

# Exagamglogen Autotemcel (Beta-Thalassämie)

Bewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 colored segments. The first 15 segments are light blue, the next 2 are dark blue, and the last 1 is medium blue. The text 'ABD-KONZEPT' is centered in white on the first 15 segments.

**ABD-KONZEPT**

Projekt: A23-67

Version: 1.0

Stand: 06.10.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1652

DOI: 10.60584/A23-67

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

Exagamglogen Autotemcel (Beta-Thalassämie) – Bewertung gemäß § 35a SGB V

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

06.07.2023

## Interne Projektnummer

A23-67

## DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A23-67>

## Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

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

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

**ISSN: 1864-2500**

### **Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Exagamglogen Autotemcel (Beta-Thalassämie); Bewertung gemäß § 35a SGB V; AbD-Konzept [online]. 2023 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A23-67>.

### **Schlagwörter**

Exagamglogen Autotemcel, Beta- Thalassämie, Adolescent, Erwachsener, Register, Nutzenbewertung, Konzept

### **Keywords**

Exagamglogene Autotemcel, Beta-Thalassemia, Adolescent, Adult, Registries, Benefit Assessment, Concept

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Helmut Ostermann

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

### **Beteiligung von Betroffenen**

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

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

- Christina Keksel
- Reza Fathollah-Nejad
- Tatjana Hermanns
- Katharina Hirsch
- Ulrike Seay
- Volker Vervölgyi

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>vi</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>vii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>viii</b>
<b>Kurzfassung .....</b>	<b>ix</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Fragestellung des Berichts .....</b>	<b>2</b>
<b>3 Projektverlauf.....</b>	<b>4</b>
<b>4 Methoden .....</b>	<b>5</b>
<b>5 Ergebnisse .....</b>	<b>7</b>
<b>5.1 Informationsbedarf für die Nutzenbewertung von Exagamglogen Autotemcel .....</b>	<b>7</b>
<b>5.2 Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung .....</b>	<b>7</b>
<b>5.3 Verfügbare Datenquellen .....</b>	<b>9</b>
5.3.1 Informationsbeschaffung .....	10
5.3.1.1 Laufende, geplante und abgeschlossene Datenerhebungen zu Exagamglogen Autotemcel .....	10
5.3.1.2 Zusammenfassung der Datenerhebungen .....	10
5.3.2 Charakterisierung der Datenerhebungen .....	11
5.3.3 Konsequenzen aus den vorliegenden Datenerhebungen .....	12
<b>5.4 Register als potenzielle Datenquelle für die anwendungsbegleitende     Datenerhebung .....</b>	<b>13</b>
5.4.1 Ergebnis der Recherche nach Indikationsregistern.....	13
5.4.2 Charakterisierung der Register.....	14
5.4.3 Beurteilung der Eignung der identifizierten Register als Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.....	15
5.4.3.1 Informationsquellen zur Beurteilung der Eignung der Register.....	15
5.4.3.2 Eignungsprüfung unter Berücksichtigung national und international verwendeter Qualitätskriterien für Register .....	16
<b>5.5 Anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Abs. 3b SGB V.....</b>	<b>21</b>
5.5.1 Art der anwendungsbegleitenden Datenerhebung .....	21
5.5.1.1 Studiendesign der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....	21
5.5.1.2 Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung.....	22
5.5.2 Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung .....	24

5.5.3	Auswertung der Daten .....	29
<b>6</b>	<b>Fazit .....</b>	<b>33</b>
<b>7</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>36</b>
<b>Anhang A</b>	<b>Suchstrategien .....</b>	<b>42</b>
<b>Anhang B</b>	<b>Rückmeldung zum Register für seltene Anämien.....</b>	<b>43</b>
<b>Anhang C</b>	<b>Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das identifizierte Register .....</b>	<b>60</b>
<b>Anhang D</b>	<b>Benötigte Stichprobengröße für verschiedene Anteile an Transfusionsfreiheit unter Intervention bei 5 % Transfusionsfreiheit unter Vergleichstherapie sowie verschiedenen Verhältnisse der Stichprobengröße von Intervention zur Vergleichstherapie .....</b>	<b>62</b>
<b>Anhang E</b>	<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) .....</b>	<b>63</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung .....	xvii
Tabelle 2: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung .....	9
Tabelle 3: Identifizierte Datenerhebungen für Exagamglogen Autotemcel .....	10
Tabelle 4: Ergebnisse der Recherche nach Indikationsregistern .....	14
Tabelle 5: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung .....	33
Tabelle 6: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das Register für seltene Anämien .....	60
Tabelle 7: Benötigte Stichprobengröße für verschiedene Anteile an Transfusionsfreiheit unter Intervention bei 5 % Transfusionsfreiheit unter Vergleichstherapie sowie verschiedenen Verhältnisse der Stichprobengröße von Intervention zur Vergleichstherapie. Signifikanzniveau $\alpha = 5\%$ ; 2-seitiger Test; Power mindestens 80 %; verschobene Nullhypothese $RR = 2,0$ .....	62

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Stichprobengrößen bei einer 3:1-Rekrutierung (schwarz) und 1:1-Rekrutierung (grau). .....	27



**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AbD	anwendungsbegleitende Datenerhebung
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
EMA	European Medicines Agency
EnCEPP	European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance
EPAR	European public Assessment Report (europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht)
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Hb	Hämoglobin
HbA	adultes Hämoglobin
HbF	fetales Hämoglobin
HLA	humanes Leukozytenantigen
ICTRP	International Trials Registry Platform Search Portal
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRDiRC	International Rare Diseases Research Consortium
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PICO	Population, Intervention, Comparator, Outcome
RADeep	Rare Anaemia Disorders European Epidemiological Platform
RMP	Risk Management Plan
RR	relatives Risiko
SAP	Statistical Analysis Plan (statistischer Analyseplan)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

## **Kurzfassung**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 06.07.2023 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 Exagamglogen Autotemcel beauftragt.

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

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertung für den Wirkstoff Exagamglogen Autotemcel in der Behandlung von Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie, für die kein HLA-identischer, verwandter hämatopoetischer Stammzellspender zur Verfügung steht.

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 Exagamglogen Autotemcel gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die vom G-BA konkretisierte Patientenpopulation erlauben.

Der G-BA hat hierfür folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

- Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:
  - einer bedarfsgerechten Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie, vorzugsweise als Monotherapie,
  - einer Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation

- unter Berücksichtigung:
  - der Verfügbarkeit eines hinreichend HLA-kompatiblen Spenders für eine allogene Stammzelltransplantation,
  - der Eignung für eine langfristige Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten,
  - des Alters,
  - des Ausmaßes einer sekundären Eisenüberladung.

Der G-BA macht dabei folgende Hinweise:

- Es wird davon ausgegangen, dass Erythrozytentransfusionen und Chelattherapie, sofern indiziert, in beiden Armen der Studie durchgeführt werden. Die Kriterien sind zu dokumentieren.
- 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.

### **Ergänzender Hinweis zur relevanten Patientenpopulation**

Da zum Zeitpunkt der Konzepterstellung in der EU noch keine Zulassung für Exagamglogen Autotemcel vorliegt, wird im vorliegenden Konzept die im Auftrag des G-BA genannte Patientenpopulation zugrunde gelegt. Es besteht somit die Möglichkeit, dass diese von der tatsächlich zugelassenen Patientenpopulation abweicht.

### **Methoden**

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

- Recherche nach laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen zu Exagamglogen Autotemcel
- 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*

Exagamglogen Autotemcel ist zum Zeitpunkt der Konzepterstellung weder in der EU, noch in den USA zugelassen, weshalb keine Informationen auf den Webseiten der EMA und der FDA vorlagen. Über die weiteren Recherchen wurden die laufenden Studien CTX001-111, VX21-CTX001-161 und VX18-CTX001-131 identifiziert.

Die pivotale Studie CTX001-111 ist eine 1-armige Phase 1-/2-/3-Studie, in die zunächst Patientinnen und Patienten zwischen 18 und 35 Jahren, mit der Protokollversion 5.0 auch zwischen 12 und 35 Jahren mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie eingeschlossen wurden.

Ausgeschlossen waren unter anderem Patientinnen und Patienten, für die ein 10/10-HLA-kompatibler, verwandter Stammzellspender zur Verfügung stand, oder die bereits eine Stammzelltransplantation erhalten hatten.

Primärer Endpunkt war eine anhaltende Transfusionsreduktion für mindestens 6 Monate, ein wichtiger sekundärer Endpunkt eine mindestens 6 Monate anhaltende Transfusionsfreiheit, jeweils ab 3 Monaten nach Applikation von Exagamglogen Autotemcel erhoben.

Ergebnisse sind bislang lediglich in einer Publikation mit Daten zu 1 Patientin aus der Studie sowie Kongressbeiträgen veröffentlicht. Zum Zeitpunkt der aktuellsten Ergebnisse hatten 48 Patientinnen und Patienten eine Behandlung mit Exagamglogen Autotemcel erhalten. Das Studienende der Studie CTX001-111 wird für August 2024 erwartet.

In die 1-armige Phase 3b-Studie VX21-CTX001-161 werden Patientinnen und Patienten mit schwerer Sichelzellerkrankung oder transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie im Alter von 12 bis 35 Jahren eingeschlossen. Primärer Endpunkt ist die über die Zeit gemessene HbF-Konzentration sowie die totale Hb-Konzentration bis zu 12 Monate nach Applikation von Exagamglogen Autotemcel. Neben den Studienregistereinträgen liegen zu dieser Studie bislang keine weiteren Informationen vor. Gemäß Angaben im Studienregister ist geplant,

18 Patientinnen und Patienten in diese Studie einzuschließen. Das Studienende wird für Februar 2025 erwartet.

Die Studie VX18-CTX001-131 dient der Langzeitnachbeobachtung von Patientinnen und Patienten mit Sichelzellkrankheit oder transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie, die im Rahmen der interventionellen Studien mit Exagamglogen Autotemcel behandelt wurden. Erhoben werden unter anderem Ereignisse maligner Erkrankungen, neuen oder sich verschlechternden hämatologischen Störungen, der Gesamtmortalität sowie zum Auftreten unerwünschter Ereignisse über bis zu 15 Jahre nach der schriftlichen Zustimmung zur Teilnahme an der jeweiligen Studie.

Keine der Studien ist vergleichend angelegt und somit nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Insgesamt sind die derzeit laufenden Studien einschließlich der zugehörigen Extensionsstudie nicht geeignet, die bestehenden Evidenzlücken zu beheben.

#### *Indikationsregister*

Durch die Suche wurden 4 Register identifiziert, in die Patientinnen und Patienten ab 12 Jahre in der Indikation Beta-Thalassämie eingeschlossen werden: das Register für seltene Anämien, die Rare Anaemia Disorders European Epidemiological Platform (RADeep), das European Haemoglobinopathy Registry (EHR) und das Thalassaemia International Federation(TIF)'s e-Registry.

Da sowohl am EHR als auch am TIF's e-Registry (Pilotphase) keine deutschen Zentren beteiligt sind, werden die Register entsprechend der Einschlusskriterien nicht näher charakterisiert.

Das Register für seltene Anämien wird vom Universitätsklinikum Heidelberg geführt und hat das Ziel Daten zur Epidemiologie, Art, und Komplikationen seltener Anämien in Deutschland zu sammeln und die Versorgung der Patientinnen und Patienten zu verbessern. Es werden demografische Daten, sowie Daten zum Krankheitsverlauf und zur Therapie erfasst. In dem Register werden unter anderem Patientinnen und Patienten mit Beta-Thalassämie major und intermedia erfasst.

Aktuell sind circa 100 Patientinnen und Patienten, die von der vorliegenden Fragestellung umfasst sind, im Register dokumentiert.

Das Register für seltene Anämien eignet sich als Indikationsregister prinzipiell als primäre Datenquelle für eine AbD zu Exagamglogen Autotemcel, sofern noch bestehende Limitationen behoben werden. Hierfür wären insbesondere eine Erweiterung des Datensatzes (hinsichtlich Dokumentation von UE-Endpunkten und patientenberichteten Endpunkten, einheitlicher

Erhebungszeitpunkte, Confounder) sowie weitere Maßnahmen zur Sicherstellung der Datenqualität (u. a. stichprobenhafte Source Data Verification) erforderlich.

RADeep wurde gegründet, um Daten zu seltenen anämischen Bluterkrankungen innerhalb Europas von bereits existierenden und neu gegründeten Registern zusammenzuführen. Insbesondere Daten zu Diagnostik, Demographie, Überleben, Behandlungen und den klinischen Parametern sollen durch die Initiative leichter zugänglich gemacht werden und die Interoperabilität zwischen den einzelnen nationalen Registern verbessert werden. Die Koordination erfolgt durch ein Konsortium dreier Institutionen: dem Vall d'hebron Research Institute in Barcelona, dem Hôpital ERASME aus Belgien, und dem Cyprus Institute of Neurology and Genetics (CING).

Derzeit sind für die Thalassämie 15 Länder mit 126 Zentren an RAdDeep beteiligt. Insgesamt liegen Daten zu 8409 Patientinnen und Patienten mit Thalassämie major oder intermedia vor, von denen 6274 erwachsen sind. Separate Angaben zur Beta-Thalassämie liegen nicht vor. Auf Basis der vorliegenden Informationen kann die Eignung von RAdDeep derzeit nicht vollumfänglich abgeschätzt werden.

#### *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 Register für seltene Anämien kann sich nach Erweiterung des Datensatzes (Dokumentation von UE-Endpunkten und patientenberichteten Endpunkten, einheitliche Erhebungszeitpunkte, Confounder) als primäre Datenquelle für eine AbD zu Exagamglogen Autotemcel eignen. Unter der Annahme, dass das Register für seltene Anämien 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. Im vorliegenden Fall kann die Einbindung von

RADeep geprüft werden. Darüber hinaus kann auch eine Erweiterung des Datensatzes durch eine studienindividuelle Datenerhebung in Erwägung gezogen werden.

#### *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. Da derzeit keine Daten zur Nachhaltigkeit des Therapieeffekts von Exagamglogen Autotemcel vorliegen, wird empfohlen die Patientinnen und Patienten im Rahmen der AbD mindestens 3 Jahre zu beobachten.

