den Registerbetreibenden beschrieben, möglichst bei Diagnosestellung in das Register aufgenommen. Da bei der Behandlung mit Brexucabtagen Autoleucel eine intensive Therapie (Leukapherese und lymphodepletierende Chemotherapie) bereits vor der Applikation der CAR-T-Zellen erforderlich ist, sollte bereits ab dem Zeitpunkt der Therapieentscheidung im Tumorboard eine Dokumentation der Therapie erfolgen. Die Registerbetreibenden beschreiben, dass sie sich bereits mit einer möglichen Vorgehensweise zu diesem Punkt auseinandersetzen (siehe Anhang B).

### ***Einheitliche Erhebungs- und Meldezeitpunkte***

Die Registerbetreibenden geben an, dass eine quartalsweise Erinnerung zur Aktualisierung der Datensätze erfolgt. Bei der Dokumentation bestimmter Ereignisse, wie beispielsweise eines Rezidivs, erfolgt darüber hinaus die Aufforderung, weitere Angaben zu machen. Die Erhebungszeitpunkte z. B. zur Remissionskontrolle richten sich beispielsweise nach der Abfolge der Therapieblöcke. In welchen Abständen eine Erhebung dieser Parameter bei Patientinnen und Patienten erfolgt, die sich in einer kompletten Remission befinden, ist unklar. Darüber hinaus geht aus den Angaben nicht hervor, inwiefern die quartalsweise Meldung verpflichtend oder auf freiwilliger Basis erfolgt.

Für die Durchführung der AbD und zur Generierung aussagekräftiger Daten über den Verlauf der Erkrankung unter Therapie ist es notwendig, die Erhebungs- und Meldezeitpunkte zu vereinheitlichen. Erhebungen sollten mehrfach im Jahr, idealerweise gekoppelt an Visiten und damit in standardisierten Intervallen, erfolgen. Dies scheint entsprechend der Angaben der Registerbetreibenden bereits weitestgehend etabliert zu sein. Die bereits bestehenden Erhebungszeitpunkte sollten um Erhebungen zu anderen relevanten Endpunkten beispielsweise UEs und patientenberichteten Endpunkten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptomen erweitert werden.

### ***Erhebung patientenberichteter Endpunkte (Symptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität)***

Patientenberichtete Endpunkte (Symptome, gesundheitsbezogene Lebensqualität) werden derzeit nicht regelhaft im GMALL-Register erhoben. Die Registerbetreibenden beschreiben jedoch, dass die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität über den EORTC QLQ-C30 und den EQ-5D bereits im Rahmen klinischer Studien erfolgt. Es scheint somit zumindest für die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Symptomatik die Möglichkeit der Dokumentation im Register zu geben. Die Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von großer Bedeutung.



Für die AbD ist es daher erforderlich, dass das GMALL-Register um die Erhebung patientenberichteter Endpunkte erweitert wird, verbunden mit der Etablierung fester Erhebungszeitpunkte für diese und andere relevante Endpunkte. Alternativ können die patientenberichteten Endpunkte außerhalb des Registers erhoben werden, sofern eine eindeutige Zuordnung der Daten zu den Patientinnen und Patienten gewährleistet wird und diese nach einem standardisierten Vorgehen erfolgt.

### ***Erhebung unerwünschter Ereignisse***

Unerwünschte Ereignisse (UEs) werden derzeit nicht systematisch im GMALL-Register erhoben. Für die notwendige Abwägung von Nutzen und Schaden von Brexucabtagen Autoleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist die Erhebung von UEs jedoch erforderlich.

Für die AbD ist es daher erforderlich, dass das GMALL-Register um die standardisierte Erhebung von UEs zu festen Erhebungszeitpunkten erweitert wird.

### ***Erhebung von Confoundern***

Im GMALL-Register werden als potenzielle Confounder laut Auskunft der Registerbetreibenden die Dauer der Erstremission, das Ansprechen auf vorherige Salvagetherapien, vorangegangene Stammzelltransplantation, Alter, Ph/BCR-ABL-Status, Risikogruppe bei Erstdiagnose und das Erkrankungsniveau zum Zeitpunkt des Rezidivs erfasst (siehe Anhang B).

Für die Durchführung eines nicht randomisierten Vergleichs ist es erforderlich, vorab die wichtigen Confounder (inklusive wichtiger Wechselwirkungen) zu identifizieren und in angemessener Form im Modell zu berücksichtigen. Eine vollständige Erhebung der relevanten Confounder ist daher in der geplanten Registerstudie zu gewährleisten (siehe Abschnitt 5.5.3).

Die im Register dokumentierten Confounder wurden nach Angaben der Registerbetreibenden anhand der Standarddokumentation für das Register, aus publizierten Daten und Vordaten der Studiengruppe identifiziert. Inwiefern dieser Identifikation auch eine systematische Literaturrecherche zugrunde liegt, ist aus den Angaben nicht ersichtlich. Es erscheint daher erforderlich, vorab im Zuge der Erstellung des Protokolls und des SAP der Registerstudie mittels Literaturrecherche und erneuter Einbindung eines Expertenpanels zu klären, ob weitere Confounder für die Fragestellung des Vergleichs von Brexucabtagen Autoleucel und der Vergleichstherapie in der für die AbD relevanten Population relevant sind und daher im Datensatz ergänzt werden müssen [2,28].

### ***Sicherstellung der Richtigkeit der Daten***

Im Hinblick auf die Datenqualität werden im GMALL-Register derzeit insbesondere die Standardisierung der Erhebung, die Schulung der in den Zentren verantwortlichen Personen,

Plausibilitätsprüfungen sowie IT-gestützte Prüfungen eingesetzt. Dies stellt eine sinnvolle Kombination dar und erhöht die Wahrscheinlichkeit einer hohen Datenqualität [2].

Die Registerbetreibenden geben an, dass eine Source Data Verification derzeit nur im Rahmen klinischer Studien durchgeführt wird.

Für die AbD wäre eine Source Data Verification anhand einer Stichprobe von z. B. 5 % oder 10 % der Datensätze sinnvoll [2]. Die Überprüfung kann sich mit Blick auf die AbD auf die für die AbD relevanten Datenfelder beschränken. Eine solche Überprüfung sollte idealerweise vor Beginn der prospektiven Datenerhebung stattfinden, z. B. parallel zur Entwicklung des Protokolls und des SAP für die Registerstudie, da dann etwaige systematische Fehler vorab identifiziert und behoben werden können. Sollte dies nicht möglich sein, wäre eine Überprüfung parallel zur Datenerhebung sinnvoll, da damit die Qualität der später resultierenden Daten abgeschätzt werden kann.

### **Klinische Krebsregister Deutschland**

Der Verbund der Klinischen Krebsregister umfasst prinzipiell alle Krebspatientinnen und -patienten in Deutschland und damit auch solche mit rezidivierender oder refraktärer B-Zell-Vorläufer ALL ohne Beschränkung auf bestimmte Therapiearten. Die Eignung der Klinischen Krebsregister wurde bereits im Konzept einer AbD zu Brexucabtagen Autoleucel beim Mantelzelllymphom geprüft [27]. In dem Konzept wurde beschrieben, dass sich die Klinischen Krebsregister aufgrund des nicht ausreichenden Umfangs des gesetzlich festgelegten Basisdatensatzes als primäre Datenquelle nicht eignen. Der Basisdatensatz wurde seit der letzten Prüfung nicht angepasst, weshalb sich die Klinischen Krebsregister auch derzeit noch nicht als primäre Datenquelle zur Durchführung einer AbD zu Brexucabtagen Autoleucel eignen. Da teilweise noch eine heterogene Meldeaktivität auf Basis der Landeskrebsregister besteht liegen nicht immer Angaben zu Rezidiven oder zur Refraktärität vor (siehe Anhang C). Entsprechend lässt sich die interessierende Patientenpopulation voraussichtlich nicht vollständig abgrenzen. Darüber hinaus gibt es aufgrund der länderspezifischen Vorgaben keine einheitlichen Melde- bzw. Erhebungszeitpunkte. Dies erschwert die Zusammenführung der Daten aus den jeweiligen Landesregistern, ist für die vorliegende seltene Erkrankung jedoch erforderlich, da sonst keine ausreichend große Fallzahl erreicht werden kann.

Darüber hinaus fehlen wesentliche Informationen zu potenziellen Confoundern und deren Identifikation. Daten zu patientenberichteten Endpunkten werden in der Regel nicht erhoben. Nebenwirkungsdaten werden zwar im Datensatz erfasst, nach Auskunft der Registerbetreibenden jedoch nicht systematisch gemeldet. Zwar liegen zu einzelnen Krebsentitäten spezifische Zusatzmodule vor, z. B. zu Brust- und Darmkrebs [29], für die B-Zell-Vorläufer ALL und für Lymphome allgemein gibt es jedoch kein solches Modul.

Positiv hervorzuheben ist, dass aufgrund der gesetzlichen Meldepflicht langfristig davon auszugehen ist, dass die Klinischen Krebsregister annähernd Vollzähligkeit für die onkologischen Erkrankungen erreichen werden. Zur Sicherstellung der Richtigkeit der Daten werden bereits die Standardisierung der Erhebung, Plausibilitätsprüfungen sowie IT-gestützte Prüfungen durchgeführt. Dies stellt eine sinnvolle Kombination dar. Für die Durchführung einer AbD sollten die Maßnahmen um eine Source Data Verification ergänzt werden. Auch wenn der onkologische Basisdatensatz derzeit noch nicht umfassend genug zur Durchführung einer AbD zu Brexucabtagen Autoleucel ist, werden bereits wichtige Informationen zur Erkrankung und zur Behandlung dokumentiert. So werden zu den systemischen Therapien beispielsweise das Regime, der Start und das Ende mit Nennung des Grundes für das Therapieende dokumentiert. Darüber hinaus ist auch die Dokumentation der Therapieplanung oder Therapieempfehlung durch die Tumorkonferenzen möglich [24].

Zusammenfassend ist der Verbund der Klinischen Krebsregister insbesondere aufgrund des eingeschränkten, nicht ALL-spezifischen, gesetzlich festgelegten Basis-Datensatzes, sowie aufgrund der länderspezifischen Melde- und Erhebungszeitpunkte derzeit noch keine geeignete Primärdatenquelle für eine AbD zu Brexucabtagen Autoleucel.

Diese Beurteilung kann sich aufgrund des Gesetzes zur Zusammenführung von Krebsregisterdaten langfristig ändern [30]. Denn dort ist beschrieben, dass „bis zum 31. Dezember 2024 ein Konzept zur Schaffung einer Plattform, die eine bundesweite anlassbezogene Datenzusammenführung und Analyse der Krebsregisterdaten aus den Ländern sowie eine Verknüpfung von Krebsregisterdaten mit anderen Daten ermöglicht und die klinisch-wissenschaftliche Auswertung der Krebsregisterdaten fördert“ erstellt werden soll.

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

### **5.5.1 Art der anwendungsbegleitenden Datenerhebung**

#### **5.5.1.1 Studiendesign der anwendungsbegleitenden Datenerhebung**

Für die Fragestellung der AbD ist die Erhebung vergleichender Daten notwendig. Der Nutzen und Schaden von Brexucabtagen Autoleucel soll mit dem einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung des molekular-zytogenetischen Subtyps der B-ALL, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs, des Alters und des Allgemeinzustandes, nach Möglichkeit unter Einbeziehung einer allogenen Stammzelltransplantation verglichen werden. Unter der Einschränkung von § 35a SGB V Abs. 3b 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 die Vergleichsgruppe auf (unzureichende) retrospektive Daten zurückgegriffen wird, während für Brexucabtagen Autoleucel qualitativ hochwertige prospektive Daten herangezogen werden.

Da bisher keine Erfassung von UEs, der Symptomatik oder der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im GMALL-Register erfolgt, kommt für die AbD zu Brexucabtagen Autoleucel primär eine prospektive vergleichende Datenerhebung infrage. Ob endpunktspezifisch (z. B. für die Mortalität) auch auf retrospektive Daten zurückgegriffen werden kann, ist insbesondere davon abhängig, ob die bereits vorliegenden Daten wie folgt ergänzt werden können (siehe Abschnitt 5.4.3.2):

- ggf. Erweiterung um relevante Confounder, die durch die systematische Literaturrecherche identifiziert werden
- Vollständigkeit der Datensätze in Bezug auf alle relevanten Ein- und Ausschlusskriterien zur Abgrenzung der interessierenden Patientenpopulation sowie Kriterien, über die die Positivität sichergestellt werden kann
- Source Data Verification in angemessenem Umfang

Auch bei einer vergleichenden Studie ohne Randomisierung muss die Vergleichbarkeit der Studienpopulationen bzw. die Erfüllung der Positivität für die zu vergleichenden Therapieoptionen gegeben sein. Das bedeutet, dass sowohl die Behandlung mit Brexucabtagen Autoleucel als auch die Behandlung mit einer der Therapieoptionen, die im Rahmen der patientenindividuellen Therapie zur Verfügung stehen, prinzipiell für alle in die AbD eingeschlossenen Patientinnen und Patienten geeignet sein müssen. Für die AbD erscheint es aufgrund der besonderen Voraussetzungen für eine Therapie mit Brexucabtagen Autoleucel daher insbesondere wichtig, die Kriterien für die Eignung einer Behandlung mit Brexucabtagen Autoleucel zu operationalisieren. Diese Kriterien sind dann bei den Ein- und Ausschlusskriterien für die Registerstudie insgesamt, d. h. auch für die Vergleichsgruppe, anzuwenden.

### **5.5.1.2 Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung**

#### **Primäre Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung**

Für eine zeitnahe anwendungsbegleitende Datenerhebung erscheint derzeit das GMALL-Register die am besten geeignete primäre Datenquelle zu sein (siehe Abschnitt 5.4.3), sofern die in Abschnitt 5.4.3.2 beschriebenen Erweiterungen umgesetzt werden.

Der Verbund der Klinischen Krebsregister könnte langfristig die primäre Datenquelle zur Durchführung einer AbD zu Brexucabtagen Autoleucel darstellen. Voraussetzung dafür ist insbesondere, dass die im Gesetz zur Zusammenführung von Krebsregisterdaten vorgesehene Plattform auch kurzfristige Datensatzanpassungen und -erweiterungen ermöglichen wird, sofern dies fragestellungsspezifisch erforderlich ist und die notwendigen Daten nicht durch

Zusammenführung mit anderen Datenquellen in ausreichender Qualität (Vollständigkeit und Richtigkeit) erhalten werden können. Bei einer seltenen Erkrankung wie im vorliegenden Fall dürfte sich diese Anpassung zudem nicht auf einzelne Landesregister, Zentren oder Versorgungsebenen beschränken, da für die AbD nahezu eine Vollzähligkeit der Patientinnen und Patienten erreicht werden muss (siehe Abschnitt 5.5.2).

### **Einbindung weiterer Register**

Die anwendungsbegleitende Datenerhebung kann durch die Einbindung weiterer (internationaler) Register unterstützt werden.

Voraussetzung hierfür ist, dass die im jeweiligen Register erhobenen Daten von Umfang und Qualität den Anforderungen an die AbD entsprechen und eine Auswertung gemäß den Anforderungen an die AbD durchgeführt und für die Nutzenbewertung bereitgestellt werden kann. Eine weitere Voraussetzung ist, dass die Versorgung in dem Land, in dem die Daten erhoben werden, der Versorgung in Deutschland ausreichend ähnlich ist bzw. die aus diesem Register gewonnenen Erkenntnisse auf die Situation in Deutschland übertragbar sind.

### ***Datenerhebung und Datenauswertung***

Ausgangspunkt für die Datenerhebung und Datenauswertung sollten auch für Register, die als zusätzliche Datenquellen herangezogen werden, das finalisierte Protokoll und der finalisierte SAP für die Registerstudie zum Zwecke der AbD sein.

Dies umfasst insbesondere

- die im Register erhobenen Daten (Basisdaten, Endpunkte, Confounder) einschließlich der Erhebungszeitpunkte,
- die allgemeinen und spezifischen Qualitätskriterien für Register einschließlich Schulung, Plausibilisierung und Querys zur Erreichung einer hohen Datenqualität,
- etwaige Einschlusskriterien für die rekrutierenden Zentren sowie
- die Möglichkeit einer zeitnahen und den Vorgaben des SAP folgenden Auswertung der Daten.

Um die Einbindung internationaler Register zu erleichtern, kann auf die Übermittlung von Individualdaten aus diesen Registern verzichtet werden. Stattdessen können die Auswertungen aus unterschiedlichen Registern metaanalytisch zusammengefasst werden [31]. Die Auswertung sollte für das jeweilige Register anhand des SAP zur Registerstudie für die AbD durchgeführt werden. Die Auswertung soll die Fragstellung(en) der AbD (Vergleich von Brexucabtagen Autoleucel mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie) adressieren. Die alleinige Bereitstellung von Verlaufsdaten zu einzelnen Therapieoptionen (z. B. nur zu Brexucabtagen) ist nicht sinnvoll.

Zur Unterstützung des Prozesses der Datenharmonisierung sowohl bei der Datenerhebung als auch bei der Datenauswertung erscheint es sinnvoll, die in Fortier 2017 beschriebenen Maelstrom Guidelines für die Harmonisierung retrospektiver Daten analog anzuwenden [32].

### **5.5.2 Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung**

Unter der Annahme, dass das GMALL-Register nach entsprechender Anpassung die primäre Datenquelle für die AbD darstellt, werden nachfolgend allgemeine Aspekte beschrieben, die bei einer Planung einer AbD für Brexucabtagen Autoleucel beachtet werden sollten.

#### **Dauer der anwendungsbegleitenden Datenerhebung**

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

Die Anforderung an die patientenbezogene Beobachtungsdauer hängt von der jeweiligen Fragestellung ab, die mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung adressiert werden soll. In der vorliegenden Fragestellung ist das vorrangige Therapieziel die Verlängerung der Überlebenszeit. Aus den Kaplan-Meier-Kurven des im Nutzenbewertungsverfahren vorgelegten Vergleichs zwischen der ZUMA-3-Studie und historischen Daten der SCHOLAR-3 Studie lässt sich erkennen, dass bereits nach einer Beobachtungsdauer von 24 Monaten ein deutlicher Effekt zu erkennen ist [33]. Zur Beobachtung möglicher Effekte auf das Gesamtüberleben sollten die Patientinnen und Patienten daher mindestens 24 Monate nachbeobachtet werden.

#### **Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung**

Aus einer nicht randomisierten Studie kann aufgrund potenziell unbekannter Confounder aus den in der Studie beobachteten Effekten erst ab einer bestimmten Effektstärke eine Aussage zum Nutzen oder Schaden einer Intervention abgeleitet werden. Eine (positive oder negative) Aussage zum Nutzen oder Schaden ergibt sich dann, wenn das Konfidenzintervall für den beobachteten Effekt ober- bzw. unterhalb einer zu definierenden Schwelle liegt (Test auf verschobene Nullhypothese). Da für die AbD die Erfüllung umfangreicher Qualitätsanforderungen Voraussetzung für die Betrachtung der Effekte ist, sollte dieser Schwellenwert deutlich unterhalb des Wertes für den „dramatischen Effekt“ (relatives Risiko von 5 bis 10 [34]) liegen, z. B. in einem Bereich von 2 bis 5 für das relative Risiko (bzw. 0,2 bis

0,5 z. B. bei mortalitätssenkenden Interventionen). Die konkrete Schwelle ergibt sich durch die Qualität der Daten im Einzelfall, u. a. durch das Wissen über relevante Confounder. Je nach Datenlage ist eine solche Schwelle auch endpunktspezifisch, z. B. aufgrund fehlender Verblindung der Therapien oder unterschiedliche Verzerrungsrichtung für positive bzw. negative Effekte, anzuwenden.

### ***Annahmen für die Schätzungen zum Umfang der AbD***

Zur Annäherung an die Frage, ob eine AbD prinzipiell sinnvoll durchführbar ist, wird eine orientierende Fallzahlschätzung basierend auf dem Endpunkt Gesamtüberleben für einen Vergleich von Brexucabtagen Autoleucel gegenüber der Vergleichstherapie vorgenommen. Da der Vergleich zwischen der ZUMA-3-Studie mit den historischen Daten aus SCHOLAR-3 mit einigen Unsicherheiten behaftet ist (siehe Abschnitt 5.1), wurden darüber hinaus exemplarisch 2 Nutzenbewertungsverfahren im vorliegenden Anwendungsgebiet zu Wirkstoffen, die in der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt werden, gesichtet [35,36].

### ***Intervention***

In der ZUMA-3-Studie lag der Anteil der verstorbenen Patientinnen und Patienten nach einer Therapie mit Brexucabtagen Autoleucel und einer medianen Beobachtungszeit von 25,1 Monaten bei 50,6 %, dabei lag der Anteil nach 24 Monaten Beobachtungszeit bei 48,2 % [33]. Das zugelassene Anwendungsgebiet von Brexucabtagen Autoleucel umfasst Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer ALL [9]. Eine Einschränkung auf eine bestimmte Anzahl an Vortherapien oder die Remissionsdauer liegt nicht vor. Die Einschlusskriterien der Studie ZUMA-3 umfassten unter anderem das Vorliegen einer primär refraktären Erkrankung, Auftreten des ersten Rezidivs bei einer Remissionsdauer  $\leq 12$  Monate, eine refraktäre oder rezidivierende Erkrankung nach  $\geq 2$  systemischen Therapielinien sowie nach einer allogenen Stammzelltransplantation, die bereits mindestens 100 Tage vor Aufnahme in die Studie erfolgte. Da die Anzahl an Vorbehandlungen und die Remissionsdauer einen Einfluss auf den Therapieerfolg haben [10], können die Ereignisraten bei Patientinnen und Patienten mit einer längeren Remissionsdauer bzw. bei weniger stark vorbehandelten Patientinnen und Patienten niedriger als die in der ZUMA-3-Studie beobachteten liegen. Dies wurde auch in der mündlichen Anhörung zum Nutzenbewertungsverfahren diskutiert [37]. Aufgrund der beschriebenen bestehenden Unsicherheiten werden für Brexucabtagen Autoleucel Szenarien zu Ereignisraten zwischen 30 % und 41 % nach einer Beobachtungszeit von 24 Monaten dargestellt.

### ***Zweckmäßige Vergleichstherapie***

In der Studie SCHOLAR-3, in der die Patientinnen und Patienten eine antineoplastische Therapie erhielten, wurde eine Ereignisrate von 74,3 % nach einer maximalen Beobachtungsdauer von ca. 24 Monaten beobachtet [33].

Für die 1-armige Studie ALCANTARA, in der erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierender/refraktärer Philadelphia-Chromosom positiver B-Zell-Vorläufer ALL mit Blinatumomab behandelt wurden, zeigte sich nach einer medianen Beobachtungsdauer von 25,1 Monaten eine Ereignisrate von 82,2 % [35]. In der Studie B1931022, in der Inotuzumab Ozogamicin mit einer vor Randomisierung gewählten Chemotherapie bei Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer B-Zell-ALL verglichen wurden, lag die Ereignisrate nach einer maximalen Beobachtungsdauer von circa 40 Monaten für Inotuzumab Ozogamicin bei 79,9 % und für den Chemotherapiearm bei 84 % [36]. Nach circa 20 Monaten ist dabei für beide Therapien ein Plateau zu beobachten [36].

Die Ereignisraten in einem heterogenen Kollektiv von Patientinnen und Patienten mit rezidivierender ALL mit und ohne Stammzelltransplantation lagen in einer vergleichbaren Größenordnung (76 %) [[38]].

Aufgrund der beobachteten Ereignisraten wird für die orientierende Fallzahlschätzung im Vergleichsarm von einer Ereignisrate von 80 % nach einer Beobachtungszeit von 24 Monaten ausgegangen.

Eine weitere Unsicherheit ergibt sich aus dem noch unklaren Stellenwert der Therapie mit Brexucabtagen Autoleucl im vorliegenden Anwendungsgebiet. Es wird daher im Folgenden von einem Rekrutierungsverhältnis von 1:1 ausgegangen.

### ***Schätzungen zum Umfang der AbD bei einer 1:1-Verteilung zwischen Brexucabtagen Autoleucl und der Vergleichstherapie***

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Schätzungen für die oben genannten verschiedenen Szenarien bei einer 1:1-Verteilung zwischen der Intervention und der Vergleichstherapie beschrieben.

Angenommen werden weiterhin übliche Werte für das Signifikanzniveau ( $\alpha = 2,5 \%$ , 1-seitiger Test) und die Power (mindestens 80 %), sowie eine verschobene Nullhypothese (Hazard Ratio [HR] = 0,5). Die Schätzungen zum Umfang der AbD wurden mittels der nQuery-Prozedur „Non-inferiority Testing of Two Survival Curves using Cox Regression“ durchgeführt (nQuery Version 8.2.1.0). Das statistische Modell zur Schätzung der benötigten Fallzahlen beruht auf den Annahmen exponentialverteilter Daten und proportionaler Hazards [39]. Für die Anwendung des Modells sind die Überlebensraten zu einer bestimmten Beobachtungszeit, im vorliegendem Fall 24 Monate, hinreichend.

Die folgende Abbildung 1 zeigt die für den Nachweis eines Vorteils von Brexucabtagen Autoleucl benötigten Stichprobengrößen in Abhängigkeit von den Ereignisraten 30 % und 41 % unter Brexucabtagen Autoleucl (siehe auch Anhang E). Für die Vergleichstherapie wird eine Ereignisrate von 80 % nach 24 Monaten angenommen.



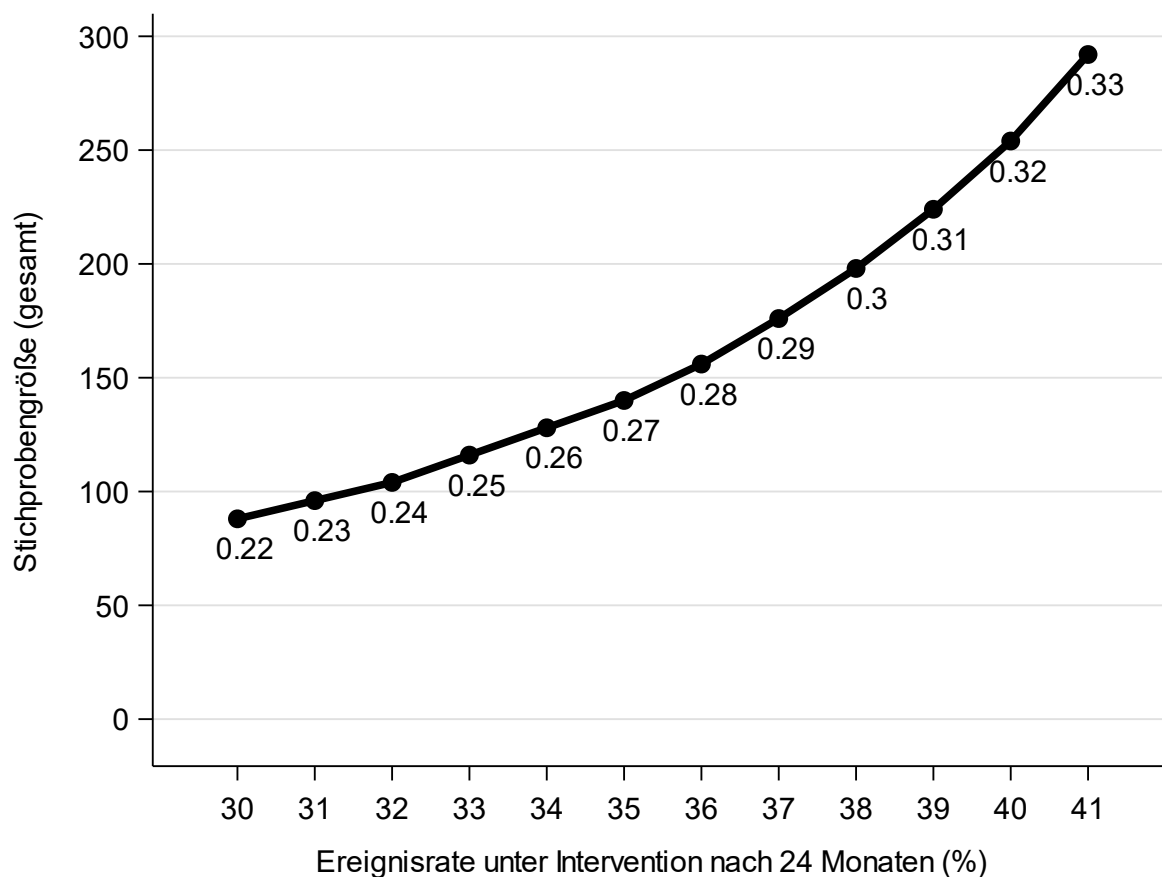


Abbildung 1: Stichprobengröße bei einer 1:1-Rekrutierung. Ereignisrate unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie von 80 %. Signifikanzniveau  $\alpha = 2,5 \%$ , Power mindestens 80 %, verschobene Nullhypothese  $HR = 0,5$ , 24-monatige Beobachtungszeit. Zahlen an den Datenpunkten entsprechen dem sich jeweils ergebenden Hazard Ratio (HR).

Die benötigten Stichprobengrößen liegen zwischen 88 Patientinnen und Patienten (Ereignisrate unter Intervention 30 %,  $HR = 0,22$ ) und 292 Patientinnen und Patienten (Ereignisrate unter Intervention 41 %,  $HR = 0,33$ ). Gemäß dem Beschluss zur Nutzenbewertung zu Brexucabtagen Autoleucel ist eine jährliche Anzahl von circa 140 Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet zu erwarten [4].

Bei einer Rekrutierungszeit von 2 Jahren ist die AbD für einen großen Teil der dargestellten Schätzungen im GMALL-Register realistisch durchführbar. Für einen Teil der Szenarien ist jedoch entweder eine längere Rekrutierungszeit oder eine annähernde Vollerhebung erforderlich, falls ausschließlich das GMALL-Register als primäre Datenquelle für die AbD genutzt wird. Es erscheint daher sinnvoll, dass für eine Erhöhung der Stichprobengröße die Erweiterung um Daten anderer europäischer Register geprüft wird. Dies ist insbesondere für den Fall relevant, dass sich die Behandlung der Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer ALL, für die sich eine Therapie mit Brexucabtagen Autoleucel

eignet, stark oder, wie bei der AbD zum Mantelzelllymphom diskutiert [40], nahezu ausschließlich in Richtung einer Therapie mit Brexucabtagen Autoleucel verschiebt. Um den möglichen Einfluss unterschiedlicher Rekrutierungsverhältnisse zu untersuchen, wurden zusätzlich die erforderlichen Stichprobengrößen für die Verhältnisse 5:1 und 1:5 (Kontrolle vs. Intervention) geschätzt. Im Vergleich zur 1:1-Rekrutierung ergeben sich höhere Stichprobengrößen. Bei einer 5:1-Rekrutierung liegen die benötigten Stichprobengrößen zwischen 118 (Ereignisrate im Interventionsarm 30 %) und 431 (Ereignisrate im Interventionsarm 41 %), wobei 20 bzw. 72 Patientinnen und Patienten mit der Intervention behandelt werden. Bei einer 1:5-Rekrutierung liegen die benötigten Stichprobengrößen zwischen 228 (Ereignisrate im Interventionsarm 30 %) und 672 (Ereignisrate im Interventionsarm 41 %), wobei 190 bzw. 560 Patientinnen und Patienten mit der Intervention behandelt werden.

### 5.5.3 Auswertung der Daten

Im Rapid Report A19-43 (Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V) sind die allgemeinen Anforderungen an die Auswertung vergleichender Studien ohne Randomisierung beschrieben [2].

#### Erstellung eines statistischen Analyseplans (SAP)

Die Planung der Auswertung für solche Studien und damit auch für die Registerstudie für die AbD zu Brexucabtagen Autoleucel soll der Planung der Auswertung von vergleichenden Studien mit Randomisierung entsprechen [41]. Dazu gehört ein detaillierter SAP, in dem insbesondere vorab festgelegt wird,

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

#### Allgemeine Anforderungen an die Adjustierung für Confounder

Einen zentralen Aspekt bei vergleichenden Studien ohne Randomisierung stellt die adäquate Adjustierung für Confounder dar, um interpretierbare Schätzungen des interessierenden

Effekts zu erhalten. Für eine adäquate Kontrolle für Confounder ist es, unabhängig von der verwendeten Methodik, insbesondere notwendig [42-44],

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

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

Die für die Fragestellungen 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 [2,28]. Ein entsprechendes Vorgehen ist in Pufulete 2022 beschrieben [28]. Die sich daraus für die potenziell geeigneten Indikationsregister ergebenden Konsequenzen sind in Abschnitt 5.4.3.2 beschrieben.

Der minimal benötigte Stichprobenumfang hängt, wie oben angegeben, auch von der Zahl der Confounder ab, für die im Modell adjustiert werden soll. Als Anhaltspunkt sind in der Literatur für Regressionsanalysen bei stetigen Daten mindestens 10 Personen pro Confounder erforderlich [45], bei binären Daten und Überlebenszeitanalysen mindestens 10 Ereignisse pro Confounder [46]. Auf Basis des in Abschnitt 5.5.2 beschriebenen Umfangs der Datenerhebung ist zu erwarten, dass Fallzahl und Ereigniszahl für eine angemessene Confounderadjustierung ausreichend groß sein werden.

### **Methodisches Vorgehen bei der Adjustierung für Confounder**

Von den im Rapid Report A19-43 beschriebenen methodischen Ansätzen erscheint die Propensity-Score-Methode aufgrund der in A19-43 beschriebenen Eigenschaften im vorliegenden Fall die am besten geeignete Methode für die Adjustierung für Confounder zu sein. Dabei sind unter anderem die Aspekte Positivität, Überlappung und Balanciertheit zu beachten [2].

- Für die Positivität müssen die Einschlusskriterien der Registerstudie für alle Patientinnen und Patienten sowohl die Anwendungsvoraussetzungen für Brexucabtagen Autoleucel als auch für die Vergleichstherapie umfassen. Denn dies ist die Mindestanforderung dafür, dass beide Therapieoptionen zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung eine potenzielle Therapieoption darstellen. Im vorliegenden Fall besonderer Anforderungen an eine Therapie mit Brexucabtagen Autoleucel ist der Nachweis der Positivität über zu definierende und zu dokumentierende Eignungskriterien nachzuweisen (siehe auch Abschnitt 5.4.3.2).
- 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 [47]. Allerdings kann und sollte im SAP die Entscheidungsstruktur für die Auswahl des Verfahrens beschrieben werden. Dazu gehören z. B. das notwendige Mindestmaß der Überlappung und der Balanciertheit. Darüber hinaus sollten Sensitivitätsanalysen mit unterschiedlichen Propensity-Score-Methoden durchgeführt werden, sofern diese ebenfalls das notwendige Mindestmaß der Überlappung und Balanciertheit erfüllen.
- Es besteht die Möglichkeit, dass kein Propensity-Score-Verfahren gefunden werden kann, mit dem eine ausreichende Überlappung und eine ausreichende Balanciertheit der zu vergleichenden Gruppen erreicht werden kann. In einem solchen Fall ist der Versuch einer Effektschätzung mithilfe von Propensity Scores – oder auch anderen Regressionsmodellen – nicht sinnvoll. Die Fragestellung muss dann überdacht werden. Ggf. muss dabei festgestellt werden, dass der Datensatz für die geplante Analyse (d. h. im vorliegenden Fall die [Teil-]Fragestellung der AbD) nicht geeignet ist [48].

