

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 Autoleucel beauftragt.

Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

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.

Methoden

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

- Recherche nach laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen zu Brexucabtagen Autoleucl
- 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 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 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 Verlaufsp Parameter 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 ≤ 12 Monate, eine refraktäre oder rezidivierende Erkrankung nach ≥ 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 Autoleucel gehört ein detaillierter statistischer Analyseplan (SAP), in dem insbesondere die statistischen Methoden und Modelle, der Umgang mit fehlenden Daten und die Durchführung von Sensitivitätsanalysen beschrieben werden.

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

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 ^{a, b, c} .
O(utcome)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▫ Gesamtüberleben ▪ Morbidität <ul style="list-style-type: none"> ▫ Symptomatik ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▫ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ schwere unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ spezifische unerwünschte Ereignisse (mit Angabe des jeweiligen Schweregrads)
<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