Das Therapieziel bei der Beta-Thalassämie ist es, die thalassämiebedingten Folgeerkrankungen sowie eine sekundäre Hämochromatose und deren Folgen zu vermeiden. Die Betrachtung dieser Folgeerkrankungen wäre daher geeignet für eine Fallzahlschätzung. Da öffentlich verfügbare Ergebnisse zu Exagamglogen Autotemcel derzeit lediglich für die Transfusionsfreiheit vorliegen, erfolgt die Abschätzung des Stichprobenumfangs für diesen Endpunkt. Dabei ist jedoch unklar, wie sich eine erreichte Transfusionsfreiheit auf bereits bestehende Folgekomplikationen der Erkrankung bzw. der sekundären Hämochromatose auswirkt. Dennoch wird der Endpunkt Transfusionsfreiheit in der vorliegenden Indikation als patientenrelevanter Endpunkt angesehen.

Aus einem Beitrag zum European-Hematology-Association(EHA)-Kongress im Juni 2023, auf dem Auswertungen von 27 Patientinnen und Patienten zur Transfusionsfreiheit vorgestellt wurden, geht hervor, dass 24 (88,9 %) Patientinnen und Patienten für mindestens 12 Monate Transfusionsfreiheit bei einer Hämoglobinkonzentration von mindestens 9 g/dl erreichten. Die mittlere Dauer der Transfusionsfreiheit betrug zum Zeitpunkt des Datenschnitts 20,5 Monate. Darauf basierend wird zur Schätzung des Umfangs der AbD für den Interventionsarm von einer Transfusionsfreiheit bei zwischen 75 % und 90 % der Patientinnen und Patienten ausgegangen.

Für den Vergleichsarm (patientenindividuelle Therapie) ist davon auszugehen, dass lediglich der Teil der Patientinnen und Patienten, welche eine Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation erhalten, eine Transfusionsfreiheit erreichen können. Es ist davon auszugehen, dass nur für einen geringen Teil der Patientinnen und Patienten eine Stammzelltransplantation infrage kommt. Daher wird für den Vergleichsarm angenommen, dass 5 % der Patientinnen und Patienten Transfusionsfreiheit erreichen.

Da unklar ist, wie hoch der Anteil an Patientinnen und Patienten ist, der sich für die Therapie mit Exagamglogen Autotemcel entscheidet, werden für die Schätzung der erforderlichen Fallzahl unterschiedliche Verteilungsverhältnisse (3:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:3 [Intervention : Kontrolle]) zwischen den Behandlungsgruppen betrachtet. Dabei ergeben sich für die betrachteten Szenarien bei üblichen Werten für das Signifikanzniveau ( $\alpha = 5 \%$ ,

2-seitiger Test) und die Power (mindestens 80 %), sowie einer verschobene Nullhypothese mit einem  $RR = 2,0$ , Stichprobengrößen von deutlich unter 100 Patientinnen und Patienten. Beispielsweise ergibt sich unter Verwendung der konservativsten Annahmen bei einer 3:1-Verteilung (Intervention : Kontrolle) und einem angenommenen Anteil an Transfusionsfreiheit von 5 % unter der Vergleichstherapie und 75 % unter Exagamglogen Autotemcel (daraus resultierend ein  $RR$  von 15) eine Stichprobengröße von lediglich 56 Patientinnen und Patienten.

Aus der Notwendigkeit einer Adjustierung für Confounder in der Auswertung einer AbD ergibt sich die Anforderung eines ausreichenden Stichprobenumfangs. In der Regel kann bei weniger als 100 Patientinnen und Patienten keine adäquate Confounderkontrolle durchgeführt werden. Für die Durchführung der AbD sind somit ungeachtet des Ergebnisses der orientierenden Fallzahlschätzung mindestens 100 Patientinnen und Patienten in die Studie einzuschließen, wobei sich die Fallzahl abhängig von der Anzahl relevanter Confounder entsprechend erhöhen kann.

Ausgehend von der Annahme, dass die Patientenzahlen in der vorliegenden Fragestellung in Deutschland zwischen 161 und 212 liegt, ist die AbD unter den getroffenen Annahmen grundsätzlich realistisch durchführbar. Das Register für seltene Anämien schätzt, dass circa 100 Patientinnen und Patienten derzeit im Register in die Fragestellung der AbD fallen. Die AbD erscheint somit auf Basis der dargestellten Schätzungen mit Stichprobengrößen von mindestens 100 Patientinnen und Patienten im Register für seltene Anämien machbar zu sein. Für die AbD sollte dennoch insbesondere der Anteil der erwachsenen Patientinnen und Patienten erhöht werden. Dabei sollte zunächst eine Erhöhung der Patientenzahlen im Register für seltene Anämien angestrebt werden, die Erweiterung um Daten anderer europäischer Register sollte ebenfalls geprüft werden. Eine Erweiterung kann unter Einbindung der RADeep-Datensätze, oder einzelner europäischer Register geprüft werden. Darüber hinaus kann auch eine Erweiterung um eine studienindividuelle Datenerhebung in Erwägung gezogen werden.

Die Rekrutierungszeit kann auf Basis der vorliegenden Informationen derzeit nicht abgeschätzt werden.

#### *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 Exagamglogen Autotemcel 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 Exagamglogen Autotemcel hat folgende Komponenten:

PICO

Tabelle 1: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

P(opulation)	Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie, für die kein humanes Leukozyten-Antigen (HLA)-identischer, verwandter hämatopoetischer Stammzellspender zur Verfügung steht.
I(ntervention)	Exagamglogen Autotemcel <sup>a</sup>
C(omparator)	Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von <sup>a, b</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ einer bedarfsgerechten Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie, vorzugsweise als Monotherapie,</li> <li>▪ einer Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation</li> </ul> unter Berücksichtigung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ der Verfügbarkeit eines hinreichend HLA-kompatiblen Spenders für eine allogene Stammzelltransplantation</li> <li>▪ der Eignung für eine langfristige Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten</li> <li>▪ des Alters</li> <li>▪ des Ausmaßes einer sekundären Eisenüberladung</li> </ul>
O(utcome)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mortalität</li> <li>▪ Morbidität                     <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Transfusionsfreiheit</li> <li>▫ Folgeerkrankungen der Grunderkrankung</li> <li>▫ Folgeerkrankungen der sekundären Hämochromatose</li> </ul> </li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit einem validierten Instrument</li> <li>▪ Nebenwirkungen                     <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate)</li> <li>▫ schwere unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate)</li> <li>▫ spezifische unerwünschte Ereignisse getrennt nach                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- spezifische unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Schweregrad</li> <li>- schwerwiegende spezifische unerwünschte Ereignisse</li> <li>- schwere spezifische unerwünschte Ereignisse</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
<p>a. Es wird davon ausgegangen, dass Erythrozytentransfusionen und Chelattherapie, sofern indiziert, in beiden Armen der Studie durchgeführt werden. Die Kriterien sind zu dokumentieren.</p> <p>b. 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.</p> <p>HLA: humanes Leukozytenantigen; PICO: Population, Intervention, Comparator, Outcome</p>	

### **Art und Methodik der Datenerhebung**

- Für die AbD wird ein nicht randomisierter Vergleich von Exagamglogen Autotemcel mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als vergleichende Registerstudie empfohlen.
- Das Register für seltene Anämien 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, verpflichtende Erhebung der relevanten Daten) sowie Maßnahmen zur Gewährleistung von Vollständigkeit und Richtigkeit der Daten (u. a. stichprobenhafte Source Data Verification) erforderlich.
- Die AbD zu Exagamglogen Autotemcel 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 3 Jahre
  - Die Schätzungen zur benötigten Stichprobengröße für den Endpunkt Transusionsfreiheit ergeben unter den getroffenen Annahmen weniger als 100 Patientinnen und Patienten. Für die Durchführung der AbD sind aufgrund der Notwendigkeit einer Adjustierung für Confounder mindestens 100 Patientinnen und Patienten in die Studie einzuschließen.
  - Die geschätzte Patientenzahl für Deutschland liegt im Anwendungsgebiet zwischen 161 bis 212 Patientinnen und Patienten. Eine Erweiterung des Registers für seltene Anämien um Daten weiterer Patientinnen und Patienten (insbesondere Daten erwachsener Patientinnen und Patienten) aus Deutschland oder ggf. anderer europäischer Register sollte geprüft werden. Darüber hinaus kann auch eine Erweiterung um eine studienindividuelle Datenerhebung in Erwägung gezogen 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

Zur Vereinheitlichung des Beobachtungsstarts der vergleichenden Datenerhebung ist es erforderlich entsprechende Maßnahmen, z. B. mittels Target Trial Emulation, im Register zu etablieren.

### *Registerbasierte RCT als inhaltlich sinnvolle Option*

AbDs sind gemäß derzeitiger gesetzlicher Vorgaben als Studien ohne Randomisierung durchzuführen. 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 basieren die Schätzungen zum Umfang der AbD auf dem Endpunkt Transfusionsfreiheit. Es ist davon auszugehen, dass die erforderliche Stichprobengröße für weitere patientenrelevante Endpunkte deutlich höher liegen kann. Die Durchführung einer randomisierten Studie könnte die erforderliche Fallzahl deutlich reduzieren und die Machbarkeit der AbD somit erhöhen.

## 1 Hintergrund

### **Auftrag zur Konzeptentwicklung für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Exagamglogen Autotemcel**

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 06.07.2023 hat der G-BA ein Verfahren zur Forderung einer AbD und von Auswertungen nach § 35a Abs. 3b Satz 6 SGB V für den Wirkstoff Exagamglogen Autotemcel zur Behandlung von Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie, für die kein humanes Leukozytenantigen (HLA)-identischer, verwandter hämatopoetischer Stammzellspender zur Verfügung steht, 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.

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

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

## 2 Fragestellung des Berichts

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertung für den Wirkstoff Exagamglogen Autotemcel in der Behandlung von Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie, für die kein HLA-identischer, verwandter hämatopoetischer Stammzellspender zur Verfügung steht.

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 Exagamglogen Autotemcel gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die vom G-BA konkretisierte Patientenpopulation erlauben.

Der G-BA hat hierfür folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

- Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:
  - einer bedarfsgerechten Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie, vorzugsweise als Monotherapie,
  - einer Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation
- unter Berücksichtigung:
  - der Verfügbarkeit eines hinreichend HLA-kompatiblen Spenders für eine allogene Stammzelltransplantation,
  - der Eignung für eine langfristige Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten,
  - des Alters,
  - des Ausmaßes einer sekundären Eisenüberladung.

Der G-BA macht dabei folgende Hinweise:

- Es wird davon ausgegangen, dass Erythrozytentransfusionen und Chelattherapie, sofern indiziert, in beiden Armen der Studie durchgeführt werden. Die Kriterien sind zu dokumentieren.
- 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.

#### **Ergänzender Hinweis zur relevanten Patientenpopulation**

Da zum Zeitpunkt der Konzepterstellung in der EU noch keine Zulassung für Exagamglogen Autotemcel vorliegt, wird im vorliegenden Konzept die im Auftrag des G-BA genannte Patientenpopulation zugrunde gelegt. Es besteht somit die Möglichkeit, dass diese von der tatsächlich zugelassenen Patientenpopulation abweicht.

### **3 Projektverlauf**

Der G-BA hat am 06.07.2023 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 Exagamglogen Autotemcel 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 Exagamglogen Autotemcel zum Zwecke der Nutzenbewertung wurde durch folgende Bausteine unterstützt:

### **Fokussierte Informationsbeschaffung**

#### ***Recherche nach laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen zu Exagamglogen Autotemcel***

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

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

In der folgenden Quelle wurde nach abgeschlossenen Datenerhebungen zu Exagamglogen Autotemcel 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 Auftrags I23-03 Exagamglogen ( $\beta$ -Thalassämie bei Patientinnen und Patienten  $\geq 12$  Jahre); Bewertung gemäß § 35a SGB V; Recherche nach Indikationsregistern, Stand März 2023) [4] herangezogen.

In folgenden Quellen wurde nach Indikationsregistern gesucht:

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

Darüber hinaus wurden weitere Informationsquellen herangezogen:

- Portale mit Angaben zu Indikationsregistern
  - Verzeichnis der medizinischen Register in Deutschland

- Orphanet
- European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (EnCEPP)
- International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC)
- 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 Exagamglogen Autotemcel

Das zentrale Zulassungsverfahren für Exagamglogen Autotemcel startete im Januar 2023 bei der EMA [5]. Zum Zeitpunkt der Konzepterstellung lag noch keine Positive Opinion und folglich auch keine Zulassung durch die EMA vor.

Im Rahmen einer Studienrecherche durch den G-BA wurden für Exagamglogen Autotemcel ausschließlich 1-armige Studien identifiziert [6]. Vergleichende Daten mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, einer patientenindividuellen Therapie, liegen demnach nicht vor. Auf Basis der vorliegenden Informationen ist nach Einschätzung des G-BA zu erwarten, dass unter Berücksichtigung der derzeitigen Studienplanungen keine Verbesserung der Evidenzlage erwartet werden kann. Es ist auch fraglich, inwiefern vergleichende Daten durch die Auflagen der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden zu erwarten sind. Insbesondere Daten zur Nachhaltigkeit des Therapieeffekts von Exagamglogen Autotemcel sind zum Zeitpunkt der Markteinführung von Exagamglogen Autotemcel nicht zu erwarten. Für die Untersuchung der Langzeiteffekte sind vergleichende Daten zwischen Exagamglogen Autotemcel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet Beta-Thalassämie mit einer entsprechend langen Beobachtungsdauer notwendig.

### 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 Exagamglogen Autotemcel gegenüber einer patientenindividuellen Therapie bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie, für die kein HLA-identischer, verwandter hämatopoetischer Stammzellspender zur Verfügung steht.

In der vorliegenden Indikation handelt es sich um eine autosomal-rezessiv vererbte chronische Hämoglobinopathie [7]. Durch einen Defekt auf Chromosom 11 ist die Synthese der  $\beta$ -Globinketten des Hämoglobins (Hb) reduziert (Genotyp  $\beta^+$ ) oder fehlt ganz (Genotyp  $\beta^0$ ). Daraus folgt eine gestörte Bildung des adulten Hämoglobins (HbA) sowie eine ineffektive Erythropoese [7].