### **Beobachtungsbeginn und Auswertungspopulation**

Die Behandlung mit CAR-T-Zell-Präparaten im Allgemeinen und mit Brexucabtagen Autoleucel im Speziellen kann nicht unmittelbar nach der Entscheidung für eine CAR-T-Zell-Therapie begonnen werden. Im Vorfeld der Behandlung sind umfangreiche Vorbereitungen zur patientenindividuellen Herstellung des CAR-T-Zell-Präparats erforderlich [49]. Diese können mehrere Wochen in Anspruch nehmen. In der vorliegenden Indikation besteht daher ein

relevantes Risiko, vor Anwendung der CAR-T-Zellen zu versterben. Für die Vergleichstherapie besteht eine solche Latenzzeit für einen Großteil der aufgeführten Therapieoptionen nicht.

Es ist daher erforderlich, für beide Behandlungsgruppen gleichermaßen den Zeitpunkt der Therapieentscheidung als Beobachtungsbeginn im Sinne eines Intention-to-treat-Prinzips zu wählen. Der Zeitpunkt der Therapieentscheidung sollte ebenfalls dem Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie sowie der Zuordnung zur jeweiligen Behandlungsgruppe (Brexucabtagen Autoleucel bzw. Vergleichstherapie) entsprechen.

Als Operationalisierung für Datum und Ergebnis der Therapieentscheidung könnte die Entscheidung des Tumorboards herangezogen werden.

### **Berücksichtigung „historischer“ Daten zur Vergleichstherapie**

Wie in Abschnitt 5.4.3.2 beschrieben, ist aufgrund des bisherigen Dokumentationsumfangs in den potenziell geeigneten Indikationsregistern nicht davon auszugehen, dass „historische“ Daten in ausreichender Qualität vorliegen bzw. höchstens endpunktspezifisch nach entsprechender Datensatzerweiterung vorliegen werden. Die AbD zu Brexucabtagen Autoleucel sollte daher primär mittels prospektiver Datenerhebung durchgeführt werden, eine endpunktspezifische Erweiterung um retrospektive Daten jedoch geprüft werden.

### **Zusammenführung der Ergebnisse aus verschiedenen Registern**

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

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

## 6 Fazit

Das Konzept zur AbD für Brexucabtagen Autoleucl hat folgende Komponenten:

### PICO

Tabelle 5: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

|  |   |
|--|---|
| P(opulation)   | erwachsene Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL)  |
| I(ntervention)   | Brexucabtagen Autoleucl   |
| C(omparator)   | patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des molekular-zytogenetischen Subtyps der B-ALL, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs, des Alters und des Allgemeinzustandes, nach Möglichkeit unter Einbeziehung einer allogenen Stammzelltransplantation <sup>a, b, c</sup> .  |
| O(utcome)  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mortalität <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Gesamtüberleben</li> </ul> </li> <li>▪ Morbidität <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Symptomatik</li> </ul> </li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate)</li> <li>▫ schwere unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate)</li> <li>▫ spezifische unerwünschte Ereignisse (mit Angabe des jeweiligen Schweregrads)</li> </ul> </li> </ul> |
| <p>a. im Rahmen einer klinischen Studie wird für die patientenindividuelle Therapie die Auswahl folgender Wirkstoffe zur Verwendung innerhalb einer Polychemotherapie als adäquat erachtet: Asparaginase, Clofarabin, Crisantaspase, Cyclophosphamid, Cytarabin, Daunorubicin, Doxorubicin, Etoposid, Fludarabin, Idarubicin, Ifosfamid, Mercaptopurin, Methotrexat, Mitoxantron, Pegasparase, Rituximab (nur bei CD-20 positiver ALL), Vincristin, Vindesin, Dexamethason, Predniso(lo)n, koloniestimulierende Faktoren (z. B. Filgrastim, Pegfilgrastim).</p> <p>b. bei Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-positiver ALL wird zudem der Einsatz der TKIs Dasatinib, Imatinib, Ponatinib, Bosutinib oder Nilotinib in Verbindung mit einer Polychemotherapie als adäquat erachtet. Die Wahl der eingesetzten Komparatoren ist im Dossier zu begründen.</p> <p>c. Im Rahmen einer klinischen Studie wird für die patientenindividuelle Therapie die Auswahl folgender Wirkstoffe im Rahmen einer Monotherapie als adäquat erachtet: Blinatumomab, Inotuzumab Ozogamicin, Clofarabin, Cytarabin. Darüber hinaus wird für Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver ALL der Einsatz der TKIs Dasatinib, Imatinib, Ponatinib, Bosutinib oder Nilotinib im Rahmen einer Monotherapie als adäquat erachtet. Die Wahl der eingesetzten Komparatoren ist im Dossier zu begründen</p> <p>ALL: Akute lymphatische Leukämie; CD: Cluster of Differentiation; TKI: Tyrosin-Kinase-Inhibitor</p> |   |

### Art und Methodik der Datenerhebung

- Für die AbD wird ein nicht randomisierter Vergleich von Brexucabtagen Autoleucl mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als vergleichende Registerstudie empfohlen.
- Das GMALL-Register kann potenziell als primäre Datenquelle für die AbD dienen, sofern die bestehenden Limitationen behoben werden. Hierfür wären insbesondere eine Erweiterung des Datensatzes (Endpunkte, Confounder), der Erhebungsstruktur (feste Erhebungszeitpunkte) sowie Maßnahmen zur Gewährleistung von Vollständigkeit und Richtigkeit der Daten (u. a. stichprobenhafte Source Data Verification) erforderlich.

- Die AbD zu Brexucabtagen Autoleucl sollte primär mittels prospektiver Datenerhebung durchgeführt werden.

### **Dauer und Umfang der Datenerhebung**

- Dauer und Umfang werden bestimmt von der notwendigen Beobachtungszeit pro Patientin bzw. Patient und dem Rekrutierungsverlauf
  - Beobachtungszeit mindestens 24 Monate.
  - Die Schätzungen zur benötigten Stichprobengröße sind mit Unsicherheiten behaftet. Für eine Ereignisrate unter Brexucabtagen Autoleucl von 30 % und einem HR = 0,22 werden 88 Patientinnen und Patienten benötigt. Für Ereignisraten von 41 % und einem HR = 0,33 würden 292 Patientinnen und Patienten benötigt.
  - Gemäß dem Beschluss zur Nutzenbewertung zu Brexucabtagen Autoleucl ist eine jährliche Anzahl von circa 140 Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet zu erwarten [4]. Eine Erweiterung des GMALL-Registers um Daten anderer europäischer Register sollte geprüft werden.

### **Auswertung der Datenerhebung**

- Auswertung mit adäquater, ausreichend prä-spezifizierter Adjustierung für Confounder
- Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung der möglichen Verzerrung aufgrund des nicht randomisierten Vergleichs; insbesondere Verwendung von Schwellenwerten für Konfidenzintervalle (Test auf verschobene Nullhypothese) unter Berücksichtigung der konkreten Datenqualität

### **Registerbasierte RCT als inhaltlich sinnvolle Option**

AbDs sind gemäß derzeitiger gesetzlicher Vorgaben als Studien ohne Randomisierung durchzuführen [1]. Daraus ergeben sich erhöhte Anforderungen an den Umfang der Datenerhebung, zum einen wegen der erforderlichen zusätzlichen Erhebung der relevanten Confounder, zum anderen wegen der höheren Fallzahl, damit ein ausreichend großer Effekt beobachtet werden kann. Im vorliegenden Fall sind die Schätzungen zum Umfang der AbD mit Unsicherheiten behaftet und die Effektgrößen können auf Basis der vorliegenden Daten nicht sicher abgeschätzt werden. Die Durchführung einer randomisierten Registerstudie könnte die erforderliche Fallzahl deutlich reduzieren und die Machbarkeit der AbD somit erhöhen.

## 7 Literatur

1. SGB V Handbuch: Sozialgesetzbuch V; Krankenversicherung. Altötting: KKF-Verlag; 2020.
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: 26.07.2022]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a19-43\\_versorgungsnaher-daten-zum-zwecke-der-nutzenbewertung\\_rapid-report\\_v1-1.pdf](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 Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V): Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (rezidierte oder refraktäre B-Zell-Vorläufer akute lymphatische Leukämie) [online]. 2022 [Zugriff: 06.03.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5709/2022-11-03\\_AM-RL-XII\\_Einleitung-AbD\\_Brexucabtagen-Autoleucel-2022-AbD-008.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5709/2022-11-03_AM-RL-XII_Einleitung-AbD_Brexucabtagen-Autoleucel-2022-AbD-008.pdf).
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünftes Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Brexucabtagen-Autoleucel (neues Anwendungsgebiet: rezidierte oder refraktäre B-Zell-Vorläufer akute lymphatische Leukämie, ab 26 Jahren) [online]. 2023 [Zugriff: 20.03.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5907/2023-03-16\\_AM-RL-XII\\_Brexucabtagen-Autoleucel\\_D-875.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5907/2023-03-16_AM-RL-XII_Brexucabtagen-Autoleucel_D-875.pdf).
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Systematische Recherche nach Registern im Indikationsgebiet akute lymphoblastische Leukämie; Rapid Report [online]. 2022 [Zugriff: 03.01.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/i22-05\\_systematische-recherche-indikationsregister-akute-lymphoblastische-leukaemie\\_rapid-report\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/i22-05_systematische-recherche-indikationsregister-akute-lymphoblastische-leukaemie_rapid-report_v1-0.pdf).
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO; Wirkstoff: Brexucabtagen-Autoleucel; Neues Anwendungsgebiet: rezidierte oder refraktäre B-Zell-Vorläufer akute lymphatische Leukämie [online]. 2022 [Zugriff: 06.03.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6126/2022-10-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Brexucabtagen-D-875.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6126/2022-10-01_Nutzenbewertung-G-BA_Brexucabtagen-D-875.pdf).
7. European Medicines Agency. Tecartus; Assessment report [online]. 2022 [Zugriff: 06.03.2023]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/tecartus-h-c-005102-ii-0008-g-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/tecartus-h-c-005102-ii-0008-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf).



8. 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); Brexucabtagen-Autoleucel (neues Anwendungsgebiet: rezidierte oder refraktäre B-Zell-Vorläufer akute lymphatische Leukämie, ab 26 Jahren) [online]. 2023 [Zugriff: 20.03.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9337/2023-03-16\\_AM-RL-XII\\_Brexucabtagen-Autoleucel\\_D-875\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9337/2023-03-16_AM-RL-XII_Brexucabtagen-Autoleucel_D-875_TrG.pdf).
9. Kite, Gilead. Tecartus [online]. 2022 [Zugriff: 06.03.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023222>.
10. Gökbüget N, Baldus C, Brüggemann M et al. Akute Lymphatische Leukämie (ALL) [online]. 2022 [Zugriff: 06.03.2023]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@guideline/html/index.html>.
11. European Medicines Agency. Summary of risk management plan for tecartus (autologous anti-CD19-transduced CD3+ cells) [online]. [Zugriff: 06.03.2023]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/tecartus-epar-risk-management-plan-summary\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/tecartus-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf).
12. Food and Drug Administration. Tecartus: Supplement Approval [online]. 2021 [Zugriff: 07.03.2023]. URL: <https://www.fda.gov/media/152696/download>.
13. Food and Drug Administration. Postmarket Requirements and Commitments [online]. [Zugriff: 20.03.2023]. URL: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/pmc/index.cfm>.
14. Food and Drug Administration. BLA Clinical Review and Evaluation [online]. 2021 [Zugriff: 20.03.2023]. URL: <https://www.fda.gov/media/154233/download>.
15. Kite. A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Brexucabtagene Autoleucel (KTE-X19) in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ZUMA-3) [online]. 2022 [Zugriff: 25.01.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02614066>.
16. Kite Pharma. A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-X19 in Adult Subjects with Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (r/r ALL) (ZUMA-3) [online]. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-005009-35](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005009-35).
17. European Society for Blood and Marrow Transplantation. The EBMT Patient Registry [online]. [Zugriff: 06.03.2023]. URL: <https://www.ebmt.org/ebmt-patient-registry>.
18. Zentrales Knochenmarkspenderregister Deutschland. DRST Deutsches Register für Stammzelltransplantation [online]. [Zugriff: 06.03.2023]. URL: <https://www.zkrd.de/>.

19. Stratmann JA, von Rose AB, Koschade S et al. Clinical and genetic characterization of de novo double-hit B cell precursor leukemia/lymphoma. *Ann Hematol* 2019; 98(3): 647-656. <https://dx.doi.org/10.1007/s00277-018-03590-x>.
20. Goethe University. GMALL Registry and Collection of Biomaterial: Prospective Data Collection Regarding Diagnosis, Treatment and Outcome of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Patients and Related Diseases Associated With a Prospective Collection of Biomaterial (GMALLregistry) [online]. 2022 [Zugriff: 06.03.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02872987>.
21. Kompetenznetz "Akute und chronische Leukämien". GMALL-Register und Biomaterialbank Prospektive Datenerfassung zu Diagnostik, Behandlung und Krankheitsverlauf der ALL des Erwachsenen und verwandter Erkrankungen in Verbindung mit einer prospektiven Biomaterialsammlung; Kurzprotokoll [online]. 2023 [Zugriff: 06.03.2023]. URL: [https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/trial/pdf/knl\\_de/kurzprotokoll\\_LN\\_GMALL\\_2009\\_315.pdf?id=315](https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/trial/pdf/knl_de/kurzprotokoll_LN_GMALL_2009_315.pdf?id=315).
22. Kompetenznetz Leukämien. GMALL-Register [online]. [Zugriff: 06.03.2023]. URL: [https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/studien/studiengruppen/gmall/projekte/gmall\\_register/](https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/studien/studiengruppen/gmall/projekte/gmall_register/).
23. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren. Forschung mit Krebsregisterdaten [online]. [Zugriff: 06.03.2023]. URL: [https://www.adt-netzwerk.de/Forschung\\_mit\\_Krebsregisterdaten/Krebsregistrierung/](https://www.adt-netzwerk.de/Forschung_mit_Krebsregisterdaten/Krebsregistrierung/).
24. Bundesministerium für Gesundheit. Bekanntmachung; aktualisierter einheitlicher onkologischer Basisdatensatz der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) [online]. 2021 [Zugriff: 06.03.2023]. URL: <https://www.basisdatensatz.de/download/Basisdatensatz12.7.pdf>.
25. Plattform §65c [online]. [Zugriff: 06.03.2023]. URL: <https://plattform65c.de/>.
26. Gesetz zur Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung und zur Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister (Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz - KFRG) [online]. 2013 [Zugriff: 06.03.2023]. URL: [http://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger\\_BGBl&jumpTo=bgbl113s0617.pdf](http://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBl&jumpTo=bgbl113s0617.pdf).
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung – Brexucabtagen autoleucel; Rapid Report [online]. 2022 [Zugriff: 31.08.2022]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a21-130\\_anwendungsbegleitende-datenerhebung-brexucabtagen-autoleucel\\_rapid-report\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a21-130_anwendungsbegleitende-datenerhebung-brexucabtagen-autoleucel_rapid-report_v1-0.pdf).

28. 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://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2022.03.018>.
29. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren. Einheitlicher onkologischer Basisdatensatz - Module [online]. [Zugriff: 06.03.2023]. URL: <https://basisdatensatz.de/module>.
30. Gesetz zur Zusammenführung von Krebsregisterdaten [online]. 2021 [Zugriff: 06.03.2023]. URL: [http://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger\\_BGBI&jumpTo=bgbl121s3890.pdf](http://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBI&jumpTo=bgbl121s3890.pdf).
31. Scotti L, Rea F, Corrao G. One-stage and two-stage meta-analysis of individual participant data led to consistent summarized evidence: lessons learned from combining multiple databases. *J Clin Epidemiol* 2018; 95: 19-27. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.11.020>.
32. Fortier I, Raina P, Van den Heuvel ER et al. Maelstrom Research guidelines for rigorous retrospective data harmonization. *Int J Epidemiol* 2017; 46(1): 103-105. <https://dx.doi.org/10.1093/ije/dyw075>.
33. Gilead Sciences. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Brexucabtagen-Autoleucel (Tecartus); Modul 4A; Behandlung von erwachsenen Patienten ab 26 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer (r/r) B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL); Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 2022 [Zugriff: 06.03.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6125/2022\\_09\\_30\\_Modul4A\\_Brexu\\_Cel.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6125/2022_09_30_Modul4A_Brexu_Cel.pdf).
34. Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M et al. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007; 334(7589): 349-351. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.39070.527986.68>.
35. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo; Wirkstoff: Blinatumomab [online]. 2021 [Zugriff: 06.03.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4452/2021-02-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Blinatumomab-D-610.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4452/2021-02-01_Nutzenbewertung-G-BA_Blinatumomab-D-610.pdf).
36. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo; Wirkstoff: Inotuzumab Ozogamicin [online]. 2017 [Zugriff: 06.03.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1999/2017-07-15\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Inotuzumab-Ozogamicin\\_D-297.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1999/2017-07-15_Nutzenbewertung-G-BA_Inotuzumab-Ozogamicin_D-297.pdf).

37. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses; hier: Brexucabtagen-Autoleucel (D-875) [online]. 2023 [Zugriff: 06.03.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-878/2023-02-06\\_Wortprotokoll-Brexucabtagen-Autoleucel\\_D-875.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-878/2023-02-06_Wortprotokoll-Brexucabtagen-Autoleucel_D-875.pdf).
38. Gokbuget N, Stanze D, Beck J et al. Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation. *Blood* 2012; 120(10): 2032-2041. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-12-399287>.
39. Chow SC, Wang H, Shao J. *Sample Size Calculations in Clinical Research*; Second Edition. New York: Chapman and Hall; 2007.
40. Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Brexucabtagene Autoleucel (Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen) (rezidiertes oder refraktäres Mantelzelllymphom); Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen [online]. 2022 [Zugriff: 06.03.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8673/2022-07-21\\_AM-RL-XII\\_Autologe-Anti-CD19-transduzierte-CD3-positive-Zellen\\_AbD-008\\_Forderung\\_ZD.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8673/2022-07-21_AM-RL-XII_Autologe-Anti-CD19-transduzierte-CD3-positive-Zellen_AbD-008_Forderung_ZD.pdf).
41. 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://dx.doi.org/10.1002/sim.2739>.
42. 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://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00600.x>.
43. 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://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00601.x>.
44. 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://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00602.x>.

45. Harrell FE Jr. Regression Modeling Strategies; with Applications to Linear Models, Logistic and Ordinal Regression, and Survival Analysis. New York: Springer; 2001.
46. 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://dx.doi.org/10.1016/s0895-4356\(96\)00236-3](https://dx.doi.org/10.1016/s0895-4356(96)00236-3).
47. 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://dx.doi.org/10.1136/bmj.l5657>.
48. 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://dx.doi.org/10.1080/00273171.2011.568786>.
49. Gilead Sciences. Brexucabtagen-Autoleucl (Tecartus); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 2; Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete [online]. 2022 [Zugriff: 28.03.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6123/2022\\_09\\_30\\_Modul2\\_Brexu\\_Cel.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6123/2022_09_30_Modul2_Brexu_Cel.pdf).

## Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### *Suche nach Studien zu Brexucabtagen Autoleucl*

##### **1. ClinicalTrials.gov**

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

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

|  |
|--|
| <b>Suchstrategie</b>   |
| (Brexucabtagene* OR KTE-X19 OR (KTE X19) OR KTEX19) AND (Acute Lymphoblastic Leukemia) |

##### **2. EU Clinical Trials Register**

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

|  |
|--|
| <b>Suchstrategie</b>                           |
| Brexucabtagene OR KTE-X19 OR KTE X19 OR KTEX19 |

##### **3. Clinical Trials Information System (CTIS)**

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search (Contain any of these terms)

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>Suchstrategie</b>                  |
| Brexucabtagene KTE-X19 KTE X19 KTEX19 |

##### **4. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal**

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

|   |
|---|
| <b>Suchstrategie</b>  |
| (Brexucabtagene OR KTE-X19 OR KTE X19 OR KTEX19) AND (Acute Lymphoblastic Leukemia OR ALL ) |

## **Anhang B Rückmeldung zum GMALL-Register**

## 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 den Wirkstoff Brexucabtagen Autoleucel beauftragt worden. Die Patientenzielgruppe sind erwachsene Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL). 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 Brexucabtagen Autoleucel geeignet sein könnte.

Bitte beachten Sie, dass der ausgefüllte Fragebogen im Anhang unseres Berichts an den G-BA dargestellt und somit veröffentlicht wird. Ein Beispiel dazu finden Sie im veröffentlichten AbD-Konzept zum Wirkstoff Brexucabtagen autoleucel (Indikation Mantelzelllymphom) in der Zusammenfassenden Dokumentation unter <https://www.g-ba.de/beschluesse/5540/>.

### Möglichkeit zur Vereinfachung

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

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



**Teil 1: Dateninhalte und Erhebungszeitpunkte des Registers**

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

nein  ja

*Das GMALL-Register bildet den Standard of Care ab Erstdiagnose und durch nachfolgende Therapielinien ab.*

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 CAR-T-Zelltherapien dokumentiert?

nein  ja  noch nicht, aber geplant ab 202\_\_

3. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation alternative Therapien zu einer CAR-T-Zelltherapie dokumentiert?

nein  ja  noch nicht, aber geplant ab 202\_\_

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

nein  ja

5. Wird dokumentiert, welche Therapien die interessierende Patientenpopulation im Therapieverlauf der ALL bereits in den bislang dokumentierten Therapielinien erhalten haben?

nein  
 ja

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

*Es werden die Therapieregime dokumentiert. Sie sind eindeutig definiert und identifizierbar oder werden klassifiziert. Die Dokumentation von Einzelsubstanzen macht keinen Sinn.*

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

nein  ja

*Die Gründe für die Auswahl sind selten individuell, sondern orientieren sich eher an Standardempfehlungen und Verfügbarkeiten sowie Erstattungsmöglichkeiten. Etwaige Therapiewechsel ergeben sich in der Regel aus dem ‚Nichtansprechen‘.*

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

nein  ja  noch nicht, aber geplant ab 202\_\_\_

*Diese Frage ist unklar. Welche Art von Begleiterkrankungen ist hier gemeint? Geht es um Vorerkrankungen z.B. Diabetes oder um Erkrankungen, die unter Therapie auftreten z.B. Infektionen. Komorbiditäten werden bei Erstdiagnose und Aufnahme in das Register erfasst. Wenn hier die sog. Concomitant Medications aus klinischen Studien gemeint ist, also die gesamte Begleitmedikation einer Leukämietherapie, so muss man feststellen, dass diese Art der Dokumentation extrem arbeitsintensiv ist; dem gegenüber steht die Tatsache, dass ich noch nie eine sinnvolle Auswertung dazu gesehen habe – auch nicht in klinischen Studien.*

8. 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:

*Relevant ist der Nachweis der Ph/BCR-ABL positiven ALL sowie der MLL-Rearrangements. Diese beiden Gruppen sind prognostisch bzw. für Therapieentscheidungen relevant. Andere zytogenetische / molekulare Aberrationen werden dokumentiert soweit vorhanden. Deren prognostische Relevanz bleibt unklar. Die Befunde beziehen sich in der Regel auf den Zeitpunkt der Erstdiagnose, bleiben aber bis auf seltene Ausnahmen im Rezidiv erhalten.*

9. 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:

*Es ist nicht klar, was damit gemeint ist. Wenn sich diese Frage auf die Analogie zu Ein-/Ausschlusskriterien einer klinischen Studie bezieht z.B. Leberwerte bei Therapiebeginn so ist die Frage zu verneinen. In der Regel spielen solche Einzelwerte für Therapieentscheidungen im Standard of Care keine Rolle. Das Einhalten des einen oder anderen Grenzwerts dürfte auch prognostisch wenig relevant sein.*

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

nein                       ja                       noch nicht, aber voraussichtlich ab 202\_\_\_\_

*Pathologiebefunde spielen bei der ALL sehr selten eine Rolle. Die Diagnose wird mittels Zytologie und Immunphänotypisierung eines Knochenmarkspirats gestellt. Nur bei Punctio sicca wird eine Knochenmarkstanze vom Pathologen untersucht. In seltenen Fällen z.B. bei lymphoblastischen Lymphome erfolgt die Diagnose aus Biopsiematerial extramedullärer Befälle. Hier wird dann die zusammenfassende Diagnose dokumentiert, aber nicht der Befund in allen Details aufgeschrieben.*

11. 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:

*Die Bildgebungsbefunde selbst sind nicht dokumentiert; das wäre auch wenig sinnvoll. Stattdessen findet die Bildgebung, wie es dem Standard of Care entspricht, Eingang in die Remissionsbewertung extramedullärer Befunde. Eine CR liegt nur dann vor, wenn sich vorher bestehende in der Bildgebung erkennbare Befälle vollständig zurückgebildet haben. Analog erfolgt die Einstufung in CRu, PR oder Therapieversagen.*

12. 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 das (geplante) Vorgehen mit der entsprechenden Nennung der Skalen / Erhebungsinstrumente, die Sie dafür einsetzen (wollen).

*Eine solche Erhebung ist im Standard of Care nicht üblich. Sind hier Patient Reported Adverse Events gemeint? Sie könnten aufgrund des hohen Aufwands nur prospektiv (mit Honorierung) etabliert werden. Die entsprechenden Tools haben wir für klinische Studien entwickelt. So besteht z.B. eine Webseite zur Patienten-Selbstdokumentation von Patient Reported Adverse Event und Lebensqualität, die für eine prospektive Studie geöffnet wird. Ein Datenschutzkonzept und -Votum liegt ebenfalls vor. Erfahrungen mit der Rücklaufquote gibt es noch nicht. Dies ist unter anderem Gegenstand einer BMBF-geförderten Studie.*

13. 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).

*Im Standard of Care erfolgt keine Lebensqualität-Erhebung. Diese müsste prospektiv etabliert und der Aufwand den Zentren honoriert werden. Die entsprechenden Tools haben wir für unsere klinischen Studien etabliert und verfügbar. Wir verwenden u.a. EORTC QLQ C30 and EQ 5D sowie ggf. weitere Module. Aus klinischen Studien der GMALL in der 1st Line stehen umfangreiche Daten zur Lebensqualität zur Verfügung, die ggf. als Referenz dienen können – auch bzgl. eine realistischen Rücklaufquote.*

14. Werden unerwünschte Ereignisse systematisch erfasst?

nein                       ja                       teilweise

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

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

*Die standardisierte Erfassung und Klassifikation von UE ist im Standard of Care nicht vorgesehen. In den Akten finden sich zwar Angaben zu UE z.B. Freitext, Laborwerte. Diese werden aber nicht standardmäßig nach CTCAE klassifiziert, mit Schweregrade, Beginn und Ende eingestuft, wie in klinischen Studien üblich. Dieser erhebliche Aufwand (ohne erkennbaren Nutzen) ist von den Kliniken nicht leistbar. Er könnte nur prospektiv mit entsprechender Honorierung etabliert werden. Selbst dann wäre allerdings der Nutzen sehr fraglich, insbesondere weil die AE Erfassung auch in klinischen Studien häufig wenig sinnvoll gestaltet wird.*

15. Werden unerwünschte Ereignisse mit der Standardterminologie MedDRA erfasst?

nein                       ja

*Wenn sie in klinischen Studien erhoben werden, werden sie nach CTCAE klassifiziert.*

16. 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:

*Klinische Untersuchungen zur Remissionskontrolle finden Eingang in die Dokumentation des Ansprechens, werden aber nicht separat dokumentiert. Welchen Zweck sollte die Dokumentation klinischer Untersuchungen haben? Welche Untersuchungen sind gemeint?*

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

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

*Ja*

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

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

nein                       ja                       teilweise

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

*Ja, im Großen und Ganzen für Diagnosen; allerdings nicht für sonstige Ereignisse (UAW). Der Begriff ‚Anpassung von Therapie‘ müsste definiert werden. Therapiewechsel aufgrund fehlenden Ansprechens begründen eine neue Therapielinie, die dann mit Datum dokumentiert wird. Das Weglassen einzelner Substanzen eines definierten Therapieregimes oder Dosisreduzierungen werden nicht dokumentiert (und spielen auch keine Rolle).*

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

nein                       ja                       teilweise

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

Was ist mit ‚weiteren‘ Arzneimitteltherapien gemeint?

Die antileukämische Behandlung wird als ‚Therapieblock‘ dokumentiert.

Meist werden Kombinationstherapien eingesetzt, die aufgrund ihrer Bezeichnung klar identifizierbar sind. Individuelle Anpassungen einzelner Substanzen halten wir nicht für relevant.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

20. 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.)

*Ja, bei Erstdiagnose und in Studien auch im Verlauf und zum Ende der Erstlinientherapie. Im Verlauf ist das im Standard of Care nicht systematisch vorgesehen. Es müsste nachdokumentiert oder prospektiv auf den Zeitpunkt der Rezidivdiagnose erweitert werden. Wir verwenden zur Erfassung von Komorbiditäten nicht ICD-10 sondern Standard-Scores für Komorbidität z.B. Charlson, Sorrow.*

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

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

*Die Verlaufsdokumentation fokussiert sich auf die Ausprägungen des Event Free Survival (Rezidiv, molekulares Rezidiv, Sekundär malignom, anhaltende Remission) und Überleben.*

*Zur PRO/QoL/AE s.o.*

*Die Relevanz von Symptomen im Verlauf erschließt sich nicht. Es ist sowohl in Studien als auch im Standard of Care nicht üblich Symptome im Verlauf zu dokumentieren.*

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

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

*Updateanfragen quartalsweise; spezielle Dokumentationsaufforderung bei Meldung eines Rezidivs oder sonstiger Events z.B. Stammzelltransplantation.*

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

nein  ja

Falls nein, beschreiben Sie kurz die Unterschiede:

*Alle Erhebungen von Seiten der Registerleitung erfolgen quartalsweise.  
Im Verlauf eines individuellen Patienten sind die Erhebungszeitpunkte klar definiert z.B.  
Remissionskontrolle nach definierten Therapieblöcken, Verlaufskontrollen in bestimmten  
Abständen etc.*

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

*Speziell für Register seit 2011; Vorherige Daten aus klinischen Studien werden in das Register übernommen. Die Studiengruppe erhebt Daten seit 1981.*

25. 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?

*Confounder für das Outcome der Rezidivtherapie bei ALL:*

- *Dauer der Erstremission*
- *Ansprechen auf vorherige Salvagetherapie*
- *Vorangegangene Stammzelltransplantation*
- *Alter*
- *Ph/BCR-ABL-Status*
- *Risikogruppe bei Erstdiagnose*
- *Erkrankungsniveau zum Zeitpunkt des Rezidivs (Rezidiv/MRD/ggf. Blastenanteil)*

*Die genannten Faktoren werden erhoben. Weitere relevante Confounder sind nicht bekannt.*

26. Wurden die Confounder systematisch identifiziert (z. B. analog des Vorgehens nach Pufulete et al. <sup>1</sup>)?

nein  ja

Beschreiben Sie kurz das Vorgehen zur Confounderidentifikation:

---

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

*Die genannten Confounder ergeben sich aus der Standarddokumentation für das Register, aus publizierten Daten und Vordaten der Studiengruppe.*



## Teil 2: Registerprozesse und Qualitätssicherung

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

- Patientinnen und Patienten/Angehörige       Ärztinnen und Ärzte/Therapeutinnen  
 und Therapeuten       Dokumentarinnen/Dokumentare

Geben Sie eine kurze Erläuterung bei kombinierter Dateneingabe:

*Die Entscheidung, welche Team-Mitglieder die Daten eingeben, liegt bei den teilnehmenden Zentren.*

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

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

---

29. 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:

Diese Definitionen ergeben sich aus GMALL-Therapieempfehlungen bzw. auch aus den im eCRF abgefragten Kategorien.

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

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

---

Es existiert ein eCRF, ein Datenmanagementplan und ein eCRF-Manual.

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

- nein       ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz das Vorgehen:

Wurde online angeboten; weiterhin auf Wunsch oder bei Anlaß; zusätzlich eCRF-Manual.

32. Gibt es klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Aufnahme der Patientinnen und Patienten mit einer B-Zell-Vorläufer ALL in das Register?

nein  ja

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

*Alle Patienten mit Neudiagnose einer ALL ab 18 Jahren und Einverständnis. Patienten, die bei Neudiagnose nicht gemeldet waren, können im Rezidiv oder zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation nachgemeldet werden, sofern die gesamte Erstlinientherapie nachdokumentiert wird. Diese Patienten werden aber im Hinblick auf die Ergebnisse der Erstlinientherapie separat ausgewertet, um einen Bias zu vermeiden.*

33. Führen Sie im Register Maßnahmen zur Prüfung und Sicherstellung der Richtigkeit der Daten und zur Information über Fehlerraten durch (z. B. durch Source Data Verification, interne und externe Audits, IT-gestützte Prüfungen [z. B. Cross-Reference-Checks])?

nein  ja  teilweise

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

*IT-gestützte Prüfungen, zentrales Monitoring wesentlicher Befunde, seit Einführung eines eCRF auf e-CRF-Monitoring. Source Data Verification im eigentlichen Sinne führen wir nur in klinischen Studien durch.*

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

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Diese Frage ist nicht global zu beantworten.

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

nein  ja  teilweise

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

*Versionierung der Dokumente*

*Data Management Manual*

*SOPs*

*Validierung*

*eCRF hat Audit Trail*

36. Wie wird die wissenschaftliche Unabhängigkeit des Registers gewahrt?

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

*Das Register ist ein Projekt des Universitätsklinikums bzw. der Universität Frankfurt. Ein Einfluss von Außenstehenden ist nicht vorhanden.*

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

nein

ja

unklar

*Die Finanzierung der mit dem Register verbundenen Aufgaben in der GMALL-Zentrale und der Bezahlung einer minimalen Aufwandsentschädigung für die Zentren erfolgt durch ein Sponsoring-Programm, das alle 1-2 Jahre aktualisiert wird. Für einen mittelfristigen Zeitraum und die bisher übernommenen Aufgaben ist die Finanzierung ausreichend.*

*Die Kliniken erhalten ein begrenztes Dokumentationshonorar, das für die Refinanzierung nicht ausreicht. Sie müssen die Dokumentation als Qualitätssicherungsmaßnahme durch Bord-Mittel finanzieren.*

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

nein

ja

unter folgenden Voraussetzungen:

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

*u.a. prospektiv festgelegter Analyseplan (Protokoll), Vertrag der mit der Universität geschlossen wird, Aufwandsentschädigung, Auswertung der Daten in einem unabhängigen Institut nur gemäß Analyseplan, Ethikvotum, Ziel der Publikation der Daten, Begrenzung der Rechte an den Daten*

- in Form von Individualdatensätzen  
 in Form von Auswertungen  
 aktueller Daten  
 es gibt keine Möglichkeit Daten aus dem Register für Dritte bereitzustellen  
 Sonstiges (bitte kurz erläutern):

*Es werden ausschließlich anonymisierte Datensätze zur Verfügung gestellt*

39. 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

*Das Zeitfenster ist von der Komplexität und dem Umfang der Datensätze sowie von der Komplexität der o.g. regulatorischen Rahmenbedingungen abhängig.*

40. 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):

*Siehe oben.*

und mit folgender Frist: 3-6 Monate

*Die Frist hängt von der Komplexität der zusätzlichen Forderungen ab. Es können keine Interventionen durchgeführt werden, die das Register zu einer interventionellen Studie machen würden. Bei Bezahlung von Leistungen müssen ggf. Verträge geschlossen werden. Bögen, die Patienten ausgehändigt werden, müssen ggf. der Ethikkommission vorgelegt werden. Je nach Erweiterung der Erhebung muss ggf. die Patientenaufklärung angepasst werden (ggf. berufsrechtliche Beratung durch alle Ethikkommissionen). Diese Aspekte sind im Einzelfall zu prüfen.*

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

- nein  
 ja  
 unter folgenden Voraussetzungen:

Falls ja:

*Diese Frage müsste spezifiziert werden. Welche anderen Datenquellen? Es besteht bereits eine Verknüpfung mit der Referenzdiagnostik und eine indirekte Verknüpfung mit dem Register für Stammzelltransplantation ist in Planung.*

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

*Kann man pauschal nicht beantworten; in der Regel potentiell identifizierende Daten unter Beachtung des Datenschutzes*

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?

