

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 blue, the 16th is dark blue, the 17th is medium blue, and the 18th is dark blue. The text 'ABD-KONZEPT' is centered in white on the dark blue 16th 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 Autoleucl (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

Internet: 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 Autoleucel, Vorläufer-lymphoblastisches Lymphom, Register, Nutzenbewertung, Konzept

Keywords

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
Kurzfassung	viii
1 Hintergrund.....	1
2 Fragestellung des Berichts	2
3 Projektverlauf.....	5
4 Methoden	6
5 Ergebnisse	8
5.1 Informationsbedarf für die Nutzenbewertung von Brexucabtagen Autoleucel.....	8
5.2 Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung	8
5.3 Verfügbare Datenquellen	10
5.3.1 Informationsbeschaffung	11
5.3.1.1 Laufende, geplante und abgeschlossene Datenerhebungen zu 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
5.4 Register als potenzielle Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung	15
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 anwendungsbegleitende Datenerhebung zum Zwecke der Nutzenbewertung 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 verwendeter Qualitätskriterien für Register	17
5.5 Anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Abs. 3b SGB V.....	22
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
6	Fazit	33
7	Literatur	35
Anhang A	Suchstrategien	41
Anhang B	Rückmeldung zum GMALL-Register.....	42
Anhang C	Rückmeldung zu den Klinischen Krebsregistern.....	63
Anhang D	Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch die identifizierten Register.....	82
D.1	GMALL-Register.....	82
D.2	Klinische Krebsregister	84
Anhang E	Benötigte Stichprobengröße für verschiedene Ereignisraten unter Intervention für einen Beobachtungszeitraum von 24 Monaten	86
Anhang F	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)	87

Tabellenverzeichnis

	Seite
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 GMALL-Register	82
Tabelle 7: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch die Klinischen Krebsregister	84
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.	86

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Stichprobengröße bei einer 1:1-Rekrutierung.....	28

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
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 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 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 ≤ 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 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 ^{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

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 ^{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, 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 Autoleucel

Studie	Verfügbare Dokumente		
	Zulassungs- unterlagen der EMA/FDA (ja / nein [Zitat])	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern (ja / nein [Zitat])	G-BA-Unterlagen (ja / nein [Zitat])
Laufende und geplante Datenerhebungen			
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 Autoleucel 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 Autoleucel 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 Autoleucel 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 Autoleucel 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 autoleucel 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) (ja / nein [Zitat])	Eintrag in Studienregister (ja / nein [Zitat])	Sonstige Dokumente (ja / nein [Zitat])
Identifizierte Indikationsregister			
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 Verlaufsparemeter 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 rezidivierter 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 ≤ 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 [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.