Die Klassifizierung der Erkrankung erfolgt anhand der Restaktivität beider Allele des  $\beta$ -Globingens in die 3 Phänotypen Beta-Thalassämie minor (Trägerstatus,  $\beta / \beta^+$  oder  $\beta / \beta^0$ ), Beta-Thalassämie intermedia (moderat:  $\beta^+ / \beta^+$  oder schwer:  $\beta^+ / \beta^0$ ) sowie Beta-Thalassämie major ( $\beta^0 / \beta^0$ ). Neben dieser Einteilung wird zwischen transfusionsabhängiger und nicht transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie unterschieden. Als transfusionsabhängig gelten Patientinnen und Patienten mit einer Beta-Thalassämie major sowie Patientinnen und

Patienten mit einer Beta-Thalassämie intermedia, bei denen aufgrund der klinischen Situation (z. B. Wachstums- und Entwicklungsstörung) eine Transfusionstherapie angezeigt ist.

Durch die Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten ist die körperliche und kognitive Entwicklung zwar altersentsprechend [7], allerdings führt die parenterale Eisenzufuhr zu einer sekundären Hämochromatose mit Folgeerkrankungen wie z. B. Kardiomyopathie oder Endokrinopathien. Zu der sekundären Hämochromatose trägt auch die aufgrund der ineffektiven Erythropoese gesteigerte intestinale Eisenresorption bei [7]. Zur Reduktion des Gesamtkörper Eisens ist eine Chelattherapie notwendig, welche wiederum mit Nebenwirkungen verbunden ist.

Das Therapieziel bei der Behandlung der Beta-Thalassämie ist es, die thalassämiebedingten Folgeerkrankungen sowie eine sekundäre Hämochromatose und deren Folgen zu vermeiden.

Die bisher einzige kurative Therapie besteht in der allogenen Stammzelltransplantation, primär mit einem HLA-identischen, verwandten Spender [7]. Dafür findet sich jedoch nur für schätzungsweise 18,5 % bis maximal 30 % der Patientinnen und Patienten ein passender Spender [8]. Gemäß Baronciani 2016 [9] wurden ca. 70 % der Stammzelltransplantationen mit Spenden von HLA-identischen Geschwistern durchgeführt. Stammzelltransplantationen mit einem HLA-kompatiblen, unverwandten Spender, die bei stringenter Spenderauswahl eine Option sein können [7], erfolgen seltener (< 15 % gemäß Baronciani 2016) [9]. Eine Stammzellspende von HLA-haploidentischen Spendern wird derzeit noch als experimentell eingestuft und nicht generell empfohlen [7]. In der vorliegenden Fragestellung sind Patientinnen und Patienten ab dem Alter von 12 Jahren umfasst, für die kein HLA-identischer, verwandter hämatopoetischer Stammzellspender zur Verfügung steht. Da Stammzelltransplantationen bei Patientinnen und Patienten mehrheitlich bereits im Kindesalter und mit einem HLA-identischen, verwandten Spender stattfinden [7,9,10], ist für den Großteil der von der Fragestellung umfassten Patientenpopulation davon auszugehen, dass eine Stammzelltransplantation mit einem HLA-kompatiblen, unverwandten Spender nicht (mehr) infrage kommt.

Durch Exagamglogen Autotemcel, eine auf Geneditierung mit CRISPR-Cas9 basierte Therapie, soll die Expression von BCL11A, dem wichtigsten Suppressor der Synthese von fetalem Hämoglobin (HbF), reduziert und dadurch die Bildung von HbF erhöht werden, welches nicht von der Beta-Thalassämie zugrunde liegenden Mutation betroffen ist.

Aus der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie einerseits und den zuvor beschriebenen klinischen Aspekten der Erkrankung andererseits ergibt sich das in der folgenden Tabelle beschriebene Schema zu Population, Intervention, Komparator und Endpunkten (PICO).

Tabelle 2: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

P(opulation)	Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie, für die kein humanes Leukozyten-Antigen (HLA)-identischer, verwandter hämatopoetischer Stammzellspender zur Verfügung steht
I(ntervention)	Exagamglogen Autotemcel <sup>a</sup>
C(omparator)	Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von <sup>a, b</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ einer bedarfsgerechten Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie, vorzugsweise als Monotherapie,</li> <li>▪ einer Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation</li> </ul> unter Berücksichtigung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ der Verfügbarkeit eines hinreichend HLA-kompatiblen Spenders für eine allogene Stammzelltransplantation</li> <li>▪ der Eignung für eine langfristige Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten</li> <li>▪ des Alters</li> <li>▪ des Ausmaßes einer sekundären Eisenüberladung</li> </ul>
O(utcome)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mortalität</li> <li>▪ Morbidität <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Transfusionsfreiheit</li> <li>▫ Folgeerkrankungen der Grunderkrankung</li> <li>▫ Folgeerkrankungen der sekundären Hämochromatose</li> </ul> </li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit einem validierten Instrument</li> <li>▪ Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate)</li> <li>▫ schwere unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate)</li> <li>▫ spezifische unerwünschte Ereignisse getrennt nach <ul style="list-style-type: none"> <li>- spezifische unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Schweregrad</li> <li>- schwerwiegende spezifische unerwünschte Ereignisse</li> <li>- schwere spezifische unerwünschte Ereignisse</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
<p>a. Es wird davon ausgegangen, dass Erythrozytentransfusionen und Chelattherapie, sofern indiziert, in beiden Armen der Studie durchgeführt werden. Die Kriterien sind zu dokumentieren.</p> <p>b. 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.</p> <p>HLA: humanes Leukozytenantigen; PICO: Population, Intervention, Comparator, Outcome</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 bis 5.3.3). 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 Exagamglogen Autotemcel

Laufende und geplante Datenerhebungen aus Vorgaben der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden wurden auf den Webseiten der EMA und der FDA recherchiert (Recherche am 06.09.2023).

Exagamglogen Autotemcel ist zum Zeitpunkt der Recherche weder in der EU noch in den USA zugelassen, weshalb keine Informationen auf den Webseiten der EMA und der FDA vorlagen.

Zur Identifizierung von sowohl laufenden und geplanten als auch abgeschlossenen Datenerhebungen erfolgte eine Suche in Studienregistern (letzte Suche am 12.07.2023, Suchstrategien in Anhang A).

Abgeschlossene Datenerhebungen wurden zudem auf der Webseite des G-BA recherchiert (Recherche am 06.09.2023).

#### 5.3.1.2 Zusammenfassung der Datenerhebungen

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

Tabelle 3: Identifizierte Datenerhebungen für Exagamglogen Autotemcel

Studie	Verfügbare Dokumente		
	Zulassungsunterlagen der EMA / FDA	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern	G-BA-Unterlagen
<b>Laufende und geplante Datenerhebungen</b>			
CTX001-111	nein	ja [11,12] / nein	nein
VX21-CTX001-161	nein	ja [13,14] / nein	nein
VX18-CTX001-131	nein	Ja [15,16] / 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 Exagamglogen Autotemcel aus Vorgaben der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden**

Exagamglogen Autotemcel ist zum Zeitpunkt der Konzepterstellung weder in der EU, noch in den USA zugelassen, weshalb keine Informationen auf den Webseite der EMA und der FDA vorlagen.

#### **Laufende und geplante Datenerhebungen zu Exagamglogen Autotemcel aus der Recherche in Studienregistern**

Über die Recherche in den Studienregistern wurden die Studien CTX001-111, VX21-CTX001-161 und VX18-CTX001-131 identifiziert.

##### ***CTX001-111***

Die pivotale Studie CTX001-111 ist eine 1-armige Phase 1/2/3-Studie, in die zunächst Patientinnen und Patienten zwischen 18 und 35 Jahren, mit der Protokollversion 5.0 auch zwischen 12 und 35 Jahren mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie eingeschlossen wurden. Das Studienprotokoll liegt als Anhang der Publikation von Frangoul et al. [17] vor.

Die transfusionsabhängige Beta-Thalassämie war in der Studie definiert durch:

- Homozygote Beta-Thalassämie oder compound-heterozygote Beta-Thalassämie einschließlich Beta-Thalassämie / Hämoglobin E. Vor der Busulfan-Konditionierung war eine Bestätigung des Genotyps durch das zentrale Studienlabor erforderlich. Die Genotypen  $\beta^0$  und nicht  $\beta^0$  wurden anhand der Database of Human Hemoglobin Variants and Thalassemias definiert.
- Anamnese von mindestens 100 ml/kg/Jahr oder 10 Einheiten/Jahr Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten innerhalb der letzten 2 Jahre

Ausgeschlossen waren unter anderem Patientinnen und Patienten, für die ein 10/10-HLA-kompatibler, verwandter Stammzellspender zur Verfügung stand, oder die bereits eine Stammzelltransplantation erhalten hatten sowie Patientinnen und Patienten mit Sichelzell-Beta-Thalassämie, assoziierter Alpha-Thalassämie und > 1 Alphakettendeletion oder Alphamultiplikationen.

Zur Vorbereitung der Infusion mit Exagamglogen Autotemcel wurden nach der Mobilisierung von hämatopoetischen Stammzellzellen in das periphere Blut, die CD34-positiven Stamm- und Vorläuferzellen der Patientinnen und Patienten mittels Apherese gewonnen. Nach der Herstellung von Exagamglogen Autotemcel, wurden die Patientinnen und Patienten einer myoablativen Konditionierung unterzogen. Im Anschluss wurde den Patientinnen und Patienten Exagamglogen Autotemcel verabreicht.

Primärer Endpunkt war ursprünglich eine anhaltende Transfusionsreduktion für mindestens 6 Monate, ein wichtiger sekundärer Endpunkt eine mindestens 6 Monate anhaltende Transfusionsfreiheit, jeweils ab 3 Monaten nach Applikation von Exagamglogen Autotemcel erhoben. Im Rahmen einer Anpassung wurde Transfusionsfreiheit für mindestens 12 aufeinanderfolgende Monate als aktueller primärer Endpunkt aufgenommen.

Ergebnisse sind bislang lediglich in einer Publikation mit Daten zu 1 Patientin aus der Studie [17] sowie Kongressbeiträgen [18-20] veröffentlicht. Zum Zeitpunkt der aktuellsten Ergebnisse hatten 48 Patientinnen und Patienten eine Behandlung mit Exagamglogen Autotemcel erhalten.

Das Studienende wird für August 2024 erwartet.

### ***VX21-CTX001-161***

In die 1-armige Phase 3b-Studie VX21-CTX001-161 werden Patientinnen und Patienten mit schwerer Sichelzellkrankheit oder transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie im Alter von 12 bis 35 Jahren eingeschlossen. Primärer Endpunkt ist die über die Zeit gemessene HbF-Konzentration sowie die totale Hb-Konzentration bis zu 12 Monate nach Applikation von Exagamglogen Autotemcel.

Neben den Studienregistereinträgen [13,14] liegen zu dieser Studie bislang keine weiteren Informationen vor. Gemäß Angaben im Studienregister ist geplant, 18 Patientinnen und Patienten in diese Studie einzuschließen. Das Studienende wird für Februar 2025 erwartet.

### ***VX18-CTX001-131***

Die Studie VX18-CTX001-131 dient der Langzeitnachbeobachtung von Patientinnen und Patienten mit Sichelzellkrankheit oder transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie, die im Rahmen der interventionellen Studien mit Exagamglogen Autotemcel behandelt wurden. Erhoben werden unter anderem Ereignisse maligner Erkrankungen, neuen oder sich verschlechternden hämatologischen Störungen, der Gesamtmortalität sowie zum Auftreten unerwünschter Ereignisse (UEs) bis zu 15 Jahre nach der schriftlichen Zustimmung zur Teilnahme an der jeweiligen Studie. Das Studienende wird für September 2039 erwartet.

## **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 wurden durch die Registerrecherche 3 laufende Datenerhebungen identifiziert.



Keine der Studien ist vergleichend angelegt, sie sind somit nicht für den notwendigen 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 Extensionsstudie 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 Exagamglogen Autotemcel zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3b SGB V ist in Abschnitt 5.4.3 beschrieben.

##### **5.4.1 Ergebnis der Recherche nach Indikationsregistern**

Wie in Kapitel 4 beschrieben, wurde als Basis für die Recherche nach Indikationsregistern das Rechercheergebnis des IQWiG Auftrags I23-03 (Exagamglogen [β-Thalassämie bei Patientinnen und Patienten ≥ 12 Jahre]; Bewertung gemäß § 35a SGB V; Recherche nach Indikationsregistern) [4] herangezogen. Die dort identifizierten Indikationsregister (letzte Recherche am 13.03.2023) wurden dahin gehend geprüft, ob sie sich gemäß Einschlusskriterien als primäre Datenquelle für die AbD eignen.

Durch die Suche wurden 4 Register identifiziert, in die Patientinnen und Patienten ab 12 Jahre in der Indikation Beta-Thalassämie eingeschlossen werden (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Ergebnisse der Recherche nach Indikationsregistern

	Verfügbare Dokumente		
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Eintrag in Studienregister	Sonstige Dokumente
<b>Identifizierte Indikationsregister</b>			
Register für seltene Anämien <sup>a</sup>	nein	nein	ja [21-23]
RADeep	nein	nein	ja [24-26]
<b>Register ohne Zentrum in Deutschland</b>			
EHR	ja [27]	nein	ja [28]
<b>Geplante Indikationsregister</b>			
TIF's e-Registry	ja [29]	nein	ja [30]
a. Kooperation des Registers mit RADeep geplant (Stand Februar 2021) EHR: European Haemoglobinopathy Registry; RADeep: Rare Anaemia Disorders European Epidemiological Platform; TIF: Thalassaemia International Federation			

Sowohl am European Haemoglobinopathy Registry (EHR) als auch am Thalassaemia International Federation (TIF)'s e-Registry (Pilotphase) sind derzeit keine deutschen Zentren beteiligt. Dadurch eignen sie sich gemäß Einschlusskriterien nicht als primäre Datenquelle für die AbD und werden daher im Folgenden nicht weiter beschrieben.