*Es findet ein regelmäßiger Datenaustausch (monatlich) mit den Laboren for Referenzdiagnostik incl. der Minimalen Resterkrankung statt. Dazu dient ein einheitlicher Patienten-Identifizier. Dies ist aber nicht als Projekt zu bezeichnen.*

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

sehr gut  ausreichend  ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

*Indikatoren für die Qualität des Registerdatensatzes werden quartalsweise erhoben, ausgewertet und berichtet.*

43. 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:

Der Begriff ‚Erfassungszeitpunkt‘ ist mir nicht klar und müsste spezifiziert werden.

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

sehr gut    ausreichend    ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

45. 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:

46. 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:

*Dies wird durch den personenbezogenen Meldeprozess ausgeschlossen.*

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

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

nein    ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz die Filtermöglichkeiten:

*Anhand Zentrumsnummer oder anderen Parametern.*

48. 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).

*Zu dem Punkt: Ja, randomisiert (registerbasierte RCT) – ich würde gerne Beispiele kennen, die in Deutschland erfolgreich von den Behörden genehmigt wurden. Aufgrund der besonders scharfen Auslegung der gesetzlichen Vorgaben werden Randomisationen in der Regel als Intervention definiert und führen dann zur Einstufung als interventionelle Studie nach AMG.*

*Publikationen zu nicht randomisierten Analysen können zur Verfügung gestellt werden.*

49. Haben Sie ein Verfahren etabliert, um bei der Durchführung vergleichender Studien den Beobachtungsstart der verschiedenen Arme zu vereinheitlichen z.B. mittels Target Trial Emulation<sup>2</sup>?

nein       ja

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

*Der Begriff sagt mir nichts. Für spezielle Auswertungen müsste ein statistischer Analyseplan erstellt und ggf. ein Statistiker hinzugezogen werden.*

---

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

### Teil 3: Registrierte Patientinnen und Patienten

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

- a) Wie viele Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer ALL sind dokumentiert?

*Zeitraum 2011-2022: 533*

*Davon Ph-negativ: N=418 (<=55J: 198; >55J: 220)*

*Davon Ph-positive: N=115 (<=55J: 51; >55J: 64)*

*Hämatologische Rezidive bei B-Vorläufer ALL pro Jahr (Durchschnitt 2017-2021):*

*<=55 Jahre: 21 (15-26)*

*>55 Jahre: 13 (8-21)*

*Es handelt sich um Erstmeldungen eines hämatologischen Rezidivs d.h. ohne primär refraktäre Patienten und ohne molekulare Rezidive.*

*Bei jedem Rezidiv ergeben sich ggf. verschiedene Therapielinien z.B. erste Salvage, zweite Salvage etc. die für vergleichende oder gematchte Analysen herangezogen werden können.*

*Im jeweils letzten Jahr ist mit einem gewissen Meldeverzug zu rechnen.*

*Aufgrund der sehr guten Ergebnisse, der aktuellen Therapieempfehlungen für die Erstlinienbehandlung der unter 55jährigen Patienten hat sich die Rezidivrate deutlich reduziert.*

- b) Wie viele Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer ALL, die eine Therapie mit Brexucabtagen Autoleucel erhalten haben, sind dokumentiert?

*Die Therapie mit Brexu-Cel wurde erst mit der kürzlich erfolgten Zulassung verfügbar.*

*Bisher ist insgesamt nur eine geringe Zahl von CAR-T-Zelltherapien erfasst (N=14), da diese für Erwachsene kaum zur Verfügung standen.*

*Die klinische Studie (Zuma3) wurde in Deutschland aufgrund der besonders strikten Vorgaben des PEI im internationalen Vergleich mit großer Verspätung aktiviert und war bereits kurz nach Aktivierung wegen Erreichen des Rekrutierungsziels wieder geschlossen*

- c) Wie viele Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer ALL, die eine Stammzelltransplantation erhalten haben, sind dokumentiert?

*Rezidive nach SZT: N=78 (Eingeschlossen in der o.g. Kohorte)*



*Bei den Rezidiven nach SZT besteht noch Nachdokumentationsbedarf. Dies hat sich verzögert, weil eine Vernetzung mit dem Deutschen Transplantationsregister geplant war um Doppelarbeit zu vermeiden. Daher wurde in letzter Zeit kein Dokumentationsupdate für die SZT angefordert.*

- d) Wie viele Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierender oder refraktärer B-Zell-Vorläufer ALL, die eine sonstige Therapie erhalten haben, sind dokumentiert?

Diese Frage müsste umformuliert werden. Patienten erhalten immer eine Salvagetherapie (=sonstige Therapie?) und dann ggf. eine Stammzelltransplantation. Eine direkte Transplantation im Rezidiv ist eine absolute Rarität. Also haben alle Patienten mit Stammzelltransplantation nach Rezidiv vor der SZT eine sonstige Therapie erhalten.

Wir nehmen eine Gruppierung der geeigneten Rezidivtherapien vor, die übliche Ansätze widerspiegelt:

- Wiederholung Induktionstherapie ggf.(bei Spätrezidiven)
- Blinatumomab
- Inotuzumab
- CAR-T-Zellen
- Konsolidation I des GMALL Protokolls
- Sonstige Hochdosis-Arac-basierte Chemotherapie
- Sonstige Hochdosis-Methotrexat-basierte Chemotherapie
- Clofarabin-basierte Chemotherapie
- Venetoclax in Kombination mit Chemotherapie
- Sonstige

Für Ph/BCR-ABL-positive ALL würde noch die Auswahl von Tyrosinkinase-Inhibitoren allein oder Ergänzung zu den o.g. Schemata erfasst.

- Imatinib
- Dasatinib
- Ponatinib
- Bosutinib

**Wichtig: Die Auswahl der genannten Therapien erfolgt gemäß verschiedenen Kriterien. Neben Guidelines/Therapieempfehlungen der GMALL i.e. der Evidenzlage spielen unter anderem die Therapielinie, die Vortherapien/Ansprechen auf Vortherapien, der AZ, der Subtyp, das Vorliegen spezieller Aberrationen, der Befall und das Erkrankungsniveau, die Transplantationsfähigkeit, die Kostenerstattung, die Dringlichkeit der Therapie (vor Ort/Überweisung an größeres Zentrum) sowie die sinnvolle Sequenz eine Rolle. So werden im Kontext der CAR-T-Zell-Therapie andere Substanzen/Kombinationen ggf. in Sequenz als Bridging eingesetzt.**

51. Wie schätzen Sie jeweils die Vollständigkeit der Zentren und Versorgungsebenen in Deutschland ein, die Daten zu diesen Patientinnen und Patienten dokumentieren:

sehr gut    ausreichend    ungenügend

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

*ALL Patienten werden fast ausschließlich in Kliniken behandelt; sämtliche Kliniken, die ALL-Patienten behandeln, nehmen am GMALL-Register teil.*

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

nein                                       ja

*Das Entscheidungsdatum ist mehr oder weniger dem Start der Therapie gleichzusetzen, da es sich um eine akute Leukämie handelt, die akut lebensbedrohlich ist.*

53. Liegt für die Patientinnen und Patienten der zu 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

*Wie oben gesagt – die CAR-T-Zell-Therapie spielt bisher eine untergeordnete Rolle. Die Erwägungen zur CAR-T-Zelltherapie sind wichtig und müssten noch in das Register integriert werden. Nur so kann eine ‚intent-to-treat‘ Situation erzeugt werden. Es besteht eine Vereinbarung mit dem MDK Kompetenzzentrum Onkologie, dass die Indikationsstellung mit der GMALL abgesprochen werden soll. Als Entscheidungsdatum könnte der Antrag auf Kostenübernahme verwendet werden.*

*Außerdem soll der geplante Austausch mit dem DRST (Register für Stammzelltransplantation) etabliert werden. Dadurch kann die Notwendigkeit einer Doppeldokumentation reduziert werden.*

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

sehr gut    ausreichend    ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

*Siehe oben; sämtliche Kliniken, die ALL-Patienten behandeln, nehmen am Register teil*

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

nein

ja

unklar

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

*Siehe oben.*

## **Anhang C Rückmeldung zu den Klinischen Krebsregistern**

## 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 den Wirkstoff Brexucabtagen Autoleucel beauftragt worden. Die Patientenzielgruppe sind erwachsene Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL). 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 Brexucabtagen Autoleucel geeignet sein könnte.

Bitte beachten Sie, dass der ausgefüllte Fragebogen im Anhang unseres Berichts an den G-BA dargestellt und somit veröffentlicht wird. Ein Beispiel dazu finden Sie im veröffentlichten AbD-Konzept zum Wirkstoff Brexucabtagen autoleucel (Indikation Mantelzellymphom) in der Zusammenfassenden Dokumentation unter <https://www.g-ba.de/beschluesse/5540/>.

### Möglichkeit zur Vereinfachung

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

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

## Teil 1: Dateninhalte und Erhebungszeitpunkte des Registers

### Vorbemerkung:

Rückmeldung der klinischen Krebsregister nach § 65c SGB V. Einzelantworten wurden zusammengefasst.

Die Registrierung aller Informationen erfolgt ausschließlich nach dem einheitlichen onkologischen Basisdatensatz (oBDS) gem. § 65c SGB V (<https://www.basisdatensatz.de/>).

Die im Einzugsgebiet behandelten Patient:innen werden auf der Grundlage von Meldungen der versorgenden Kliniken und Praxen erfasst. Aufgrund teils heterogener Meldeaktivität sowie einer Versorgung über die Landesgrenzen hinweg liegen nicht immer alle Angaben zur Feststellung eines Rezidivs und Refraktärität dokumentiert vor. Diese können teilweise durch den registerübergreifenden Datenaustausch sowie möglicherweise durch Einbeziehung anderer Parameter wie Zeitraum nach Diagnose, Zweitlinientherapie etc. abgeleitet werden.

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 CAR-T-Zelltherapien dokumentiert?

nein  ja  noch nicht, aber geplant ab 202\_\_\_

3. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation alternative Therapien zu einer CAR-T-Zelltherapie dokumentiert?

nein  ja  noch nicht, aber geplant ab 202\_\_\_

Siehe Vorbemerkung, nicht immer durchgängig.

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

nein  ja

Siehe Vorbemerkung, nicht immer durchgängig und natürlich nur, soweit gemeldet.

5. Wird dokumentiert, welche Therapien die interessierende Patientenpopulation im Therapieverlauf der ALL bereits in den bislang dokumentierten Therapielinien erhalten haben?

- nein  
 ja

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

Nicht immer durchgängig.

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

16 Systemische Therapie:

- 16.3 Art der systemischen oder abwartenden Therapie
- 16.4 Systemische Therapie Protokoll
- 16.5 Systemische Therapie Beginn
- 16.6 Systemische Therapie Substanz
- 16.7 Systemische Therapie Ende Grund
- 16.8 Systemische Therapie Ende

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

- nein  ja

Erfasst wird der „Grund, warum die Systemtherapie beendet wurde“ (z.B. Nebenwirkungen, regulär, Verweigerung, Progress) sowie ggf. Nebenwirkungen nach CTCAE.

Siehe Vorbemerkung, nicht immer durchgängig.

Es wird der Grund des Therapieendes erfasst, Gründe für die gewählte Therapie wird nicht erfasst.

<https://basisdatensatz.de/basisdatensatz>

16.7 Systemische Therapie Ende Grund

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

- nein  ja  noch nicht, aber geplant ab 202\_\_\_

Ausnahmen bei Vorliegen von weiteren meldepflichtigen Tumorerkrankungen des Patienten.

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

nein                       ja                       noch nicht, aber geplant ab 2024

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

Mit dem oBDS 2021 sind Angaben zur genetischen Variante und der Ausprägung möglich.

<https://basisdatensatz.de/basisdatensatz>

23 Genetische Variante

- 23.1 Genetische Variante Name,
- 23.2 Genetische Variante Ausprägung.

9. 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:

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

nein                       ja                       noch nicht, aber voraussichtlich ab 202\_\_\_

11. 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:

12. 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 das (geplante) Vorgehen mit der entsprechenden Nennung der Skalen / Erhebungsinstrumente, die Sie dafür einsetzen (wollen).

13. 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).

14. Werden unerwünschte Ereignisse systematisch erfasst?

nein                       ja                       teilweise

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

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Nebenwirkungen nach Art und Grad <https://basisdatensatz.de/>

15 Nebenwirkungen von Strahlentherapie oder systemischer Therapie

- 15.1 Nebenwirkungen nach CTCAE-Grad
- 15.2 Nebenwirkungen nach CTCAE Art (ab Grad 3)
- 15.3 Nebenwirkungen nach CTCAE Version

15. Werden unerwünschte Ereignisse mit der Standardterminologie MedDRA erfasst?

nein                                       ja

16. 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:  
Klinische Untersuchungen gemäß des oBDS und der Meldeanlässe.

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

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

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Die Erfassung erfolgt nach oBDS, die Erfassung nach den Regeln zur Bildung der besten Information gem.

Manual der Krebsregistrierung, S. 86ff, Zuckschwerdt Verlag 2019

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

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

nein                       ja                       teilweise

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

Siehe Vorbemerkung. Datumsangaben werden entsprechend den gesetzlich vorgesehenen Meldeanlässen Diagnosestellung, Diagnosesicherung, Therapiebeginn und -Ende, therapierelevante Änderung des Erkrankungsstatus und Sterbefall dokumentiert.

Datumangaben werden vorrangig exakt und taggenau erfasst. Falls die exakte Information nicht verfügbar ist erfolgt die Erfassung entsprechend der Genauigkeit der Meldung. Bei der Verarbeitung der Daten z.B. Forschungszwecke wird das Geburtsdatum monatsgenau verwendet.

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

nein                       ja                       teilweise

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

**Allerdings nur Onkologische Medikamente, derzeit noch unvollständig (im Rahmen der gesetzlichen Meldepflicht),**

Es erfolgt keine komplette Arzneimittelanamnese zu ggf. vorliegenden Begleiterkrankungen; es werden die Angaben gemäß oBDS erfasst.

Tumorthherapie entsprechend oBDS (<https://basisdatensatz.de>)

16 Systemische Therapie

- 16.1 Intention der systemischen Therapie
- 16.2 Systemische Therapie Stellung zu operativer Therapie
- 16.3 Art der systemischen oder abwartenden Therapie
- 16.4 Systemische Therapie Protokoll
- 16.5 Systemische Therapie Beginn
- 16.6 Systemische Therapie Substanz
- 16.7 Systemische Therapie Ende Grund
- 16.8 Systemische Therapie Ende

Begrenzung bezüglich Dosisangaben.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

20. 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.)

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

Die Erfassung erfolgt nach oBDS und gesetzlichen Meldepflicht.

Es werden die Variablen des onkologischen Basisdatensatzes zu den Meldeanlässen: therapierelevante Änderung des Status (Rezidiv, Progression) erfasst sowie Sterbedatum und Todesursache, falls der Patient verstorben ist

In manchen Krebsregistern ist eine jährliche Verlaufsdokumentation gemäß Leitlinie vorgesehen.

Verlaufsdaten entsprechend oBDS (<https://basisdatensatz.de>)

17 Verlauf:

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

ECOG entsprechend oBDS (<https://basisdatensatz.de>)

12 Allgemeiner Leistungszustand:

- 12.1 Allgemeiner Leistungszustand

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Meldungen aus den meldenden Einrichtungen (Kliniken, Praxen), Pathologiebefunde der Pathologen

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

Meldeanlässe nach den jeweiligen Landeskrebsregistergesetzen. Zusätzlich erhalten die Krebsregister Informationen aus Meldebehörden und Todesbescheinigungen.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

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

nein  ja

Falls nein, beschreiben Sie kurz die Unterschiede:

Mortalitäts und Morbiditäts Follow-Up nach landesspezifischen Regelungen.

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

Von Diagnose inkl. Nachsorgezeiträumen bis zum Versterben.

25. 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?

z. B. Alter, allgemeiner Leistungszustand, Stadium, Krankheitsdauer ggfs. Weiteres, siehe oBDS (<https://basisdatensatz.de>)

26. Wurden die Confounder systematisch identifiziert (z. B. analog des Vorgehens nach Pufulete et al. <sup>1</sup>)?

nein

ja

Beschreiben Sie kurz das Vorgehen zur Confounderidentifikation:

---

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

## Teil 2: Registerprozesse und Qualitätssicherung

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

- Patientinnen und Patienten/Angehörige       Ärztinnen und Ärzte/Therapeutinnen  
und Therapeuten       Dokumentarinnen/Dokumentare

Geben Sie eine kurze Erläuterung bei kombinierter Dateneingabe:

Meldungen an das Krebsregister werden von Ärztinnen/Ärzten bzw. medizinischem Personal an das Krebsregister gemeldet. Die Verarbeitung der Daten erfolgt von Dokumentarinnen und Dokumentare. Prüfarzte unterstützen die Eingabe fachlich.

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

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

---

Gemäß den Vorgaben des § 65c SGB V, der Landeskrebsregistergesetze und des Manuals der Krebsregistrierung (<https://www.gekid.de/manual-der-krebsregistrierung>), der Plattform 65c (<https://plattform65c.de/>).

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

- nein       ja

Klinische Ereignisse: onkologischer Basisdatensatz inkl. Zusatzmodule, Beschlüsse der Plattform §65c, Manual der Krebsregistrierung.

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

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

Onkologischer Basisdatensatz: <https://basisdatensatz.de/basisdatensatz>.

---

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

nein  ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz das Vorgehen:

Schulungen vor Ort, im Register oder online.

Falls ja, beschreiben Sie kurz das Vorgehen:

32. Gibt es klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Aufnahme der Patientinnen und Patienten mit einer B-Zell-Vorläufer ALL in das Register?

nein  ja

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Bundesgesetz und Landesgesetze zur Registrierung von Tumorerkrankungen.

33. Führen Sie im Register Maßnahmen zur Prüfung und Sicherstellung der Richtigkeit der Daten und zur Information über Fehlerraten durch (z. B. durch Source Data Verification, interne und externe Audits, IT-gestützte Prüfungen [z. B. Cross-Reference-Checks])?

nein  ja  teilweise

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

Im Dokumentationssystem hinterlegte Fehlerprüfungen (IT-gestützt), zusätzlich standardisierte Plausibilitätsprüfungen, Prüfung durch Prüfärzte, Nachfragen beim Melder im Falle von Plausibilitäts-Fehlern, Vollzähligkeits-Abgleich mit ZfKD.

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

Kontinuierlich fortlaufenden Erfassung, Prüfung, Plausibilisierung .

Fehlende und unplausible Daten können teilweise ergänzt oder korrigiert werden.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

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

nein                       ja                       teilweise

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

Systemdokumentation, internes Wiki,  
 Strikt nach jeweils aktuellen WHO-Definitionen (Bluebooks), ICD, ICD-O und einschlägigen Prozessbeschreibungen (Arbeitshilfen) des Krebsregisters,  
 Schnittstellenbeschreibungen, Interne SOPs,  
 Definitionsänderungen werden mit Änderungsdatum archiviert.

36. Wie wird die wissenschaftliche Unabhängigkeit des Registers gewahrt?

Durch § 65c und die Förderkriterien des Spitzenverbandes Bund der GKV, Nutzungsanfragen zu klinischen Fragestellungen werden gemäß der länderspezifischen Datennutzungsordnung genehmigt.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Datennutzungsordnung

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

nein                       ja                       unklar

Das Krebsregisters arbeitet auf gesetzlicher Grundlagen nach § 65c SGB V. Die Finanzierung erfolgt zu 90% durch Kassen und 10% durch das Land.

38. 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:

Unter den durch das Landeskrebsregistergesetz definierten Bedingungen.

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

in Form von Individualdatensätzen                       in Form von Auswertungen aktueller Daten  
 es gibt keine Möglichkeit Daten aus dem Register für Dritte bereitzustellen

Sonstiges (bitte kurz erläutern):

Bsp.:

- Pseudonymisierte Daten,
  - Patientenbezogene Datenabfrage bei Berechtigung
- Erfolgt je nach landesspezifischen Regelungen.

39. 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. 1-6 Monaten

b) Innerhalb von ca. 1-6 Monaten

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

nein  ja  ja, unter bestimmten

Voraussetzungen, und zwar (bitte kurz erläutern):

und mit folgender Frist: \_\_\_\_\_ Monate

Bei einzelnen Krebsregistern: Mit einem zusätzlich geschlossenen Vertrag mit  
entsprechender Vergütung dürfen gemäß Landesgesetz Daten über den onkologischen  
Basisdatensatz hinaus erfasst werden. Komplett neue Erhebungsinstrumente umzusetzen, ist  
schwer realisierbar, Einwilligung des Patienten/ der Patientin

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

nein  ja  unter folgenden

Voraussetzungen:

Je nach Landeskrebsregistergesetz z.B.: Einwilligungen der betroffenen Patient:innen zum  
Abgleich mit Daten, nur im Rahmen der Evaluation der organisierten  
Krebsfrüherkennungsprogramme

Falls ja:

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

Dies richtet sich nach der Fragestellung und den verfügbaren Datenquellen.



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

nein  ja

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

- Kohortenabgleich der NAKO Gesundheitsstudie
- Mammakarzinom-Risikofaktoren - Studien (MARIE), [https://www.dkfz.de/de/epidemiologie-krebserkrankungen/arbeitsgr/genepi/ge\\_pr14\\_MARIE\\_Folgestudien.html](https://www.dkfz.de/de/epidemiologie-krebserkrankungen/arbeitsgr/genepi/ge_pr14_MARIE_Folgestudien.html)
- Pigeot I, Bongaerts B, Eberle A, Katalinic A, Kieschke J, Luttmann S, Meyer M, Nennecke A, Rathmann W, Stabenow R, Wilsdorf-Köhler H, Kollhorst B, Reinders T (2022) Verknüpfung von Abrechnungsdaten gesetzlicher Krankenkassen mit Daten epidemiologischer Krebsregister: länderspezifische Möglichkeiten und Limitationen. Bundesgesundheitsbl 65(5):615–623, doi:10.1007/s00103-021-03475-x
- Kollhorst B, Reinders T, Grill S, Eberle A, Intemann T, Kieschke J, Meyer M, Nennecke A, Rathmann W, Pigeot I (2022) Record linkage of claims and cancer registries data— Evaluation of a deterministic linkage approach based on indirect personal identifiers. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2022:1–7, doi:10.1002/pds.5545
- Roessler M, Schmitt J, Bobeth C, Gerken M, Kleihues-van Tol K, Reissfelder C, Rau BM, Distler M, Piso P, Günster C, Klinkhammer-Schalke M, Schoffer O, Bierbaum V. Is treatment in certified cancer centers related to better survival in patients with pancreatic cancer? Evidence from a large German cohort study. BMC Cancer. 2022 Jun 7;22(1):621. doi: 10.1186/s12885-022-09731-w. PMID: 35672675

Falls ja:

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

- s. Publikationen
- Abgleich von Identitätsdaten in der Treuhandstelle

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

sehr gut  ausreichend  ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Es erfolgt die Meldungen von klinischen Ereignissen und Verlaufsmeldungen. Zusätzlich erfolgen regelmäßig Abgleiche mit den Melderegister und aus Todesbescheinigungen.

43. 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 Datenvollständigkeit variiert in Abhängigkeit von Meldeaktivität und Güte des registerübergreifenden Datenaustausches.  
Bezüglich individueller Patientengeschichten und Begleiterkrankungen weiterhin unzureichend, ansonsten sehr gute Vollständigkeit im Rahmen der Daten aus § 65c SGB V, zeitlicher Verzug dabei.

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

sehr gut    ausreichend    ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Prüfung auf Plausibilität der Angaben erfolgt im Register, jedoch keine Überprüfung mit den meldenden Einrichtungen im Abgleich mit deren Quelldaten.  
Umfassende Plausibilitätsprüfungen und gesetzliche Meldepflicht.

45. 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:

Prüfung auf Plausibilität der Angaben erfolgt im Register, jedoch keine Überprüfung mit den meldenden Einrichtungen im Abgleich mit deren Quelldaten.  
Umfassende Plausibilitätsprüfungen und gesetzliche Meldepflicht.  
Eingeschränkter Beobachtungszeitraum. Historische Zusammenführung von Registerstellen.

46. 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:

Patientenabgleich per Record Linkage, ENCR recommendation for multiple primaries, Doppeltumorerkennung mit Plausibilitätsprüfungen,  
Im System enthaltener Algorithmus.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

<https://www.enccr.eu/working-groups-and-recommendations>

Die Treuhandstelle des Krebsregister wendet ein Verfahren zur Dopplererkennung und Prüfung an.

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

nein  ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz die Filtermöglichkeiten:

HH: Derzeit kann z.B. nach meldenden Einrichtungen gefiltert werden, die Zuordnung zu Zentren ist nur bedingt möglich.  
Zum Teil Einzelanfrage nötig.

48. 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).

- Hetterich M, Gerken M, Ortmann O, Inwald EC, Klinkhammer-Schalke M, Eggemann H, Ignatov A. Adjuvant chemotherapy for breast cancer patients with axillary lymph node micrometastases. Breast Cancer Res Treat. 2021 Jun;187(3):715-727. doi: 10.1007/s10549-021-06162-2. Epub 2021 Mar 15. PMID: 33721148
- Scharl, S.; Sprötge, T.; Gerken, M.; et al. (2022) Guideline concordant therapy improves survival in high-grade endometrial cancer patients. J Cancer Res Clin Oncol. <https://www.doi.org/10.1007/s00432-022-04318-1>
- Bolm, L.; Zemskov, S.; Zeller, M.; Zeissig, S. R. et al. (2022) Concepts and Outcomes of Perioperative Therapy in Stage IA-III Pancreatic Cancer –A Cross-Validation of the National Cancer Database (NCDB) and the German Cancer Registry Group of the Society of German Tumor Centers (GCRG/ADT). Cancers (Basel). <https://www.doi.org/10.3390/cancers14040868>

49. Haben Sie ein Verfahren etabliert, um bei der Durchführung vergleichender Studien den Beobachtungsstart der verschiedenen Arme zu vereinheitlichen z.B. mittels Target Trial Emulation<sup>2</sup>?

nein  ja

---

<sup>2</sup> 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.

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

### Teil 3: Registrierte Patientinnen und Patienten

Die gewünschten Zahlen sind in der Kürze der zur Verfügung stehenden Zeit nicht umfassend generierbar. Falls gewünscht können Zahlen nachgeliefert werden.

Wie viele Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation sind insgesamt dokumentiert?

- a) Wie viele Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer ALL sind dokumentiert?
  
- b) Wie viele Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer ALL, die eine Therapie mit Brexucabtagen Autoleucel erhalten haben, sind dokumentiert?
  
- c) Wie viele Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer ALL, die eine Stammzelltransplantation erhalten haben, sind dokumentiert?
  
- d) Wie viele Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer ALL, die eine sonstige Therapie erhalten haben, sind dokumentiert?

50. Wie schätzen Sie jeweils die Vollständigkeit der Zentren und Versorgungsebenen in Deutschland ein, die Daten zu diesen Patientinnen und Patienten dokumentieren:

sehr gut    ausreichend    ungenügend

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

Siehe oben, gesetzliche Meldepflicht, fachärztlicher Versorgungsbereich

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

nein                                       ja

Wenn Therapieentscheidung in der Tumorkonferenz besprochen wurde, dann ist es zu melden.

52. Liegt für die Patientinnen und Patienten der zu 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

Als „Abweichung auf Patientenwunsch“ im oBDS 3.0 seit 1.1.2023

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

sehr gut  ausreichend  ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Gesetzliche Meldepflicht

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

nein  ja  unklar

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

In einigen Länder ist derzeit noch eingeschränkte Vollzähligkeit der Therapie-Meldungen, ausschließlich tumorbezogene Therapien werden erfasst (Best-Supportive-Care beispielsweise wird nicht valide registriert).

Andere Länder gehen von einer sehr guten Vollzähligkeit und Vollständigkeit der Daten nach oBDS (<https://basisdatensatz.de>) aus.

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

In den nachfolgenden Tabellen ist dargestellt, inwieweit die identifizierten Register auf Basis der vorliegenden Informationen national und international verwendete Qualitätskriterien erfüllen. Die Liste der Qualitätskriterien ist dem Rapid Report A19-43 entnommen (Tabelle 7 aus A19-43 exklusive der Kriterien 35 bis 45, die sich auf spezifische Registerstudien beziehen).

### D.1 GMALL-Register

Tabelle 6: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das GMALL-Register (mehrseitige Tabelle)

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

Tabelle 6: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das GMALL-Register (mehreseitige Tabelle)

| Nr. | Qualitätskriterium   | GMALL                           |
|-----|--|---------------------------------|
|     | <b>Validität der Datenerhebung</b>   |                                 |
| 15  | Vollständigkeit der Daten je Erhebungszeitpunkt  | unklar                          |
| 16  | Vollständigkeit der Erhebungszeitpunkte (loss-to-follow-up, drop-outs)   | ja                              |
| 17  | Richtigkeit der Daten (accuracy)   | teilweise                       |
| 18  | Datenkonsistenz über die Zeit  | ja                              |
| 19  | Source data verification (z. B. für 10 % zufällig ausgewählter Patienten je Erhebungszentrum)  | nein, nur in klinischen Studien |
| 20  | Registermonitoring durch interne audits  | teilweise                       |
| 21  | Registermonitoring durch externe audits  | nein                            |
| 22  | QM-System (gfs. mit regelmäßiger Erhebung von Qualitätsindikatoren)  | ja                              |
| 23  | SOPs (Standard Operating Procedures) zur Datenerhebung   | ja                              |
|     | <b>Übergeordnete Qualitätskriterien</b>  |                                 |
| 24  | Transparenz eines Registers (u. a. Finanzierung, Entscheidungswege, Interessenkonflikte)   | ja                              |
| 25  | Wissenschaftliche Unabhängigkeit   | ja                              |
| 26  | Sichere Finanzierung (für geplanten Erhebungszeitraum)   | ja                              |
| 27  | Steering committee, Leitungsgremium  | Studienzentrale                 |
| 28  | Aktualität der Registerdokumente (z. B. Protokoll, Datenplan, SAP, Einwilligungserklärung etc.)  | ja                              |
| 29  | Wahrung von Patientenrechten und Datenschutz, Berücksichtigung ethischer Aspekte   | ja                              |
| 30  | Timeliness (Aktualität / schnelle Verfügbarkeit / Pünktlichkeit der benötigten Ergebnisse)   | ja                              |
| 31  | Flexibilität und Anpassungsfähigkeit (z. B. zur Einbettung von Studien, für weitere Datenerhebung, bei veränderter Versorgungssituation) | ja                              |
| 32  | Documentation trail – Dokumentation aller Prozess- und Definitionsänderungen im Register   | ja                              |
| 33  | Audit trail – Dokumentation und Attribuierbarkeit aller Datentransaktionen   | teilweise                       |
| 34  | Verknüpfbarkeit mit anderen Datenquellen   | ja                              |
|     | <b>Weitere mögliche Kriterien aus regulatorischer Sicht</b>  |                                 |
| 46  | Erhebung und Handling unerwünschter Ereignisse (UEs) gemäß regulatorischer Anforderungen   | nein                            |



## D.2 Klinische Krebsregister

Tabelle 7: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch die Klinischen Krebsregister (mehreseitige Tabelle)

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

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

| Nr. | Qualitätskriterium   | Klinische Krebsregister                            |
|-----|--|--|
|     | <b>Validität der Datenerhebung</b>   |  |
| 15  | Vollständigkeit der Daten je Erhebungszeitpunkt  | teilweise  |
| 16  | Vollständigkeit der Erhebungszeitpunkte (loss-to-follow-up, drop-outs)   | teilweise  |
| 17  | Richtigkeit der Daten (accuracy)   | teilweise  |
| 18  | Datenkonsistenz über die Zeit  | teilweise  |
| 19  | Source data verification (z. B. für 10 % zufällig ausgewählter Patienten je Erhebungszentrum)  | nein   |
| 20  | Registermonitoring durch interne audits  | teilweise  |
| 21  | Registermonitoring durch externe audits  | nein   |
| 22  | QM-System (gfs. mit regelmäßiger Erhebung von Qualitätsindikatoren)  | unklar   |
| 23  | SOPs (Standard Operating Procedures) zur Datenerhebung   | ja   |
|     | <b>Übergeordnete Qualitätskriterien</b>  |  |
| 24  | Transparenz eines Registers (u. a. Finanzierung, Entscheidungswege, Interessenkonflikte)   | ja   |
| 25  | Wissenschaftliche Unabhängigkeit   | ja   |
| 26  | Sichere Finanzierung (für geplanten Erhebungszeitraum)   | ja   |
| 27  | Steering committee, Leitungsgremium  | Koordinierungsstelle (Plattform 65c) und vorhanden |
| 28  | Aktualität der Registerdokumente (z. B. Protokoll, Datenplan, SAP, Einwilligungserklärung etc.)  | ja   |
| 29  | Wahrung von Patientenrechten und Datenschutz, Berücksichtigung ethischer Aspekte   | ja   |
| 30  | Timeliness (Aktualität / schnelle Verfügbarkeit / Pünktlichkeit der benötigten Ergebnisse)   | unklar   |
| 31  | Flexibilität und Anpassungsfähigkeit (z. B. zur Einbettung von Studien, für weitere Datenerhebung, bei veränderter Versorgungssituation) | teilweise  |
| 32  | Documentation trail – Dokumentation aller Prozess- und Definitionsänderungen im Register   | ja   |
| 33  | Audit trail – Dokumentation und Attribuierbarkeit aller Datentransaktionen   | unklar   |
| 34  | Verknüpfbarkeit mit anderen Datenquellen   | ja   |
|     | <b>Weitere mögliche Kriterien aus regulatorischer Sicht</b>  |  |
| 46  | Erhebung und Handling unerwünschter Ereignisse (UEs) gemäß regulatorischer Anforderungen   | ja   |

## Anhang E Benötigte Stichprobengröße für verschiedene Ereignisraten unter Intervention für einen Beobachtungszeitraum von 24 Monaten

Tabelle 8: Stichprobengröße bei einer 1:1-Rekrutierung. Ereignisrate unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie von 80 %. Signifikanzniveau  $\alpha = 2,5\%$ , Power mindestens 80 %, verschobene Nullhypothese  $HR = 0,5$ , 24-monatige Beobachtungszeit.

| Anteile Verstorbenen<br>Intervention (%) | Hazard Ratio <sup>a</sup> | Benötigte Fallzahl gesamt <sup>b</sup> | Anzahl Ereignisse gesamt <sup>b</sup> |
|--|---------------------------|--|---------------------------------------|
| 41                                       | 0,328                     | 292                                    | 177                                   |
| 40                                       | 0,317                     | 254                                    | 152                                   |
| 39                                       | 0,307                     | 224                                    | 133                                   |
| 38                                       | 0,297                     | 198                                    | 117                                   |
| 37                                       | 0,287                     | 176                                    | 103                                   |
| 36                                       | 0,277                     | 156                                    | 90                                    |
| 35                                       | 0,268                     | 140                                    | 80                                    |
| 34                                       | 0,258                     | 128                                    | 73                                    |
| 33                                       | 0,249                     | 116                                    | 66                                    |
| 32                                       | 0,24                      | 104                                    | 58                                    |
| 31                                       | 0,231                     | 96                                     | 53                                    |
| 30                                       | 0,222                     | 88                                     | 48                                    |

a. berechnet unter Annahme exponentialverteilter Daten und proportionaler Hazards  
b. einseitiger Test zu  $\alpha = 2,5\%$ , Power mindestens 80 %, verschobene Nullhypothese  $HR = 0,5$ , Verhältnis der Stichproben: 1:1

## 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“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. 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 |
|--------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Schmidt-Wolf, Ingo | ja      | nein    | nein    | nein    | ja      | nein    | nein    |

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 02/2023) 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?