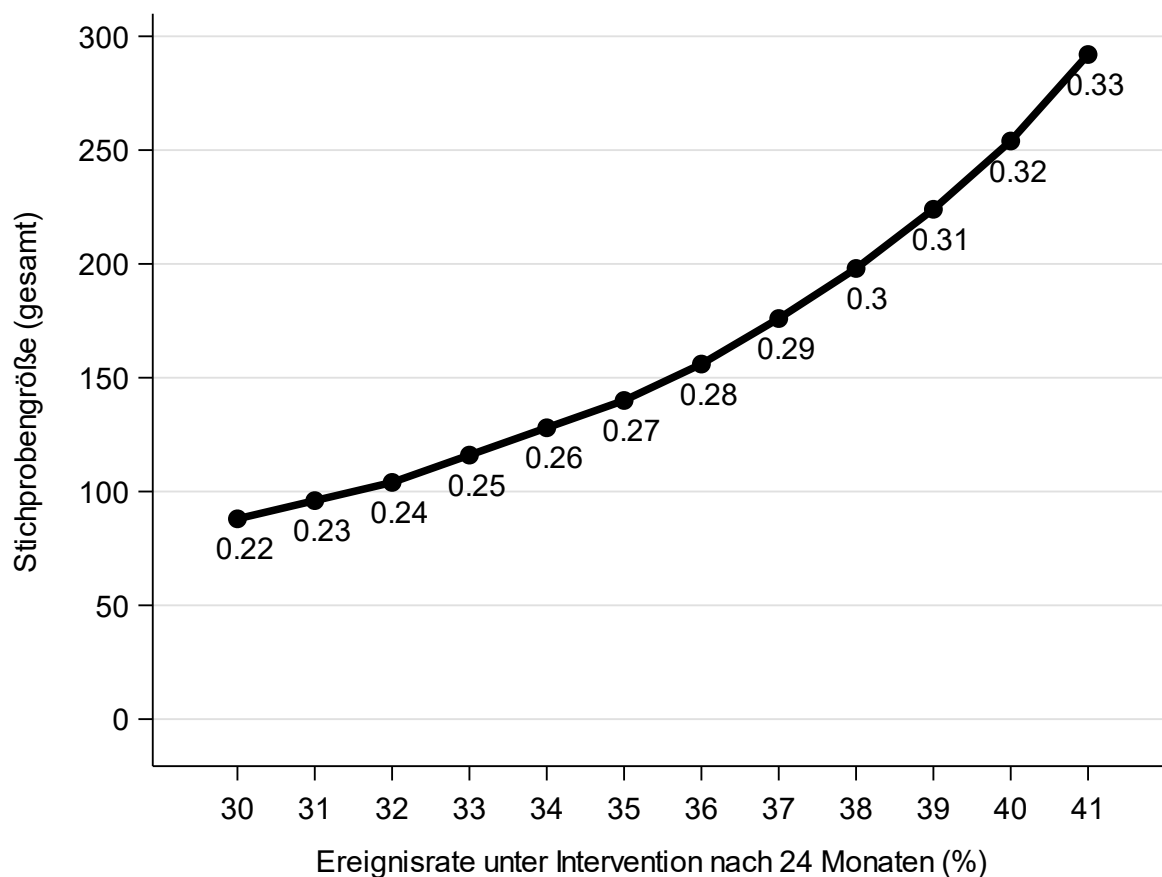


Abbildung 1: Stichprobengröße bei einer 1:1-Rekrutierung. Ereignisrate unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie von 80 %. Signifikanzniveau $\alpha = 2,5 \%$, Power mindestens 80 %, verschobene Nullhypothese $HR = 0,5$, 24-monatige Beobachtungszeit. Zahlen an den Datenpunkten entsprechen dem sich jeweils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

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.
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.
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.
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.
22. Kompetenznetz Leukämien. GMALL-Register [online]. [Zugriff: 06.03.2023]. URL: 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/.
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.
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.

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.
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.
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.
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.

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.
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.
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.

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

Suchstrategie
(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

Suchstrategie
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)

Suchstrategie
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

Suchstrategie
(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 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

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. ¹)?

nein ja

Beschreiben Sie kurz das Vorgehen zur Confounderidentifikation:

¹ Pufulete M, Mahadevan K, Johnson T et al. Confounders and co-interventions identified in non-randomized studies of interventions. J Clin Epidemiol 2022; 148: 115-123. <https://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
aktueller Daten
Dritte bereitzustellen
- in Form von Auswertungen
- 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 Emulation²?

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.

² Hernan MA, Robins JM. Using big data to emulate a target trial when a randomized trial is not available. Am J Epidemiol 2016; 183(8): 758-764.

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 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

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. ¹)?

nein

ja

Beschreiben Sie kurz das Vorgehen zur Confounderidentifikation:

¹ Pufulete M, Mahadevan K, Johnson T et al. Confounders and co-interventions identified in non-randomized studies of interventions. J Clin Epidemiol 2022; 148: 115-123. <https://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
- 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 Emulation²?

nein ja

² Hernan MA, Robins JM. Using big data to emulate a target trial when a randomized trial is not available. Am J Epidemiol 2016; 183(8): 758-764.

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 Vollständigkeit 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 Vollständigkeit der Therapie-Meldungen, ausschließlich tumorbezogene Therapien werden erfasst (Best-Supportive-Care beispielsweise wird nicht valide registriert).

Andere Länder gehen von einer sehr guten Vollständigkeit 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
	Systematik	
1	Detaillierte Registerbeschreibung (Protokoll)	ja, liegt jedoch nicht vor
	Standardisierung	
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
	Erreichung des Rekrutierungsziels / Stichprobengewinnung	
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
	Validität der Datenerhebung	
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
	Übergeordnete Qualitätskriterien	
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
	Weitere mögliche Kriterien aus regulatorischer Sicht	
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 (mehrsseitige Tabelle)

Nr.	Qualitätskriterium	Klinische Krebsregister
	Systematik	
1	Detaillierte Registerbeschreibung (Protokoll)	Manual, öffentlich verfügbarer Basisdatensatz
	Standardisierung	
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
	Erreichung des Rekrutierungsziels / Stichprobengewinnung	
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
	Validität der Datenerhebung	
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
	Übergeordnete Qualitätskriterien	
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
	Weitere mögliche Kriterien aus regulatorischer Sicht	
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 Intervention (%)	Hazard Ratio ^a	Benötigte Fallzahl gesamt ^b	Anzahl Ereignisse gesamt ^b
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 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?