#### 5.4.2 Charakterisierung der Register

##### Register für seltene Anämien

Das Register für seltene Anämien wird vom Universitätsklinikum Heidelberg geführt und hat das Ziel Daten zur Epidemiologie, Art, und Komplikationen seltener Anämien in Deutschland zu sammeln und die Versorgung der Patientinnen und Patienten zu verbessern [23]. Es werden demografische Daten, sowie Daten zum Krankheitsverlauf und zur Therapie erfasst. Das Register beruht auf der Infrastruktur MARVIN, die durch die Firma XClinical betrieben wird [23]. In dem Register werden unter anderem Patientinnen und Patienten mit Beta-Thalassämie major und intermedia erfasst [23]. Finanziert wird das Register durch die Dietmar-Hopp-Stiftung. Gemäß Protokoll soll als Anschlussfinanzierung eine Weiterfinanzierung durch die Dietmar-Hopp-Stiftung, öffentliche Förderinstitutionen oder Industriepartner angestrebt werden [23].

Es gibt ein Registerprotokoll sowie ein Data Dictionary. Aktuell sind circa 100 Patientinnen und Patienten, die von der vorliegenden Fragestellung umfasst sind, im Register dokumentiert (siehe Anhang B). Insgesamt sind erwachsene Patientinnen und Patienten gemäß Angaben der Registerbetreibenden unterrepräsentiert.

## **Rare Anaemia Disorders European Epidemiological Platform (RADeep)**

RADeep wurde gegründet, um Daten zu seltenen anämischen Bluterkrankungen innerhalb Europas von bereits existierenden und neu gegründeten Registern zusammenzuführen. Insbesondere Daten zu Diagnostik, Demographie, Überleben, Behandlungen und den klinischen Parametern sollen durch die Initiative leichter zugänglich gemacht werden und die Interoperabilität zwischen den einzelnen nationalen Registern verbessert werden. Die Koordination erfolgt durch ein Konsortium dreier Institutionen: dem Vall d'hebron Research Institute in Barcelona, dem Hôpital ERASME aus Belgien, und dem Cyprus Institute of Neurology and Genetics (CING) [26]. Finanziert wird RADeep aus öffentlichen Geldern sowie über die EuroBloodNet Association von privaten Geldern verschiedener Pharmaunternehmen.

Die Daten aus RADeep fließen in die European Rare Blood Disorders Platform (ENROL) ein, welches als Dachorganisation für europäische Register zu seltenen Bluterkrankungen fungiert und durch das European Reference Network (ERN) für seltene Bluterkrankungen koordiniert wird [26].

Derzeit sind für die Thalassämie 15 Länder mit 126 Zentren an RADeep beteiligt. Insgesamt liegen Daten zu 8409 Patientinnen und Patienten mit Thalassämie major oder intermedia vor, von denen 6274 erwachsen sind [26]. Separate Angaben zur Beta-Thalassämie liegen nicht vor.

### **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**

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 Registers für seltene Anämien sowie die Koordinierungsgruppe von RADeep kontaktiert und mittels Fragebogen um weiterführende Informationen gebeten. 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.

Der ausgefüllte Fragebogen des Registers für seltene Anämien ist in Anhang B aufgeführt. Für RADeep lag der beantwortete Fragebogen bei Fertigstellung des Konzepts noch nicht vor.

Durch die Registerbetreibenden des Registers für seltene Anämien wurde neben dem Fragebogen auch das Data Dictionary übermittelt.

### **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 Exagamglogen Autotemcel ist. In Anhang C ist eine Einschätzung zur Erfüllung dieser Qualitätskriterien für das Register für seltene Anämien dargestellt.

Zur Eignungsprüfung von RADeep liegen wie beschrieben nur die öffentlich verfügbaren Dokumente vor. Ein Registerprotokoll, der Kerndatensatz oder ein Data Dictionary stehen zum Zeitpunkt der Konzepterstellung nicht zur Verfügung. Auf Basis dieser Informationen kann die Erfüllung der Qualitätskriterien für RADeep derzeit nicht hinreichend abgeschätzt werden. Darüber hinaus handelt es sich bei RADeep um eine Plattform, in der Daten aus verschiedenen nationalen Registern zusammenführt werden. Es kann somit notwendig sein, eine Prüfung der Qualitätskriterien für die einzelnen nationalen Register durchzuführen, von denen die Daten berücksichtigt werden sollen.

#### **Register für seltene Anämien**

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

Wie oben beschrieben liegen für das Register für seltene Anämien das Registerprotokoll und das Data Dictionary vor. Das Register hat einen umfassenden Datensatz, über den relevante Verlaufsparemeter wie das Auftreten thalassämiebedingter Komplikationen oder einer sekundären Hämochromatose und deren Folgeerkrankungen dokumentiert werden können. Angaben zur Erkrankung, wichtigen Untersuchungen oder zur Behandlung können mit exakten Datumsangaben oder teilweise für den Zeitraum der letzten 12 Monate dokumentiert werden. Neben den schriftlichen Unterlagen, wie beispielsweise dem Handbuch von MARVIN, auf das im Registerprotokoll verwiesen wird, gibt es Schulungen zur Dateneingabe. Die Registerbetreibenden geben an, dass eine Erweiterung des Datensatzes grundsätzlich möglich ist, jedoch durch den Dokumentationsaufwand, durch Verträge mit teilnehmenden Kliniken und ggf. durch andere gesetzliche Bestimmungen limitiert ist. Gemäß Angaben der Registerbetreibenden besteht die Möglichkeit von Record-Linkage bei Kompatibilität der Datensätze und wird beim Datenaustausch mit der Plattform RADeep angewendet.

Im Hinblick auf eine AbD zu Exagamglogen Autotemcel 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.

### ***Vollständigkeit***

Die Anzahl der im Register dokumentierten Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Fragestellung wird von den Registerbetreibenden auf derzeit circa 100 geschätzt. Die Registerbetreibenden schätzen die Vollständigkeit des Registers als ungenügend ein. Während die Mehrheit der pädiatrischen hämatologischen Zentren am Register teilnehmen, nehmen internistisch hämatologische Zentren nur punktuell teil. Internistisch hämatologische Praxen nehmen gemäß der Registerbetreibenden nicht am Register teil. Inwiefern die im Register dokumentierten pädiatrischen Patientinnen und Patienten repräsentativ in Bezug zu allen pädiatrischen Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet sind, lässt sich anhand der vorliegenden Informationen nicht beurteilen.

Da die Fragestellung Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren umfasst, müssen über die pädiatrischen Patientinnen und Patienten hinaus auch erwachsene Patientinnen und Patienten in die AbD eingeschlossen werden. Sollte dies auf nationaler Ebene in Deutschland im Register für seltene Anämien nicht realistisch umsetzbar sein, sollte geprüft werden, ob über die Plattform RADeep entsprechende Daten einbezogen werden können. Hierbei muss jedoch darauf geachtet werden, dass die Versorgungssituation der Länder, aus denen die Daten bezogen werden, hinreichend mit dem deutschen Versorgungskontext vergleichbar ist (siehe Abschnitt 5.5.1.2). Im vorliegenden Fall kann auch die Erweiterung um eine studienindividuelle Erhebung für die erwachsenen Patientinnen und Patienten eine sinnvolle Alternative darstellen und sollte geprüft werden.

### ***Verpflichtend zu dokumentierende Angaben im Register***

Um einerseits die relevante Patientenpopulation für die AbD abzugrenzen und andererseits eine ausreichende Vollständigkeit in Bezug auf die zu erhebenden Endpunkte und Confounder zu gewährleisten, ist es erforderlich, dass Angaben zu Ein- und Ausschlusskriterien sowie zu den relevanten Endpunkten und Confoundern verpflichtend im Register für seltene Anämien dokumentiert werden. Aus den vorliegenden Unterlagen geht nicht hervor, ob bzw. welche Angaben zum Abschluss einer Meldung an das Register verpflichtend sind.

### ***Pflichtfelder für Ein- und Ausschlusskriterien***

Um die relevante Patientenpopulation für die Fragestellung der AbD abzugrenzen, müssen mindestens Informationen zum Alter, zur Diagnose, zur Transfusionsabhängigkeit und dazu, ob ein HLA-identischer verwandter Stammzellspender zur Verfügung steht, erfasst werden.

Angaben zum Alter und zur Diagnose können im Register bereits gemacht werden. Die Transfusionsabhängigkeit ist beispielsweise durch die Möglichkeit im Register die Anzahl der Transfusionszeitpunkte sowie Einheiten an Erythrozytentransfusionen pro Jahr anzugeben, ableitbar. Darüber hinaus können bereits Angaben zur Anzahl der Transfusionszeitpunkte bzw. Erythrozytenkonzentrate sowie der Angabe, ob die Patientin bzw. der Patient regelmäßig (im Data Dictionary definiert als > 5 Transfusionszeitpunkte/Jahr) Erythrozytenkonzentrate erhalten hat, gemacht werden. Für die Erfassung der Verfügbarkeit eines verwandten HLA-identischen hämatopoetischen Stammzellspenders wird abgefragt, ob ein HLA-identisches Geschwisterkind als möglicher Stammzellspender vorliegt.

Je nach weiteren Vorgaben in der Fachinformation zu Exagamglogen Autotemcel (z. B. zu möglichen Kontraindikationen) sind ggf. weitere verpflichtende Datenfelder für die Abgrenzung der für die Fragestellung relevanten Patientenpopulation erforderlich.

#### *Pflichtfelder zur Behandlung der Patientinnen und Patienten*

Behandlungen der Beta-Thalassämie und Folgeerkrankungen können im Register für seltene Anämien teilweise unter Angabe der Dosierung und mit exakten Datumsangaben dokumentiert werden. Beispielsweise werden im Register derzeit keine Dosierungen für die Chelattherapie zur Behandlung der sekundären Hämochromatose erfasst. Für die AbD ist eine ausreichende Dokumentation aller relevanten begleitenden Medikationen sicherzustellen.

#### *Pflichtfelder zur Erhebung der relevanten Endpunkte für die AbD*

Für die Durchführung der AbD ist es erforderlich, dass die relevanten Endpunkte (siehe PICO-Schema) verpflichtend im Register über die gesamte Beobachtungszeit erfasst werden.

#### *Pflichtfelder zur Erhebung relevanter Confounder*

Für eine adäquate Kontrolle für Confounder ist es erforderlich, dass die vorab identifizierten relevanten Confounder ebenfalls verpflichtend im Register erhoben werden.

#### **Einheitliche Meldezeitpunkte**

Die Meldung an das Register erfolgt in Intervallen von 12 Monaten.

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. Eine Meldeverzögerung von 1 Jahr ist prinzipiell ungeeignet für eine zeitnahe Auswertung der Registerdaten zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Die bereits bestehenden Erhebungszeitpunkte sollten um Erhebungen zu anderen relevanten Endpunkten beispielsweise UEs und patientenberichteten Endpunkten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptomen erweitert werden (siehe unten).

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

Patientenberichtete Endpunkte (Symptome, gesundheitsbezogene Lebensqualität) werden derzeit nicht im Register für seltene Anämien erhoben, für die gesundheitsbezogene Lebensqualität geben die Registerbetreibenden an, diese ab 2024 ggf. zu erheben. Diese Endpunkte sind für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V jedoch von großer Bedeutung und werden in der vorliegenden Indikation als wichtig beschrieben [31,32].

Falls kein indikationsspezifisches Messinstrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. der Symptomatik identifiziert werden kann, können grundsätzlich auch generische Instrumente eingesetzt werden. Die Auswahl geeigneter Instrumente zur Erhebung patientenberichteter Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der AbD zu Exagamglogen Autotemcel sollte im Zuge der Erstellung des SP dargelegt werden.

Für die AbD ist es erforderlich, dass das Register für seltene Anämien um die Erhebung patientenberichteter Endpunkte erweitert wird, verbunden mit der Etablierung fester Erhebungszeitpunkte für diese und andere relevante Endpunkte.

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

Unerwünschte Ereignisse werden derzeit nicht systematisch im Register für seltene Anämien erhoben. Es erfolgt lediglich eine Erhebung von Komplikationen im Rahmen der Grunderkrankung sowie als Folge der sekundären Hämochromatose. Die Registerbetreibenden geben an, dass Komplikationen der Stammzelltransplantation, sowie immunologische Reaktionen nach Transfusionen systematisch erfasst werden. Für die notwendige Abwägung von Nutzen und Schaden von Exagamglogen Autotemcel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist die strukturierte und verpflichtende Erhebung jeglicher UEs jedoch erforderlich.

Für die AbD ist es daher erforderlich, dass das Register für seltene Anämien um die standardisierte Erhebung von UEs zu festen Erhebungszeitpunkten erweitert wird. Im Hinblick auf die geplante AbD zu Exagamglogen Autotemcel gehören dazu Gesamtraten schwerwiegender UEs (SUEs), schwerer UEs sowie definierter spezifischer UEs. Die Klassifikation der schweren UEs sollte über ein geeignetes Klassifikationssystem (z. B nach Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]) erfolgen. Die spezifischen UEs sollten sowohl Exagamglogen Autotemcel als auch die Vergleichstherapie adressieren und idealerweise mit dem Medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA)-System kodiert werden. Da bisher keine ausreichenden Daten zu Exagamglogen Autotemcel zur Verfügung stehen, um spezifische UEs zu

identifizieren, kann zum Zeitpunkt der Konzepterstellung insgesamt keine Einschätzung zu relevanten spezifischen UEs erfolgen, die beide Behandlungsarme berücksichtigt.

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

Die Registerbetreibenden geben an, dass die Confounderidentifikation kein explizites Ziel des Registers ist und Daten nur vorhanden sind, sofern Confounder in den CRFs identifiziert werden.

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).

Es ist daher erforderlich, vorab im Zuge der Erstellung des Protokolls und des SAP der Registerstudie mittels Literaturrecherche und Einbindung eines Expertenpanels zu klären, welche Confounder für den Vergleich von Exagamglogen Autotemcel und der Vergleichstherapie in der für die AbD relevanten Fragestellung von Bedeutung sind und daher im Datensatz ergänzt werden müssen [2,33].

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

Im Hinblick auf die Datenqualität werden die im Register für seltene Anämien eingegebenen Daten derzeit einer Plausibilitäts- und Vollständigkeitskontrolle durch das Datenmanagement und im System implementierten Queries unterzogen.

Grundsätzlich stellt eine Standardisierung der Datenerhebung und Schulung der Dateneingebenden eine sinnvolle Kombination dar und erhöht die Wahrscheinlichkeit einer hohen Datenqualität [2]. Aus den vorliegenden Informationen geht zwar hervor, dass die Dokumentation der erhobenen Daten in MARVIN geschult wird. Es ist jedoch unklar, ob Schulungen zur Datenerhebung selbst stattfinden. Ein Kodierhandbuch liegt für das vorliegende AbD-Konzept nicht vor.