**Kriterien zur Bestimmung der Vergleichstherapie**

**und**

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der  
Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**und**

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-  
medizinischen Fachgesellschaften und der  
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft  
(AkdÄ) zur Bestimmung der Vergleichstherapie nach § 35a  
SGB V**

**Vorgang: 2022-B-221-z Brexucabtagen Autoleucel**

## I. Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

### Brexucabtagen Autoleucel

[Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierter oder refraktärer akuter lymphatischer Leukämie in zweiter oder späterer Therapielinie]

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

- Allogene Stammzelltransplantation
- Strahlentherapie (prophylaktische Schädelbestrahlung)

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

#### **Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V:**

- Blinatumomab (Philadelphia-Chromosom-positiv) – Beschluss vom 15. Juli 2021
- Ponatinib – Beschluss vom 20. November 2020
- Tisagenlecleucel – Beschluss vom 17. September 2020
- Inotuzumab Ozogamicin – Beschluss vom 18. Januar 2018
- Blinatumomab (Philadelphia-Chromosom-negativ) – Beschluss vom 7. Dezember 2017

#### **ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie:**

Anlage I - CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien (Stand: 14.06.2022)

#### **Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung:**

Ausgeschlossene Methoden:

- Autologe Stammzelltransplantation bei akuter lymphatischer Leukämie (ALL) bei Erwachsenen – Beschluss vom 21. Juni 2011

Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt ist:



**I. Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA**

**Brexucabtagen Autoleucel**

**[Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierter oder refraktärer akuter lymphatischer Leukämie in zweiter oder späterer Therapielinie]**

**Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO**

- Allogene Stammzelltransplantation mit In-vitro-Aufbereitung (T-Zell-Depletion über Positivanreicherung oder Negativselektion) des Transplantats bei akuter lymphatischer Leukämie (ALL) und akuter myeloischer Leukämie (AML) bei Erwachsenen – Beschluss gültig bis 1. Juli 2021 (verbunden mit Beschluss zur Qualitätssicherung gemäß § 136 SGB V)

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

| Wirkstoff<br>ATC-Code<br>Handelsname                     | Anwendungsgebiet<br>(Text aus Fachinformation)  |
|--|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel:                             |   |
| Brexucabtagen<br>Autoleucel<br>n.a.<br>Tecartus®         | Zugelassenes Anwendungsgebiet:<br>Tecartus ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten im Alter von $\geq 26$ Jahre mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL).   |
| <b>Chemotherapien</b>                                    |   |
| Asparaginase<br>L01XX02<br>Asparaginase E 5000<br>medac® | Asparaginase 5000 (10000) E medac ist als Bestandteil einer antineoplastischen Kombinationstherapie der <b>akuten lymphatischen Leukämie (ALL)</b> im Kindes- und <b>Erwachsenenalter</b> [...] angezeigt.  |
| Amsacrin<br>L01XX01<br>Amsydil®                          | Amsidyl wird angewendet zur Induktions- und Erhaltungstherapie der akuten myeloischen Leukämie und <b>akuten lymphatischen Leukämie bei Erwachsenen</b> nach Versagen konventioneller Therapien.  |
| Clofarabine<br>L01BB06<br>Evoltra®                       | Behandlung von <b>akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL)</b> bei <b>pädiatrischen Patienten</b> , die nach mindestens zwei Vorbehandlungen ein Rezidiv erleiden oder refraktär sind, und wenn erwartet wird, dass keine andere Behandlungsoption zu einem dauerhaften Ansprechen führt. Sicherheit und Wirksamkeit sind in Studien mit Patienten beurteilt worden, <b>die bei der Erstdiagnose <math>\leq 21</math> Jahre alt waren</b> (siehe Abschnitt 5.1). |
| Crisantaspase<br>L01XX02<br>Erwinase®                    | Erwinase wird als Bestandteil einer krebshemmenden Kombinationstherapie bei <b>akuter lymphatischer Leukämie (ALL)</b> im Kindes- und <b>Erwachsenenalter</b> angewendet, hauptsächlich bei Patienten, die überempfindlich auf L-Asparaginase aus Escherichia coli, entweder nativ oder pegyliert (Pegaspargase), reagieren.  |
| Cyclophosphamid<br>L01AA01<br>Endoxan®                   | Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt:<br>– Remissionsinduktion und Konsolidierungstherapie bei <b>akuter lymphatischer Leukämie</b>  |
| Cytarabin  | Das Arzneimittel wird in Kombination mit anderen Zytostatika in konventionellen Dosen eingesetzt zur:   |

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

|   |  |
|---|--|
| L01BC01<br>ARA-Cell®                            | - Remissionseinleitung und Konsolidierung <b>akuter lymphatischer Leukämien</b>  |
| Daunorubicin<br>L01DB02<br>Daunoblastin®        | <b>Erwachsene</b><br>Remissionsinduktion bei <b>akuten lymphoblastischen bzw. lymphatischen Leukämien (ALL)</b> [...].<br>Die Anwendung erfolgt in Kombination mit anderen Zytostatika.  |
| Doxorubicin<br>L01DB01<br>Adrimedac®            | Induktions- und Konsolidierungstherapie bei <b>akuter lymphatischer Leukämie</b> .<br>Doxorubicin wird in Kombinationschemotherapieschemata häufig zusammen mit anderen Zytostatika angewendet.  |
| Mercaptopurin<br>L01BB02<br>Xaluprine®          | Zur Behandlung von <b>akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL)</b> bei <b>Erwachsenen</b> , Jugendlichen und Kindern.   |
| Methotrexat<br>L01BA01<br>Methotrexat-GRY®      | Methotrexat in niedriger Dosierung wird angewendet zur Behandlung <b>akuter lymphatischer Leukämien</b> im Kindes- und <b>Erwachsenenalter</b> im Rahmen komplexer Therapieprotokolle in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln zur remissionserhaltenden Therapie (bei systemischer Anwendung) [...]. |
| Pegaspargase<br>L01XX24<br>Oncaspar®            | Oncaspar® ist als Bestandteil einer antineoplastischen Kombinationstherapie bei <b>akuter lymphatischer Leukämie (ALL)</b> bei Kindern und Jugendlichen ab der Geburt bis zum Alter von 18 Jahren und bei <b>Erwachsenen</b> angezeigt.  |
| Tioguanin<br>L01BB03<br>Thioguanin-Aspen®       | Konsolidierungs-/Intensivierungsphase der Behandlung der <b>akuten lymphatischen Leukämie (ALL)</b> .  |
| Vincristin<br>L01CA02<br>Vincristinsulfat-TEVA® | Vincristinsulfat-TEVA® 1 mg/ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von:<br>– <b>akuter lymphatischer Leukämie</b>   |
| Vindesin<br>L01CA03<br>Eldisine®                | Kombinationschemotherapie:<br>- Remissionseinleitung und Konsolidierung bei akuter lymphatischer Leukämie  |

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

### Glucocorticoide

|   |  |
|---|--|
| Dexamethason<br>H02AB02<br>Dexamethason TAD | Behandlung von [...] <b>akuter lymphatischer Leukämie</b> [...] in Kombination mit anderen Arzneimitteln.  |
| Prednison<br>H02AB07<br>Prednison acis®     | Prednison acis wird angewendet bei <b>Erwachsenen</b> , Kindern aller Altersgruppen und Jugendlichen.<br>Hämatologie/Onkologie: <b>akute lymphoblastische Leukämie</b>   |
| Prednisolon<br>H02AB06<br>Prednisolon acis® | Prednisolon acis wird angewendet bei <b>Erwachsenen</b> , Kindern aller Altersgruppen und Jugendlichen.<br>Hämatologie/Onkologie: <b>akute lymphoblastische Leukämie</b> |

### Tyrosin-Kinase-Inhibitoren

|  |  |
|--|--|
| Dasatinib<br>L01XE06<br>Sprycel®         | SPRYCEL ist angezeigt für die Behandlung <b>erwachsener</b> Patienten mit: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ph+ <b>akuter lymphatischer Leukämie</b> (ALL) oder lymphatischer Blastenkrise der CML mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber einer vorherigen Therapie.</li> </ul>   |
| Imatinib<br>L01XE01<br>Imatinib Onkovis® | Imatinib ist angezeigt für die Behandlung von: <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Erwachsenen</b> mit rezidivierender oder refraktärer <b>Ph+ ALL</b> als Monotherapie.</li> </ul>  |
| Ponatinib<br>L01XE24<br>Iclusig®         | Iclusig ist indiziert bei erwachsenen Patienten mit: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Philadelphia-Chromosom-positiver <b>akuter Lymphoblastenleukämie (Ph+ ALL)</b>, die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib sind, die Dasatinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt.</li> </ul> |

### Monoklonale Antikörper

|                                      |   |
|--------------------------------------|---|
| Blinatumomab<br>L01XC19<br>Blincyto® | BLINCYTO wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von <b>Erwachsenen</b> mit <b>CD19-positiver, rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL)</b> . Bei Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver B-Vorläufer-ALL sollte die Behandlung mit mindestens 2 Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) fehlgeschlagen sein, und sie sollten keine alternativen Behandlungsoptionen haben.<br><br>BLINCYTO wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von <b>Erwachsenen</b> mit <b>Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19- positiver B-Vorläufer-ALL</b> in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung (minimal residual disease, MRD) von mindestens 0,1 %. |
|--------------------------------------|---|

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

|  |   |
|--|---|
|  | <p>BLINCYTO wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von <b>pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter</b> mit <b>Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL</b>, die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist.</p> <p>BLINCYTO wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von <b>pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter</b> mit <b>Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen, CD19-positiven B-Vorläufer-ALL</b> im Rahmen der Konsolidierungstherapie (siehe Abschnitt 4.2).</p>             |
| Inotuzumab<br>Ozogamicin<br>L01XC26<br>Besponsa® | BESPONSA ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von <b>Erwachsenen</b> mit rezidivierter oder refraktärer <b>CD22-positiver B-Vorläufer-ALL (akuter lymphatischer Leukämie)</b> . Erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph+) rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer-ALL sollten eine vorhergehende erfolglose Behandlung mit mindestens 1 Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) aufweisen.  |
| <b>Koloniestimulierende Faktoren</b>             |   |
| Filgrastim<br>L03AA02<br>Nivestim®               | Filgrastim ist angezeigt <b>zur Verkürzung der Dauer von Neutropenien sowie zur Verminderung der Häufigkeit neutropenischen Fiebers</b> bei Patienten, die wegen einer malignen Erkrankung (außer chronisch-myeloischer Leukämie und myelodysplastischem Syndrom) mit üblicher zytotoxischer Chemotherapie behandelt werden und zur Verkürzung der Dauer von Neutropenien bei Patienten, die eine myeloablative Behandlung mit anschließender Knochenmarktransplantation erhalten, bei denen ein erhöhtes Risiko einer verlängerten schweren Neutropenie besteht. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Filgrastim ist bei <b>Erwachsenen</b> und Kindern, die eine zytotoxische Chemotherapie erhalten, vergleichbar. |
| Lenograstim<br>L03AA10<br>Granocyte®             | GRANOCYTE ist für <b>Erwachsene</b> , Heranwachsende und Kinder, die älter als 2 Jahre sind, indiziert:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>• Zur <b>Verkürzung der Dauer von Neutropenien</b> bei Patienten mit nicht-myeloischen malignen Erkrankungen, die sich einer myeloablativen Therapie mit anschließender Knochenmarktransplantation unterziehen und ein erhöhtes Risiko andauernder schwerer Neutropenien aufweisen.</li> </ul>  |
| Lipegfilgrastim<br>L03AA14<br>Lonquex®           | Zur <b>Verkürzung der Dauer von Neutropenien und zur Verminderung der Inzidenz von febriler Neutropenie</b> bei <b>erwachsenen</b> Patienten, die wegen einer malignen Erkrankung eine zytotoxische Chemotherapie erhalten (mit Ausnahme von chronisch-myeloischer Leukämie und myelodysplastischen Syndromen)  |
| Pegfilgrastim<br>L03AA13<br>Neulasta®            | Zur <b>Verkürzung der Dauer von Neutropenien</b> und zur Verminderung der Inzidenz von febriler Neutropenie bei erwachsenen Patienten, die wegen einer malignen Erkrankung eine zytotoxische Chemotherapie erhalten (mit Ausnahme von chronisch-myeloischer Leukämie und myelodysplastischen Syndromen)   |

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

### **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2022-B-221-z (Brexucabtagen Autoleucel)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 13. April 2021

## **Inhaltsverzeichnis**

|   |    |
|---|----|
| Abkürzungsverzeichnis .....                             | 3  |
| 1 Indikation .....                                      | 4  |
| 2 Systematische Recherche.....                          | 4  |
| 3 Ergebnisse.....                                       | 5  |
| 3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte .....                | 5  |
| 3.2 Systematische Reviews.....                          | 8  |
| 3.3 Leitlinien.....                                     | 11 |
| 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie ..... | 28 |
| Referenzen .....  | 30 |

## **Abkürzungsverzeichnis**

|       |   |
|-------|---|
| ALL   | Akute lymphatische Leukämie   |
| AWMF  | Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften |
| CR    | Complete response   |
| DLI   | donor lymphocyte infusion   |
| ERCI  | ECRI Guidelines Trust   |
| G-BA  | Gemeinsamer Bundesausschuss   |
| GIN   | Guidelines International Network  |
| GoR   | Grade of Recommendations  |
| HSCT  | hämatopoetische Stammzelltransplantation                                    |
| HR    | Hazard Ratio  |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen            |
| KI    | Konfidenzintervall  |
| LoE   | Level of Evidence   |
| NICE  | National Institute for Health and Care Excellence                           |
| OR    | Odds Ratio  |
| Ph    | Philadelphia-Chromosomen-Status   |
| RR    | Relatives Risiko  |
| SCT   | Stammzelltherapie   |
| SIGN  | Scottish Intercollegiate Guidelines Network                                 |
| SZT   | Stammzelltherapie   |
| TKI   | Tyrosinkinase-Inhibitor   |
| TRIP  | Turn Research into Practice Database  |
| WHO   | World Health Organization   |



## **1 Indikation**

Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierender oder refraktärer akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (B-ALL).

## **2 Systematische Recherche**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *akute lymphatische Leukämie* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 12.11.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 623 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 11 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

---

#### **G-BA, 2020 [4].**

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie)

vom 17. September 2020

#### **Anwendungsgebiet**

Kymriah wird angewendet zur Behandlung von: Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis einschließlich 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierender (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL).

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Keine, da Orphan Drug

#### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens**

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datenlage eine Quantifizierung nicht zulässt

---

#### **G-BA, 2020 [3].**

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ponatinib (Neubewertung nach Fristablauf: Akute lymphatische Leukämie)

vom 20. November 2020

#### **Anwendungsgebiet**

Iclusig ist indiziert bei erwachsenen Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver akuter Lymphoblastenleukämie (Ph+ ALL), die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib sind, die Dasatinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt.

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Keine, da Orphan Drug

#### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens**

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

---

---

**G-BA, 2018 [9].**

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Inotuzumab Ozogamicin

Vom 18. Januar 2018

**Anwendungsgebiet**

BESPONSA ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von Erwachsenen mit rezidivierender oder refraktärer CD22-positiver B-Vorläufer-ALL (akuter lymphatischer Leukämie). Erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph+) rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer-ALL sollten eine vorhergehende erfolglose Behandlung mit mindestens 1 Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) aufweisen.

**Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Keine, da Orphan Drug

**Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens**

gering

---

**G-BA, 2017 [8].**

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Blinatumomab (Neubewertung nach Fristablauf)

Vom 7. Dezember 2017

**Anwendungsgebiet**

BLINCYTO wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia Chromosom negativer, rezidivierender Leukämie (ALL).

**Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Keine, da Orphan Drug

**Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens**

beträchtlich

---

**G-BA, 2016 [5].**

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Allogene Stammzelltransplantation mit In-vitro-Aufbereitung des Transplantats bei akuter lymphatischer Leukämie und akuter myeloischer Leukämie bei Erwachsenen, vom 17. März 2016

Siehe auch: G-BA, 2020 [7].

### **Beschluss**

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 17. März 2016 beschlossen, die Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung), in der Fassung vom 21. März 2006 (BAnz. 2006 S. 4466), zuletzt geändert am 18. Februar 2016 (BAnz AT 06.05.2016 B1), wie folgt zu ändern:

I. In der Anlage II („Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt sind“) wird im Abschnitt A („Aussetzung im Hinblick auf laufende oder geplante Studien“) nach Nummer 10 folgende Nummer 11 angefügt:

„11. Stammzelltransplantation

11.1 Allogene Stammzelltransplantation mit In-vitro-Aufbereitung (T-Zell-Depletion über Positivanreicherung oder Negativselektion) des Transplantats bei akuter lymphatischer Leukämie (ALL) und akuter myeloischer Leukämie (AML) bei Erwachsenen

Beschluss gültig bis 1. Juli 2021

(verbunden mit Beschluss zur Qualitätssicherung gemäß § 136 SGB V)“

---

### **G-BA, 2011 [6].**

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Autologe Stammzelltransplantation bei akuter lymphatischer Leukämie (ALL) bei Erwachsenen, vom 21. Juli 2011

### **Beschluss**

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 21. Juli 2011 beschlossen, die Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) in der Fassung vom 21. März 2006 (BAnz. S. 4466), zuletzt geändert am 20. Januar 2011 (BAnz. S. 1342) und am 16. Dezember 2010 (BAnz. 2011 S. 2555), wie folgt zu ändern: I. In §4 der Richtlinie („Ausgeschlossene Methoden“) wird folgende Nummer 14 angefügt:

„14 Stammzelltransplantation 14.1 Autologe Stammzelltransplantation bei akuter lymphatischer Leukämie (ALL) bei Erwachsenen“

## 3.2 Systematische Reviews

---

### **Wie H et al., 2020 [11].**

Comparative study on allogeneic with autologous hematopoietic stem cell transplantation in adult patients with Philadelphia chromosome–positive acute lymphoblastic leukemia in the era of TKIs: a systematic review and meta-analysis

#### **Fragestellung**

In order to determine whether there were advantages to auto-HSCT for adult patients with Ph+ ALL, we performed a meta-analysis to compare the survival outcomes of allo-HSCT with auto-HSCT.

#### **Methodik**

##### Population:

- patients with Ph+ALL

##### Intervention:

- allo-HSCT

##### Komparator:

- auto-HSCT

##### Endpunkte:

- OS

##### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, Scopus, and Cochrane Library (vor Juni 2019)
- Fokus auf prospective or retrospective cohort study

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Quality in Prognostic Studies (QUIPS)

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=5

##### Charakteristika der Population:

- All studies were published from 2010 to 2018, with recruitment time from 2000 to 2014. The four prospective trials were Northern Italy Leukemia Group (NILG) protocol 09/00 [15], Group for Research in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia with Ph (GRAAPH)-2003 [16], GRAAPH-2005 [8], and Cancer and Leukemia Group B (CALGB) Study 10001 (Alliance) [11]. One retrospective and registered study was the analysis of autologous and allogeneic HSCT for adults with Ph+ALL in first complete molecular remission of EBMT



**Table 1** Characteristics of the included studies

| First author        | Published year | Study trial         | Study design  | Center   | Country                          | Recruitment time | Median age, range (years)                   | Median follow-up                 | Number of patients | TKIs (yes/no/NA) |               |
|---------------------|----------------|---------------------|---------------|----------|----------------------------------|------------------|---|----------------------------------|--------------------|------------------|---------------|
|                     |                |                     |               |          |                                  |                  |   |                                  |                    | Pre-allo-HSCT    | Pre-auto-HSCT |
| Bassan [15]         | 2010           | NILG protocol 09/00 | Prospective   | Multiple | Italy                            | 2000–2008        | 47.1(19.5–66)                               | NR                               | 54                 | 34/45            | 5/9           |
| Tanguy-Schmidt [16] | 2013           | GRAAPH-2003         | Prospective   | Multiple | France, Switzerland, and Belgium | 2004–2005        | 45(16–59)                                   | 2.46 y (0.05–4.98 y)             | 34                 | All              | All           |
| Wetzler [11]        | 2014           | CALGB Study 10001   | prospective   | Multiple | America                          | 2002–2010        | 45(24–57)                                   | NR                               | 34                 | All              | All           |
| Chalandon [8]       | 2015           | GRAAPH-2005         | Prospective   | Multiple | France and Switzerland           | 2006–2011        | 47(18–59)                                   | 4.8 y                            | 119                | All              | All           |
| Giebel [17]         | 2018           | EBMT                | Retrospective | Multiple | Europe                           | 2007–2014        | 41 (18–65)<br>/46 (20–65)<br>(MSD/URD/auto) | 35 m/33 m/35 m<br>(MSD/URD/auto) | 569                | 238/14/250       | 32/2/33       |

| First author        | TKIs (yes/no/NA) |                | TKI maintenance    | TKI type           | Molecular status before transplantation<br>Allo-HSCT vs. auto-HSCT | Donor type            | Conditioning type<br>Allo-HSCT | Stem cell source |           |           |
|---------------------|------------------|----------------|--------------------|--------------------|--|-----------------------|--------------------------------|------------------|-----------|-----------|
|                     | Post-allo-HSCT   | Post-auto-HSCT |                    |                    |  |                       |                                | Auto-HSCT        | Allo-HSCT | Auto-HSCT |
| Bassan [15]         | 26/45            | 8/9            | 2 y (auto-HSCT am) | Imatinib/dasatinib | PCR-negative: 10/34 vs. 5/9  | RD/URD/Haplo(26/18/1) | MAC/RIC (42/3)                 | Hypercycle       | 66.7%PB   | NR        |
| Tanguy-Schmidt [16] | No               | 4/10           | Not planned        | Imatinib           | MRD ratio < 10 <sup>-4</sup> 16/24 vs. 7/10                        | MSD/URD (15/9)        | MAC                            | MAC              | NR        | NR        |
| Wetzler [11]        | No               | All            | ≥ 12 m             | Imatinib           | CMR 9/13; MMR 4/13 (auto-HSCT am)                                  | MSD                   | MAC                            | MAC              | PB        | PB        |
| Chalandon [8]       | Not planned      | All            | 2 y (auto-HSCT am) | Imatinib           | MMR  | MSD/URD/CB (76/72/13) | MAC/RIC (124/37)               | MAC              | NR        | NR        |
| Giebel [17]         | 58/64/380        | 20/1/46        | NR                 | NR                 | CMR  | MSD/URD (255/247)     | MAC                            | MAC              | 84.1%PB   | PB        |

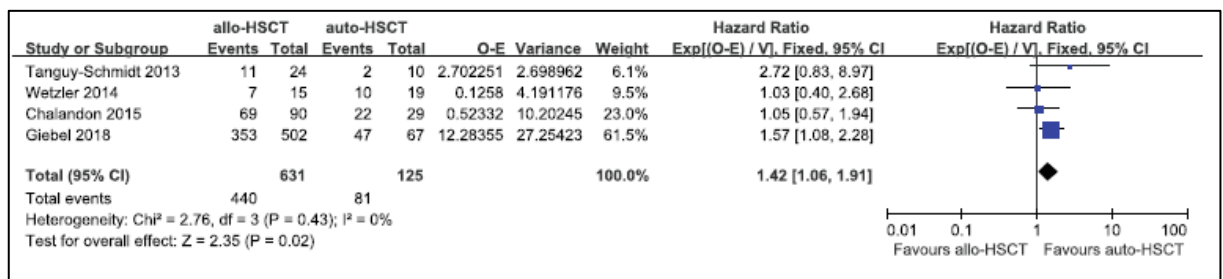
Abbreviations: *allo* Allogeneic, *auto* autologous, *CB* cord blood, *CALGB* Cancer and Leukemia Group B, *CMR* complete molecular response, *EBMT* European Society for Blood and Marrow Transplantation, *GRAAPH* Group for Research in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia with Ph, *Haplo* haploidentical donor, *HSCT* hematopoietic stem cell transplantation, *m* month, *MAC* myeloablative conditioning, *MMR* major molecular response, *MRD* minimal residual disease, *MSD* HLA-matched sibling donor, *NA* no data, *NILG* Northern Italy Leukemia Group, *NR* not reported, *PB* peripheral blood, *RD* HLA-identical related donor, *RIC* reduced-intensity conditioning, *TKI* tyrosine kinase inhibitor, *URD* unrelated donor, *vs.* versus, *y* year

**Qualität der Studien:**

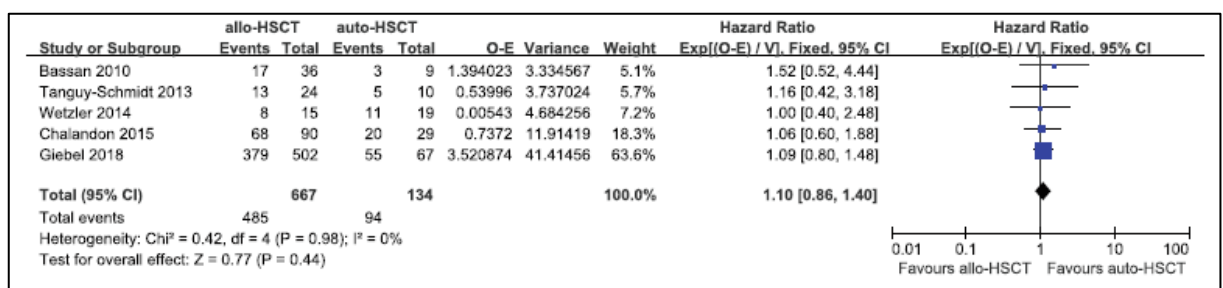
- Five studies had low risk of bias in six domains. Overall, the included studies were of high quality and rated as low risk of bias

**Studienergebnisse:**

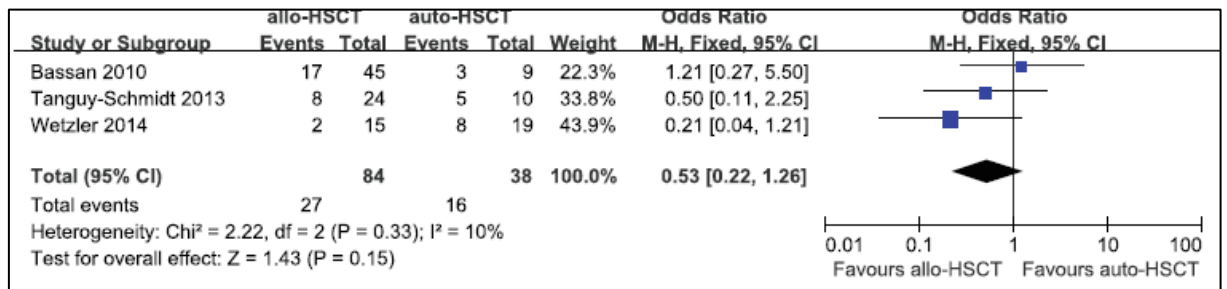
- OS
  - pooled HR for OS was 1.42 (95% CI: 1.06–1.91, P = 0.02)



- Relapsed Free-Survival
  - pooled HR for RFS was 1.10 (95% CI: 0.86–1.40, P = 0.44)



- Relapse Rate
  - pooled OR for RR was 0.53 (95% CI: 0.22–1.26, P = 0.15)



### Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, our meta-analysis suggests that auto-HSCT may be an attractive and alternative treatment option for adult Ph+ALL patients achieving complete molecular remission with similar or better outcomes than allo-HSCT in the era of TKIs, especially for the patients who lack suitable donors and are unfit for allo-HSCT. Patients might benefit from risk stratification based on MRD status and predictive genetic biomarkers for assignment to allo-HSCT, or auto-HSCT, or maintenance therapy with TKIs.

### Kommentare zum Review

- Therapielinie in den prospektiven und retrospektiven Studien unklar

### 3.3 Leitlinien

#### NCCN, 2020 [10].

*National Comprehensive Cancer Network*

Acute Lymphoblastic Leukemia; Version 2.2020 – October 23, 2020

#### Fragestellung

“[...] focus on the classification of ALL subtypes based on immunophenotype and cytogenetic/molecular markers; risk assessment and stratification for adapted therapy; treatment strategies for PH-positive and PH-negative [...].

#### Methodik

*Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz, hinsichtlich der Fragestellung und zugelassener Arzneimittel zur Therapie für erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer akuter lymphatischer Leukämie in zweiter oder späterer Therapielinie, wird die LL ergänzend dargestellt.*

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentativität des Gremiums unklar
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit nicht dargelegt
- Systematische Auswahl und Bewertung der Evidenz nicht beschrieben;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren nicht dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität unklar

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Elektronische Suche in Pubmed, Schlagworte in LL angegeben

#### LoE/GoR:

| NCCN Categories of Evidence and Consensus |  |
|---|--|
| <b>Category 1</b>                         | Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.    |
| <b>Category 2A</b>                        | Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.   |
| <b>Category 2B</b>                        | Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.           |
| <b>Category 3</b>                         | Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate. |

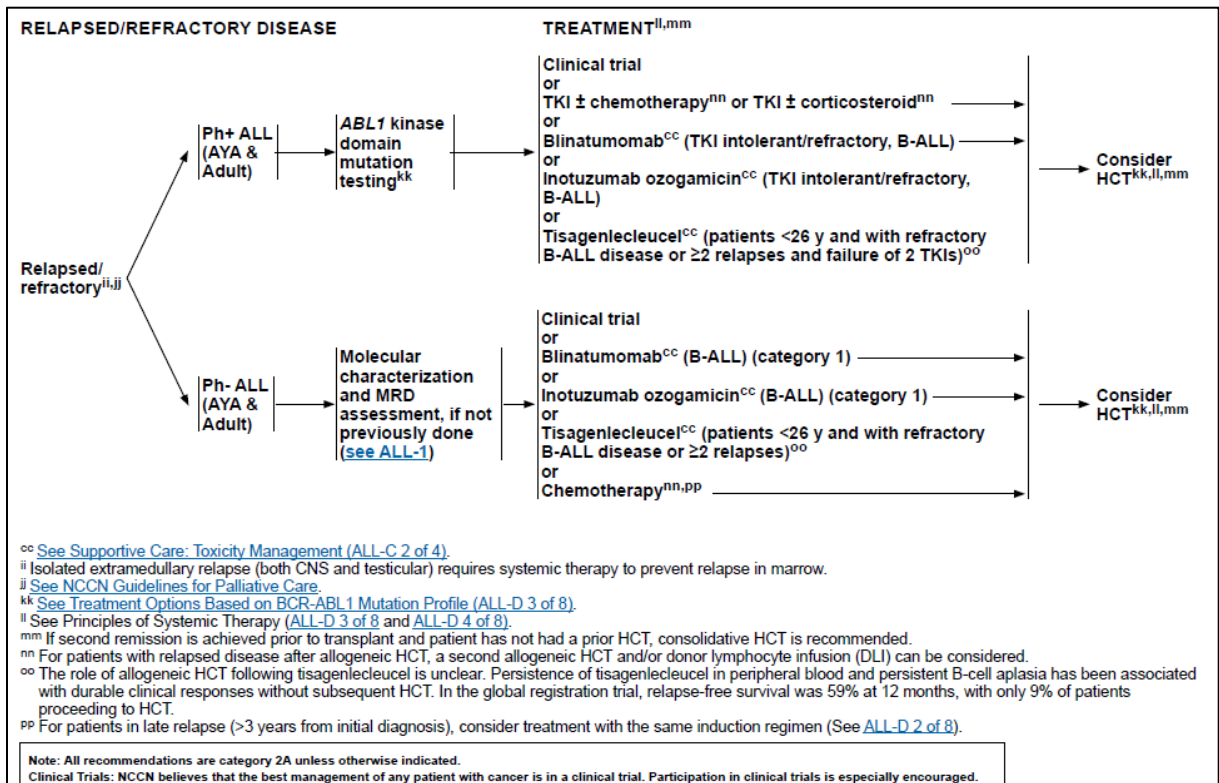
All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

| NCCN Categories of Preference          |   |
|--|---|
| <b>Preferred intervention</b>          | Interventions that are based on superior efficacy, safety, and evidence; and, when appropriate, affordability.  |
| <b>Other recommended intervention</b>  | Other interventions that may be somewhat less efficacious, more toxic, or based on less mature data; or significantly less affordable for similar outcomes. |
| <b>Useful in certain circumstances</b> | Other interventions that may be used for selected patient populations (defined with recommendation).  |

All recommendations are considered appropriate.



## Empfehlungen



### PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY<sup>a</sup>

#### REGIMENS FOR RELAPSED OR REFRACTORY Ph-POSITIVE ALL<sup>b,k</sup>

**Other Recommended Regimens**

- TKI (dasatinib,<sup>33,34</sup> imatinib,<sup>35</sup> ponatinib,<sup>36,l</sup> nilotinib,<sup>37</sup> or bosutinib<sup>38</sup>)
  - The TKIs noted above may also be used in combination with any of the induction regimens noted on ALL-D 1 of 8 that were not previously given.
- Blinatumomab (for B-ALL) (TKI intolerant/refractory)<sup>39,m</sup>
- Inotuzumab ozogamicin (for B-ALL) (TKI intolerant/refractory)<sup>40,m</sup>
- Tisagenlecleucel (for B-ALL) (patients <26 y and with refractory disease or ≥2 relapses and failure of 2 TKIs)<sup>41,m</sup>
- MOPAD regimen (category 2B): methotrexate, vincristine, pegaspargase, dexamethasone; with rituximab for CD20-positive disease and TKI.<sup>42</sup>
- The regimens listed on ALL-D 4 of 8 for Ph-negative ALL may be considered for Ph-positive ALL refractory to TKIs.