Die Registerbetreibenden geben an, teilweise eine Source Data Verification durchzuführen, weitere Angaben dazu liegen allerdings nicht vor. Zur Sicherstellung der Richtigkeit der Daten wäre eine Source Data Verification anhand einer Stichprobe von z. B. 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 SP 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.



### **Finanzierung für den geplanten Erhebungszeitraum**

Finanziert wird das Register durch die Dietmar-Hopp-Stiftung. Gemäß Protokoll soll als Anschlussfinanzierung eine Weiterfinanzierung durch die Dietmar-Hopp-Stiftung, öffentliche Förderinstitutionen oder Industriepartner angestrebt werden [23]. Die Registerbetreibenden geben an, dass die mittelfristige Finanzierung des Registers unklar ist.

Für die AbD ist es erforderlich, dass die Finanzierung des Registers für seltene Anämien für den geplanten Erhebungszeitraum gesichert ist.

### **Plattform RADeep**

Auf Basis der vorliegenden Informationen kann die Eignung von RADeep derzeit nicht vollumfänglich abgeschätzt werden. Im Treffen mit einer Vertreterin von RADeep im Rahmen der Konzepterstellung für Exagamglogen Autotemcel im Anwendungsgebiet Sichelzellkrankheit [34] wurde berichtet, dass es für RADeep grundsätzlich einheitliche Datensätze gibt, die jedoch nicht von allen angeschlossenen Registern genutzt werden. Wie viele der einzelnen Register den RADeep-Datensatz nutzen und wie umfassend dieser ist, kann aus den öffentlich verfügbaren Dokumenten nicht entnommen werden.

Da mit dem Register für seltene Anämien ein Register identifiziert wurde, welches grundsätzlich als primäre Datenquelle für eine AbD nach § 35a SGB V zu Exagamglogen Autotemcel geeignet ist, sollte die AbD primär im Register für seltene Anämien durchgeführt werden. Da in RADeep jedoch Daten zu zahlreichen erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Beta-Thalassämie vorliegen, die im Register für seltene Anämien unterrepräsentiert sind, kann eine Erweiterung des Datensatzes durch Daten aus RADeep geprüft werden. Dies kann entweder auf Basis aggregierter Datensätze mehrerer Register, aber auch durch Daten einzelner nationaler Register erfolgen. Eine Prüfung der Qualitätskriterien (z. B. zu Maßnahmen zur Sicherstellung der Qualität der Daten) sollte dabei für die einzelnen nationalen Register erfolgen, deren Daten berücksichtigt werden.

## **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 Exagamglogen Autotemcel soll mit dem einer patientenindividuellen Therapie 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 den Wirkstoff qualitativ hochwertige prospektive Daten herangezogen werden.

Da bisher keine Erfassung von UEs, der Symptomatik oder der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Register für seltene Anämien erfolgt, kommt für die AbD zu Exagamglogen Autotemcel primär eine prospektive vergleichende Datenerhebung infrage.

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 Exagamglogen Autotemcel 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 vorab notwendigen myoablative Therapie vor der Applikation von Exagamglogen Autotemcel daher insbesondere wichtig, die Kriterien für die Eignung einer Behandlung mit Exagamglogen Autotemcel 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 ist das Register für seltene Anämien die einzige bereits bestehende potenziell geeignete Datenquelle (siehe Abschnitt 5.4.3.2). Voraussetzung ist allerdings, dass die in Abschnitt 5.4.3.2 beschriebenen Erweiterungen zeitnah umgesetzt werden und dass eine ausreichende Zahl insbesondere an erwachsenen Patientinnen und Patienten für die AbD zur Verfügung steht. Alternativ ist eine spezifisch für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung aufzusetzende Datenplattform als primäre Datenquelle denkbar.

#### **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.

Im vorliegenden Fall kann einer Erweiterung der AbD mit Daten aus dem Register für seltene Anämien und RADeep geprüft werden (siehe auch Abschnitt 5.4.3.2). RADeep bündelt als Plattform Daten verschiedener europäischer Register, ggf. kann sich die Einbindung auch auf einzelne nationale Register beschränken. Neben der Erweiterung um Daten aus RADeep kann auch eine Erweiterung um eine studienindividuelle Datenerhebung bspw. für im Register für seltene Anämien unterrepräsentierte erwachsene Patientinnen und Patienten geprüft werden.

### ***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 [35]. Die Auswertung sollte für das jeweilige Register anhand des SAP zur Registerstudie für die AbD durchgeführt werden. Die Auswertung soll die Fragestellung(en) der AbD (Vergleich von Exagamglogen Autotemcel mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie) adressieren. Die alleinige Bereitstellung von Verlaufsdaten zu einzelnen Therapieoptionen (z. B. nur zu Exagamglogen Autotemcel) 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 [36].

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

Unter der Annahme, dass das Register für seltene Anämien nach entsprechender Anpassung die primäre Datenquelle für die AbD darstellt, werden nachfolgend allgemeine Aspekte beschrieben, die bei einer Planung einer AbD für Exagamglogen Autotemcel 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. die Notwendigkeit von Transfusionen und die Erhebung der gesundheitsbezogenen 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. So kann die Frage, ob eine (vorübergehende) Transfusionsfreiheit unter den Therapiealternativen erreicht werden kann, mit einer kürzeren individuellen Beobachtungsdauer beantwortet werden als die, ob sich die Nachhaltigkeit dieses Effekts zwischen den Therapiealternativen unterscheidet und Folgeerkrankungen der Grunderkrankung sowie der sekundären Hämochromatose reduziert bzw. vermieden werden.

In der vorliegenden Fragestellung handelt es sich um einen genetisch bedingten Mangel des adulten Hämoglobins. Die Therapie besteht in Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten oder einer allogenen Stammzelltransplantation, welche jedoch nur für wenige der von der Fragestellung umfassten Patientinnen und Patienten infrage kommt (siehe Abschnitt 5.2). Insbesondere durch die Transfusionstherapie entwickeln Patientinnen und Patienten eine sekundäre Hämochromatose, die Folgeerkrankungen nach sich ziehen kann.

Durch Exagamglogen Autotemcel werden körpereigene hämatopoetische Stamm- und Vorläuferzellen durch die Geneditierung mit CRISPR-Cas9 so verändert, dass sie mehr HbF produzieren, welches von der Genmutation nicht betroffen ist. Therapieziel einer Behandlung mit Exagamglogen Autotemcel ist es Transfusionsfreiheit zu erreichen und dadurch Folgeerkrankungen der Grunderkrankung sowie eine sekundäre Hämochromatose und deren Folgeerkrankungen zu vermeiden. Wie lange der Therapieeffekt von Exagamglogen Autotemcel anhält, kann auf Basis der bisher vorliegenden Daten nicht abgeschätzt werden.

Zur Beobachtung der Nachhaltigkeit des Therapieeffekts von Exagamglogen Autotemcel sollten die Patientinnen und Patienten daher mindestens 3 Jahre 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 [RR] von 5 bis 10 [37]) 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 für den Endpunkt Transfusionsfreiheit***

Wie beschrieben ist das Therapieziel die thalassämiebedingten Folgeerkrankungen sowie eine sekundäre Hämochromatose und deren Folgen zu vermeiden. Die Betrachtung dieser Folgeerkrankungen wäre daher geeignet für eine Fallzahlschätzung. Da öffentlich verfügbare Ergebnisse zu Exagamglogen Autotemcel derzeit lediglich für die Transfusionsfreiheit vorliegen [18], erfolgt die Abschätzung des Stichprobenumfangs für diesen Endpunkt. Dabei ist jedoch unklar, wie sich eine erreichte Transfusionsfreiheit auf bereits bestehende Folgekomplikationen der Erkrankung bzw. der sekundären Hämochromatose auswirkt. Dennoch wird der Endpunkt Transfusionsfreiheit in der vorliegenden Indikation als patientenrelevanter Endpunkt angesehen.

Die zuletzt veröffentlichten Ergebnisse zur pivotalen Studie CTX001-111 zu Exagamglogen Autotemcel liegen aus der Vorstellung beim European-Hematology-Association(EHA)-Kongress im Juni 2023 vor und umfassen Auswertungen von 27 Patientinnen und Patienten zur Transfusionsfreiheit, die über mindestens 16 Monate nach der Applikation von Exagamglogen Autotemcel nachbeobachtet wurden [18]. Demnach erreichten 24 der 27 (88,9 %) Patientinnen und Patienten für mindestens 12 Monate Transfusionsfreiheit bei einer Hämoglobinkonzentration von mindestens 9 g/dl. Die mittlere Dauer der Transfusionsfreiheit betrug zum Zeitpunkt des Datenschnitts 20,5 Monate. Darauf basierend wird zur Schätzung des Umfangs der AbD für den Interventionsarm von einer Transfusionsfreiheit bei zwischen 75 % und 90 % der Patientinnen und Patienten ausgegangen.

Für den Vergleichsarm (patientenindividuelle Therapie) ist davon auszugehen, dass bei Patientinnen und Patienten, die eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten erhalten, eine Transfusionsfreiheit nicht erreichen werden kann. Lediglich der Teil der Patientinnen und Patienten, welche eine Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation erhalten, kann eine Transfusionsfreiheit erreichen. Es ist davon auszugehen, dass nur für einen geringen Teil der Patientinnen und Patienten eine Stammzelltransplantation infrage kommt (siehe Abschnitt 5.2). Daher wird für den Vergleichsarm angenommen, dass 5 % der Patientinnen und Patienten Transfusionsfreiheit erreichen.

Da unklar ist, wie hoch der Anteil an Patientinnen und Patienten ist, der sich für die Therapie mit Exagamglogen Autotemcel entscheidet, werden für die Schätzung der erforderlichen Fallzahl unterschiedliche Verteilungsverhältnisse (3:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:3 [Intervention : Kontrolle]) zwischen den Behandlungsgruppen betrachtet.

### ***Schätzungen zum Umfang der AbD***

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Schätzungen für die oben genannten verschiedenen Szenarien bei einer 3:1- sowie bei einer 1:1-Verteilung zwischen der Intervention und Vergleichstherapie beschrieben. Die Ergebnisse für weitere Szenarien sind in Anhang D dargestellt.

Angenommen werden übliche Werten für das Signifikanzniveau ( $\alpha = 5 \%$ , 2-seitiger Test) und die Power (mindestens 80 %), sowie eine verschobene Nullhypothese mit einem  $RR = 2,0$ .

Die folgende Abbildung 1 zeigt die für den Nachweis eines Vorteils von Exagamglogen Autotemcel benötigten Stichprobengrößen für verschiedene Werte des RR in Abhängigkeit von den Anteilen an Patientinnen und Patienten mit Transfusionsfreiheit unter Exagamglogen Autotemcel, für einen angenommenen Anteil von 5 % unter der Vergleichstherapie, jeweils bei einer 3:1- und 1:1-Verteilung (Intervention : Kontrolle).

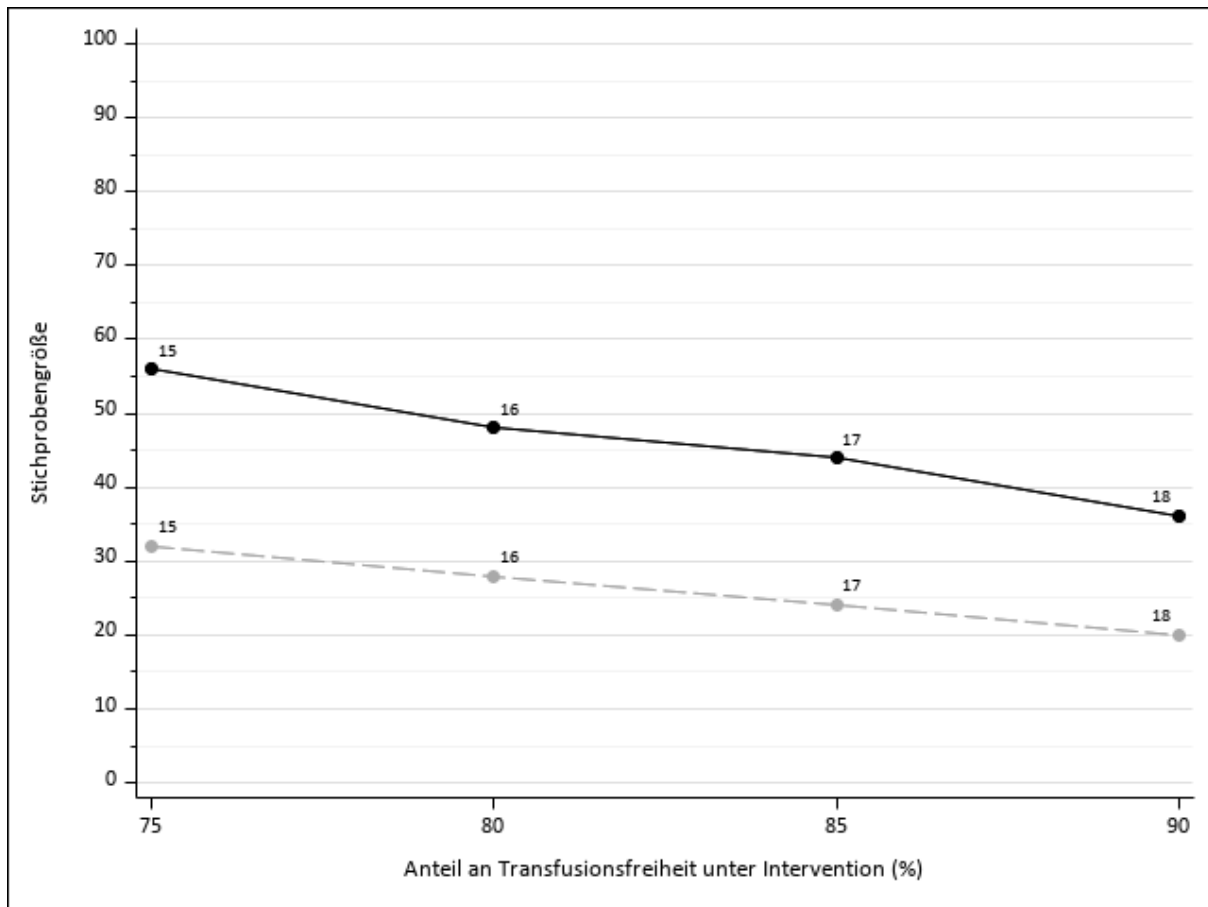


Abbildung 1: Stichprobengrößen bei einer 3:1-Rekrutierung (schwarz) und 1:1-Rekrutierung (grau). Anteil an Patientinnen und Patienten mit Transfusionsfreiheit unter Vergleichstherapie von 5 %. Die Datenpunkte stellen das jeweilige RR dar. Signifikanzniveau  $\alpha = 5\%$ ; 2-seitiger Test; Power mindestens 80 %; verschobene Nullhypothese  $RR = 2,0$

Dabei zeigt sich, dass bei den betrachteten Szenarien (siehe Anhang D) Stichprobengrößen von deutlich unter 100 Patientinnen und Patienten resultieren. Beispielsweise ergibt sich unter Verwendung der konservativsten Annahmen bei einer 3:1-Verteilung (Intervention : Kontrolle) und einem angenommenen Anteil an Transfusionsfreiheit von 5 % unter der Vergleichstherapie und 75 % unter Exagamglogen Autotemcel (daraus resultierend ein RR von 15) eine Stichprobengröße von lediglich 56 Patientinnen und Patienten.

Aus der Notwendigkeit einer Adjustierung für Confounder in der Auswertung einer AbD ergibt sich die Anforderung eines ausreichenden Stichprobenumfangs [2]. In der Regel kann bei weniger als 100 Patientinnen und Patienten keine adäquate Confounderkontrolle durchgeführt werden. Für die Durchführung der AbD sind somit ungeachtet des Ergebnisses der orientierenden Fallzahlschätzung mindestens 100 Patientinnen und Patienten in die Studie einzuschließen, wobei sich die Fallzahl abhängig von der Anzahl relevanter Confounder entsprechend erhöhen kann.

### ***Patientenzahlen in Deutschland***

Für die Beurteilung der Durchführbarkeit einer AbD für Exagamglogen Autotemcel und zum Zwecke der Prüfung der Realisierbarkeit und Angemessenheit einer Datenerhebung wurde das IQWiG mit einer Einschätzung der Patientenzahlen beauftragt (G23-07 [8]). Das geplante Anwendungsgebiet umfasste zum Zeitpunkt der Auftragskonkretisierung Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie, die für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation infrage kommen. Zusätzlich wurde gemäß Auftragskonkretisierung zwischen Patientinnen und Patienten unterschieden, für die ein oder für die kein verwandter, HLA-identischer Stammzellspender zur Verfügung steht. Für die Betroffenen, für die kein verwandter, HLA-identischer Stammzellspender zur Verfügung steht, wurde eine Anzahl von 24 bis 72 Patientinnen und Patienten (hier bezeichnet als Patientengruppe a) ermittelt. Für die detaillierte Beschreibung der einzelnen Berechnungsschritte und Patientenzahlen sei auf den Bericht G23-07 [8] verwiesen.

Exagamglogen Autotemcel ist zum Zeitpunkt der Konzepterstellung nicht zugelassen, sodass das exakte Anwendungsgebiet nicht bekannt ist. Das gemäß Auftragskonkretisierung für das vorliegende Konzept bestimmte Anwendungsgebiet umfasst nun Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie, für die kein HLA-identischer, verwandter hämatopoetischer Stammzellenspender zur Verfügung steht (siehe Abschnitt 5.2). Abweichend zum Vorgehen im Bericht G23-07 [8] sind also Betroffene, für die ein HLA-identischer, verwandter Stammzellspender verfügbar ist, zwar nicht zu berücksichtigen. Da jedoch keine Einschränkung mehr auf die Eignung für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation vorgenommen wird, werden auch diejenigen Patientinnen und Patienten berücksichtigt, für die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht geeignet ist. Dies macht analog zur Herleitung in G23-07 unter Verwendung eines Anteils von 80,5 % bis 60,7 % – im Umkehrschluss der dort verwendeten Anteilsspanne für Betroffene, für die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation geeignet ist (19,5 % bis 39,3 %) – eine Anzahl von 137 bis 140 Patientinnen und Patienten (hier bezeichnet als Patientengruppe b) aus. Dabei ist allerdings zu beachten, dass die Patientinnen und Patienten gemäß Einschlusskriterium der pivotalen Studie zu Exagamglogen Autotemcel für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sein mussten. Da zum Zeitpunkt der Konzepterstellung noch keine Zulassung für Exagamglogen Autotemcel vorliegt, ist unklar, ob sich dies auf das letztendlich zugelassene Anwendungsgebiet und die (auf dieser Basis) zu bestimmenden Patientenzahlen auswirkt.

Zusammengefasst wird im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Spanne in Höhe von schätzungsweise 161 bis 212 Patientinnen und Patienten (als Addition der Spannen von Patientengruppe a und b) in Deutschland ermittelt.



Ausgehend von diesen Patientenzahlen ist die AbD unter den getroffenen Annahmen grundsätzlich realistisch durchführbar. Das Register für seltene Anämien schätzt, dass circa 100 Patientinnen und Patienten derzeit im Register in die Fragestellung der AbD fallen. Die AbD erscheint somit auf Basis der dargestellten Schätzungen mit Stichprobengrößen von mindestens 100 Patientinnen und Patienten im Register für seltene Anämien machbar zu sein. Für die AbD sollte dennoch insbesondere der Anteil der erwachsenen Patientinnen und Patienten erhöht werden. Dabei sollte zunächst eine Erhöhung der Patientenzahlen im Register für seltene Anämien angestrebt werden, die Erweiterung um Daten anderer europäischer Register sollte ebenfalls geprüft werden. Eine Erweiterung kann unter Einbindung der RADeep-Datensätze, oder einzelner europäischer Register geprüft werden. Darüber hinaus kann auch eine Erweiterung um eine studienindividuelle Datenerhebung in Erwägung gezogen werden.

Die Rekrutierungszeit kann auf Basis der vorliegenden Informationen derzeit nicht abgeschätzt 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 Exagamglogen Autotemcel soll der Planung der Auswertung von vergleichenden Studien mit Randomisierung entsprechen [38]. 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 [39-41],

- 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 [2,33]. Ein entsprechendes Vorgehen ist in Pufulete 2022 beschrieben [33]. 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 [42], bei binären Daten und Überlebenszeitanalysen mindestens 10 Ereignisse pro Confounder [43]. 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 Exagamglogen Autotemcel als auch für die Vergleichstherapie umfassen. Denn dies ist die Mindestanforderung dafür, dass beide Therapieoptionen zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung eine potenzielle Therapieoption darstellen.
- Wie stark die Überlappung und die Balanciertheit der Gruppen nach Anwendung der Propensity Score Methode sind, hängt zunächst von dem gewählten Modell zur Bildung des Propensity Scores ab. Sie kann aber auch durch „Trimmen“ (Ausschluss von Patientinnen und Patienten in sich nicht überlappenden Bereichen des Propensity Scores) und die Methodik zur Adjustierung beeinflusst werden. Die sich ausreichend überlappende und ausreichend balancierte Patientenpopulation ist letztlich diejenige Population, für die die geschätzten Effekte unter Anwendung des Propensity Scores gelten. Daher ist diese Population genau zu beschreiben und es ist zu untersuchen, ob diese die für die ursprüngliche Fragestellung gewählte Population ausreichend abbildet.
- Welche Methode im vorliegenden Anwendungsfall die am besten geeignete ist, lässt sich vermutlich erst anhand der konkreten Datensituation entscheiden, da unterschiedliche Methoden zu unterschiedlich starker Überlappung oder Balanciertheit führen können [44]. 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 [45].

### **Vereinheitlichung des Beobachtungsstarts bei vergleichender Registerstudie**

Im Falle von Patientinnen und Patienten, die bisher eine Therapie mit Erythrozytentransfusionen erhalten haben, soll Exagamglogen Autotemcel die bisherige Therapie durch eine 1-malige Anwendung ersetzen. Für Patientinnen und Patienten, die dem Vergleichsarm zugeordnet werden und somit auf einer Therapie mit Erythrozytentransfusionen verbleiben, wird es erforderlich sein, ein Verfahren zur

Vereinheitlichung des Beobachtungsstarts in der vergleichenden Datenerhebung zu etablieren, um das Risiko für das Auftreten von Ereignissen im Laufe der Beobachtungszeit für beide Arme anzugleichen (siehe auch [46]). Ein solches Verfahren kann beispielsweise mittels Target Trial Emulation geplant werden [47]. Mögliche Probleme bei der Definition des Beobachtungsstarts sowie entsprechende Strategien zur Vermeidung der Verzerrungen und die dafür notwendigen Daten sind in der Literatur beschrieben [48-50]. Zu beachten ist auch, dass der Beobachtungsstart für Exagamglogen Autotemcel aufgrund der notwendigen Vortherapie, die Teil des Therapiekonzepts ist, mit der Therapieentscheidung und nicht erst mit der Applikation erfolgen muss.

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

Wie in Abschnitt 5.4.3.2 beschrieben, ist aufgrund des bisherigen Dokumentationsumfangs (insbesondere des Fehlens von Daten zu patientenberichteten Endpunkten und UEs) in den potenziell geeigneten Indikationsregistern nicht davon auszugehen, dass „historische“ Daten in ausreichender Qualität vorliegen. Die AbD zu Exagamglogen Autotemcel sollte daher ausschließlich mittels prospektiver Datenerhebung durchgeführt 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 Exagamglogen Autotemcel hat folgende Komponenten:

### PICO

Tabelle 5: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

P(opulation)	Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie, für die kein humanes Leukozyten-Antigen (HLA)-identischer, verwandter hämatopoetischer Stammzellspender zur Verfügung steht.
I(ntervention)	Exagamglogen Autotemcel <sup>a</sup>
C(omparator)	Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von <sup>a, b</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ einer bedarfsgerechten Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie, vorzugsweise als Monotherapie,</li> <li>▪ einer Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation</li> </ul> unter Berücksichtigung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ der Verfügbarkeit eines hinreichend HLA-kompatiblen Spenders für eine allogene Stammzelltransplantation</li> <li>▪ der Eignung für eine langfristige Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten</li> <li>▪ des Alters</li> <li>▪ des Ausmaßes einer sekundären Eisenüberladung</li> </ul>
O(utcome)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mortalität</li> <li>▪ Morbidität                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Transfusionsfreiheit</li> <li>▫ Folgeerkrankungen der Grunderkrankung</li> <li>▫ Folgeerkrankungen der sekundären Hämochromatose</li> </ul> </li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit einem validierten Instrument</li> <li>▪ Nebenwirkungen                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate)</li> <li>▫ schwere unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate)</li> <li>▫ spezifische unerwünschte Ereignisse getrennt nach                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- spezifische unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Schweregrad</li> <li>- schwerwiegende spezifische unerwünschte Ereignisse</li> <li>- schwere spezifische unerwünschte Ereignisse</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
<p>a. Es wird davon ausgegangen, dass Erythrozytentransfusionen und Chelattherapie, sofern indiziert, in beiden Armen der Studie durchgeführt werden. Die Kriterien sind zu dokumentieren.</p> <p>b. 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.</p> <p>HLA: humanes Leukozytenantigen; PICO: Population, Intervention, Comparator, Outcome</p>	

### **Art und Methodik der Datenerhebung**

- Für die AbD wird ein nicht randomisierter Vergleich von Exagamglogen Autotemcel mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als vergleichende Registerstudie empfohlen.
- Das Register für seltene Anämien 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, verpflichtende Erhebung der relevanten Daten) sowie Maßnahmen zur Gewährleistung von Vollständigkeit und Richtigkeit der Daten (u. a. stichprobenhafte Source Data Verification) erforderlich.
- Die AbD zu Exagamglogen Autotemcel 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 3 Jahre
  - Die Schätzungen zur benötigten Stichprobengröße für den Endpunkt Transusionsfreiheit ergeben unter den getroffenen Annahmen weniger als 100 Patientinnen und Patienten. Für die Durchführung der AbD sind aufgrund der Notwendigkeit einer Adjustierung für Confounder mindestens 100 Patientinnen und Patienten in die Studie einzuschließen.
  - Die geschätzte Patientenzahl für Deutschland liegt im Anwendungsgebiet zwischen 161 bis 212 Patientinnen und Patienten. Eine Erweiterung des Registers für seltene Anämien um Daten weiterer Patientinnen und Patienten (insbesondere Daten erwachsener Patientinnen und Patienten) aus Deutschland oder ggf. anderer europäischer Register sollte geprüft werden. Darüber hinaus kann auch eine Erweiterung um eine studienindividuelle Datenerhebung in Erwägung gezogen 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
- Zur Vereinheitlichung des Beobachtungsstarts der vergleichenden Datenerhebung ist es erforderlich entsprechende Maßnahmen, z. B. mittels Target Trial Emulation, im Register zu etablieren.

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

AbDs sind gemäß derzeitiger gesetzlicher Vorgaben als Studien ohne Randomisierung durchzuführen [51]. 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 basieren die Schätzungen zum Umfang der AbD auf dem Endpunkt Transfusionsfreiheit. Es ist davon auszugehen, dass die erforderliche Stichprobengröße für weitere patientenrelevante Endpunkte deutlich höher liegen kann. Die Durchführung einer randomisierten Studie könnte die erforderliche Fallzahl deutlich reduzieren und die Machbarkeit der AbD somit erhöhen.