#### TREATMENT OPTIONS BASED ON BCR-ABL1 MUTATION PROFILE

| Therapy                | Contraindicated Mutations <sup>n</sup>       |
|------------------------|--|
| Bosutinib              | T315I, V299L, G250E, or F317L <sup>o</sup>   |
| Dasatinib              | T315I/A, F317L/V/I/C, or V299L               |
| Nilotinib              | T315I, Y253H, E255K/V, or F359V/C/I or G250E |
| Ponatinib <sup>p</sup> | None   |

#### Regimens for Relapsed/Refractory Ph-Negative ALL

<sup>a</sup> For infection risk, monitoring, and prophylaxis recommendations for immune targeted therapies, see INF-A in the [NCCN Guidelines for Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections](#).  
<sup>b</sup> All regimens include CNS prophylaxis with systemic therapy (eg, methotrexate, cytarabine) and/or IT therapy (eg, IT methotrexate, IT cytarabine; triple IT therapy with methotrexate, cytarabine, corticosteroid).  
<sup>k</sup> The safety of relapsed/refractory regimens in older adults (≥65 years) has not been established. Please see ALL-D 7 of 8 for additional information.  
<sup>l</sup> Ponatinib has activity against T315I mutations and is effective in treating patients with resistant or progressive disease on multiple TKIs. However, it is associated with a high frequency of serious vascular events (eg, strokes, heart attacks, tissue ischemia). The FDA indications are for the treatment of adult patients with T315I-positive, Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL) and for the treatment of adult patients with Ph+ ALL for whom no other TKI therapy is indicated. For details, see [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/203469s007s008lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/203469s007s008lbl.pdf).  
<sup>m</sup> See Supportive Care: Toxicity Management (ALL-C 2 of 4).  
<sup>n</sup> Mutations contraindicated for imatinib are too numerous to include. There are compound mutations that can cause resistance to ponatinib, but those are uncommon following treatment with bosutinib, dasatinib, or nilotinib.  
<sup>o</sup> Bosutinib has minimal activity against F317L mutation. Nilotinib may be preferred over bosutinib in patients with F317L mutation.  
<sup>p</sup> Ponatinib is a treatment option for patients with a T315I mutation and/or for patients for whom no other TKI is indicated.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
 Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

**References**

ALL-D



| PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY <sup>a</sup>   |   |
|---|---|
| REGIMENS FOR RELAPSED OR REFRACTORY Ph-NEGATIVE ALL <sup>b,k,q</sup>  |   |
| <b>Preferred Regimens</b>   | <ul style="list-style-type: none"><li>• Blinatumomab (for B-ALL) (category 1)<sup>43,m</sup></li><li>• Inotuzumab ozogamicin (for B-ALL) (category 1)<sup>40,m</sup></li><li>• Tisagenlecleucel (for B-ALL) (patients &lt;26 y and with refractory disease or ≥2 relapses)<sup>41,m</sup></li></ul>   |
| <b>Other Recommended Regimens</b>   | <ul style="list-style-type: none"><li>• Inotuzumab ozogamicin<sup>m</sup> + mini-hyperCVD for B-ALL (cyclophosphamide, dexamethasone, vincristine, methotrexate, cytarabine)<sup>44</sup></li><li>• Nelarabine alone<sup>45,46</sup> or in combination (eg, nelarabine, etoposide, cyclophosphamide) for T-ALL<sup>47,48</sup></li><li>• Augmented hyper-CVAD: hyperfractionated cyclophosphamide, intensified vincristine, doxorubicin, intensified dexamethasone, and pegaspargase; alternating with high-dose methotrexate and cytarabine<sup>49</sup></li><li>• Vincristine sulfate liposome injection (VSLI)<sup>50,51</sup></li><li>• Clofarabine alone<sup>52,53</sup> or in combination (eg, clofarabine, cyclophosphamide, etoposide<sup>54</sup>)</li><li>• MOpAD regimen: methotrexate, vincristine, pegaspargase, dexamethasone; with rituximab for CD20-positive disease<sup>42</sup></li><li>• Fludarabine-based regimens<ul style="list-style-type: none"><li>› FLAG-IDA: fludarabine, cytarabine, granulocyte colony-stimulating factor, ± idarubicin<sup>55</sup></li><li>› FLAM: fludarabine, cytarabine, and mitoxantrone<sup>56</sup></li></ul></li><li>• Cytarabine-containing regimens: eg, high-dose cytarabine, idarubicin, IT methotrexate<sup>57</sup></li><li>• Alkylator combination regimens: eg, etoposide, ifosfamide, mitoxantrone<sup>58</sup></li></ul> |
| <a href="#">Regimens for Relapsed/Refractory Ph-Positive ALL</a>  |   |
| <p><sup>a</sup> For infection risk, monitoring, and prophylaxis recommendations for immune targeted therapies, see INF-A in the <a href="#">NCCN Guidelines for Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections</a>.</p> <p><sup>b</sup> All regimens include CNS prophylaxis with systemic therapy (eg, methotrexate, cytarabine) and/or IT therapy (eg, IT methotrexate, IT cytarabine; triple IT therapy with methotrexate, cytarabine, corticosteroid).</p> <p><sup>k</sup> The safety of relapsed/refractory regimens in older adults (≥65 years) has not been established. Please see <a href="#">ALL-D 7 of 8</a> for additional information.</p> <p><sup>m</sup> See <a href="#">Supportive Care: Toxicity Management (ALL-C 2 of 4)</a>.</p> <p><sup>q</sup> For patients in late relapse (&gt;3 years from initial diagnosis), consider treatment with the same induction regimen (See <a href="#">ALL-D 2 of 8</a>).</p> |   |
| <p>Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.<br/>Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.</p>  |   |
| <a href="#">References</a>  |   |
| ALL-D   |   |

## 1) Treatment of Relapsed PH-Positive ALL

The treatment of patients who experience relapse after initial therapy for ALL remains a challenge, because these patients have a very poor prognosis. Several large studies using conventional chemotherapy for relapsed adult patients have reported a median OS of 4.5 to 6 months, and a 5-year OS rate of 3% to 10%.<sup>195-198</sup> One major factor associated with poorer survival outcomes after subsequent therapy for relapsed ALL is the duration of response to frontline treatment. In an analysis of data from the PETHEMA (Programa Español de Tratamientos en Hematología) trials, patients with disease that relapsed more than 2 years after frontline therapy had significantly higher 5-year OS rates than the groups of patients who relapsed within 1 to 2 years or within 1 year of frontline therapy (31% vs. 15% vs. 2%;  $P < .001$ ).<sup>196</sup> Similarly, in the MRC UKALL XII/ECOG E2993 trial, patients with disease that relapsed more than 2 years after initial diagnosis and frontline therapy had a significantly higher 5-year OS rate than those who relapsed within 2 years (11% vs. 5%;  $P < .001$ ).<sup>195</sup> In the pre-imatinib era, patients with Ph-positive ALL who relapsed after frontline therapy had dismal outcomes; subgroup data from the large, prospective trials LALA-94 and MRC UK XII/ECOG E2993



showed a median OS of 5 months and a 5-year OS rate of 3% to 6% among patients subsequently treated for relapsed Ph-positive ALL.<sup>195,197</sup>

#### **Hematopoietic Cell Transplant**

Treatment options are extremely limited for patients with Ph-positive ALL who experience relapse after receiving consolidation with allogeneic HCT. Some investigators have reported on the feasibility of inducing a second molecular CR with dasatinib in those who have experienced an early relapse after first allogeneic HCT, which allowed for a second allogeneic HCT.<sup>199,200</sup> Studies that include donor lymphocyte infusion (DLI) to induce further graft-versus-leukemia effect in those who relapse after allogeneic HCT have reported little to no benefit, though it has been suggested that this is due to excessively high leukemic burden.<sup>201,202</sup> Indeed, published case reports have suggested that the use of DLI for residual disease or molecular relapse (as noted by levels of *BCR-ABL* fusion mRNA measured with PCR) after allogeneic HCT may eliminate residual leukemic clones and thereby prevent overt hematologic relapse.<sup>203-205</sup> Moreover, case reports have described using newer TKIs, such as dasatinib and nilotinib, along with DLI to manage relapse after allogeneic HCT.<sup>206,207</sup> Although these approaches are promising, only limited data are available. Evidence from prospective studies is needed to establish the role of DLI, with or without TKIs, in the treatment of relapsed disease.

#### **Tyrosine Kinase Inhibitors**

CNS relapse has been reported in both patients with disease responsive to imatinib therapy (isolated CNS relapse with CR in marrow) and patients with disease resistant to imatinib therapy.<sup>208-211</sup> The concentration of imatinib in the cerebrospinal fluid (CSF) has been shown to be approximately 2 logs lower than that achieved in the blood, suggesting that this agent does not adequately penetrate the blood-brain barrier to ensure CNS coverage.<sup>209,211</sup> A study showed that among patients with ALL treated with imatinib and who did not receive routine prophylactic

intrathecal therapy or cranial irradiation, 12% developed CNS leukemia.<sup>210</sup> Patients with imatinib-resistant disease who developed CNS disease rapidly died from progressive disease (PD); conversely, patients with imatinib-sensitive disease who developed isolated CNS relapse could be successfully treated with intrathecal therapy with or without cranial irradiation.<sup>208,210</sup>

The emergence of resistance poses a challenge for patients relapsing after initial treatment with TKI-containing regimens. Point mutations within the *ABL* kinase domain and alternative signaling pathways mediated by the SRC family kinase have been implicated as mechanisms of resistance.<sup>212-214</sup> The former has been identified in a large proportion of patients who experience disease recurrence after imatinib-containing therapy.<sup>215,216</sup> Moreover, *ABL* kinase domain mutations may be present in a small group of imatinib-naïve patients even before initiation of any TKI therapy.<sup>217,218</sup>

Dasatinib and nilotinib are second-generation TKIs that have shown greater potency in inhibiting *BCR-ABL* compared with imatinib, and retention of antileukemic activity in cells with certain imatinib-resistant *ABL* mutations.<sup>149,219-221</sup> Both TKIs have been evaluated as single-agent therapy in patients with Ph-positive ALL that is resistant to imatinib treatment.<sup>222-224</sup> A randomized phase III study examined the activity of dasatinib administered as once-daily (140 mg daily) versus twice-daily (70 mg twice daily) dosing in patients with Ph-positive leukemia resistant to imatinib.<sup>223</sup> The once-daily dosing resulted in a higher response rate (major cytogenetic response) than the twice-daily dosing (70% vs. 52%). Although the median OS was shorter with the once-daily dosing (6.5 vs. 9 months), the median progression-free survival (PFS) was longer (4 vs. 3 months).<sup>223</sup> These differences in outcomes between the dosing arms were not statistically significant.

Dasatinib in combination with the hyper-CVAD regimen (hyper-fractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone) was investigated in a phase II trial that included patients with Ph-positive relapsed ALL (n = 19) and lymphoid blast phase (BP) chronic myelogenous leukemia (CML) (n = 15).<sup>225</sup> An overall response rate (ORR) of 91% was obtained with 26 patients (84%) achieving complete cytogenetic remission, 13 patients (42%) having complete molecular response, and 11 patients (35%) having a major molecular response. There were 9 patients who went on to receive allogeneic HCT, including 2 patients with ALL. In the patients with relapsed ALL, 30% remained in complete remission at 3 years with a 3-year OS of 26%. At the median follow-up of 52 months (range, 45–59 months), 2 patients (11%) with ALL were still alive.

Bosutinib, a second-generation TKI that acts as a dual inhibitor of *BCR-ABL* and SRC family kinases,<sup>226,227</sup> was approved in September 2012 by the FDA for the treatment of chronic, accelerated phase (AP), or BP Ph-positive CML in adult patients with resistance to prior TKI treatment based on an open-label, multicenter phase I/II trial.<sup>227</sup> Efficacy and safety analyses of bosutinib monotherapy included patients with advanced leukemia [AP CML (n = 79), BP CML (n = 64), or ALL (n = 24)] who were previously treated with at least one TKI.<sup>228,229</sup> Of the 22 evaluable patients with ALL, 2 patients (9%) attained or maintained a confirmed overall hematologic response by 4 years.<sup>228</sup> Common overall treatment-related adverse events reported in patients with advanced leukemia included diarrhea (74%), nausea (48%), and vomiting (44%).<sup>228,229</sup>

Ponatinib is a third-generation TKI that was initially approved by the FDA in December 2012 for the treatment of adult patients with chronic, AP, or BP Ph-positive CML or Ph-positive ALL, with resistance to prior therapy, and was added as a treatment option for R/R Ph-positive ALL in 2013. Though temporarily removed from the market in November 2013,

ponatinib distribution resumed in December 2013 following revision to both the prescribing information and risk evaluation and mitigation strategies program to address the risk for serious cardiovascular adverse events. This TKI has been shown to inhibit both native and mutant forms of *BCR-ABL* (including those resulting from T315I mutation) in preclinical studies.<sup>230</sup> In a multicenter, open-label, phase II study (PACE trial; n = 449), ponatinib showed substantial activity in patients with Ph-positive leukemias resistant or intolerant to second-generation TKIs.<sup>231</sup> Major hematologic response was observed in 41% of the subgroup with Ph-positive ALL (n = 32). In the subset of patients with Ph-positive ALL with *ABL* T315I mutation (n = 22), major hematologic response was observed in 36%.<sup>231</sup> Common overall treatment-related adverse events in the PACE trial included thrombocytopenia (37%), rash (34%), and dry skin (32%). Additionally, arterial thrombotic events were observed and 7.1% of patients experienced cardiovascular events,<sup>231</sup> though dose reduction may impart a lower risk.

Not all imatinib-resistant *ABL* mutations are susceptible to the newer TKIs. For instance, dasatinib is not as active against cells harboring the *ABL* mutations T315I, V299L, and F317L.<sup>214,220,232,233</sup> Thus, for patients with disease resistant to TKI therapy, it becomes important to identify potential *ABL* mutations that may underlie the observed resistance to treatment. A panel of experts from the European LeukemiaNet published recommendations for the analysis of *ABL* kinase domain mutations in patients with CML, and treatment options according to the presence of different *ABL* mutations.<sup>234</sup> (See *Principles of Systemic Therapy* in the algorithm for *TKI treatment options for Treatment Options Based on BCR-ABL1 Mutation Profile*).

#### **Blinatumomab**

In December 2014, the FDA approved blinatumomab for the treatment of relapsed or refractory Ph-negative precursor B-ALL (see *Treatment of*





*Relapsed Ph-Negative ALL* for a detailed discussion of blinatumomab). In July 2017, blinatumomab received full approval from the FDA for the treatment of R/R precursor B-ALL (Ph-negative and Ph-positive). A follow-up, open-label, single-arm, multicenter, phase II study evaluated the efficacy and safety of blinatumomab in patients with R/R Ph-positive ALL who had progressed after imatinib and at least one second- or third-generation TKI (n = 45).<sup>235</sup> During the first two cycles of blinatumomab, 36% achieved complete remission or complete remission with partial hematologic recovery, and 88% of the latter responders achieved a complete MRD response.<sup>235</sup> Notably, responses were independent of T315I mutation status (see *Initial Treatment in AYA Patients with Ph-Negative ALL* for a discussion of studies related to blinatumomab and chemotherapy-resistant MRD).

#### **Inotuzumab ozogamicin**

Inotuzumab ozogamicin (InO) is a calicheamicin-based antibody-drug conjugate targeting CD22. Following the generation of encouraging single-agent phase II data,<sup>236</sup> a randomized study was conducted comparing InO with standard intensive chemotherapy regimens in Ph-negative or Ph-positive ALL in first or second relapse, defined as >5% marrow blasts (n = 326). Compared to standard therapy, InO produced a significantly higher CR/CRi rate (80.7% vs. 29.4%;  $P < .001$ ), and higher MRD-negative rates (78.4% vs. 28.1%;  $P < .001$ ).<sup>237</sup> Notably, responses were consistent across most subgroups, including those with high marrow burden, and those with Ph-positive leukemia. The overall incidence of severe adverse events were similar across treatment arms, with a higher incidence of hepatic veno-occlusive disease observed in the inotuzumab group, related in part to dual alkylator-based transplant conditioning administered in remission. These data translated into a significant benefit in the median duration of remission (4.6 vs. 3.1 months;  $P = .03$ ), median PFS (5 vs. 1.8 months;  $P < .001$ ), and mean

OS (13.9 vs. 9.9 months;  $P = .005$ ).<sup>237</sup> In August 2017, InO received full approval from the FDA for the treatment of R/R precursor B-ALL.

#### **CAR T Cells**

Currently, bone marrow transplant is the only cure for R/R ALL, but many patients are not eligible for transplant based on age or progression of the disease. The generation of chimeric antigen receptor (CAR) T cells to treat ALL represents a significant advance in the field and has shown significantly greater OS than current regimens.<sup>238</sup> The pre-treatment of patients with CAR T cells has served as a bridge for transplant, and patients who were formerly unable to be transplanted due to poor remission status have a CR and ultimately transplantation. CAR T-cell therapy relies on the genetic manipulation of a patients' T cells to engender a response against a leukemic cell-surface antigen, most commonly CD19<sup>239</sup> (see *Treatment of Relapsed Ph-Negative ALL* for a detailed discussion of CAR T cells). CAR T-cell therapy/tisagenlecleucel was recommended for accelerated approval by the FDA oncologic drug advisory committee in July 2017 and fully approved by the FDA in August 2017 for the treatment of patients up to age 25 years (aged <26 years) with R/R precursor B-ALL.

#### **MOAD Regimen**

A single-arm trial evaluating the efficacy of the MOAD regimen (methotrexate, vincristine, L-asparaginase, and dexamethasone) in newly diagnosed adults with ALL (n = 55) demonstrated a CR rate of 76% with a median CR duration of over 12 months.<sup>240</sup> A phase II trial incorporated a new PEGylated formulation of L-asparaginase due to improved tolerability,<sup>241</sup> and examined the safety and efficacy of the MOAD regimen (methotrexate, vincristine, PEG-L-asparaginase, and dexamethasone) in adults with relapsed or refractory ALL (n = 37).<sup>242</sup> For patients with Ph-positive ALL, TKIs (ie, imatinib, dasatinib, nilotinib) were added to the regimen and if patients had CD20-positive B-ALL, rituximab

## 2) Treatment of Relapsed PH-Negative ALL

### **Blinatumomab**

The referenced studies evaluating the efficacy of blinatumomab at eradicating MRD during or after multiagent chemotherapy included both AYA and adult patients.<sup>274-276</sup> For a discussion of these studies, refer to the previous section (see *Initial Treatment in AYA Patients with Ph-Negative ALL*).

### **Treatment of Relapsed Ph-Negative ALL**

Despite major advances in the treatment of childhood ALL, approximately 20% of pediatric patients experience relapse after initial CR to frontline treatment regimens.<sup>296-298</sup> Among those who experience relapse, only approximately 30% experience long-term remission with subsequent therapies.<sup>156,299,300</sup> Based on a retrospective analysis of historical data from COG studies (for patients enrolled between 1998 and 2002; n = 9585), early relapse (<18 months from diagnosis) was associated with very poor outcomes, with an estimated 5-year survival (from time of relapse) of 21%.<sup>296</sup> For cases of isolated bone marrow relapse, the 5-year survival estimates among early (n = 412), intermediate (n = 324), and late (n = 387) relapsing disease were 11.5%, 18.0%, and 43.5%, respectively (P < .0001). Intermediate relapse was defined as relapse occurring between 18 and 36 months from time of diagnosis; late cases were defined as relapse occurring 36 months or more from time of diagnosis. For cases of isolated CNS relapse, the 5-year survival estimates among early (n = 175), intermediate (n = 180), and late (n = 54) relapsing disease were 43.5%, 68.0%, and 78.0%, respectively (P < .0001).<sup>296</sup> Based on multivariate analysis (adjusted for both timing and site of relapse), age (>10 years), presence of CNS disease at diagnosis, male gender, and T-cell lineage disease were found to be significant independent predictors of decreased survival after relapse.<sup>296</sup> In a separate analysis of data from one of the above COG studies (CCG-1952), the timing and site of first relapse were significantly predictive of EFS and OS outcomes, even among the patients with standard-risk ALL (n = 347; based on NCI criteria: aged 1 to <10

years and WBC count <50 × 10<sup>9</sup>/L).<sup>301</sup> Early bone marrow relapse (duration of first CR <36 months) was associated with significantly shorter estimated 3-year EFS (30% vs. 44.5%; P = .002) and OS (35% vs. 58%; P = .001) rates compared with late bone marrow relapse.<sup>301</sup> Similarly, early isolated extramedullary relapse (duration of first CR <18 months) was associated with significantly shorter estimated 3-year EFS (37% vs. 71%; P = .01) and OS (55% vs. 81.5%; P = .039) rates compared with late extramedullary relapse. In a multivariate regression analysis, early bone marrow and extramedullary relapse were independent predictors of poorer EFS outcomes.<sup>301</sup>

Data from patients with disease relapse after frontline therapy in the MRC UKALL XII/ECOG E2993 study and PETHEMA studies showed that the median OS after relapse was only 4.5 to 6 months; the 5-year OS rate was 7% to 10%.<sup>195,196</sup> Approximately 20% to 30% of patients experience a second CR with second-line therapies.<sup>196,198</sup> Factors predictive of more favorable outcomes after subsequent therapies included younger age and a first CR duration of more than 2 years.<sup>179,196</sup> Among younger patients (aged <30 years) whose disease relapsed after experiencing a first CR duration longer than 2 years with frontline treatment in PETHEMA trials, the 5-year OS rate from the time of first relapse was 38%.<sup>196</sup>

### **Hematopoietic Cell Transplant**

HCT is the only potentially curative modality for R/R ALL. Based on findings from evidence-based review of the published literature, the American Society for Blood and Marrow Transplantation guidelines recommend HCT over chemotherapy alone for adult patients with ALL experiencing a second CR.<sup>302</sup> Several studies have shown that for AYA patients in second CR, allogeneic HCT may improve outcomes, particularly for patients who have early bone marrow relapse or have other high-risk factors.<sup>299,300,303</sup> Seemingly contradictory data were reported in the COG CCG-1952 study that showed prognosis after early bone marrow

relapse in patients with standard-risk ALL (aged 1 to <10 years and WBC count <50 × 10<sup>9</sup>/L) remained poor with no apparent advantage of HCT, regardless of timing (ie, early or late) of bone marrow relapse.<sup>301</sup> However, data were not available on the conditioning regimen used for HCT in this study for comparison with other trials. The UKALLXII/ECOG2993 trial (n = 609; age range, 15–60 years) examined the efficacy of transplantation after relapse in a subgroup of patients with relapsed ALL who had not received prior transplant.<sup>195</sup> Patients treated with HCT demonstrated a superior OS at 5 years compared to those treated with chemotherapy alone.<sup>195</sup> The CIBMTR group conducted an analysis of outcomes of patients with ALL (n = 582; median age, 29 years; range, <1–60 years) who underwent transplant during relapse.<sup>304</sup> At 3 years, OS rates were 16% (95% CI, 13%–20%).<sup>304</sup> Response to salvage therapy prior to HCT may also predict outcome. One retrospective study has shown 3-year OS and EFS estimates of 69% and 62% (respectively) for patients in second or later MRD-negative remission at the time of HCT, similar to the outcomes of those who underwent HCT in MRD-negative first remission at the same center.<sup>181</sup>

### **Blinatumomab**

A component of the growing arsenal of immunotherapies for cancer treatment, blinatumomab is a bispecific anti-CD3/CD19 monoclonal antibody that showed high CR rates (69%; including rapid MRD-negative responses) in patients with R/R B-precursor ALL (n = 25).<sup>279,305</sup> Blinatumomab was approved by the FDA based on data from a large phase II confirmatory study of 189 patients with R/R Ph-negative B-ALL that demonstrated a CR or CR with incomplete platelet recovery (CRp) in 43% of patients within the first two cycles of treatment.<sup>278,306</sup> In a follow-up prospective, multicenter, randomized, phase III trial, patients with R/R B-cell precursor ALL (n = 405) were assigned to receive either blinatumomab (n = 271) or standard chemotherapy (n = 134).<sup>277</sup> The OS was longer in the blinatumomab group, with median OS at 7.7 months,

compared to the standard chemotherapy group, with median OS at 4.0 months (95% CI, 0.55–0.93, P = .01).<sup>277</sup> Remission rates within 12 weeks after treatment initiation were significantly higher in the blinatumomab group than in the standard chemotherapy group with respect to both CR with full hematologic recovery (CR, 34% vs. 16%; P < .001) and CR with full, partial, or incomplete hematologic recovery (CR, CRh, or CRi, 44% vs. 25%; P < .001).<sup>277</sup> Of note, prespecified subgroup analyses of patients with high bone marrow count (≥50%) at relapse demonstrated lower blinatumomab-mediated median survival and remission rates.<sup>277</sup>

There are significant and unique side effects to blinatumomab treatment compared to the current standard-of-care regimens. The most significant toxicities noted in clinical studies are CNS events and cytokine release syndrome (CRS). Neurologic toxicities have been reported in 50% of patients (median onset, 7 days) and grade 3 or higher neurologic toxicities, including encephalopathy, convulsions, and disorientation, have occurred in 15% of patients.<sup>307</sup> CRS typically occurs within the first 2 days following initiation of blinatumomab infusion.<sup>307</sup> Symptoms of CRS include pyrexia, headache, nausea, asthenia, hypotension, increased transaminases, and increased total bilirubin. The incidence of adverse events can be reduced with monitoring for early intervention at onset of symptoms. However, the serious nature of these events underscores the importance of receiving treatment in a specialized cancer center that has experience with blinatumomab.

### **Inotuzumab Ozogamicin**

Clinical studies described earlier include patients with relapsed or refractory Ph-positive and Ph-negative ALL.<sup>236,237</sup> For discussion of these studies, see *Treatment of Relapsed Ph-Positive ALL*.

In a phase II study, the efficacy and safety of inotuzumab ozogamicin combined with low-intensity chemotherapy (mini-hyper-CVD) was evaluated in adults with R/R B-ALL (n = 59; median age, 35 years; range,



18–87 years).<sup>308</sup> The response rate was 78%, with 35 of these patients achieving CR (59%).<sup>308</sup> The overall MRD negativity rate among responders was 82%. With a median follow-up of 24 months, the median RFS and OS were 8 and 11 months, respectively. The 1-year RFS and OS rates were 40% and 46%, respectively. When using this regimen, the risk of veno-occlusive disease should be considered in patients with previous liver damage and among transplant candidates. In this study, veno-occlusive disease occurred in 9 patients (15%).<sup>308</sup>

In a subsequent report, to reduce the risk of veno-occlusive disease and improve outcomes, the investigators amended the protocol by lowering the weekly inotuzumab ozogamicin doses and including 4 cycles of blinatumomab in the consolidation phase.<sup>309</sup> In a cohort of adult patients with Ph-negative B-ALL treated in first relapse (n = 48; median age, 39 years; range, 18–87 years), the rates of veno-occlusive disease prior to the protocol amendment and after the protocol amendment were 13% (n = 5 of 38) and 0% (n = 0 of 10), respectively.<sup>309</sup> In addition, based on propensity score matching, the combination of inotuzumab ozogamicin with mini-hyper-CVD with or without blinatumomab resulted in better outcomes than inotuzumab alone or intensive salvage chemotherapy.<sup>309</sup>

#### **CAR T Cells**

One of the early treatments for patients with advanced ALL included adoptive cell therapy to induce a graft-versus-leukemia effect through allogeneic HCT or DLI. However, this method resulted in a significant risk of GVHD. To circumvent this issue, current advances are focused on the use of the patient's own T cells to target the tumor. The generation of CAR T cells to treat ALL is a significant advancement in the field.<sup>238,310,311</sup> The pre-treatment of patients with CAR T cells has served as a bridge for transplant, and patients who were formerly unable to receive a transplant due to poor remission status have a CR and ultimately transplantation. CAR T-cell therapy relies on the genetic manipulation of a patients' T-cells

to generate a response against a leukemic cell-surface antigen, most commonly CD19.<sup>238</sup> Briefly, T cells from the patient are harvested and engineered with a receptor that targets a cell surface tumor-specific antigen (eg, CD19 antigen on the surface of leukemic cells). The ability of CAR T cells to be reprogrammed to target any cell-surface antigen on leukemic cells is advantageous and avoids the issue of tumor evasion of the immune system via receptor down regulation.<sup>239</sup> The manufacture of CAR T cells requires *ex vivo* viral transduction, activation, and expansion over several days to produce a sufficient cell number to engender disease response.<sup>312</sup> Following infusion, debulking of tumors occurs in less than a week and these cells may remain in the body for extended periods of time to provide immunosurveillance against relapse.

There are several clinical trials using CAR T cells that differ in the receptor construct for patients with relapsed or refractory ALL. The modified receptor, termed 19-28z—which links the CD19 binding receptor to the costimulatory protein CD28—demonstrated an overall CR in 14 out of 16 patients with relapsed or refractory B-ALL following infusion with CAR T cells.<sup>313</sup> This average remission rate is significantly improved compared to the average remission rate for patients receiving standard-of-care chemotherapy following relapse (88% vs. approximately 30%).<sup>195,313-315</sup> Furthermore, 7 out of 16 patients were able to receive an allogeneic HCT, suggesting that CAR T cells may provide a bridge to transplant.<sup>313</sup> No relapse has been seen in patients who had allogeneic HCT (follow-up, 2–24 months); however, 2 deaths occurred from transplant complications. Follow-up data of adult patients enrolled on this trial (n = 53) showed an 83% CR rate after the infusion and 32 patients achieved an MRD-negative CR.<sup>316</sup> At a median follow-up of 29 months (range, 1–65), the median OS was 12.9 months (95% CI, 8.7–23.4 months) and subsequent allogeneic HCT did not appear to improve survival.<sup>316</sup> KTE-C19 uses a similar anti-CD19 CAR construct, and demonstrated an MRD-negative CR in 6 of 8 efficacy-evaluable adult patients with R/R ALL.<sup>317</sup>





A second receptor construct defined by the attachment of an alternative costimulatory protein, 4-1BB, to the CD19 binding protein has shown similar results to the 19-28z CAR T cells in terms of overall CR.<sup>318</sup> These cells, more simply referred to as CTL019, were infused into 16 children and 4 adults with R/R ALL; a CR following therapy was achieved in 14 patients.<sup>318</sup> There was no response of the disease to treatment in 3 patients and disease response to therapy was still under evaluation for 3 patients.<sup>318</sup> A follow-up study of 25 children and 5 adults showed a morphologic CR of 90% (27 out of 30) of patients within a month of treatment and an OS of 78% (95% CI, 65%–95%) and EFS of 78% (95% CI, 51%–88%) at 6 months.<sup>319</sup> There were 19 patients in sustained remission, of which 15 received no further therapy. Together these data inspired the development of larger multicenter trials of CAR T-cell therapy.<sup>320</sup> Relevant in this context are data from the ELIANA trial of CTL019/tisagenlecleucel in 75 children and young adults with R/R B-ALL, which demonstrated an overall remission rate of 81% within 3 months of infusion, all of which were notably MRD negative.<sup>245</sup> This high response rate was associated with OS rates of 90% and 76% at 6 and 12 months, respectively. As with blinatumomab, T-cell activation was accompanied by severe CRS and neurologic toxicity, as well as higher infectious risks—though treatment-related mortality remains low.<sup>245</sup> Given these data, CTL019/tisagenlecleucel was recommended for accelerated approval by the FDA oncologic drug advisory committee in July 2017 and fully approved by the FDA in August 2017 for the treatment of patients up to age 25 years (aged <26 years) with R/R precursor B-ALL.

There are fewer side effects to this treatment compared to the current standard-of-care regimens; while side effects from CAR T cells may be severe, they have been reversible. Adverse events are attributed to CRS and macrophage activation that occur in direct response to adoptive cell transplant resulting in high fever, hypotension, breathing difficulties, delirium, aphasia, and neurologic complications. Improvement in patient

monitoring has shown successful treatment of these symptoms with the monoclonal antibody tocilizumab, an antagonist of interleukin-6.<sup>313</sup>

#### **Nelarabine**

Nelarabine is a nucleoside analog that is currently approved for the treatment of patients with T-ALL who have unresponsive or relapsed disease after at least two chemotherapy regimens. A phase II study of nelarabine monotherapy in children and adolescents with R/R T-ALL or T-cell non-Hodgkin lymphoma (n = 121) showed a 55% response rate among the subgroup with T-ALL with first bone marrow relapse (n = 34) and a 27% response rate in the subgroup with a second or greater bone marrow relapse (n = 36).<sup>156</sup> Major toxicities included grade 3 or higher neurologic (both peripheral and CNS) adverse events in 18% of patients. Nelarabine as single-agent therapy was also evaluated in adults with R/R T-ALL or T-cell lymphoblastic leukemia in a phase II study (n = 39; median age, 34 years; range, 16–66 years; median 2 prior regimens; T-ALL, n = 26).<sup>158</sup> The CR rate (including CRi) was 31%; an additional 10% of patients experienced a partial remission. The median DFS and OS were both 20 weeks and the 1-year OS rate was 28%. Grade 3 or 4 myelosuppression was common, but only one case of grade 4 CNS toxicity (reversible) was observed.<sup>158</sup>

There are limited studies of nelarabine combination regimens in adults with R/R T-ALL. In a study by Commander et al, pediatric patients with R/R T-ALL (n = 7; range, 1–19 years) were treated with nelarabine, etoposide and cyclophosphamide.<sup>321</sup> In addition, all patients received intrathecal prophylaxis with methotrexate or triple intrathecal therapy with methotrexate, cytarabine, and hydrocortisone. All patients experienced a CR after 1 or 2 courses of therapy. The most common adverse events attributed to nelarabine were grade 2 and 3 sensory and motor neuropathy and musculoskeletal pain.<sup>321</sup> In phase I of the NECTAR trial, pediatric patients with R/R T-ALL and T-LL (range, 1–21 years) were also treated with nelarabine, etoposide and cyclophosphamide.<sup>322</sup> Of nine evaluable T-

ALL patients, there were two CRs, one partial CR, and one CR in the bone marrow/PR in an extramedullary site for a response rate of 44%.<sup>322</sup>

#### **Augmented Hyper-CVAD**

A phase II study from the MDACC evaluated an augmented hyper-CVAD regimen (that incorporated asparaginase, intensified vincristine, and intensified dexamethasone) as therapy in adults with R/R ALL (n = 90; median age, 34 years; range, 14–70 years; median 1 prior regimen).<sup>323</sup> Among evaluable patients (n = 88), the CR rate was 47%; an additional 13% experienced a CRp and 5% experienced a partial remission. The 30-day mortality rate was 9% and median remission duration was 5 months. The median OS for all evaluable patients was 6.3 months; median OS was 10.2 months for patients who experienced a CR. In this study, 32% of patients were able to proceed to HCT.<sup>323</sup>

#### **Vincristine Sulfate Liposomal Injection**

Vincristine sulfate liposome injection (VSLI) is a novel nanoparticle formulation of vincristine encapsulated in sphingomyelin and cholesterol liposomes; the liposome encapsulation prolongs the exposure of active drug in the circulation and may allow for delivery of increased doses of vincristine without increasing toxicities.<sup>324,325</sup> VSLI was evaluated in an open-label, multicenter, phase II study in adult patients with Ph-negative ALL (n = 65; median age, 31 years; range, 19–83 years) in second or greater relapse, or with disease that progressed after 2 or more prior lines of therapy (RALLY study).<sup>315</sup> The CR (CR + CRi) rate with single-agent VSLI was 20%. The median duration of CR was 23 weeks (range, 5–66 weeks) and the median OS for all patients was 20 weeks (range, 2–94 weeks); median OS for patients achieving a CR was 7.7 months.<sup>315</sup> The incidence of early induction death (30-day mortality rate) was 12%.<sup>315</sup> These outcomes appeared favorable compared with published single-center historical data in patients with Ph-negative ALL treated with other agents at second relapse (n = 56; CR rate, 4%; median OS, 7.5 weeks;

early induction death, 30%).<sup>315,326</sup> The most common grade 3 or greater treatment-related toxicities with VSLI included neuropathy (23%), neutropenia (15%), and thrombocytopenia (6%).<sup>315</sup> Based on phase II data from the RALLY study, VSLI was given accelerated FDA approval in September 2012 for the treatment of adult patients with Ph-negative B-ALL in second or greater relapse. Confirmation of benefit from phase III studies is pending.

#### **Clofarabine**

Clofarabine is a nucleoside analog approved for the treatment of pediatric patients (aged 1–21 years) with ALL that is relapsed or refractory after at least two prior regimens. In a phase II study of single-agent clofarabine in heavily pretreated pediatric patients with R/R ALL (n = 61; median age, 12 years; range, 1–20 years), the response rate (CR + CRp) was 20%.<sup>327</sup> Single-agent clofarabine in this setting was associated with severe liver toxicities (generally reversible) and frequent febrile episodes including grade 3 or 4 infections and febrile neutropenia.<sup>327</sup> Phase II studies evaluating the combination of clofarabine with cyclophosphamide and etoposide in pediatric patients with R/R ALL have resulted in response rates ranging from 44% to 52%.<sup>328,329</sup> This combination has been associated with prolonged and severe myelosuppression, febrile episodes, severe infections (including sepsis or septic shock), mucositis, and liver toxicities including fatal veno-occlusive disease (the latter occurring in the post-allogeneic HCT setting).<sup>328</sup>

There are limited studies of clofarabine combination regimens in adults with R/R disease. In a study by Miano et al,<sup>330</sup> pediatric patients with R/R ALL (n = 24; median age, 7.6 years; range, 1–20 years) were treated with clofarabine, etoposide, and cyclophosphamide, and 42% (10 of 24) of patients responded to treatment, with a 24-month OS rate of 25%.<sup>330</sup> In a study from GRAALL, adult patients with R/R ALL (n = 55) were treated with clofarabine in combination with conventional chemotherapy



(cyclophosphamide [ENDEVOL cohort; median age, 53 years; range, 18–78 years], or a more intensive regimen with dexamethasone, mitoxantrone, etoposide, and PEG-asparaginase [VANDEVOL cohort; median age, 34 years; range, 19–67 years]). Patients in the ENDEVOL cohort achieved a CR of 50% (9 of 18) and patients in the VANDEVOL cohort yielded a CR rate of 41% (15 of 37); the median OS was 6.5 months after a median follow-up of 6 months.<sup>331</sup> The most common grade 3 or 4 toxicities included infection (58%) and liver toxicities (24%), with an early death rate of 11%.<sup>331</sup> Because the use of clofarabine-containing regimens require close monitoring and intensive supportive care measures, patients should only be treated in centers with expertise in the management of ALL, preferably in the context of a clinical trial.

#### ***MOpAD Regimen***

Clinical studies described earlier include patients with relapsed or refractory Ph-positive and Ph-negative ALL.<sup>240-242</sup> For discussion of these studies, see *Treatment of Relapsed Ph-Positive ALL*.

### **3) Treatment of Relapsed/ Refractory PH-Negative ALL**

#### ***Patients with Relapsed/Refractory Ph-Negative ALL***

For patients with R/R Ph-negative ALL, the approach to second-line treatment may depend on the duration of the initial response. For late relapses (ie, relapses occurring  $\geq 36$  months from initial diagnosis), re-treatment with the same induction regimen is a reasonable option. For other patients, participation in a clinical trial is preferred, when possible. In the absence of an appropriate trial, for patients with R/R Ph-negative precursor B-ALL, recommended category 1 options include blinatumomab



or InO. As previously mentioned, InO is associated with increased hepatotoxicity, including fatal and life-threatening hepatic veno-occlusive disease, and increased risk of post-HSCT non-relapse mortality.<sup>244</sup>

Tisagenlecleucel is also an option for patients up to age 25 years/less than 26 years and with refractory disease or greater than or equal to 2 relapses. Other options that may be considered include subsequent chemotherapy, with regimens containing clofarabine, nelarabine [for T-ALL], VSLI, augmented hyper-CVAD, MOPAD regimen, or other fludarabine-, cytarabine-, or alkylator-containing regimens.<sup>332-335</sup> If transplant-naïve patients experience a second CR prior to transplant, consolidative allogeneic HCT should be strongly considered. For patients with disease that relapses after an initial allogeneic HCT, other options may include a second allogeneic HCT and/or DLI. However, the role of allogeneic HCT following treatment with tisagenlecleucel is unclear. While persistence of tisagenlecleucel in peripheral blood and persistent B-cell aplasia has been associated with durable clinical responses without subsequent allogeneic HCT, further study will be required before conclusive recommendations can be made.<sup>245</sup>

Referenzen:  
Siehe Publikation.

---

## DeFilipp Z et al., 2019 [2].

*American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT)*

Hematopoietic Cell Transplantation in the Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: Updated 2019 Evidence-Based Review from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy

### Fragestellung

Ph-negative disease:

- Should allo-HCT be offered for adults with ALL in  $\geq$  CR2?
- Should allo-HCT be considered for refractory ALL?

Management of relapsed disease after transplantation

- Should chemotherapy, DLI, novel targeted or immunotherapies, and second allo-HCT be considered treatment options for relapsed disease after allo-HCT?
- Is there a preferred treatment choice for relapsed disease after allo-HCT?

### Methodik

*Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz, hinsichtlich der Fragestellung und zugelassener Arzneimittel zur*

*Therapie für erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer akuter lymphatischer Leukämie in zweiter oder späterer Therapielinie, wird die LL ergänzend dargestellt.*

### Grundlage der Leitlinie

- Gremium: Experts in the treatment of ALL and members of the ASTCT Committee on Practice Guidelines were invited to join an independent panel of 18 members (ohne Betroffenenbeteiligung)
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt
- Systematische Suche in Pubmed
- Systematische Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse, Begutachtungsverfahren innerhalb der Fachgesellschaft;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

### Recherche/Suchzeitraum:

- Recherche in Pubmed, Originalpublikationen vor Oktober 2010 ohne peer-review und mit weniger als 25 Patientinnen und Patienten wurden ausgeschlossen

### LoE

Levels of Evidence

|     |  |
|-----|--|
| 1++ | High-quality meta-analyses, systematic reviews of randomized controlled trials (RCTs), or RCTs with a very low risk of bias  |
| 1+  | Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias<br>Meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a high risk of bias |
| 1–  | High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies.   |
| 2++ | High quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias, or chance, and a high probability that the relationship is causal                 |
| 2+  | Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding, bias, or chance, and a moderate probability that the relationship is causal                |
| 2 – | Case-control or cohort studies with a high risk of confounding, bias, or chance, and a significant risk that the relationship is not causal                              |
| 3   | Nonanalytic studies (eg, case reports, case series)  |
| 4   | Expert opinion   |

### GoR

Grades of Recommendation

|   |   |
|---|---|
| A | At least 1 meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++ and directly applicable to the target population or a systematic review of RCTs or a body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results. |
| B | A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results or extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+.   |
| C | A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results or extrapolated evidence from studies rated as 2++.  |
| D | Evidence level 3 or 4 or extrapolated evidence from studies rated as 2+.  |

## Empfehlungen

### Ph-negative ALL:

- Should allo-HCT be offered for adults with ALL in  $\geq$  CR2?
- Should allo-HCT be considered for refractory ALL?

**Table 1**  
Transplantation Indications

| Indication   | Recommendation | Grade of Recommendation | Highest Level of Evidence | References                 |
|--|----------------|-------------------------|---------------------------|----------------------------|
| Ph-negative disease  |                |                         |                           |                            |
| Should allo-HCT be offered for adults with standard-risk ALL in CR1? | Unclear        | A                       | 1++                       | <a href="#">7-10,12-15</a> |
| Should allo-HCT be offered for adults with high-risk ALL in CR1?     | Yes            | A                       | 1++                       | <a href="#">5,6,9-15</a>   |
| Should allo-HCT be offered for adults with ALL in $\geq$ CR2?        | Yes            | D                       | 2+                        | <a href="#">16,17</a>      |
| Should allo-HCT be considered for refractory ALL?                    | Unclear        | D                       | 2+                        | <a href="#">18-20</a>      |

### *Allo-HCT for patients in $\geq$ CR2.*

There are no randomized studies comparing allo-HCT and nontransplantation therapies for patients in a second remission. Although CR2 can be attained with chemotherapy, long-term survival is poor. Therefore, it has been considered standard of care to offer allo-HCT to fit patients in CR2 or beyond, even though transplantation outcomes are traditionally thought to be inferior compared with allo-HCT in CR1 [16]. A recent analysis incorporating MRD data suggests that allo-HCT for MRD-negative ALL at or beyond CR2 may result in long-term survival [17]. Thus, the current recommendation remains that allo-HCT should be offered to adult patients at or beyond CR2, and that achieving MRD-negative status before allo-HCT is preferred. Whether the use of novel therapeutics, such as blinatumomab, inotuzumab ozogamicin, and/or chimeric antigen receptor T (CAR-T) cells, for patients in CR2 may supersede this recommendation remains to be seen.

### *Allo-HCT for refractory disease.*

There are no randomized studies to direct the management of primary refractory ALL. Although outcomes are generally considered poor, allo-HCT is sometimes considered for this population given its curative potential [18]. A CIBMTR analysis of 582 patients with ALL who underwent allo-HCT for active relapse or primary induction failure reported a 3-year OS of 16% but identified pretransplantation variables that could identify subgroups associated with different survival outcomes. OS was worse for first refractory or second or greater relapse,  $\geq$  25% marrow blasts, cytomegalovirusseropositive donor, and age of 10 years or older [19]. An European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) registry analysis of 86 patients with primary refractory ALL likely was enriched for those with clinically favorable performance status and other features. Those undergoing allo-HCT had a 5-year OS of 23%. In multivariable analysis, the use of TBI was associated with improved survival [20]. However, the patients who were able to proceed to allo-HCT and were included in these studies likely represent a select population among this overall high-risk population. The current recommendation is that allo-HCT may be considered for adult patients with refractory disease in an investigational setting, with consideration of pretransplantation variables. However, the panel favored considering novel therapeutics to attempt to achieve disease response before proceeding to allo-HCT.

### Management of relapsed disease after transplantation

- Should chemotherapy, DLI, novel targeted or immunotherapies, and second allo-HCT be considered treatment options for relapsed disease after allo-HCT?
- Is there a preferred treatment choice for relapsed disease after allo-HCT?

**Table 3**  
Post-Transplantation Considerations

| Consideration   | Recommendation | Grade of Recommendation | Highest Level of Evidence | References |
|---|----------------|-------------------------|---------------------------|------------|
| <b>Management of relapsed disease after transplantation</b>   |                |                         |                           |            |
| Should chemotherapy, DLI, novel targeted or immunotherapies, and second allo-HCT be considered treatment options for relapsed disease after allo-HCT? | Yes            | D                       | 2-                        | 106-112    |
| Is there a preferred treatment choice for relapsed disease after allo-HCT?  | No             | D                       | 2-                        | 106-112    |

#### *Question 13: How should relapsed disease post-transplantation be managed?*

The outcomes for relapsed ALL after allo-HCT are generally poor, irrespective of approach. A large single-center study of 123 patients found a 2-year OS of only 10% after first allo-HCT for relapsed ALL, despite a 38% rate of CR after first-line salvage therapy [106]. Similarly, an EBMT registry study of 465 patients with relapsed ALL after allo-HCT found a 2-year OS of 16% and a 5-year OS of 8%. CR2 or beyond at transplantation, early relapse after transplantation, and blast percentage at relapse were adverse factors for survival [107]. Donor lymphocyte infusion (DLI) has traditionally been associated with limited efficacy and lack of durable responses for ALL, although the MRD status was unknown in reported cases [108,109]. No controlled trials have identified the optimal treatment strategy for relapse after allo-HCT. The bulk of the data suggest some benefit of further consolidation therapy with second transplantation if the patient is able to achieve remission, as selected patients who achieved a long remission after their first transplantation and are re-induced into remission may benefit from second transplantation [110,111]. However, a recent EBMT study of 245 patients undergoing second allo-HCT as salvage treatment for transplantation reported poor long-term outcomes, with a 5-year OS of 14% and a high incidence of relapse [112]. Therefore, the current recommendation is to consider chemotherapy, DLI, and second allo-HCT as treatment options for selected patients. Novel targeted and immune therapies, including CAR-T cell therapy, are poised to become the preferred treatment options.

#### Referenzen aus Leitlinie:

16. Tekgündüz E, Kaynar L, Gökler H, et al. Retrospective analysis of adult patients with acute lymphoblastic leukemia undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation: a multicenter experience of daily practice. *Transfus Apher Sci.* 2016;54:41–47.
17. Cassaday RD, Alan Potts Jr D, Stevenson PA, et al. Evaluation of allogeneic transplantation in first or later minimal residual disease-negative remission following adult-inspired therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2016;57:2109–2118.
18. Terwey TH, Massenkeil G, Tamm I, et al. Allogeneic SCT in refractory or relapsed adult ALL is effective without prior reinduction chemotherapy. *Bone Marrow Transplant.* 2008;42:791–798.
19. Duval M, Klein JP, He W, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for acute leukemia in relapse or primary induction failure. *J Clin Oncol.* 2010;28:3730–3738.
20. Pavlu J, Labopin M, Zoellner AK, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for primary refractory acute lymphoblastic leukemia: a report from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Cancer.* 2017;123:1965–1970.
106. Poon LM, Hamdi A, Saliba R, et al. Outcomes of adults with acute lymphoblastic leukemia relapsing after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19:1059–1064.
107. Spyridonidis A, Labopin M, Schmid C, et al. Outcomes and prognostic factors of adults with acute lymphoblastic leukemia who relapse after allogeneic hematopoietic cell transplantation. An analysis on behalf of the Acute Leukemia Working Party of EBMT. *Leukemia.* 2012;26:1211–1217.
108. Collins Jr RH, Goldstein S, Giral S, et al. Donor leukocyte infusions in acute lymphocytic leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 2000;26:511–516.

109. Choi SJ, Lee JH, Lee JH, et al. Treatment of relapsed acute lymphoblastic leukemia after allogeneic bone marrow transplantation with chemotherapy followed by G-CSF-primed donor leukocyte infusion: a prospective study. *Bone Marrow Transplant.* 2005;36:163–169.

110. Leung AY, Tse E, Hwang YY, et al. Primary treatment of leukemia relapses after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning second transplantation from the original donor. *Am J Hematol.* 2013;88:485–491.

111. Al Malki MM, Aldoss I, Stiller T, et al. Outcome of second allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2016;16:519–522.

112. Nagler A, Labopin M, Dholaria B, et al. Second allogeneic stem cell transplantation in patients with acute lymphoblastic leukaemia: a study on behalf of the Acute Leukaemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Br J Haematol.* 2019;186:767–776.

---

## **Bredeson C et al., 2016 [1].**

### *Program in Evidence-based Care Recommendation Report*

#### Stem cell transplantation in the treatment of acute lymphoblastic leukemia

### **Fragestellung**

1. Does allo-SCT improve the outcome of adult patients with ALL in CR1 or beyond when compared with conventional chemotherapy (CT)?
2. Does a RIC or non-myeloablative conditioning allo-SCT improve the outcome of adult patients with ALL who are not suitable for ablative regimens when compared with standard non-transplant therapies?
3. Does the use of BCR-ABL TKIs following allogeneic transplantation improve the outcome of adult patients with Philadelphia chromosome-positive ALL when compared with allogeneic transplantation without TKI?
4. Does alternative donor transplant (haploidentical, cord blood) improve the outcome of adult patients with ALL who lack a suitable related or unrelated donor compared with standard, non-transplant chemotherapy?

### TARGET POPULATION

All adult ALL patients considered for treatment that involves SCT. Outcomes of interest are relapse, disease-free survival, relapse-free survival, progression-free survival, overall survival, and non-relapse mortality.

### **Methodik**

*Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz, hinsichtlich der Fragestellung und zugelassener Arzneimittel zur Therapie für erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer akuter lymphatischer Leukämie in zweiter oder späterer Therapielinie, wird die LL ergänzend dargestellt.*

### Grundlage der Leitlinie

- repräsentative Leitliniengruppe (kein Einschluss von Patienten)
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt
- Systematik der Suche, Auswahl und Bewertung der Literatur dargelegt
- Ableitung der Empfehlungen unklar
- zweiphasige interne Überprüfung
- Aktualität regelmäßig überprüft
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt



### Recherche/Suchzeitraum:

Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Ovid MEDLINE(R) and EMBASE, 2008 – 2015, Schlagworte aufgeführt

### LoE/GoR:

in den Formulierungen abgebildet

## **Empfehlungen**

### Empfehlung 1

Allogeneic stem cell transplantation (allo-SCT) is an option for adult patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) in first complete remission (CR1). Allo-SCT is recommended in CR2 or greater (refractory or relapsed).

#### *Key Evidence for Recommendation 1*

The studies involved patients with Philadelphia chromosome-negative ALL in first complete remission (CR1) and beyond (refractory or relapsed ALL). All patients were treated with total body irradiation (TBI)-based myeloablative conditioning, and sibling donor transplantation.

One evidence-based review with recommendations (1), and two systematic reviews with meta-analysis (2, 3) showed that allo-SCT offers superior overall survival and disease-free survival in patients with chromosome-negative ALL in CR1.

The recommendation surrounding allo-SCT in CR2 or beyond (refractory or relapsed) for adults with ALL represent the consensus of the Working Group members based on guidance provided by the 2012 American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT) guideline from USA (1).

#### *Qualifying Statement for Recommendation 1*

The studies looking at outcomes of allo-SCT in CR1 were older and many used less intensive regimens that may be currently used in adults with ALL, in particular regarding L-asparaginase. Thus, modern ALL therapy based on pediatric protocols may provide for better outcomes without the need to undergo allo-SCT in CR1.

#### *Interpretation of Evidence for Recommendation 1*

The primary outcomes considered to inform this recommendation include relapse, non-relapse mortality, disease-free survival and overall mortality/survival. The certainty of the evidence on the efficacy of allo-SCT compared with other post-remission therapy (chemotherapy) is reasonable but with the caveat that current ALL chemotherapy protocols are more intensive than those used in the studies. This recommendation is generalizable to all adult patients with ALL in remission who are eligible for allo-SCT.

#### Referenzen aus Leitlinie:

- 1) Ollansky DM, et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of adult acute lymphoblastic leukemia: update of the 2006 Evidence-Based Review. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012 January;18(1):18-36.
- 2) Gupta V, et al. Allogeneic, but not autologous, hematopoietic cell transplantation improves survival only among younger adults with acute lymphoblastic leukemia in first remission: an individual patient data meta-analysis. *Blood.* 2013 10 Jan;121(2):339-50.
- 3) Pidala J, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia (ALL) in first complete remission. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online).* 2011 (10):CD008818.

### Empfehlung 2

A myeloablative conditioning is the conventional regimen for most patients with leukemia; however, reduced-intensity conditioning (RIC) is an option for patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) in remission when they are deemed unsuitable for the standard myeloablative conditioning (MAC) regimen.

#### *Key Evidence for Recommendation 2*

This recommendation is supported by evidence obtained from the 2012 American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT) evidence-based review (1) and a systematic review with meta-analysis (4).

The 2012 ASBMT review (1) recommended RIC regimens only for patients with ALL in remission who are unsuitable for MAC regimens, as it was shown that RIC may produce similar outcomes to MAC regimens. The systematic review (4) stated that RIC may be a potential therapeutic option in patients with high risk of treatment-related mortality (TRM) associated with MAC regimens, as there was a lack of overall survival benefit of MAC over RIC regimens.

One retrospective cohort study (5) detected an improved overall survival for patients undergoing RIC when compared with MAC as conditioning for allo-SCT in ALL.

#### *Qualifying Statement for Recommendation 2*

Reduced-intensity conditioning may produce similar outcomes to myeloablative regimens, but available data are limited. Based on the evidence, the members of the Working Group have determined that RIC could be an effective therapeutic option for patients with ALL who are ineligible for MAC allo-SCT. There are important clinical differences in those patients undergoing the two types of conditioning that could affect outcomes. More prospective studies are required to better define the value of reduced versus MAC regimens.

#### *Interpretation of Evidence for Recommendation 2*

The primary outcomes considered to inform this recommendation include relapse, disease-free survival, non-relapse mortality, progression-free survival, and overall survival.

The certainty of the evidence on the efficacy of RIC in adults with ALL in remission is moderate. This recommendation is generalizable to patients with ALL in remission who are not suitable for MAC regimens.

#### Referenzen aus Leitlinie

1) siehe oben

4) Abdul Wahid SF, et al. Comparison of reduced-intensity and myeloablative conditioning regimens for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis. *Stem Cells Dev.* 2014;23(21):2535-52.

5) Mikell JL, et al. Similar survival for patients undergoing reduced-intensity total body irradiation (TBI) versus myeloablative TBI as conditioning for allogeneic transplant in acute leukemia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014 01 Jun;89(2):360-9.

### Empfehlung 3

Post-transplant use of a BCR-ABL tyrosine-kinase inhibitor (TKI) in patients with Philadelphia chromosome-positive ALL (Ph+ ALL) is a reasonable option.

#### *Key Evidence for Recommendation 3*

One evidence-based review with recommendations (1) and one prospective study (6) addressed this question. The consensus is that TKI therapy is useful pre and/or post-transplant. However, the evidence is not as strong as the 2012 ASBMT evidence-based review included one trial that evaluated the use of imatinib (TKI) in only five patients with Ph+ ALL (1).

One prospective, comparative cohort study (6) evaluated the administration of imatinib in 62 patients based on BCR-ABL transcript levels after allo-SCT, and it showed a lower relapse rate, lower non-relapse mortality and a survival advantage in favour of imatinib.

#### *Qualifying Statement for Recommendation 3*

The standard of care is to administer TKIs in combination with chemotherapy for ALL and before SCT. Demonstrating benefits of TKIs post SCT may therefore be difficult, as most patients will have received TKIs pre-transplant.

#### *Interpretation of Evidence for Recommendation 3*

The primary outcomes considered to inform this recommendation include relapse, non-relapse mortality, progression-free survival, and overall survival. The certainty of the evidence on the efficacy of TKIs post SCT is low. However, due to the poor prognosis for patients with Ph+ ALL, the members of the Working Group have determined that the use of TKI post SCT should be an option for this population.

#### Referenzen aus Leitlinien

1) siehe oben

6) Chen H, et al. Administration of imatinib after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation may improve disease-free survival for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *J Hematol and Oncol.* 2012;5(29).

### Empfehlung 4

Haploidentical hematopoietic Stem Cell Transplantation (haplo-SCT) for patients with ALL in CR1 or later who lack a suitable related or unrelated donor is a reasonable option.

#### *Key Evidence for Recommendation 4*

Two retrospective cohort studies compared the efficacy of haplo-SCT with chemotherapy alone when used as post-remission treatment in patients with ALL. Both studies showed improvement in relapse rate, disease control and overall survival in favour of the haplo-SCT patients. Non-relapse mortality was at acceptable levels. Patients in these studies had both standard and high-risk ALL.

#### *Qualifying Statement for Recommendation 4*

Haplo-SCT appears to be feasible in patients with ALL and it seems to provide an advantage over chemotherapy. As the evidence is somewhat limited, more prospective comparisons are required.

*Interpretation of Evidence for Recommendation 4*

The primary outcomes considered to inform this recommendation include relapse, non-relapse mortality, progression-free survival, and overall survival. The certainty of the evidence on the efficacy of haplo-SCT for patients in remission is low and therefore this recommendation cannot be generalized to all patients with ALL. This recommendation is generalizable only to patients with ALL who lack a suitable related or unrelated donor

Referenzen aus Leitlinien

- 31) Sun YQ, et al. Haploidentical hematopoietic SCT may be superior to conventional consolidation/maintenance chemotherapy as post-remission therapy for high-risk adult ALL. *Bone Marrow Transplant.* 2015 10 Jan;50(1):20-5.
- 32) Yan CH, et al. Superior survival of unmanipulated haploidentical hematopoietic stem cell transplantation compared with chemotherapy alone used as post-remission therapy in adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia in first complete remission. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014 September;20(9):1314-21.



## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2020) am 06.11.2020**

| # | Suchfrage   |
|---|---|
| 1 | MeSH descriptor: [Leukemia, Lymphoid] explode all trees   |
| 2 | (leukemia* OR leukaemia* OR leucemia* OR leucaemia* OR lymphoma*):ti,ab,kw  |
| 3 | (acut* OR akut* OR precursor OR praecursor):ti,ab,kw  |
| 4 | ((lymphat* OR lymphocyt* OR lymphoblast* OR lymphoid* OR biphenotypic OR mixed* OR hybrid) OR (b NEXT cell) OR (t NEXT cell) OR (b NEXT lineage) OR (t NEXT lineage)):ti,ab,kw                                    |
| 5 | ((b NEXT all) OR (t NEXT all) OR (b NEXT cell NEXT all) OR (t NEXT cell NEXT all) OR (pre NEXT b NEXT cell NEXT all) OR (pre NEXT b NEXT all) OR (b NEXT lineage NEXT all) OR (t NEXT lineage NEXT all)):ti,ab,kw |
| 6 | #2 AND #3 AND #4  |
| 7 | #1 OR #5 OR #6  |
| 8 | #7 with Cochrane Library publication date from Nov 2015 to present  |

### Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 06.11.2020

| # | Suchfrage   |
|---|---|
| 1 | Leukemia, Lymphoid[mh]  |
| 2 | leukemia*[tiab] OR leukaemia*[tiab] OR leucemia*[tiab] OR leucaemia*[tiab] OR leukemia/lymphoma*[tiab] OR leukaemia/lymphoma*[tiab] OR leucemia/lymphoma*[tiab] OR leucaemia/lymphoma*[tiab] OR lymphoma*[tiab]   |
| 3 | acut*[tiab] OR akut*[tiab] OR precursor[tiab] OR praecursor[tiab]   |
| 4 | lymphat*[tiab] OR lymphocyt*[tiab] OR lymphoblast*[tiab] OR lymphoid*[tiab] OR biphenotypic[tiab] OR hybrid[tiab] OR mixed*[tiab] OR b-cell[tiab] OR t-cell[tiab] OR b-lineage[tiab] OR t-lineage[tiab]   |
| 5 | b-all[tiab] OR b-cell-all[tiab] OR t-all[tiab] OR t-cell-all[tiab] OR pre-b-all[tiab] OR pre-b-cell-all[tiab] OR b-lineage-all[tiab] OR t-lineage-all[tiab]   |
| 6 | #2 AND #3 AND #4  |
| 7 | #1 OR #5 OR #6  |
| 8 | (#7) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw] OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR |

|    |   |
|----|---|
|    | recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab])))))))))))))) |
| 9  | (#8) AND ("2015/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])  |
| 10 | (#9) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]   |
| 11 | (#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])  |

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 06.11.2020

| #  | Suchfrage   |
|----|---|
| 1  | Leukemia, Lymphoid[mh]  |
| 2  | leukemia*[tiab] OR leukaemia*[tiab] OR leucemia*[tiab] OR leucaemia*[tiab] OR leukemia/lymphoma*[tiab] OR leukaemia/lymphoma*[tiab] OR leucemia/lymphoma*[tiab] OR leucaemia/lymphoma*[tiab] OR lymphoma*[tiab] |
| 3  | acut*[tiab] OR akut*[tiab] OR precursor[tiab] OR praecursor[tiab]   |
| 4  | lymphat*[tiab] OR lymphocyt*[tiab] OR lymphoblast*[tiab] OR lymphoid*[tiab] OR biphenotypic[tiab] OR hybrid[tiab] OR mixed*[tiab] OR b-cell[tiab] OR t-cell[tiab] OR b-lineage[tiab] OR t-lineage[tiab]         |
| 5  | b-all[tiab] OR b-cell-all[tiab] OR t-all[tiab] OR t-cell-all[tiab] OR pre-b-all[tiab] OR pre-b-cell-all[tiab] OR b-lineage-all[tiab] OR t-lineage-all[tiab]   |
| 6  | #2 AND #3 AND #4  |
| 7  | #1 OR #5 OR #6  |
| 8  | (#7) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])                     |
| 9  | (#8) AND ("2015/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])  |
| 10 | (#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])   |

## Referenzen

1. **Bredeson C, Varela NP, Walker I, Kuruvilla J, Kouroukis T.** Stem cell transplantation in the treatment of acute lymphoblastic leukemia [online]. Toronto (CAN): Cancer Care Ontario; 2016. [Zugriff: 12.11.2020]. (Program in Evidence-based Care Recommendation Report; Band SCT-6). URL: <https://www.cancercareontario.ca/en/file/45561/download?token=XvcNEj3i>.
2. **DeFilipp Z, Advani AS, Bachanova V, Cassaday RD, Deangelo DJ, Kebriaei P, et al.** Hematopoietic Cell Transplantation in the Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: Updated 2019 Evidence-Based Review from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. Biol Blood Marrow Transplant 2019;25(11):2113-2123.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ponatinib (Neubewertung nach Fristablauf: Akute lymphatische Leukämie) vom 20. November 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 20.11.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4457/2020-09-17\\_AM-RL-XII\\_Tisagenlecleucel\\_ALL\\_D-529\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4457/2020-09-17_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel_ALL_D-529_BAnz.pdf).
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie); vom 17. September 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 11.11.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4457/2020-09-17\\_AM-RL-XII\\_Tisagenlecleucel\\_ALL\\_D-529\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4457/2020-09-17_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel_ALL_D-529_BAnz.pdf).
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Allogene Stammzelltransplantation mit In-vitro-Aufbereitung des Transplantats bei akuter lymphatischer Leukämie und akuter myeloischer Leukämie bei Erwachsenen, vom 17. März 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 11.11.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2538/2016-03-17\\_KHMe-RL\\_SZT-in-vitro-ALL-AML\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2538/2016-03-17_KHMe-RL_SZT-in-vitro-ALL-AML_BAnz.pdf).
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Autologe Stammzelltransplantation bei akuter lymphatischer Leukämie (ALL) bei Erwachsenen, vom 21. Juli 2011 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2011. [Zugriff: 11.11.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1359/2011-07-21\\_KHMe-RL\\_SZT\\_ALL\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1359/2011-07-21_KHMe-RL_SZT_ALL_BAnz.pdf).
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung), in der Fassung vom 21. März 2006, zuletzt geändert am 16. Januar 2020, in Kraft getreten am 9. April 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 11.11.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2121/KHMe-RL\\_2020-01-16\\_iK-2020-04-09.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2121/KHMe-RL_2020-01-16_iK-2020-04-09.pdf).
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 7. Dezember 2017 - Blinatumomab (Neubewertung nach Fristablauf) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 11.11.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-296/2016-10-20\\_Geltende-Fassung\\_Blinatumomab\\_D-289.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-296/2016-10-20_Geltende-Fassung_Blinatumomab_D-289.pdf).

9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 18. Januar 2018 - Inotuzumab Ozogamicin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 11.11.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-301/2018-01-18\\_Geltende-Fassung\\_Inotuzumab-Ozogamicin\\_D-297.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-301/2018-01-18_Geltende-Fassung_Inotuzumab-Ozogamicin_D-297.pdf).
10. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Acute lymphoblastic leukemia, Version 2.2020 [online]. 23.10.2020. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2020. [Zugriff: 12.11.2020]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/all.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf).
11. **Wei H, Kuang P, Liu T.** Comparative study on allogeneic with autologous hematopoietic stem cell transplantation in adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in the era of TKIs: a systematic review and meta-analysis. Ann Hematol 2020;99(11):2619-2628.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5.  
Kapitel § 7 Abs. 6**

**2022-B-221-z**

**Kontaktdaten**

DGHO

Indikation gemäß Beratungsantrag

... zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit:

- B-Vorläuferzell ALL, die primär refraktär sind oder innerhalb von 12 Monaten nach der ersten Therapie rezidivieren
- refraktärer oder rezidivierter B-Vorläuferzell ALL nach zwei vorangegangenen systemischen Therapien oder allogener Stammzelltransplantation

**Was ist der Behandlungsstandard in den o.g. Indikationen unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz bei Erwachsenen? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?**

Zusammenfassung

Hauptziel beim Management von erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer akuter lymphatischer Leukämie (ALL) in zweiter oder späterer Therapielinie ist das Erreichen einer kompletten Remission, möglichst mit negativem MRD-Status, und die anschließende allogene Stammzelltransplantation, sofern die Patienten individuell dafür geeignet sind. Das Erreichen einer kompletten Remission (CR) ist Voraussetzung für die Stabilisierung des Patienten mit hämatologischer Remission. Das Gesamtüberleben nach Rezidiv hängt im Wesentlichen von der nachfolgenden Durchführung einer Stammzelltransplantation ab.

Standard ist eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes. Zum Standard der Therapie für das Erreichen einer kompletten Remission stehen neben der Chemotherapie gezielte Arzneimittel zur Verfügung. Hierzu gehören die Antikörper Blinatumomab und Inotuzumab Ozogamicin bei der B-Vorläufer-ALL, CAR-T-Zellen bei Patienten <25 Jahre mit B-Vorläufer-ALL, Tyrosinkinase-Inhibitoren wie Dasatinib und Ponatinib bei der Ph+ ALL sowie Nelarabin in Kombination mit Chemotherapie oder Bortezomib mit Chemotherapie bei der T-ALL.

Insgesamt wird angestrebt, die Zweitlinienbehandlung bereits bei einem molekularen Rezidiv oder Therapieversagen zu initiieren, bevor das manifeste Rezidiv auftritt.

Im Rezidiv nach einer allogenen Stammzelltransplantation sind die Heilungschancen geringer, eine Heilung ist aber nicht auszuschließen. Eingesetzt werden Arzneimittel, die entweder bisher nicht eingesetzt wurden, oder die in einer vorherigen Therapiesituation ein gutes Ansprechen mit einem akzeptablen Sicherheitsprofil gezeigt haben. Dazu gehören auch Immuntherapien inklusive der CAR-T-Zellen. Es wird dann individuell entschieden, ob eine zweite Stammzelltransplantation in Frage kommt.