## 7 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V; Rapid Report [online]. 2020 [Zugriff: 26.07.2022]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a19-43\\_versorgungsnaher-daten-zum-zwecke-der-nutzenbewertung\\_rapid-report\\_v1-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/a19-43_versorgungsnaher-daten-zum-zwecke-der-nutzenbewertung_rapid-report_v1-1.pdf).
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b des Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V): Exagamglogen Autotemcel (Beta-Thalassämie) [online]. 2023 [Zugriff: 06.07.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6074/2023-07-06\\_AM-RL-XII\\_Einleitung-AbD\\_Exagamglogen\\_Thalassaemie\\_2023-AbD-002.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6074/2023-07-06_AM-RL-XII_Einleitung-AbD_Exagamglogen_Thalassaemie_2023-AbD-002.pdf).
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Exagamglogen (β-Thalassämie bei Patientinnen und Patienten ≥ 12 Jahre); Bewertung gemäß § 35a SGB V; Recherche nach Indikationsregistern [online]. 2023 [Zugriff: 19.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/i23-03\\_exagamglogen\\_recherche-nach-indikationsregistern\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/i23-03_exagamglogen_recherche-nach-indikationsregistern_v1-0.pdf).
5. European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use (CHMP) Minutes for the meeting on 23-26 January 2023 [online]. 2023 [Zugriff: 14.08.2023]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-23-26-january-2023\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-23-26-january-2023_en.pdf)
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b des Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V): Exagamglogen Autotemcel (Beta-Thalassämie) [online]. 2023 [Zugriff: 06.07.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9618/2023-07-06\\_AM-RL-XII\\_Einleitung-AbD\\_Exagamglogen\\_Thalassaemie\\_2023-AbD-002\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9618/2023-07-06_AM-RL-XII_Einleitung-AbD_Exagamglogen_Thalassaemie_2023-AbD-002_TrG.pdf).
7. Cario H, Andres O, Hoferer A et al. Beta Thalassämie; Leitlinie [online]. 2022 [Zugriff: 14.08.2023]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/beta-thalassaemie/@@pdf-latest?filename=beta-thalassaemie.pdf>.



8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Exagamglogen Autotemcel (transfusionsabhängige  $\beta$ -Thalassämie); Bewertung gemäß § 35a SGB V; Einschätzung der Patientenzahlen [online]. 2023 [Zugriff: 24.08.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/g23-07\\_exagamglogen-autotemcel\\_einschaetzung-der-patientenzahlen\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/g23-07_exagamglogen-autotemcel_einschaetzung-der-patientenzahlen_v1-0.pdf).
9. Baronciani D, Angelucci E, Potschger U et al. Hemopoietic stem cell transplantation in thalassemia: a report from the European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation Hemoglobinopathy Registry, 2000–2010. Bone Marrow Transplant 2016; 51(4): 536-541. <https://dx.doi.org/10.1038/bmt.2015.293>.
10. Galambrun C, Pondarré C, Bertrand Y et al. French Multicenter 22-Year Experience in Stem Cell Transplantation for Beta-Thalassemia Major: Lessons and Future Directions. Biol Blood Marrow Transplant 2013; 19(1): 62-68. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2012.08.005>.
11. Vertex Pharmaceuticals. A Safety and Efficacy Study Evaluating CTX001 in Subjects With Transfusion-Dependent  $\beta$ -Thalassemia [online]. 2022 [Zugriff: 14.08.2023]. URL: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03655678>.
12. Vertex Pharmaceuticals. A Phase 1/2/3 Study of the Safety and Efficacy of a Single Dose of Autologous CRISPR-Cas9 Modified CD34+ Human Hematopoietic Stem and Progenitor Cells (hHSPCs) in Subjects with Transfusion-Dependent [online]. [Zugriff: 14.08.2023]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-003351-38](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003351-38).
13. Vertex Pharmaceuticals. A Phase 3b Study to Evaluate Efficacy and Safety of a Single Dose of Autologous CRISPR Cas9 Modified CD34+ Human Hematopoietic Stem and Progenitor Cells (CTX001) in Subjects with Transfusion-Dependent  $\beta$ -Thalassemia or Severe Sickle Cell Disease [online]. [Zugriff: 14.06.2023]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2021-006390-37](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006390-37).
14. Vertex Pharmaceuticals. Evaluation of Efficacy and Safety of a Single Dose of CTX001 in Participants With Transfusion-Dependent  $\beta$ -Thalassemia and Severe Sickle Cell Disease [online]. 2023 [Zugriff: 14.06.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05477563>.
15. Vertex Pharmaceuticals. A Long-term Follow-up Study of Subjects With  $\beta$ -thalassemia or Sickle Cell Disease Treated with Autologous CRISPR-Cas9 Modified Hematopoietic Stem Cells (CTX001) [online]. [Zugriff: 14.06.2023]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-002935-88](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002935-88).
16. Vertex Pharmaceuticals. A Long-term Follow-up Study in Subjects Who Received CTX001 [online]. 2023 [Zugriff: 14.06.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04208529>.

17. Frangoul H, Altshuler D, Cappellini MD et al. CRISPR-Cas9 Gene Editing for Sickle Cell Disease and beta-Thalassemia. *N Engl J Med* 2021; 384(3): 252-260.  
<https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2031054>.
18. Vertex Pharmaceuticals. Positive Results From Pivotal Trials of exa-cel for Transfusion-Dependent Beta Thalassemia and Severe Sickle Cell Disease Presented at the 2023 Annual European Hematology Association (EHA) Congress [online]. 2023 [Zugriff: 28.06.2023]. URL: <https://news.vrtx.com/node/31006/pdf>.
19. Frangoul H, Bobruff Y, Cappellini MD et al. Safety and Efficacy of CTX001 in Patients with Transfusion-Dependent  $\beta$ -Thalassemia and Sickle Cell Disease: Early Results from the Climb THAL-111 and Climb SCD-121 Studies of Autologous CRISPR-CAS9-Modified CD34+ Hematopoietic Stem and Progenitor Cells. *Blood* 2020; 136(Suppl 1): 3-4.  
<https://dx.doi.org/10.1182/blood-2020-139575>.
20. Locatelli F, Lang P, Li A et al. Efficacy and Safety of a Single Dose of Exagamglogene Autotemcel for Transfusion-Dependent  $\beta$ -Thalassemia. *Blood* 2022; 140(Suppl 1): 4899-4901. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2022-166881>.
21. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. Register für seltene Anämien [online]. [Zugriff: 03.03.2023]. URL: [https://www.gpoh.de/studienportal/studien\\_und\\_register\\_der\\_gpoh\\_haematologie/register\\_fuer\\_seltene\\_anaemien/](https://www.gpoh.de/studienportal/studien_und_register_der_gpoh_haematologie/register_fuer_seltene_anaemien/).
22. KITZ Hopp-Kindertumorzentrum Heidelberg. Register für seltene Anämien [online]. [Zugriff: 12.07.2023]. URL: <https://www.kitz-heidelberg.de/klinische-studien/nicht-maligne-blutkrankheiten>.
23. KITZ Hopp-Kindertumorzentrum Heidelberg. Register für Seltene Anämien - Registerprotokoll [online]. 2021 [Zugriff: 03.03.2023]. URL: [https://www.kitz-heidelberg.de/fileadmin/media/kitz/PDFs/aerzte-fachkreise/Haematologie/Registerprotokoll\\_Seltene\\_Anaemien\\_Version\\_2.1\\_final.pdf](https://www.kitz-heidelberg.de/fileadmin/media/kitz/PDFs/aerzte-fachkreise/Haematologie/Registerprotokoll_Seltene_Anaemien_Version_2.1_final.pdf).
24. EuroBloodNet. RADeep last press release is available! [online]. 2023 [Zugriff: 07.03.2023]. URL: <https://eurobloodnet.eu/news/409/radeep-last-press-release-is-available>.
25. Valle VG, Pereira MDMM, Kleanthous M et al. PB2285 Rare Anaemia Disorders European Epidemiological Platform. *HemaSphere* 2019; 3(S1): 1020-1021.  
<https://dx.doi.org/10.1097/01.HS9.0000567608.96928.c9>.
26. Vall d'Hebron Research Institute, Hôpital ERASME, Cyprus Institute of Neurology and Genetics. RADeep [online]. [Zugriff: 02.08.2023]. URL: <https://www.radeepnetwork.eu/>.
27. Noori T, Ghazisaeedi M, Aliabad GM et al. International Comparison of Thalassemia Registries: Challenges and Opportunities. *Acta Inform Med* 2019; 27(1): 58-63.  
<https://dx.doi.org/10.5455/aim.2019.27.58-63>.

28. Sickle Cell Society. European Haemoglobinopathy Registry [online]. [Zugriff: 06.03.2023]. URL: <https://www.sicklecellsociety.org/resource/european-haemoglobinopathy-registry/>.
29. Farmakis D, Angastiniotis M, El Ghouli MM et al. Thalassaemia Registries: A Call for Action. A Position Statement from the Thalassaemia International Federation. Hemoglobin 2022; 46(4): 225-232. <https://dx.doi.org/10.1080/03630269.2022.2099285>.
30. Thalassaemia International Federation. TIF's e-registry for patients with thalassaemia is ready for piloting [online]. [Zugriff: 07.03.2023]. URL: <https://thalassaemia.org.cy/news/tifs-electronic-health-record-for-patients-with-thalassaemia-is-ready-for-piloting/>.
31. Taher AT, Bou-Fakhredin R, Kattamis A et al. Improving outcomes and quality of life for patients with transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia: recommendations for best clinical practice and the use of novel treatment strategies. Expert Rev Hematol 2021; 14(10): 897-909. <https://dx.doi.org/10.1080/17474086.2021.1977116>.
32. Paramore C, Levine L, Bagshaw E et al. Patient- and Caregiver-Reported Burden of Transfusion-Dependent  $\beta$ -Thalassemia Measured Using a Digital Application. Patient 2021; 14(2): 197-208. <https://dx.doi.org/10.1007/s40271-020-00473-0>.
33. 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>.
34. 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): Exagamglogen Autotemcel (Sichelzellerkrankheit) [online]. 2023 [Zugriff: 01.06.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6037/2023-06-01\\_AM-RI-XII\\_Einleitung-AbD\\_Exagamglogen-SCD\\_2023-AbD-001.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6037/2023-06-01_AM-RI-XII_Einleitung-AbD_Exagamglogen-SCD_2023-AbD-001.pdf).
35. 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>.
36. 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>.
37. 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>.

38. 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>.
39. 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>.
40. 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>.
41. 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>.
42. Harrell FE Jr. *Regression Modeling Strategies; with Applications to Linear Models, Logistic and Ordinal Regression, and Survival Analysis*. New York: Springer; 2001.
43. 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).
44. 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>.
45. 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>.
46. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung – Valoctocogen Roxaparvovec; Rapid Report [online]. 2023 [Zugriff: 07.02.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a22-20\\_anwendungsbegleitende-datenerhebung-valoctocogen-roxaparvovec\\_rapid-report\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a22-20_anwendungsbegleitende-datenerhebung-valoctocogen-roxaparvovec_rapid-report_v1-0.pdf).

47. Hernan MA, Robins JM. Using Big Data to Emulate a Target Trial When a Randomized Trial Is Not Available. *Am J Epidemiol* 2016; 183(8): 758-764. <https://dx.doi.org/10.1093/aje/kwv254>.
48. Hernan MA, Sauer BC, Hernandez-Diaz S et al. Specifying a target trial prevents immortal time bias and other self-inflicted injuries in observational analyses. *J Clin Epidemiol* 2016; 79: 70-75. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.04.014>.
49. Suissa S, Moodie EE, Dell'Aniello S. Prevalent new-user cohort designs for comparative drug effect studies by time-conditional propensity scores. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017; 26(4): 459-468. <https://dx.doi.org/10.1002/pds.4107>.
50. Webster-Clark M, Ross RK, Lund JL. Initiator Types and the Causal Question of the Prevalent New-User Design: A Simulation Study. *Am J Epidemiol* 2021; 190(7): 1341-1348. <https://dx.doi.org/10.1093/aje/kwaa283>.
51. SGB V Handbuch: Sozialgesetzbuch V; Krankenversicherung. Altötting: KKF-Verlag; 2020.

## Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### 1. ClinicalTrials.gov

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

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

<b>Suchstrategie</b>
exagamglogene OR CTX-001

#### 2. EU Clinical Trials Register

**Anbieter: European Medicines Agency**

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

<b>Suchstrategie</b>
exagamglogene OR CTX-001 OR (CTX 001) OR CTX001

#### 3. Clinical Trials Information System

**Anbieter: European Medicines Agency**

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

<b>Suchstrategie</b>
exagamglogene, CTX-001, CTX 001, CTX001

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

**Anbieter: World Health Organization**

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

<b>Suchstrategie</b>
exagamglogene OR CTX-001 OR CTX 001 OR CTX001

## **Anhang B Rückmeldung zum Register für seltene Anämien**

## 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 Exagamglogen Autotemcel beauftragt worden. Die Patientenzielgruppe sind Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie, für die kein humanes Leukozyten-Antigen (HLA)-identischer, verwandter hämatopoetischer Stammzellenspender zur Verfügung steht. 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 Exagamglogen Autotemcel 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

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 Exagamglogen Autotemcel dokumentiert?

nein  ja  noch nicht, aber geplant ab 2024\_\_

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

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

4. Wird dokumentiert, welche Therapien die interessierende Patientenpopulation im Therapieverlauf der Beta-Thalassämie bereits erhalten haben?

nein  ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird (z.B. Wirkstoff, Therapiebeginn, Dosis): Erythrozytentransfusionen, medikamentöse Therapien u.a. Desferasirox, Deferipron, Hormonsubstitution, Stammzelltransplantation

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

nein  ja

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

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

7. 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:  
β-Globingenotyp, alpha-Globingenotyp

8. 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:  
Insbesondere Parameter der Eisenüberladung und dessen Folgen

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

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

Falls ja oder geplant, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird bzw. werden soll:  
Sofern vorhanden wie etwa Leberbiopsien, Knochenmarkbefunde

10. 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:  
Ferriscan u.a.