Die GMALL-Studiengruppe stellt eine Expertenempfehlung für die Behandlung der rezidivierten/refraktären ALL zur Verfügung. Die Ergebnisse der Standardtherapie werden über das GMALL-Register dokumentiert.

|   |
|---|
| <p><b>Kontaktdaten</b></p> <p>DGHO</p>  |
| <p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>... zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• B-Vorläuferzell ALL, die primär refraktär sind oder innerhalb von 12 Monaten nach der ersten Therapie rezidivieren</li><li>• refraktärer oder rezidivierter B-Vorläuferzell ALL nach zwei vorangegangenen systemischen Therapien oder allogener Stammzelltransplantation</li></ul>   |
| <p><u>Fragestellung</u></p> <p>Der therapeutische Standard hat sich seit unserer letzten Stellungnahme zu diesem Thema (Verfahren 2020-B-334 vom 8. Dezember 2020) nicht grundlegend geändert.</p> <p><u>Stand des Wissens</u></p> <p>Die Akute Lymphatische Leukämie (ALL) ist eine seltene maligne, hämatologische Erkrankung [1]. Die Gesamtinzidenz der ALL liegt bei 1,1/100.000 im Jahr. Der absolute Häufigkeitsgipfel liegt im Kindesalter unter 5 Jahren (5,3/100.000). Danach fällt die Inzidenz kontinuierlich ab. Bei über 50-jährigen Patienten steigt sie erneut langsam an und erreicht einen zweiten Häufigkeitsgipfel im Alter über 80 Jahren (2,3/100.000). Man findet eine leichte Prädominanz des männlichen Geschlechts (1,4:1.0). B-Vorläufer-ALL sind etwa 4mal häufiger als T-Vorläufer-ALL. Biologisch ist die ALL heterogen. Genetische und immunphänotypische Marker haben prognostische Bedeutung und sind inzwischen auch prädiktiv für eine Subgruppenspezifische Therapie.</p> <p>Der Therapieanspruch bei Erwachsenen mit ALL ist kurativ. Der Standard wird durch die Studien und Expertenempfehlungen der GMALL (German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia) etabliert [2]. Die Langzeitüberlebensraten bei Erwachsenen haben sich in den letzten Jahrzehnten verbessert und liegen mit dem aktuellen Konzept für Patienten bis zum Alter von 55 Jahren bei etwa 60-70% mit großer Variationsbreite je nach Alters- und Risikogruppe.</p> <p>Die Wahrscheinlichkeit des Rezidivs ist in den ersten beiden Jahren nach Erreichen der kompletten Remission (CR) am höchsten. Frühe Rezidive mit einer primären Remissionsdauer unter 18 Monaten sowie refraktäre Rezidive sind prognostisch ungünstig. Das Gesamtüberleben der ALL nach Rezidiv bei Chemotherapiebehandlung liegt in publizierten Studien bei unter 10% [3, 4]. Weiterhin spielt die Linie der Salvagetherapie eine Rolle, da mit jeder nachfolgenden Salvagetherapie die CR-Rate weiter abnimmt und auch die Überlebensraten abfallen [5]. Standard-Vergleichsarme zweier großer randomisierter Studien mit neuen Substanzen bei rezidivierter ALL bestätigen die Daten und zeigten bei rezidivierter/refraktärer (R/R) B-Vorläufer-ALL CR-Raten von 30-33% und mediane Überlebenszeiten von 4,0 – 6,7 Monaten [6, 7].</p> <p>Hauptziel beim Management von Rezidivpatienten ist das Erreichen einer kompletten Remission und die anschließende Stammzelltransplantation, sofern die Patienten individuell dafür geeignet sind. Das Erreichen einer CR ist Voraussetzung für die Stabilisierung des Patienten mit hämatologischer Remission und in der Regel auch für die nachfolgende Transplantation. Eine molekulare Remission sollte möglichst angestrebt</p> |

|  |
|--|
| <p><b>Kontaktdaten</b></p> <p>DGHO</p>   |
| <p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>... zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• B-Vorläuferzell ALL, die primär refraktär sind oder innerhalb von 12 Monaten nach der ersten Therapie rezidivieren</li><li>• refraktärer oder rezidivierter B-Vorläuferzell ALL nach zwei vorangegangenen systemischen Therapien oder allogener Stammzelltransplantation</li></ul>  |
| <p>werden, auch wenn die prognostische Bedeutung der MRD nach Rezidiv weniger klar als in der Erstlinientherapie ist.</p> <p>Das Gesamtüberleben nach Rezidiv hängt im Wesentlichen von der nachfolgenden Durchführung einer Stammzelltransplantation ab. Bei den meist intensiv vorbehandelten Patienten ist mit einer erheblichen Nicht-Rezidiv-Mortalität zu rechnen. Auch das Rezidivrisiko ist im Vergleich zu Patienten, die in Erstremission transplantiert werden, erhöht.</p> <p>Die Therapieentscheidung hängt von verschiedenen Faktoren ab, z.B. Subtyp der ALL, Dauer der ersten Remission, Alter, Spenderverfügbarkeit, verfügbare Zielstrukturen, Therapiephase oder Befallsmuster. Bei extramedullären Rezidiven sollte immer, auch wenn primär der Eindruck eines isolierten extramedullären Befalls besteht, sowohl eine Liquorkontrolle als auch eine MRD-Bestimmung im Knochenmark erfolgen.</p> <p>Bei den ALL-Subtypen sind vor allem diese biologisch definierten Entitäten aufgrund der Wirksamkeit und der Zulassungsbestimmungen von Arzneimitteln relevant:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- In der Behandlung von Frührezidiven und refraktären Knochenmark-Rezidiven der <b>B-Vorläufer-ALL</b> bringen Chemotherapien signifikant schlechtere Ergebnisse als die neuen Immuntherapien mit Blinatumomab oder Inotuzumab [6, 7], die den neuen Standard darstellen. Die klinische Entscheidung für eine der beiden Substanzen muss im Fall eines Rezidivs individuell getroffen werden. Hierbei können verschiedene Faktoren berücksichtigt werden, z.B. Vorerkrankungen, Tumorlast, Therapielinie, Befallsmuster. Aufgrund der unterschiedlichen Rezidiventitäten und Definitionen des Ansprechens sind die Zulassungsstudien für Blinatumomab und Inotuzumab im Hinblick auf die Ansprech- und Überlebensraten nicht vergleichbar. Mit beiden Substanzen wurden mediane Überlebensraten von 7,7 Monaten erreicht und dies lässt einen weiteren Verbesserungsbedarf erkennen. Grundsätzlich wurden mit den Antikörpertherapien bessere Ergebnisse als mit der Standardtherapie erzielt und ein früher Einsatz in der ersten Rezidivtherapie bringt ebenfalls Vorteile [8,9]. Inotuzumab und Blinatumomab sind mit besseren Langzeitergebnissen assoziiert, wenn die Substanzen bereits in der ersten Salvage eingesetzt werden. Die Ansprechraten und Langzeitergebnisse mit Blinatumomab sind noch deutlich besser, wenn die Substanz im molekularen Therapieversagen oder molekularem Rezidiv eingesetzt wird [10]. Blinatumomab ist für die Behandlung der minimalen Resterkrankung ab einem Erkrankungsniveau von <math>10^{-3}</math> zugelassen, wird aber bereits ab einem MRD-Niveau von <math>10^{-4}</math> empfohlen. Eine weitere, neue Option bei erwachsenen Patienten mit rezidivierter/refraktärer ALL sind Chimeric-Antigen-Receptor-T-Zellen</li></ul> |



|   |
|---|
| <p><b>Kontaktdaten</b></p> <p>DGHO</p>  |
| <p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>... zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• B-Vorläuferzell ALL, die primär refraktär sind oder innerhalb von 12 Monaten nach der ersten Therapie rezidivieren</li><li>• refraktärer oder rezidivierter B-Vorläuferzell ALL nach zwei vorangegangenen systemischen Therapien oder allogener Stammzelltransplantation</li></ul>   |
| <p>(CAR-T). Das Anti-CD19 Konstrukt Tisagenlecleucel wurde für die Behandlung der rezidivierten und refraktären ALL nach zwei Vorbehandlungen bei Patienten mit bis 25 Jahre zugelassen.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Bei <b>T-ALL</b> ist für die Rezidivtherapie das T-Zell-spezifische Purinanalogon Nelarabin zugelassen. Auch hier sollte der Einsatz bereits im molekularen Rezidiv oder Therapieversagen erwogen werden. Weiterhin werden verschiedene Substanzen aufgrund klinischer Studien oder in vitro-Daten im Off-Label Use erwogen z.B. CD38-Antikörper, Venetoclax in Kombination mit Chemotherapie.</li><li>- Ponatinib führt bei <b>Ph+ ALL-Patienten</b>, die nicht auf Dasatinib oder Imatinib ansprechen bzw. nicht tolerieren, oder bei denen eine Mutation T315I vorliegt, zu hämatologischen, zytogenetischen und molekularen Remissionen. Nach Versagen anderer TKI eröffnet Ponatinib bei Patienten mit Ph+ ALL die Möglichkeit einer molekularen Remission als Voraussetzung einer kurativen allogenen Stammzelltransplantation. Alternativ oder sukzessiv stehen auch die Immuntherapien mit Inotuzumab und Blinatumomab zur Verfügung, die bei Ph+ ALL vergleichbare Ergebnisse wie bei Ph-negativer ALL bringen.</li></ul> <p>Bei der ersten Salvage von Spätrezidiven liegen keine klaren Daten der Immuntherapien vorher. Hier bringt auch die Wiederholung der Standardinduktion häufig sehr gute Ergebnisse.</p> <p><b>Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „erwachsenen Patienten mit B-Vorläuferzell ALL, die primär refraktär sind oder innerhalb von 12 Monaten nach der ersten Therapie rezidivieren; bzw. bei erwachsenen Patienten mit refraktärer oder rezidivierter B-Vorläuferzell ALL nach zwei vorangegangenen systemischen Therapien oder allogener Stammzelltransplantation“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?</b></p> <p>Ja, diese sind in einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes enthalten.</p> <p>Basis ist die biologisch definierte und prädiktive Differenzierung in B-Vorläufer-ALL, T-ALL und Ph+ ALL. Weiterhin wird nach Früh- und Spätrezidiven differenziert. Der individuelle Zustand sowie das Alter der Patienten sowie die mögliche Durchführung einer nachfolgenden Stammzelltransplantation spielt eine Rolle. Bei der Entscheidung zwischen den Immuntherapien mit Blinatumomab und Inotuzumab werden die weiter oben genannten Faktoren berücksichtigt. Bei der Auswahl zwischen verschiedenen TKIs werden Begleiterkrankungen, Vorbehandlung sowie das Vorliegen von resistenzinduzierenden Mutationen berücksichtigt.</p> |



|   |
|---|
| <p><b>Kontaktdaten</b></p> <p>DGHO</p>  |
| <p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>... zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• B-Vorläuferzell ALL, die primär refraktär sind oder innerhalb von 12 Monaten nach der ersten Therapie rezidivieren</li><li>• refraktärer oder rezidivierter B-Vorläuferzell ALL nach zwei vorangegangenen systemischen Therapien oder allogener Stammzelltransplantation</li></ul>   |
| <p><u>Referenzen</u></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Robert Koch-Institut [Hrsg.] und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. [Hrsg.] Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe, Berlin 2015. <a href="http://www.gekid.de">www.gekid.de</a></li><li>2. Gökbüget N et al.: Akute Lymphatische Leukämie. <a href="https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@view/html/index.html">https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@view/html/index.html</a></li><li>3. Fielding AK, Richards SM, Chopra Ret al.: Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. Blood 109:944-950, 2007. <a href="https://doi.org/10.1182/blood-2006-05-018192">DOI:10.1182/blood-2006-05-018192</a></li><li>4. Gökbüget N, Stanze D, Beck J et al.: Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation. Blood 120:2032-2041, 2012. <a href="https://doi.org/10.1182/blood-2011-12-399287">DOI:10.1182/blood-2011-12-399287</a></li><li>5. Gökbüget N, Dombret H, Ribera JM et al.: International reference analysis of outcomes in adults with B-precursor Ph-negative relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. Haematologica 101:1524-1533, 2016. <a href="https://doi.org/10.3324/haematol.2016.144311">DOI:10.3324/haematol.2016.144311</a></li><li>6. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M et al.: Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med 375:740-753, 2016. <a href="https://doi.org/10.1056/NEJMoa1509277">DOI:10.1056/NEJMoa1509277</a></li><li>7. Kantarjian HM, Stein AS, Bargou RC et al.: Blinatumomab treatment of older adults with relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia: Results from 2 phase 2 studies. Cancer 122:2178-2185, 2016. <a href="https://doi.org/10.1002/cncr.30031">DOI:10.1002/cncr.30031</a></li><li>8. Dombret H, Topp MS, Schuh AC et al.: Blinatumomab versus chemotherapy in first salvage or in later salvage for B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Leuk Lymphoma 60:2214-2222, 2019. <a href="https://doi.org/10.1080/10428194.2019.1576872">DOI:10.1080/10428194.2019.1576872</a></li><li>9. Martinelli G, Boissel N, Chevallier P et al.: Complete Hematologic and Molecular Response in Adult Patients With Relapsed/Refractory Philadelphia Chromosome-Positive B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia Following Treatment With Blinatumomab: Results From a Phase II, Single-Arm, Multicenter Study. J Clin Oncol 35:1795-1802, 2017. <a href="https://doi.org/10.1200/JCO.2016.69.3531">DOI:10.1200/JCO.2016.69.3531</a></li></ol> |

|   |
|---|
| <p><b>Kontaktdaten</b></p> <p>DGHO</p>  |
| <p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>... zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• B-Vorläuferzell ALL, die primär refraktär sind oder innerhalb von 12 Monaten nach der ersten Therapie rezidivieren</li><li>• refraktärer oder rezidivierter B-Vorläuferzell ALL nach zwei vorangegangenen systemischen Therapien oder allogener Stammzelltransplantation</li></ul>   |
| <p>10. Gökbüget N, Dombret H, Bonifacio M et al.: Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-precursor acute lymphoblastic leukemia. Blood 131:1522-1531, 2018. <a href="https://doi.org/10.1182/blood-2017-08-798322">DOI:10.1182/blood-2017-08-798322</a></p> <p>11. Maude SL, Frey N, Shaw PA et al.: Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. N Engl J Med 371:1507–1517, 2014. DOI: <a href="https://doi.org/10.1056/NEJMoa1407222">10.1056/NEJMoa1407222</a></p> <p>12. Grupp SA, Hu ZH, Zhang Y et al.: Tisagenlecleucel Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy for Relapsed/Refractory Children and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): Real World Experience from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) and Cellular Therapy (CT) Registry. 61<sup>st</sup> ASH Annual Meeting, Abstract 2619, 2019. <a href="https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/2619/423298/Tisagenlecleucel-Chimeric-Antigen-Receptor-CAR-T">https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/2619/423298/Tisagenlecleucel-Chimeric-Antigen-Receptor-CAR-T</a></p> <p>13. Ravandi F: How I treat Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Blood 133:130-136, 2019. <a href="https://doi.org/10.1182/blood-2018-08-832105">DOI:10.1182/blood-2018-08-832105</a></p> <p>14. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J et al.: Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. Blood 132:393-404, 2018. DOI: <a href="https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-739086">10.1182/blood-2016-09-739086</a></p> |

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

### **Studienrecherche zum Auftrag: 2022-AbD-008 (Brexucabtagen Autoleucel)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 06. Juli 2022

## **Inhaltsverzeichnis**

|   |    |
|---|----|
| Tabellen- & Abbildungsverzeichnis ..... | 3  |
| Abkürzungsverzeichnis .....             | 4  |
| 1 Sachverhalt .....                     | 5  |
| 2 Informationsbeschaffung .....         | 5  |
| 3 Ergebnisse.....                       | 5  |
| 4 Zusammenfassung.....                  | 17 |
| Referenzen .....                        | 18 |
| Studienregisterrecherchen.....          | 19 |

## **Tabellen- & Abbildungsverzeichnis**

|            |   |    |
|------------|---|----|
| Tabelle 1: | Studien aus der Studienregistersuche.....                               | 6  |
| Tabelle 2: | Charakterisierung der Publikationen zu den identifizierten Studien..... | 13 |

## Abkürzungsverzeichnis

|         |  |
|---------|--|
| AE      | Adverse event  |
| AADC    | Aromatischem-L-Aminosäure-Decarboxylase                            |
| ALL     | Akute lymphoblastische Leukämie                                    |
| CSF     | cerebrospinal fluid  |
| DRKS    | Deutsches Register Klinischer Studien                              |
| EU-CTR  | EU Clinical Trials Register  |
| HRQoL   | Health related quality of Life                                     |
| ICTRP   | International Clinical Trials Registry Platform                    |
| ISRCTN  | International Standard Randomised Controlled Trial Number Registry |
| KTE-X19 | Brexucabtagene Autoleucel  |
| mITT    | modified Intention-to-treat-Population                             |
| OS      | Overall Survival   |
| PDMS    | Peabody Developmental Motor Scale                                  |
| PET     | Positronen-Emissions-Tomografie                                    |
| r/r     | rezidiert/refraktär  |
| SAE     | Serious adverse events   |
| WHO     | World Health Organization  |

## 1 Sachverhalt

Zur Beurteilung der Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (VerfO Kapitel 5, 4. Abschnitt), wurde eine Recherche nach klinischen Studien zum Wirkstoff Brexucabtagen Autoleucel (Synonyme: Autologous anti-CD19-transduced CD3+ cells; Brexucel; KTE-X19; Tecartus) durchgeführt.

Das relevante Anwendungsgebiet für die Recherche bezieht sich auf die Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie (B-ALL).

## 2 Informationsbeschaffung

Für die Informationsbeschaffung wurden Recherchen in Studienregistern zu oben genanntem Sachverhalt durchgeführt. Die Suche nach Primärstudien erfolgte in folgenden Studienregistern: The Cochrane Library (Cochrane Central Register of Controlled Trials), U.S. National Institutes of Health (Clinicaltrials.gov), WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), International Standard Randomised Controlled Trial Number Registry (ISRCTN registry), EU Clinical Trials Register (EU-CTR), Clinical trials in the European Union (CTIS) und Deutsches Register Klinischer Studien (DRKS). Der Suchzeitraum wurde nicht eingeschränkt, jedoch wurden nur Studieneinträge ab Phase 2 berücksichtigt. Die Recherche wurde am 07.06.2022 abgeschlossen. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die detaillierte Dokumentation ist unter Studienregisterrecherche aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Studienregisterrecherchen bewertet. Die Recherche ergab 19 Primärstudien und zugehörige Publikationen. Im ersten Screening wurde auf Basis von Titel und Abstract, sofern vorhanden, nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp geprüft, nicht relevante Publikationen wurden ausgeschlossen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte, sofern vorhanden, gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt zwei Studien und vier zugehörige Publikationen dargestellt. Eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Primärstudien ist unter Ergebnisse tabellarisch aufbereitet.

## 3 Ergebnisse

In den Tabellen 1 und 2 sind die Ergebnisse aus den Registerrecherchen dargestellt. Tabelle 1 beinhaltet Informationen zu den im Rahmen der Suche identifizierten Studien, während in Tabelle 2 Ergebnisse zu den entsprechenden Publikationen dieser Studien dargestellt sind.

Die Darstellung erfolgt in Anlehnung an das PICO(S)-Schema und umfasst die folgenden Aspekte:

- Design der Studie,
- Population,
- Intervention / ggf. Kontrolle(n), Dosierung,
- Endpunkte (primäre, weitere Endpunkte),
- Relevante Angaben zum Studienablauf (z.B. Status der Rekrutierung; Studienbeginn, geplanter Studienabschluss; geplante Zwischenanalyse)

Tabelle 1: Studien aus der Studienregistersuche

| Studie/Status   | Studiendesign/<br>Dauer/<br>Ort  | Population (N) (relevante Ein- und<br>Ausschlusskriterien  | Interventionen<br>(N)/<br>Dosierung  | Endpunkte<br>(primär; weitere<br>Endpunkte)   | geplante<br>Datenauswert<br>ung/<br>Studienbeginn<br>/ Abschluss<br>der Studie  | Publikation<br>(ja/nein)   |
|---|--|--|--|---|---|--|
| <p><b>ZUMA-3 [2,4].</b><br/>[NCT02614066;<br/>EudraCT Number:<br/>2015-005009-35]<br/>A Study<br/>Evaluating the<br/>Safety and<br/>Efficacy of<br/>Brexucabtagene<br/>Autoleucl (KTE-<br/>X19) in Adult<br/>Subjects With<br/>Relapsed/Refract<br/>ory B-precursor<br/>Acute<br/>Lymphoblastic<br/>Leukemia<br/>[Active, not<br/>recruiting; Last<br/>Update Posted:<br/>March 29, 2022]</p> | <p><u>Design:</u><br/>non-randomized,<br/>parallel<br/>assignment,<br/>open-label, Phase<br/>1 / 2 multicenter<br/>study<br/><u>Dauer:</u><br/><u>Phase 1:</u> First<br/>infusion date of<br/>brexucabtagene<br/>autoleucl up to<br/>28 days.<br/>Participants were<br/>evaluated in<br/>specified period<br/>but GR4 hemato-<br/>logic toxicity<br/>(specified in<br/>description)<br/>having onset in<br/>this period were</p> | <p>N=100<br/><u>Einschlusskriterien</u><br/>1. Relapsed or refractory B-precursor ALL<br/>defined as one of the following: Primary<br/>refractory disease; First relapse if first<br/>remission <math>\leq</math> 12 months; Relapsed or<br/>refractory disease after 2 or more lines of<br/>systemic therapy; Relapsed or refractory<br/>disease after allogeneic transplant<br/>provided individuals is at least 100 days<br/>from stem cell transplant at the time of<br/>enrolment<br/>2. Morphological disease in the bone<br/>marrow (<math>\geq</math> 5% blasts)<br/>3. Individuals with Philadelphia<br/>chromosome positive (Ph+) disease are<br/>eligible if they are intolerant to tyrosine<br/>kinase inhibitor (TKI) therapy, or if they<br/>have relapsed/refractory disease despite<br/>treatment with at least 2 different TKIs</p> | <p><u>Interventionen</u><br/>Experimental:<br/><u>Phase 1 (N=6):</u> 2 x<br/>10<sup>6</sup> Anti-CD19<br/>CAR T Cells/kg;<br/>Biological: Bre-<br/>xucabtagene<br/>autoleucl;<br/>Drug:<br/>Cyclophosphamide<br/>Drug: Fludarabine<br/><br/>Experimental:<br/><u>Phase 1 (N=23):</u> 1 x<br/>10<sup>6</sup> Anti-CD19<br/>CAR T Cells/kg;<br/>Biological: Bre-<br/>xucabtagene<br/>autoleucl;<br/>Drug:<br/>Cyclophosphamide</p> | <p><u>Primärer Endpunkt:</u><br/><u>Phase 1</u><br/>• Percentage of<br/>Participants<br/>Experiencing Dose<br/>Limiting Toxicities<br/><u>Phase 2</u><br/>• Overall Complete<br/>Remission (OCR)<br/>Rate<br/><br/><u>Weitere Endpunkte:</u><br/><u>Phase 2</u><br/>• Minimum<br/>Residual Disease<br/>(MRD) Negative<br/>Remission Rate<br/>• Complete<br/>Remission (CR)<br/>Rate</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• First<br/>Submitted<br/>Date:<br/>November 23,<br/>2015</li> <li>• Actual<br/>Primary<br/>Completion<br/>Date:<br/>September 9,<br/>2020 (Final<br/>data<br/>collection<br/>date for<br/>primary<br/>outcome<br/>measure)</li> <li>• Estimated<br/>Study<br/>Completion<br/>Date:</li> </ul> | <p>Ja:<br/>• <i>Shah BD et al., 2021 [5]</i><br/>• <i>Shah BD et al., 2021 [6]</i></p> |



| Studie/Status | Studiendesign/<br>Dauer/<br>Ort   | Population (N) (relevante Ein- und<br>Ausschlusskriterien  | Interventionen<br>(N)/<br>Dosierung  | Endpunkte<br>(primär; weitere<br>Endpunkte)  | geplante<br>Datenauswert<br>ung/<br>Studienbeginn<br>/ Abschluss<br>der Studie | Publikation<br>(ja/nein) |
|---------------|---|--|--|--|--|--------------------------|
|               | <p>further observed for 30 days for confirmation</p> <p><u>Phase 2:</u> First infusion date of brexucabtagene autoleucl (Phase 2) to data cutoff date of 09 September 2020 (Maximum duration: 23 Months)</p> <p><u>Ort:</u><br/>Canada, France, Germany, Netherlands, United States</p> | <p>4. Eastern cooperative oncology group (ECOG) performance status of 0 or 1 [...]</p> <p>6. In individuals previously treated with blinatumomab, cluster of differentiation 19 (CD19) tumor expression in bone marrow or peripheral blood.</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <p>1. Diagnosis of Burkitt's leukemia/lymphoma according to WHO classification or chronic myelogenous leukemia lymphoid blast crisis</p> <p>2. History of malignancy other than non-melanoma skin cancer or carcinoma in situ</p> <p>3. Isolated extramedullary disease [...]</p> <p>11. Prior medication:</p> <p>Salvage chemotherapy including TKIs for Ph+ ALL within 1 week prior to enrolment; Prior CD19 directed therapy other than blinatumomab; Treatment with alemtuzumab within 6 months prior to leukapheresis, or treatment with clofarabine or cladribine within 3 months</p> | <p>Drug: Fludarabine</p> <p>Experimental:<br/><u>Phase 1 (N=16):</u><br/>0.5 x 10<sup>6</sup> Anti-CD19 CAR T Cells/kg; Biological: Brexucabtagene autoleucl;</p> <p>Drug:<br/>Cyclophosphamid</p> <p>Drug: Fludarabine</p> <p>Experimental:<br/><u>Phase 2 (N=55):</u> 1 x 10<sup>6</sup> Anti-CD19 CAR T Cells/kg; Biological: Brexucabtagene autoleucl;</p> <p>Drug:<br/>Cyclophosphamide</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Duration of Remission (DOR)</li> <li>• Allogeneic Stem Cell Transplant (Allo-SCT)</li> <li>• Overall Survival (OS)</li> <li>• Relapse-free Survival (RFS)</li> <li>• Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs)</li> <li>• EQ-5D: Visual Analogue Scale (VAS)</li> </ul> | <p>November 2034</p>   |                          |

| Studie/Status  | Studiendesign/<br>Dauer/<br>Ort  | Population (N) (relevante Ein- und<br>Ausschlusskriterien)  | Interventionen<br>(N)/<br>Dosierung   | Endpunkte<br>(primär; weitere<br>Endpunkte)  | geplante<br>Datenauswert<br>ung/<br>Studienbeginn<br>/ Abschluss<br>der Studie  | Publikation<br>(ja/nein) |
|--|--|---|---|--|---|--------------------------|
|  |  | <p>prior to leukapheresis; Donor lymphocyte infusion (DLI) within 28 days prior to enrolment; Any drug used for graft-versus-host disease (GVHD) within 4 weeks prior to enrolment; At least 3 half-lives must have elapsed from any prior systemic inhibitory/stimulatory immune checkpoint molecule therapy prior to enrolment; Corticosteroid therapy for 7 days prior to enrolment [...]</p> <p>13. Acute GVHD grade II-IV by Glucksberg criteria or severity B-D by IBMTR index; acute or chronic GVHD requiring systemic treatment within 4 weeks prior to enrollment</p> | Drug: Fludarabine   |  |   |                          |
| <p><b>ZUMA-4 [1,3].</b><br/>[NCT02625480;<br/>EudraCT-Nummer:<br/>2015-005010-30]<br/>Study Evaluating<br/>Brexucabtagene<br/>Autoleucel (KTE-<br/>X19) in Pediatric</p> | <p><u>Design</u><br/>non-randomized,<br/>single group<br/>assignment,<br/>open-label, Phase<br/>1 / 2 multicenter<br/>study<br/><u>Dauer</u></p> | <p>N=116<br/><u>ALL Cohort</u><br/><u>Einschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Relapsed or refractory B-precursor ALL defined as one of the following: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Primary refractory disease</li> </ul> </li> </ul>   | <p><u>Intervention:</u><br/>2 x 10<sup>6</sup> anti-CD19<br/>CAR+ T cells/kg or<br/>1 x 10<sup>6</sup> anti-CD19<br/>CAR+ T cells/kg;<br/><u>Biological:</u><br/>Brexucabtagene</p> | <p><u>Primärer Endpunkt:</u><br/><u>Phase 1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Safety (Incidence of adverse events defined as dose-limiting toxicities (DLT))</li> </ul> <p><u>Phase 2</u></p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• First Submitted Date: December 5, 2015</li> <li>• Primary Completion Date: August</li> </ul> | nein                     |

| Studie/Status   | Studiendesign/<br>Dauer/<br>Ort   | Population (N) (relevante Ein- und<br>Ausschlusskriterien)   | Interventionen<br>(N)/<br>Dosierung  | Endpunkte<br>(primär; weitere<br>Endpunkte)  | geplante<br>Datenauswert<br>ung/<br>Studienbeginn<br>/ Abschluss<br>der Studie  | Publikation<br>(ja/nein) |
|---|---|--|--|--|---|--------------------------|
| <p>and Adolescent<br/>Participants With<br/>Relapsed/Refract<br/>ory B-precursor<br/>Acute<br/>Lymphoblastic<br/>Leukemia or<br/>Relapsed/Refract<br/>ory B-Cell Non-<br/>Hodgkin<br/>Lymphoma<br/><i>[Recruiting; Last<br/>Update Posted:<br/>June 30, 2022]</i></p> | <p><u>Phase 1:</u> up to 28<br/>Days<br/><u>Phase 2:</u> up to 24<br/>Month<br/><br/><u>Ort</u><br/>Belgium, Canada,<br/>Czechia, France,<br/>Germany, Italy,<br/>Netherlands,<br/>Poland, Spain,<br/>Sweden, United<br/>States</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Any relapse within 18 months after first diagnosis</li> <li>○ Relapsed or refractory disease after 2 or more lines of systemic therapy</li> <li>○ Relapsed or refractory disease after allogeneic transplant provided individual is at least 100 days from stem cell transplant at the time of enrolment</li> <li>● Disease burden defined as at least 1 of the following: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Morphological disease in the bone marrow (&gt; 5% blasts)</li> <li>○ Minimal/Measurable Residual Disease (MRD) positive (threshold <math>10^{-4}</math> by flow or Polymerase chain reaction (PCR))</li> </ul> </li> <li>● Individuals with Ph+ disease are eligible if they are intolerant to tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy, or if they have relapsed/refractory disease despite treatment with at least 2 different TKIs</li> </ul> | <p>Autoleucel (KTE-X19)<br/>Drug: Fludarabine<br/>Drug: Cyclophosphamide</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Overall Complete Remission (CR) Rate in the ALL Cohort</li> <li>● Objective Response Rate (ORR) in the NHL Cohorts</li> </ul> <p><u>Weitere Endpunkte:</u><br/><u>Phase 2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Minimum Residual Disease (MRD) Negative Remission Rate in the ALL Cohort [Up to 3 month]</li> <li>● Allogeneic Stem Cell Transplant Rate (Allo-SCT) in the ALL Cohort [Up to 24 months]</li> <li>● Changes Over Time in Patient</li> </ul> | <p>2023 (Final data collection date for primary outcome measure)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Estimated Study Completion Date: August 2038</li> </ul> |                          |

| Studie/Status | Studiendesign/<br>Dauer/<br>Ort | Population (N) (relevante Ein- und<br>Ausschlusskriterien)  | Interventionen<br>(N)/<br>Dosierung | Endpunkte<br>(primär; weitere<br>Endpunkte)  | geplante<br>Datenauswert<br>ung/<br>Studienbeginn<br>/ Abschluss<br>der Studie | Publikation<br>(ja/nein) |
|---------------|---------------------------------|---|-------------------------------------|--|--|--------------------------|
|               |                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Age <math>\leq</math> 21 years and weight <math>\geq</math> 6 kg at the time of assent or consent per Institutional Review Board (IRB) guidelines</li> <li>• Note: Individuals with a weight of <math>\geq</math> 6 kg to <math>&lt;</math> 10kg will only be included once a pediatric formulation becomes available.</li> <li>• Lansky (age <math>&lt;</math> 16 years at the time of assent/consent) or Karnofsky (age <math>\geq</math> 16 years at the time of assent/consent) performance status <math>\geq</math> 80 at screening</li> </ul> <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnosis of Burkitt's leukemia/lymphoma according to the World Health Organization (WHO) classification or chronic myelogenous leukemia lymphoid blast crisis</li> <li>• History of malignancy other than non-melanoma skin cancer or carcinoma in situ (e.g. cervix, bladder, breast) unless disease free for at least 3 years</li> </ul> |                                     | <p>Reported Outcomes (PRO) Scores in the ALL and NHL Cohorts [Up to 15 years]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Overall Complete Remission Rate in the ALL Cohort [Up to 15 years]</li> <li>• Relapse-Free Survival (RFS) for the ALL Cohort [Up to 24 months]</li> <li>• Progression Free Survival (PFS) in the NHL Cohort [Up to 15 years]</li> <li>• Overall Survival (OS) in the ALL and NHL Cohorts [Up to 15 years]</li> <li>• Duration of Remission (DoR)</li> </ul> |  |                          |

| Studie/Status | Studiendesign/<br>Dauer/<br>Ort | Population (N) (relevante Ein- und<br>Ausschlusskriterien)  | Interventionen<br>(N)/<br>Dosierung | Endpunkte<br>(primär; weitere<br>Endpunkte)   | geplante<br>Datenauswert<br>ung/<br>Studienbeginn<br>/ Abschluss<br>der Studie | Publikation<br>(ja/nein) |
|---------------|---------------------------------|---|-------------------------------------|---|--|--------------------------|
|               |                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• History of severe hypersensitivity reaction to aminoglycosides or any of the agents used in this study</li> <li>• Central nervous system (CNS) involvement and abnormalities:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Any CNS tumor mass by imaging and/or parameningeal mass (cranial and/or spinal)</li> <li>○ Presence of central nervous system (CNS)-3 disease, defined as white blood cell (WBC) <math>\geq 5/\mu\text{L}</math> in Cerebrospinal Fluid (CSF) with presence of lymphoblasts with or without neurologic symptoms</li> <li>○ CNS-2 disease, defined as WBC <math>&lt; 5/\mu\text{L}</math> in CSF with presence of lymphoblasts and with neurologic symptoms (see note below for further clarification).</li> <li>○ Note: Neurologic symptoms may include but are not limited to cranial nerve palsy (if not explained by extracranial tumor) and clinical cord compression.</li> </ul> </li> </ul> |                                     | <p>in the ALL and NHL Cohorts [Up to 24 months]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Percentage of Participants with Anti-Brexucabtagene Autoleucel (KTE-X19) Antibodies in Blood in the ALL and NHL Cohorts [Up to 15 years]</li> <li>• Adverse Events and Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grade Changes in Safety Laboratory Values in ALL and NHL Cohorts [Up to 15 years]</li> </ul> |  |                          |

| Studie/Status | Studiendesign/<br>Dauer/<br>Ort | Population (N) (relevante Ein- und<br>Ausschlusskriterien)  | Interventionen<br>(N)/<br>Dosierung | Endpunkte<br>(primär; weitere<br>Endpunkte) | geplante<br>Datenauswert<br>ung/<br>Studienbeginn<br>/ Abschluss<br>der Studie | Publikation<br>(ja/nein) |
|---------------|---------------------------------|---|-------------------------------------|---|--|--------------------------|
|               |                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ (Individuals with CNS-1 (no detectable lymphoblasts in the CSF) and those with CNS-2 without clinically evident neurological changes are eligible to participate in the study)</li> <li>○ History or presence of CNS disorder, such as cerebrovascular ischemia/hemorrhage, dementia, cerebellar disease, or any autoimmune disease with CNS involvement, posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES), or cerebral edema with confirmed structural defects by appropriate imaging. History of stroke or transient ischemic attack within 12 months before enrollment. Individuals with seizure disorders requiring active anticonvulsive medication.</li> <li>● History of concomitant genetic syndrome such as Fanconi anemia, Kostmann syndrome, Shwachman-Diamond syndrome or any other known bone marrow failure syndrome</li> </ul> |                                     |   |  |                          |

Tabelle 2: Charakterisierung der Publikationen zu den identifizierten Studien

| Publikation  | Design /Dauer /Ort | Population (N) (relevante Ein- und Ausschlusskriterien)   | Interventionen (N)/Dosierung | Endpunkte (primär; weitere Endpunkte) | Ergebnis <sup>1</sup>  |
|--|--------------------|---|------------------------------|---------------------------------------|--|
| <p><b>Shah BD et al., 2021 [5].</b><br/>KTE-X19 anti-CD19 CAR T-cell therapy in adult relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: ZUMA-3 phase 1 results [NCT02614066]</p> | s.o. ZUMA-3        | <p>s.o. ZUMA-3</p> <p><u>Phase 1</u> (N=6):<br/>2 x 10<sup>6</sup> Anti-CD19 CAR T Cells/kg;<br/>Biological: Brexucabtagene autoleucel;<br/>Cyclophosphamide;<br/>Fludarabine</p> <p><u>Phase 1</u> (N=23): 1 x 10<sup>6</sup> Anti-CD19 CAR T Cells/kg; Biological: Brexucabtagene autoleucel;<br/>Cyclophosphamide;<br/>Fludarabine</p> <p><u>Phase 1</u> (N=16): 0.5 x 10<sup>6</sup> Anti-CD19 CAR T Cells/kg; Biological: Brexucabtagene</p> | s.o. ZUMA-3                  | s.o. ZUMA-3                           | <p><b>Safety</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>No Dose-limiting toxicities (<u>DLTs</u>) occurred in the DLT-evaluable cohort.</li> <li>Ninety-eight percent of patients experienced <u>grade ≥ 3 AEs</u></li> <li><u>Serious AEs</u> of any grade occurred in 84% of patients.</li> <li><u>Grade ≥ 3 cytokine release syndrome (CRS)</u> and <u>neurologic events (NEs)</u> occurred in 31% and 38% of patients, respectively</li> <li>Twenty-six treated patients (58%) died as a result of causes that included disease progression in 19 (42%) and AEs in 7 patients (16%).</li> </ul> <p><b>Morbidity</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>At a median follow-up of 22.1 months (range, 7.1-36.1 months), the <u>ORR</u> was 69%, with 53% of patients achieving <u>CR</u> and 16% achieving <u>CRi</u> (N=45 treated patients).</li> <li>In all enrolled patients (intent-to-treat, N 5 54), the <u>ORR</u> was 57%.</li> <li>Minimal residual disease (<u>MRD</u>) was undetectable in all responding patients.</li> <li>At a median follow-up of 22.1 months (range, 7.1-36.1 months), the median duration of remission (<u>DoR</u>) was 17.6 months (95% confidence interval [CI], 5.8-17.6 months) in patients treated with 1 x 10<sup>6</sup> cells per kg and 14.5 months (95% CI, 5.8-18.1 months) in all patients.</li> </ul> |

| Publikation  | Design /Dauer /Ort | Population (N) (relevante Ein- und Ausschlusskriterien)   | Interventionen (N)/Dosierung | Endpunkte (primär; weitere Endpunkte) | Ergebnis <sup>1</sup>   |
|--|--------------------|---|------------------------------|---------------------------------------|---|
|  |                    | autoleucel;<br>Cyclophosphamid;<br>Fludarabine  |                              |                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Across all dose levels, the median duration of relapse-free survival (<u>RFS</u>) was 7.3 months (95% CI, 2.7-18.7 months) vs 7.7 months (95% CI, 3.2-18.7 months) in patients receiving 1 x 10<sup>6</sup> CAR T cells per kg</li> </ul> <p><b>Mortality</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>The median <u>OS</u> was 12.1 months (95% CI, 6.1-19.1 months) across all dose levels and 16.1 months (95% CI, 10.2 to not estimable) with 1 x 10<sup>6</sup> CAR T cells per kg</li> </ul>   |
| <p><b>Shah BD et al., 2021 [6].</b><br/>KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study [NCT02614066]</p> | s.o. ZUMA-3        | s.o. ZUMA-3<br><u>Phase 2</u> (N=55): 1 x 10 <sup>6</sup> Anti-CD19 CAR T Cells/kg; Biological: Bre-xucabtagene autoleucel; Cyclophosphamide; Fludarabine | s.o. ZUMA-3                  | s.o. ZUMA-3                           | <p><b>Morbidity</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Rate of overall complete remission (CR) or complete remission with incomplete haematological recovery by central assessment: 39 patients (71%;95% CI 57–82, p&lt;0.0001) reaching complete remission or complete remission with incomplete haematological recovery by central assessment, of whom 31 (56%) had complete remission; Complete remission or complete remission with incomplete haematological recovery rates were largely consistent among most subgroups, including patients aged 65 years or older (eight [100%] of eight patients), those with one previous line of therapy (nine [90%] of ten patients), or those who previously received blinatumomab (15 [60%] of 25 patients), inotuzumab ozogamicin (eight [67%] of 12 patients), or allo-SCT (16 [70%] of 23 patients). Median time to first complete remission or complete remission with incomplete haematological recovery was 1.1 months (IQR 1.0–1.9).</li> <li>Centralised minimal residual disease (<u>MRD</u>) negativity rate, (MRD negativity defined as MRD &lt;10<sup>-4</sup> [ie, sensitivity of 0.01%]): MRD</li> </ul> |



| Publikation | Design<br>/Dauer<br>/Ort | Population (N)<br>(relevante Ein- und<br>Ausschlusskriterien) | Interventionen<br>(N)/Dosierung | Endpunkte<br>(primär;<br>weitere<br>Endpunkte) | Ergebnis <sup>1</sup>   |
|-------------|--------------------------|---|---------------------------------|--|---|
|             |                          |   |                                 |  | <p>negativity rate was met with 42 (76%) of all treated patients having MRD negativity (<math>p &lt; 0.0001</math>).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Duration of remission (<u>DoR</u>): median duration of remission both with and without censoring patients at subsequent allo-SCT was 12.8 months (95% CI 8.7–not estimable with censoring, 9.4–not estimable without censoring).</li> <li>• Relapse-free survival (<u>RFS</u>) with patients undergoing new anticancer therapies (including allo-SCT) censored: Median relapse-free survival both with and without censoring patients at subsequent allo-SCT was 11.6 months (2.7–15.5) in all treated patients. The relapse-free survival rate at 6 months was 58% (95% CI 43–70)...</li> <li>• <u>allo-SCT rate</u>: Ten (18%) patients received allo-SCT after KTE-X19 infusion, at the discretion of the treating physician. Median time to allo-SCT was 98 days (IQR 72–134) after KTE-X19 infusion.</li> <li>• EQ-5D-5L and visual analogue scale (VAS) scores: VAS scores were stable or improved after KTE-X19 infusion for the majority of evaluable patients across timepoints (31 [79%] of 39 at day 28, 24 [92%] of 26 at month 3, 20 [80%] of 25 at month 6, seven [70%] of ten at month 9, and 13 [93%] of 14 at month 12.</li> </ul> <p><b><u>Mortality</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• overall survival (<u>OS</u>): the overall survival rate at 12 months was 71% (57–82). Rates of relapse-free survival at 6 months and of overall survival at 12 months were largely consistent among subgroups. Median overall survival was 18.2 months (15.9–not estimable) in all treated patients.</li> </ul> |

| Publikation | Design<br>/Dauer<br>/Ort | Population (N)<br>(relevante Ein- und<br>Ausschlusskriterien) | Interventionen<br>(N)/Dosierung | Endpunkte<br>(primär;<br>weitere<br>Endpunkte) | Ergebnis <sup>1</sup>   |
|-------------|--------------------------|---|---------------------------------|--|---|
|             |                          |   |                                 |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 20 (36%) treated patients had died as of the data cutoff date.</li> </ul> <p><b>Safety</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• All treated patients had at least one <u>adverse event</u>.</li> <li>• The most common <u>adverse events of grade 3 or higher</u> were anaemia (27 [49%] of 55 patients) and pyrexia (20 [36%] patients); Grade 3 or higher cytopenia occurred in 42 (76%) patients and were present on or after day 30 post KTE-X19 infusion in 20 (36%) patients.</li> <li>• <u>Serious adverse events</u> occurred in 41 (75%) patients.</li> <li>• <u>Cytokine release syndrome</u> occurred in 49 (89%) patients, with grade 3 or 4 cytokine release syndrome occurring in 13 (24%); no grade 5 cytokine release syndrome events occurred. Median time to onset of cytokine release syndrome was 5 days (IQR 3–7) and median duration was 7.5 days (5–18).</li> <li>• <u>Neurological events</u> occurred in 33 (60%) patients, with events of grade 3 or higher occurring in 14 patients (25%), including one grade 5 event (brain herniation; table 3). Median time to onset of neurological events was 9 days (7–11) and median duration was 7 days (4–19). Most cytokine release syndrome and neurological events resolved</li> </ul> |

<sup>1</sup> Finaler Datenschnitt entsprechend Studienregistereintrag 9. September 2020.

## 4 Zusammenfassung

Es wurden insgesamt zwei relevante Studien im Anwendungsgebiet identifiziert (ZUMA-3 [2,4] und ZUMA-4 [1,3]). Eine nicht randomisierte, offene, multizentrische Phase-1/2-Studie (ZUMA-3), mit verschiedenen Dosierungen Brexucabtagen Autoleucel (2 x, 1x und 0,5 x 10<sup>6</sup> Anti-CD19 CAR T Cells/kg) im Phase-1-Teil der Studie, sowie einer Dosierung Brexucabtagen Autoleucel (1 x 10<sup>6</sup> Anti-CD19 CAR T Cells/kg; Biological: Brexucabtagene autoleucel) im Phase-2-Teil der Studie bei erwachsenen Personen mit rezidivierender oder refraktärer B-ALL. Sowie eine offene, einarmige, multizentrische Phase-1/2-Studie (ZUMA-4) zur Untersuchung von Brexucabtagene Autoleucel (2 x oder 1x 10<sup>6</sup> Anti-CD19 CAR T Cells/kg) bei Kindern und Jugendlichen mit rezidivierender oder refraktärer B-ALL oder rezidivierendem oder refraktärem B-Zell-NHL.

Der finale Datenschnitt der Studie ZUMA-3 erfolgte bereits am 9. September 2020. Die Nachverfolgung der Patientinnen/Patienten der Studie ist entsprechend des Registereintrages bis November 2034 geplant. Die Studie ZUMA-4 ist laufend, der finale Datenschnitt für August 2023 vorgesehen. In beide Studien waren Patientinnen/Patienten mit rezidivierender oder refraktärer B-ALL mit mindestens 2 oder mehr vorangegangenen systemischen Therapien oder nach allogener Transplantation (sofern die Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie mindestens 100 Tage zurücklag) eingeschlossen. Patientinnen und Patienten waren in der Studien ZUMA-3 18 Jahre und älter, in der Studie ZUMA-4 lag das Alter < 21 Jahre.

Zur Phase 1 und Phase 2 der Studie ZUMA-3 wurde jeweils eine Publikation identifiziert [5,6]. Insgesamt wurden 173 Personen gescreent und 125 Personen in die Studie eingeschlossen. Die Sicherheitspopulation bzw. die mITT waren identisch und umfassten 45 Personen in der Phase 1 der Studie und 55 Personen in der Phase 2 der Studie. 25 Personen wurden in die Studie eingeschlossen erhielten jedoch keine Studienmedikation. Die Ergebnisse zur Studie finden sich getrennt nach Studienphasen in Tabelle 2 und beziehen sich auf die Sicherheitspopulation (N=45 Phase 1) bzw. auf die mITT und Sicherheitspopulation (N=55 Phase 2).

## Referenzen

1. **Kite.** Study evaluating Brexucabtagene Autoleucl (KTE-X19) in pediatric and adolescent participants with relapsed/refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia or relapsed/refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma [online]. [NCT02625480](https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625480). In: Clinical Trial.gov. [Zugriff: 07.06.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625480>.
2. **Kite.** A study evaluating the safety and efficacy of brexucabtagene autoleucl (KTE-X19) in adult subjects with relapsed/refractory b-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ZUMA-3) [online]. [NCT02614066](https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02614066). In: Clinical Trials.gov. [Zugriff: 07.06.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02614066>.
3. **Kite Pharma.** A phase 1/2 multi-center study evaluating the safety and efficacy of KTE-C19 in pediatric and adolescent subjects with relapsed/refractory B precursor acute lymphoblastic leukemia (r/r ALL) (ZUMA-4) [online]. EU-2015-005010-005030. In: EUCTR. 2017. [Zugriff: 07.06.2022]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-005010-30](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005010-30).
4. **Kite Pharma.** A phase 1/2 multi-center study evaluating the safety and efficacy of KTE-X19 in adult subjects with relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia (r/r ALL) (ZUMA-3) [online]. EU-2015-005009-005035. In: EUCTR. 2018. [Zugriff: 07.06.2022]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-005009-35](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005009-35).
5. **Shah BD, Bishop MR, Oluwole OO, Logan AC, Baer MR, Donnellan WB, et al.** KTE-X19 anti-CD19 CAR T-cell therapy in adult relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: ZUMA-3 phase 1 results. *Blood* 2021;138(1):11-22.
6. **Shah BD, Ghobadi A, Oluwole OO, Logan AC, Boissel N, Cassaday RD, et al.** KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study. *Lancet* 2021;398(10299):491-502.

## Studienregisterrecherchen

**Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) der Cochrane Collaboration (Issue 6 of 12, June 2022) am 07.06.2022**

URL: <https://www.cochranelibrary.com>

Suchoberfläche: Advanced Search

| # | Suchfrage   | Treffer |
|---|---|---------|
| 1 | "B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia":ti,ab,kw | 35      |
| 2 | ("Brexucabtagene Autoleucel" OR Brexu-cel):ti,ab,kw | 0       |
| 3 | KTE-X19:ti,ab,kw                                    | 2       |
| 4 | #1 AND (#2 OR #3)                                   | 1       |

**ClinicalTrials.gov von U.S. National Institutes of Health am 07.06.2022 (N=2)**

URL: <https://clinicaltrials.gov>;

Suchoberfläche: Advanced Search

Suchstrategie: 2 Studies found for: "B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia" | "Brexucabtagene Autoleucel" OR Brexu-cel OR KTE-X19 | Phase 2, 3, 4

**International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) der World Health Organization (WHO) am 07.06.2022 (N=2)**

URL: <https://trialsearch.who.int/AdvSearch.aspx>

Suchoberfläche: Advanced Search

Suchstrategie:

Con: "B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia" AND

Int: "Brexucabtagene Autoleucel" OR Brexu-cel OR KTE-X19 | Phase 2, 3, 4

**International Standard Randomised Controlled Trial Number Registry (ISRCTN registry) von BioMedical Center (BMC) am 07.06.2022 (N=0)**

Suchoberfläche: Search

Suchstrategie: „Brexucabtagene Autoleucel" OR Brexu-cel OR KTE-X19

**EU Clinical Trials Register (EU-CTR) der Europäischen Union 07.06.2022 (N=2)**

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

Suchoberfläche: Search

Suchstrategie: B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia AND (Brexu-cel OR KTE-X19)

**Clinical trials in the European Union (CTIS) 07.06.2022 (N=0)**

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

Suchoberfläche: Basic Criteria

Suchstrategie:

Contain all of these terms:

Contain any of these terms: Brexucabtagene Autoleucel; Brexu-cel; KTE-X19

Does not contain any of these terms:

**Deutsches Register Klinischer Studien (DRKS) vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) DATUM (N=0)**

**URL:** <https://www.drks.de>

**Suchoberfläche:** Einfache Studiensuche

**Suchstrategie:** Brexucabtagene Autoleucel; Brexu-cel; KTE-X19



**Systematische Recherche nach  
Registern im Indikationsgebiet  
akute lymphoblastische  
Leukämie**

**Rapid Report**

Auftrag: I22-05  
Version: 1.0  
Stand: 29.06.2022

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Systematische Recherche nach Registern im Indikationsgebiet akute lymphoblastische Leukämie

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

24.05.2022

## **Interne Auftragsnummer**

I22-05

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Im Mediapark 8

50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)



**Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Tatjana Hermanns
- Elke Hausner
- Siw Waffenschmidt

**Schlagwörter**

Vorläufer-lymphoblastisches Lymphom, Register, Produktüberwachung nach Markteinführung, Informationsspeicherung und -Retrieval

**Keywords**

Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma, Registries, Product Surveillance – Postmarketing, Information Storage and Retrieval

# Inhaltsverzeichnis

|   | Seite     |
|---|-----------|
| <b>Tabellenverzeichnis</b> .....  | <b>iv</b> |
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....  | <b>v</b>  |
| <b>1 Hintergrund</b> .....  | <b>1</b>  |
| <b>2 Fragestellung</b> .....  | <b>2</b>  |
| <b>3 Projektverlauf</b> .....   | <b>3</b>  |
| <b>4 Methoden</b> .....   | <b>4</b>  |
| <b>4.1 Kriterien für den Einschluss von Indikationsregistern</b> .....    | <b>4</b>  |
| <b>4.2 Informationsbeschaffung</b> .....                                  | <b>4</b>  |
| 4.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung .....                           | 4         |
| 4.2.2 Selektion relevanter Dokumente aus der Informationsbeschaffung..... | 5         |
| <b>4.3 Informationsbewertung</b> .....                                    | <b>5</b>  |
| <b>5 Ergebnisse der Informationsbeschaffung</b> .....                     | <b>6</b>  |
| <b>6 Literatur</b> .....  | <b>7</b>  |
| <b>Anhang A Dokumentation der Informationsbeschaffung</b> .....           | <b>9</b>  |
| <b>Anhang B Suchstrategien</b> .....                                      | <b>10</b> |

**Tabellenverzeichnis**

|   | <b>Seite</b> |
|---|--------------|
| Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Indikationsregistern ..... | 4            |
| Tabelle 2: Ergebnisse der Recherche nach Indikationsregistern.....                        | 6            |
| Tabelle 3: Charakterisierung der Indikationsregister .....                                | 6            |
| Tabelle 4: Dokumentation der Informationsbeschaffung.....                                 | 9            |

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>   |
|------------------|--|
| AbD              | anwendungsbegleitende Datenerhebung                                  |
| ALL              | akute lymphoblastische Leukämie                                      |
| EBMT             | European Society for Blood and Marrow Transplantation                |
| EnCEPP           | Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance               |
| G-BA             | Gemeinsamer Bundesausschuss  |
| GMALL            | German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia |
| GSAV             | Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung             |
| IACR             | International Association of Cancer Registry                         |
| IQWiG            | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen     |
| IRDIRC           | International Rare Diseases Research Consortium                      |

## 1 Hintergrund

Mit dem Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) wurde 2019 die anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) im Kontext der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln (§ 35a SGB V) ergänzt [1]. AbDs können demnach vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) für Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drugs) sowie für Arzneimittel mit bedingter Zulassung oder Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen beauftragt werden. Ziel einer AbD ist es, eine valide Quantifizierung des Zusatznutzens zu erreichen [2].

Bei der Beurteilung, ob eine AbD bei neuen Arzneimitteln erforderlich ist, wird vom G-BA auch die Realisierbarkeit und Angemessenheit einer Datenerhebung geprüft (5. Kapitel § 54 Absatz 2 Nummer 3 VerfO [3]). Eine systematische Recherche zu Registern im jeweiligen zu prüfenden Indikationsgebiet ergänzt die Informationsbeschaffung, sodass eine möglichst umfassende Grundlage für die Entscheidungsfindung des G-BA hinsichtlich der Realisierbarkeit und Angemessenheit einer Datenerhebung ermöglicht wird.

1-mal pro Monat wählt der G-BA ein Indikationsgebiet für die systematische Recherche zu Registern aus und beauftragt das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Die Verantwortung für das Rechercheergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

### Begriffsdefinition

Ein Register im medizinisch-wissenschaftlichen Bereich ist ein organisiertes System, in welchem prospektiv standardisiert Beobachtungsdaten zu einer festgelegten Population definiert über eine bestimmte Fragestellung erhoben werden [4-7]. Es können krankheitsbezogene Register oder prozedur- oder produktspezifische Register unterschieden werden [7]. Oftmals wird insbesondere im englischsprachigen Bereich der Begriff „register“ bzw. „registry“ benutzt. Dieser Begriff ist allerdings oftmals irreführend, da beispielsweise auch Studienregister wie ClinicalTrials.gov als „registry“ bzw. „study registry“ bezeichnet werden. Im Folgenden wird zur Klarstellung der Begriff „Indikationsregister“ benutzt. Darunter werden aber beispielsweise auch prozedur- oder produktspezifische Register (z. B. das EBMT Patient Registry) verstanden, die als Quasi-Indikationsregister (durch Öffnung für alle Prozeduren) unter den Indikationsregistern zu subsumieren sind. Falls aber beispielsweise keine geeigneten Register in einer bestimmten Indikation gefunden werden, können in Ausnahmefällen aber auch reine prozedur- oder produktspezifische Register aufgeführt werden.

## **2 Fragestellung**

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Durchführung und Aufarbeitung einer systematischen Recherche nach Indikationsregistern im Indikationsgebiet akute lymphoblastische Leukämie bei Erwachsenen.

### **3 Projektverlauf**

Im Rahmen der Vorbereitung der Beratung zur Beurteilung der Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Kandidatenauswahl) hat der G-BA am 24.05.2022 das IQWiG mit einer systematischen Recherche zu Registern im Indikationsgebiet akute lymphoblastische Leukämie bei Erwachsenen beauftragt.

Auf Basis einer internen Projektskizze wurde ein Rapid Report erstellt. Dieser Bericht wurde an den G-BA übermittelt und mit dem Beschluss des G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

## 4 Methoden

### 4.1 Kriterien für den Einschluss von Indikationsregistern

In der folgenden Tabelle 1 sind die Kriterien aufgelistet, die Indikationsregister erfüllen mussten, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Indikationsregistern

| Einschlusskriterien |   |
|---------------------|---|
| E1                  | Indikationsregister dokumentiert Daten von Patientinnen und Patienten mit der relevanten Indikation                 |
| E2                  | Indikationsregister enthält mindestens 1 Zentrum in Deutschland   |
| E3                  | Es sind bereits Patientinnen und Patienten in das Indikationsregister eingeschlossen und es ist noch nicht beendet. |

Register, die international angelegt sind, aber noch kein Zentrum in Deutschland eingeschlossen haben sowie geplante Patientenregister, werden im Rapid Report genannt und ggf. knapp skizziert.

In erster Linie werden Methodendokumente dargestellt, die inhaltlich das Indikationsregister beschreiben. Übersichtsartikel wurden hinsichtlich Patientenregister gesichtet, aber nicht aufgeführt.

### 4.2 Informationsbeschaffung

Zur Identifizierung geeigneter Indikationsregister sowie Informationen zu Indikationsregistern wurde eine systematische Recherche in folgenden Informationsquellen durchgeführt:

#### 4.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung

- bibliografische Datenbank
  - MEDLINE
- Studienregister
  - ClinicalTrials.gov

Darüber hinaus wurden weitere Informationsquellen herangezogen:

- Portale mit Angaben zu Indikationsregistern
  - Orphanet
  - European Network of Centres for pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (EnCEPP)
  - International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC)
- optionale Befragung von Expertinnen und Experten zu Registern um Informationen zu vervollständigen oder offene Fragen zu klären
- gezielte Websuche



#### **4.2.2 Selektion relevanter Dokumente aus der Informationsbeschaffung**

Die Rechercheergebnisse aus den folgenden Informationsquellen wurden von 2 Personen unabhängig voneinander in Bezug auf ihre Relevanz bewertet:

- MEDLINE
- Studienregister

Die Rechercheergebnisse aus den darüber hinaus berücksichtigten Informationsquellen wurden von 1 Person gesichtet. Die identifizierten Dokumente wurden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wurde anschließend von einer 2. Person überprüft. Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftraten, wurden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

#### **4.3 Informationsbewertung**

##### **Datenextraktion**

Alle für die Darstellung der Indikationsregister notwendigen Informationen wurden aus den eingeschlossenen Dokumenten in standardisierte Tabellen extrahiert.

In diesen Tabellen wurden sowohl die identifizierten Indikationsregister mit den zugehörigen Dokumenten als auch deren Charakterisierung dargestellt.

## 5 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Durch die Suche wurde 1 Indikationsregister identifiziert (Tabelle 2). Die Charakterisierung des identifizierten Indikationsregisters findet sich in Tabelle 3.

Darüber hinaus bestehen in Deutschland die klinischen Krebsregister [8-12]. Die Register werden nicht gesondert dargestellt, da sie bereits aus systematischen Recherchen nach Indikationsregistern im Rahmen von AbDs zu anderen onkologischen Indikationen bekannt sind. Des Weiteren erfüllen auch das Indikationsregister der European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) [13] sowie das Deutsche Register für Stammzelltransplantation [14] grundsätzlich die Einschlusskriterien. Da es sich hier um Prozedurenregister handelt und diese die Therapieoptionen nicht vollständig abdecken, wurden sie nicht weiter dargestellt.

Tabelle 2: Ergebnisse der Recherche nach Indikationsregistern

|   | Verfügbare Dokumente                   |                            |                    |
|---|--|----------------------------|--------------------|
|   | Vollpublikation (in Fachzeitschriften) | Eintrag in Studienregister | Sonstige Dokumente |
| <b>Identifizierte Indikationsregister</b> |  |                            |                    |
| GMALL-Register                            | ja [15]                                | ja [16]                    | ja [17,18]         |

Tabelle 3: Charakterisierung der Indikationsregister<sup>a</sup>

| Name   | GMALL-Register  |
|--|---|
| URL  | <a href="https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/studien/studiengruppen/gmall/projekte/gmall_register/">https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/studien/studiengruppen/gmall/projekte/gmall_register/</a> |
| Art des Registers  | prospektiv, multizentrisch  |
| initiiert bzw. betrieben von   | German Multicenter Study Group on adult acute lymphoblastic leukemia (GMALL) Universitätsklinikum Frankfurt (Main)  |
| Sponsor  | mehrere Firmen der pharmazeutischen Industrie (schriftlich fixiertes Sponsoring-Konzept)<br>2022: Amgen, Incyte, Servier und Gilead   |
| Population   | Erwachsene (mindestens 18 Jahre) mit akuter lymphatischer Leukämie und verwandten Erkrankungen (andere Leukämien, Non-Hodgkin-Lymphome)   |
| Registerprotokoll  | Kurzprotokoll [18]  |
| Fragestellungen  | Datenerfassung zu Diagnostik, Behandlung und Krankheitsverlauf  |
| Patientenzahlen  | 4825 Patienten (seit 2009)<br>insgesamt über 10 000 verfügbare Datensätze seit 1980   |
| Umfang   | etwa 150 bis 170 Kliniken in Deutschland  |
| Start (bzw. Start der Rekrutierung)  | 15.09.2009 (Start Rekrutierung)<br>(beinhaltet seit 1980 erhobene Daten der GMALL-Studien)  |
| Laufzeit / Studienende   | offen   |
| a. Angaben stammen aus den identifizierten Quellen + Angaben aus Expertenbefragung |   |

## 6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung. Bundesgesetzblatt Teil I 2019; (30): 1202-1220.
2. SGB V Handbuch; Sozialgesetzbuch V; Krankenversicherung. Altötting: KKF; 2020.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
4. Agency for Healthcare Research and Quality. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide [online]. 2020 [Zugriff: 21.12.2021]. URL: <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/sites/default/files/pdf/registries-evaluating-patient-outcomes-4th-edition.pdf>.
5. European Medicines Agency. Patient registries [online]. [Zugriff: 21.12.2021]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/patient-registries>.
6. Niemeyer A, Semler S, Veit C et al. Gutachten zur Weiterentwicklung medizinischer Register zur Verbesserung der Dateneinspeisung und -anschlussfähigkeit [online]. 2021 [Zugriff: 21.12.2021]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5\\_Publikationen/Gesundheit/Berichte/REG-GUT-2021\\_Registergutachten\\_BQS-TMF-Gutachtenteam\\_2021-10-29.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Gesundheit/Berichte/REG-GUT-2021_Registergutachten_BQS-TMF-Gutachtenteam_2021-10-29.pdf).
7. Windeler J, Lauterberg J, Wieseler B et al. Patientenregister für die Nutzenbewertung; kein Ersatz für randomisierte Studien. Dtsch Arztebl 2017; 114(16): A783–A786.
8. Bundesministerium für Gesundheit. Bekanntmachung; aktualisierter einheitlicher onkologischer Basisdatensatz der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) [online]. 2021 [Zugriff: 26.08.2021]. URL: <https://www.basisdatensatz.de/download/Basisdatensatz12.7.pdf>.
9. GKV Spitzenverband. Klinische Krebsregister; Förderung durch die gesetzlichen Krankenkassen [online]. [Zugriff: 25.08.2021]. URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/qualitaetssicherung\\_2/klinisches\\_krebsregister.jsp](https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/qualitaetssicherung_2/klinisches_krebsregister.jsp).
10. Resnischek C, Löffler L, Stader F. Stand der klinischen Krebsregistrierung zum 31.12.2019; Ergebnisse der Überprüfung der Förderkriterien [online]. 2020 [Zugriff: 25.08.2021]. URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/qualitaetssicherung\\_2/klinische\\_krebsregister/08-2020\\_Prognos-Gutachten\\_klinische\\_Krebsregister.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/qualitaetssicherung_2/klinische_krebsregister/08-2020_Prognos-Gutachten_klinische_Krebsregister.pdf).
11. Deutscher Bundestag. Verbände begrüßen geplante Zusammenführung von Krebsregisterdaten [online]. 2021 [Zugriff: 27.08.2021]. URL: <https://www.bundestag.de/dokumente/textarchiv/2021/kw18-pa-gesundheit-krebsregister-836080>.

12. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren. 8. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2020 - Krebsregister zeigen Versorgung [online]. 2020 [Zugriff: 27.08.2021]. URL: [https://www.adt-netzwerk.de/Forschung\\_mit\\_Krebsregisterdaten/Qualitaetskonferenzen/Allgemein/bisherige\\_Auswertungen/8\\_BOOK\\_2020/](https://www.adt-netzwerk.de/Forschung_mit_Krebsregisterdaten/Qualitaetskonferenzen/Allgemein/bisherige_Auswertungen/8_BOOK_2020/).
13. European Society for Blood and Marrow Transplantation. The EBMT Patient Registry [online]. [Zugriff: 14.02.2022]. URL: <https://www.ebmt.org/ebmt-patient-registry>.
14. Zentrales Knochenmarkspenderregister Deutschland. DRST Deutsches Register für Stammzelltransplantation [online]. [Zugriff: 08.03.2022]. URL: <https://www.zkrd.de/glossarliste/drst-deutsches-register-fuer-stammzelltransplantation-german-registry-for-stem-cell-transplantation/>.
15. Stratmann JA, von Rose AB, Koschade S et al. Clinical and genetic characterization of de novo double-hit B cell precursor leukemia/lymphoma. Ann Hematol 2019; 98(3): 647-656. <https://dx.doi.org/10.1007/s00277-018-03590-x>.
16. Goethe University. GMALL Registry and Collection of Biomaterial: Prospective Data Collection Regarding Diagnosis, Treatment and Outcome of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Patients and Related Diseases Associated With a Prospective Collection of Biomaterial [online]. 2019 [Zugriff: 30.05.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02872987>.
17. German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. GMALL-Register und Biomaterialbank Prospektive Datenerfassung zu Diagnostik, Behandlung und Krankheitsverlauf der ALL des Erwachsenen und verwandter Erkrankungen in Verbindung mit einer prospektiven Biomaterialsammlung [online]. 2016 [Zugriff: 15.06.2022]. URL: [https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/trial/detail\\_trial.html?id=315](https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/trial/detail_trial.html?id=315).
18. Kompetenznetz "Akute und chronische Leukämien". GMALL-Register und Biomaterialbank Prospektive Datenerfassung zu Diagnostik, Behandlung und Krankheitsverlauf der ALL des Erwachsenen und verwandter Erkrankungen in Verbindung mit einer prospektiven Biomaterialsammlung; Kurzprotokoll [online]. 2022 [Zugriff: 15.06.2022]. URL: [https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/trial/pdf/knl\\_de/kurzprotokoll\\_LN\\_GMALL\\_2009\\_315.pdf?id=315](https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/trial/pdf/knl_de/kurzprotokoll_LN_GMALL_2009_315.pdf?id=315).

**Anhang A Dokumentation der Informationsbeschaffung**

Tabelle 4: Dokumentation der Informationsbeschaffung

| Quelle  | Suchdatum  | Relevante Treffer | Vorgehen   |
|---|------------|-------------------|--|
| <b>Übersichten von Registern</b>  |            |                   |  |
| Orphanet<br><a href="https://www.orpha.net/">https://www.orpha.net/</a> | 25.05.2022 | 1                 | Suche unter Forschungsergebnisse und Register / Biobank: Suchbegriff Akute lymphoblastische Leukämie/Lymphom   |
| EnCEPP<br><a href="http://www.encepp.eu">http://www.encepp.eu</a>       | 25.05.2022 | 0                 | Type of resource: data source<br>Suchbegriff: leukemia   |
| IRDiRC<br><a href="https://irdirc.org/">https://irdirc.org/</a>         | 25.05.2022 | 0                 | IRDiRC Recognized Resources:<br>Browsen der Website  |
| <b>Ausgewählte Websites</b>   |            |                   |  |
| Google<br><a href="https://www.google.de/">https://www.google.de/</a>   | 30.05.2022 | 1                 | Suchbegriffe: Akute lymphatische Leukämie Register, Acute lymphoblastic leukemia registry, acute leukemia registry   |
| Kompetenznetz „Akute und chronische Leukämien“                          | 13.06.2022 | 0                 | Browsen der Website  |
| <b>Bibliografische Datenbanken</b>                                      |            |                   |  |
| MEDLINE   | 30.05.2022 | 1                 | Suchstrategie siehe Anhang B   |
| <b>Studienregister</b>  |            |                   |  |
| ClinicalTrials.gov  | 30.05.2022 | 1                 | Suchstrategie siehe Anhang B   |
| <b>Expertenbefragung</b>  |            |                   |  |
| European Working Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia           | 30.05.2022 | 0                 | Die Kontaktaufnahme hatte zum Ziel, Informationen zu geeigneten Indikationsregister zu erhalten Jedoch standen bis zur Finalisierung des vorliegenden Berichtes noch eine Antwort aus. |
| Studienleitung des GMALL-Registers                                      | 15.06.2022 | 0                 | Die Kontaktaufnahme hatte zum Ziel, offene Fragen zur Charakterisierung des Registers zu klären.   |

**Anhang B Suchstrategien****Bibliografische Datenbanken*****MEDLINE****Suchoberfläche: Ovid*

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to May 27, 2022

| #  | Searches  |
|----|---|
| 1  | exp Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/   |
| 2  | (lymph\$ adj3 lymphoblast\$).ti,ab.   |
| 3  | (leuk?em\$ or leuc?m\$).ti,ab.  |
| 4  | (lymphoblast\$ or lymphoid\$ or lymphocyt\$ or lymphat\$ or linfoc?tic\$ or linf?id\$ or linfoblastic\$).ti,ab.   |
| 5  | (acut\$ or akut\$ or aguda\$ or aigu\$).ti,ab.  |
| 6  | and/3-5   |
| 7  | or/1-2,6  |
| 8  | exp Registries/   |
| 9  | (register or registry or registries).ti,ab.   |
| 10 | or/8-9  |
| 11 | and/7,10  |
| 12 | remove duplicates from 11   |
| 13 | 12 and 20000101:3000.(dt).  |
| 14 | (animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/ |
| 15 | hi.fs. or case report.mp.   |
| 16 | or/14-15  |
| 17 | ((Surveillance, Epidemiology and End Results) or SEER).ti,ab.   |
| 18 | 13 not (16 or 17)   |
| 19 | Cochrane database of systematic reviews.jn.   |
| 20 | (search or MEDLINE or systematic review).tw.  |
| 21 | meta analysis.pt.   |
| 22 | or/19-21  |
| 23 | 13 and 22   |
| 24 | 18 or 23  |
| 25 | (germany or german).mp.   |
| 26 | (europe* or international* or multinational*).mp.   |
| 27 | or/25-26  |
| 28 | and/24,27   |

**Studienregister*****ClinicalTrials.gov***

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

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

**Suchstrategie**

AREA[PatientRegistry] EXPAND[Term] COVER[FullMatch] "Yes" AND AREA[StudyType]  
EXPAND[Term] COVER[FullMatch] "Observational" AND AREA[ConditionSearch] Acute Lymphoblastic  
Leukemia