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

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

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

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

nein                       ja                       noch nicht, aber geplant ab 2024\_\_

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

Ggf. geplant für Exagamglogen Autotemcel-behandelte Patienten und gematchte Vergleichspatienten, die andere Therapien erhalten

13. Werden unerwünschte Ereignisse systematisch erfasst?

nein                       ja                       teilweise

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird:  
Komplikationen der SZT, Immunologische Reaktionen nach Transfusionen

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

[www.gpoh.de/studienportal/studien\\_und\\_register\\_der\\_gpoh\\_haematologie/register\\_fuer\\_seltenere\\_anaemien/](http://www.gpoh.de/studienportal/studien_und_register_der_gpoh_haematologie/register_fuer_seltenere_anaemien/)

Data Dictionary

14. Werden unerwünschte Ereignisse mit der Standardterminologie MedDRA erfasst?

nein                       ja

15. 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:

Siehe oben (Data Dictionary)

16. 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:

[www.gpoh.de/studienportal/studien\\_und\\_register\\_der\\_gpoh\\_haematologie/register\\_fuer\\_seltenere\\_anaemien/](http://www.gpoh.de/studienportal/studien_und_register_der_gpoh_haematologie/register_fuer_seltenere_anaemien/)

Data Dictionary

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

nein

teilweise

ja:

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

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

Siehe oben

18. 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:

Siehe

[www.gpoh.de/studienportal/studien\\_und\\_register\\_der\\_gpoh\\_haematologie/register\\_fuer\\_seltenere\\_anaemien/](http://www.gpoh.de/studienportal/studien_und_register_der_gpoh_haematologie/register_fuer_seltenere_anaemien/)

Data Dictionary

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

19. 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.) Erfasst werden insbesondere Komorbiditäten, die als Folge der Erkrankung oder der Behandlung entstehen

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

[www.gpoh.de/studienportal/studien\\_und\\_register\\_der\\_gpoh\\_haematologie/register\\_fuer\\_seltene\\_anaemien/](http://www.gpoh.de/studienportal/studien_und_register_der_gpoh_haematologie/register_fuer_seltene_anaemien/)

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:  
Data Dictionary

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

1 x jährlich

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:  
Data Dictionary

22. 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:

23. Über welchen Zeitraum werden in Ihrem Register Daten für die interessierende Patientenpopulation erhoben?  
Siehe Data Dictionary

24. 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?  
Siehe Data Dictionary

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

nein

ja

Beschreiben Sie kurz das Vorgehen zur Confounderidentifikation:

Dies ist kein explizites Ziel des Registers; Soweit confounder in den CRFs identifiziert werden, sind diese Daten vorhanden; siehe Data Dictionary

---

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

## Teil 2: Registerprozesse und Qualitätssicherung

26. 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:

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

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

[www.gpoh.de/studienportal/studien\\_und\\_register\\_der\\_gpoh\\_haematologie/register\\_fuer\\_seltene\\_anaemien/](http://www.gpoh.de/studienportal/studien_und_register_der_gpoh_haematologie/register_fuer_seltene_anaemien/)

28. 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:

29. Existiert für Ihr Register ein aktueller Datenplan, ein Kodierhandbuch und eine SOP?

- nein       ja, Datenplan       ja, Kodierhandbuch  
 ja, SOP

als Anlage beigefügt / öffentlich verfügbar unter folgender URL:  
Data Dictionary

30. Gibt es einen konsentierten krankheitsspezifischen Kerndatensatz in Ihrem Register?

- nein       ja

[www.gpoh.de/studienportal/studien\\_und\\_register\\_der\\_gpoh\\_haematologie/register\\_fuer\\_seltene\\_anaemien/](http://www.gpoh.de/studienportal/studien_und_register_der_gpoh_haematologie/register_fuer_seltene_anaemien/)

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

nein  ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz das Vorgehen:

Es wird das Marvinsystem verwendet, indem Dokumentare in der Kinderonko- und hämatologie geschult sind.

32. Gibt es klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Aufnahme der Patientinnen und Patienten mit Beta-Thalassämie in das Register?

nein  ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz die Kriterien, ggf. unter Verweis auf ein Dokument/eine Quelle:

[www.gpoh.de/studienportal/studien\\_und\\_register\\_der\\_gpoh\\_haematologie/register\\_fuer\\_seltene\\_anaemien/](http://www.gpoh.de/studienportal/studien_und_register_der_gpoh_haematologie/register_fuer_seltene_anaemien/)

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

nein  teilweise

ja

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

Bei ja bzw. teilweise: Beschreiben Sie kurz das Vorgehen (ggf. Verweis auf Dokument/Quelle):

In den CRF sind Plausibilitätsprüfungen mit enthalten; es findet kein Monitoring statt

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



Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

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

nein  ja  teilweise

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz den zugehörigen Prozess, ggf. unter Verweis auf Dokumente:

36. Existiert für Ihr Register ein Qualitätsmanagementsystem (gegebenenfalls mit regelmäßiger Erhebung von Qualitätsindikatoren)?

ja  nein

37. 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:

38. Wie wird die wissenschaftliche Unabhängigkeit des Registers gewahrt?

Ja. Mandatiert durch die Fachgesellschaft. Zusammenarbeit mit Industrie durch Complianceabteilung des UKHD geprüft

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

39. Ist die Finanzierung Ihres Patientenregisters mittelfristig (4-6 Jahre) gesichert?

nein  ja  unklar

40. 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?

Vertragliche und von der Compliance geprüfte Regelungen mit Registerleitung und ggf. teilnehmenden Kliniken sowie Kompatibilität mit der Einwilligung der Patienten

in Form von Individualdatensätzen aktueller Daten  in Form von Auswertungen  
 es gibt keine Möglichkeit Daten aus dem Register für Dritte bereitzustellen  
 Sonstiges (bitte kurz erläutern):

41. 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?

Je nach gewünschtem Datensatz

a) Innerhalb von ca. 6 Monaten  
b) Innerhalb von ca. 6 Monaten

42. 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):

Limitiert durch Dokumentationsaufwand, Verträge mit den teilnehmenden Kliniken sowie ggf andere gesetzliche Bestimmungen z.B. GenDG

und mit folgender Frist: \_\_\_\_\_ Monate

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

nein  ja  unter folgenden Voraussetzungen:  
Kompatibilität der Datensätze

Falls ja:

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

Kommt auf die Fragestellung an

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

nein  ja

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle: Datenaustausch mit dem Europäischen Register für seltene Anämien (RAdeep); [Rare Anaemia Disorders European Epidemiological Platform | Radeep \(radeepnetwork.eu\)](https://www.radeepnetwork.eu/)

Falls ja:

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

Aufwändig aber letztlich möglich

44. 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:

Gut für die Pädiatrie; erwachsene Patienten sind aufgrund der mangelnden Mitarbeit der internistischen Hämatologie unterrepräsentiert

45. 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:

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

sehr gut    ausreichend    ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Plausibilitätskontrollen passen; Einschränkung der Beurteilung durch fehlendes Monitoring, das in der Finanzierung des Registers nicht abgebildet werden kann

47. 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:

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

nein    ja, und zwar folgendes Verfahren:

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Wir können die Vollständigkeit der Registrierung von Patienten an den teilnehmenden Kliniken nicht sicherstellen. Außerdem sind erwachsene Patienten systematisch unterrepräsentiert.

49. 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:

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

50. Bestehen in ihrem Patientenregister Filtermöglichkeiten für die Datensätze, z. B. nach teilnehmenden Zentren?

nein  ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz die Filtermöglichkeiten:

51. 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).

52. Haben Sie ein Verfahren etabliert, um bei der Durchführung vergleichender Studien den Beobachtungsstart der verschiedenen Arme zu vereinheitlichen z.B. mittels Target Trial Emulation<sup>2</sup>?

nein  ja

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

Geplant ist der Einsatz von Patienten Matching nach relevanten Kriterien

---

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

**Teil 3: Registrierte Patientinnen und Patienten**

53. Wie viele Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation sind insgesamt dokumentiert: ca 100
- a) Wie viele Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation sind dokumentiert?  
Ca. 100
- b) Wie viele Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation, die eine Stammzelltransplantation eines nicht verwandten HLA-kompatiblen Spenders erhalten haben, sind dokumentiert?  
ca. 10
- c) Wie viele Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation, die eine Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie erhalten haben, sind dokumentiert?  
ca 90

54. 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:

Das Register muss sich auf Kliniken beschränken, die Interesse an der Teilnahme an dem Register haben. Die Mehrzahl der pädiatrischen hämatologischen Zentren nehmen teil. Internistisch hämatologische Zentren nehmen nur punktuell teil, keine Teilnahme internistisch hämatologischer Praxen

55. Ist das Datum der jeweiligen Therapieentscheidung dokumentiert?

nein                       ja

56. Liegt für die Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation, für die eine Therapieentscheidung für eine bestimmte Therapie (z. B. Therapie mit Exagamglogen Autotemcel oder allogene Stammzelltransplantation) getroffen wurde, die aber diese Therapie nicht erhalten haben (z. B. aufgrund von Versterben) eine vollständige Dokumentation einschließlich Datum der Therapieentscheidung vor?

nein  ja

Exagamglogen Autotemcel steht aktuell noch nicht zur Disposition. Geplant ist eine Zusammenarbeit mit der Firma Vertex, um eine vergleichende Analyse mit gematchten Kontrollpatienten, die entweder eine allogene Stammzelltransplantation oder eine konventionelle Therapie erhalten (haben) zu realisieren. Seitens der Registerleitung wurde eine biologische Randomisierung zum Vergleich Exagamglogen Autotemcel behandelter Patienten (kein HLA-identischer Stammzellspender verfügbar) mit ansonsten vergleichbaren Patienten allerdings mit verfügbarem Stammzellspender angeregt.

57. Wie schätzen Sie die Vollzähligkeit der interessierenden Patientenpopulation im Register ein?

sehr gut  ausreichend  ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Insbesondere erwachsene Patienten sind unzureichend registriert

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

nein  ja  unklar

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Repräsentativ für Kinder und Jugendliche; nicht repräsentativ für Erwachsene

### Anhang C Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das identifizierte Register

In der nachfolgenden Tabelle ist dargestellt, inwieweit das identifizierte Register für seltene Anämien auf Basis der vorliegenden Informationen national und international verwendete Qualitätskriterien erfüllt. 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).

Tabelle 6: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das Register für seltene Anämien (mehreseitige Tabelle)

Nr.	Qualitätskriterium	Register für seltene Anämien
	<b>Systematik</b>	
1	Detaillierte Registerbeschreibung (Protokoll)	ja
	<b>Standardisierung</b>	
2	Exakte Definition / Operationalisierung von Expositionen, klin. Ereignissen, Endpunkten und Confoundern	ja
3	Aktueller Datenplan / Kodierhandbuch	teilweise (Datenplan, kein Kodierhandbuch)
4	Verwendung von Standard-Klassifikationen (z. B. ICD-10) und -Terminologien (z. B. MedDRA)	nein
5	Verwendung von validierten Standard-Erhebungsinstrumenten (Fragebogen, Skalen, Tests)	teilweise
6	Schulungen zur Datenerhebung und -erfassung	ja (für MARVIN-Nutzung)
7	Umsetzung eines konsentierten krankheitsspezifischen Kerndatensatzes („core data set“)	ja
8	Verwendung exakter Datumsangaben zum Patienten (z. B. Geburt, Tod, Schwangerschaft)	teilweise
9	Verwendung exakter Datumsangaben zur Erkrankung (z. B. definitive Diagnose, klinisch relevante Ereignisse)	teilweise
10	Verwendung exakter Datumsangaben zu wichtigen Untersuchungen	ja
11	Verwendung exakter Datumsangaben zu Behandlungen / Interventionen (z. B. bei Arzneimitteln Start- / Stop-Datum, Dosis, Dosisänderungen)	teilweise
	<b>Erreichung des Rekrutierungsziels / Stichprobengewinnung</b>	
12	Klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für Registerpatienten	ja
13	Vollzähligkeit der Registerpatienten (Vollerhebung oder repräsentative Stichprobe)	nein
14	Strategien zur Vermeidung ungewollter Selektionen beim Patienteneinschluss, um Repräsentativität zu erreichen	nein



Tabelle 6: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das Register für seltene Anämien (mehrseitige Tabelle)

Nr.	Qualitätskriterium	Register für seltene Anämien
	<b>Validität der Datenerhebung</b>	
15	Vollständigkeit der Daten je Erhebungszeitpunkt	unklar
16	Vollständigkeit der Erhebungszeitpunkte (loss-to-follow-up, drop-outs)	unklar
17	Richtigkeit der Daten (accuracy)	mit Einschränkung (Plausibilitätsprüfungen)
18	Datenkonsistenz über die Zeit	unklar
19	Source data verification (z. B. für 10 % zufällig ausgewählter Patienten je Erhebungszentrum)	nein
20	Registermonitoring durch interne audits	nein
21	Registermonitoring durch externe audits	nein
22	QM-System (gfs. mit regelmäßiger Erhebung von Qualitätsindikatoren)	nein
23	SOPs (Standard Operating Procedures) zur Datenerhebung	nein
	<b>Übergeordnete Qualitätskriterien</b>	
24	Transparenz eines Registers (u. a. Finanzierung, Entscheidungswege, Interessenkonflikte)	ja
25	Wissenschaftliche Unabhängigkeit	ja
26	Sichere Finanzierung (für geplanten Erhebungszeitraum)	unklar
27	Steering committee, Leitungsgremium	unklar
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)	teilweise
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	nein
33	Audit trail – Dokumentation und Attribuierbarkeit aller Datentransaktionen	nein
34	Verknüpfbarkeit mit anderen Datenquellen	teilweise
	<b>Weitere mögliche Kriterien aus regulatorischer Sicht</b>	
46	Erhebung und Handling unerwünschter Ereignisse (UEs) gemäß regulatorischer Anforderungen	nein

**Anhang D Benötigte Stichprobengröße für verschiedene Anteile an Transfusionsfreiheit unter Intervention bei 5 %  
Transfusionsfreiheit unter Vergleichstherapie sowie verschiedenen Verhältnisse der Stichprobengröße von Intervention  
zur Vergleichstherapie**

Tabelle 7: Benötigte Stichprobengröße für verschiedene Anteile an Transfusionsfreiheit unter Intervention bei 5 % Transfusionsfreiheit unter Vergleichstherapie sowie verschiedenen Verhältnisse der Stichprobengröße von Intervention zur Vergleichstherapie.

Signifikanzniveau  $\alpha = 5 \%$ ; 2-seitiger Test; Power mindestens 80 %; verschobene Nullhypothese  $RR = 2,0$

Anteil Transfusions- freiheit unter Intervention (%)	RR	Verhältnis von Intervention zur Vergleichstherapie														
		3:1			2:1			1:1			1:2			1:3		
		Gesamt	Inter- vention	Kon- trolle	Gesamt	Inter- vention	Kon- trolle	Gesamt	Inter- vention	Kon- trolle	Gesamt	Inter- vention	Kon- trolle	Gesamt	Inter- vention	Kon- trolle
75	15	56	42	14	42	28	14	32	16	16	30	10	20	32	8	24
80	16	48	36	12	36	24	12	28	14	14	27	9	18	28	7	21
85	17	44	33	11	33	22	11	24	12	12	21	7	14	24	6	18
90	18	36	27	9	30	20	10	20	10	10	18	6	12	20	5	15

## Anhang E Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

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

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Ostermann, Helmut	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein

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

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

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

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

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

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

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

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

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