

# Exagamglogen Autotemcel (Sichelzellkrankheit)

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: A23-49

Version: 1.0

Stand: 30.08.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1624

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Exagamglogen Autotemcel (Sichelzellkrankheit) – Bewertung gemäß § 35a SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

01.06.2023

## **Interne Projektnummer**

A23-49

## **Anschrift des Herausgebers**

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

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

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

**ISSN: 1864-2500**

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Helmut Ostermann, LMU Klinikum, München

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**

- Anna-Katharina Barnert
- Reza Fathollah-Nejad
- Katharina Hirsch
- Simone Johner
- Ulrike Lampert
- Volker Vervölgyi

### **Schlagwörter**

Exagamglogen Autotemcel, Anämie – Sichelzellen, Adolescent, Erwachsener, Register, Nutzenbewertung, Konzept

### **Keywords**

Exagamglogene Autotemcel, Anemia – Sickle Cell, Adolescent, Adult, Registries, Benefit Assessment, Concept

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>v</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>vi</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>vii</b>
<b>Kurzfassung .....</b>	<b>viii</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Fragestellung des Berichts .....</b>	<b>2</b>
<b>3 Projektverlauf.....</b>	<b>4</b>
<b>4 Methoden .....</b>	<b>5</b>
<b>5 Ergebnisse .....</b>	<b>8</b>
<b>5.1 Informationsbedarf für die Nutzenbewertung von Exagamglogen Autotemcel .....</b>	<b>8</b>
<b>5.2 Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung .....</b>	<b>8</b>
<b>5.3 Verfügbare Datenquellen .....</b>	<b>11</b>
5.3.1 Informationsbeschaffung .....	12
5.3.1.1 Laufende, geplante und abgeschlossene Datenerhebungen zu Exagamglogen Autotemcel .....	12
5.3.1.2 Zusammenfassung der Datenerhebungen .....	12
5.3.2 Charakterisierung der Datenerhebungen .....	12
5.3.3 Konsequenzen aus den vorliegenden Datenerhebungen .....	15
<b>5.4 Register als potenzielle Datenquelle für die anwendungsbegleitende     Datenerhebung .....</b>	<b>15</b>
5.4.1 Ergebnis der Recherche nach Indikationsregistern.....	15
5.4.2 Charakterisierung der Register.....	16
5.4.3 Beurteilung der Eignung der identifizierten Register als Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.....	17
5.4.3.1 Informationsquellen zur Beurteilung der Eignung der Register.....	17
5.4.3.2 Eignungsprüfung unter Berücksichtigung national und international verwendeter Qualitätskriterien für Register .....	18
<b>5.5 Anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Abs. 3b SGB V.....</b>	<b>24</b>
5.5.1 Art der anwendungsbegleitenden Datenerhebung .....	24
5.5.1.1 Studiendesign der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....	24
5.5.1.2 Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung.....	25
5.5.2 Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung .....	26

5.5.3	Auswertung der Daten .....	33
<b>6</b>	<b>Fazit .....</b>	<b>37</b>
<b>7</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>40</b>
<b>Anhang A</b>	<b>Suchstrategien .....</b>	<b>46</b>
<b>Anhang B</b>	<b>Rückmeldung zum GPOH-Register Sichelzellkrankheit.....</b>	<b>47</b>
<b>Anhang C</b>	<b>Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das identifizierte Register .....</b>	<b>65</b>
<b>Anhang D</b>	<b>Benötigte Stichprobengröße für verschiedene Anteile an Respondern unter Intervention und Vergleichstherapie sowie verschiedenen Verhältnisse der Stichprobengröße von Intervention zur Vergleichstherapie .....</b>	<b>68</b>
<b>Anhang E</b>	<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) .....</b>	<b>69</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung .....	xvii
Tabelle 2: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung .....	10
Tabelle 3: Identifizierte Datenerhebungen für Exagamglogen Autotemcel .....	12
Tabelle 4: Ergebnisse der Recherche nach Indikationsregistern .....	16
Tabelle 5: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung .....	37
Tabelle 6: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das GPOH-Register Sichelzellkrankheit .....	65
Tabelle 7: Benötigte Stichprobengröße für verschiedene Anteile an Respondern unter Intervention und Vergleichstherapie sowie verschiedenen Verhältnissen der Stichprobengröße von Intervention zur Vergleichstherapie. Signifikanzniveau $\alpha = 5$ %; 2-seitiger Test; Power mindestens 80 %; verschobene Nullhypothese $RR = 2,0$ . .....	68

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Stichprobengrößen bei einer 1:1-Rekrutierung. Anteil der Responder unter Vergleichstherapie von 25 % (schwarz) und 30 % (grau). Die Datenpunkte stellen das jeweilige RR dar. Signifikanzniveau $\alpha = 5\%$ ; 2-seitiger Test; Power mindestens 80 %; verschobene Nullhypothese $RR = 2,0$ .....	32

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AbD	anwendungsbegleitende Datenerhebung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CING	Cyprus Institute of Neurology and Genetics
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
EHR	European Haemoglobinopathy Registry
EMA	European Medicines Agency
ENROL	European Rare Blood Disorders Platform
ERN	European Reference Network
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
Hb	Hämoglobin
HbF	fetales Hämoglobin
HbS	Sichelzell-Hämoglobin
HLA	humanes Leukozytenantigen
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PICO	Patienten, Intervention, Comparator, Outcome
RADeep	Rare Anaemia Disorders European Epidemiological Platform
SAP	Statistical Analysis Plan (statistischer Analyseplan)
SP	Studienprotokoll
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

## **Kurzfassung**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01.06.2023 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 Sichelzellkrankheit mit rezidivierenden vasookklusiven Krisen, die den Genotyp  $\beta S/\beta S$ ,  $\beta S/\beta 0$  oder  $\beta S/\beta +$  aufweisen und für die kein HLA-kompatibler, verwandter hämatopoetischer Stammzellspender verfügbar ist.

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:
  - Hydroxycarbamid
  - Erythrozytentransfusionen
  - Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation

- unter Berücksichtigung:
  - der Art und Schwere der Symptome
  - des Alters
  - der Verfügbarkeit eines hinreichend HLA-kompatiblen Spenders für eine allogene Stammzelltransplantation
  - des Risikos für zerebrovaskuläre Ereignisse

Der G-BA macht dabei folgende Hinweise:

- Es wird davon ausgegangen, dass begleitende Symptome oder Komplikationen der Sichelzellkrankheit adäquat behandelt werden, wie z. B. Analgetika, Chelatbildner bei Eisenüberlagerung, Antithrombotische Therapie bei Gefäßverschlüssen, Infektionsprophylaxe. Im Rahmen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung sollten diese begleitenden Therapien in beiden Studienarmen entsprechend dokumentiert werden.
- 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 noch keine Zulassung für Exagamglogen Autotemcel bei der European Medicines Agency (EMA) 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 den Wirkstoff 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 Recherche in den Studienregistern wurden die Studien CTX001-121, VX21-CTX001-161 und VX18-CTX001-131 identifiziert.

Die pivotale Studie CTX001-121 ist eine 1-armige Phase 1/2/3-Studie, in die zunächst Patientinnen und Patienten zwischen 18 und 35 Jahren, mit der Protokoll Version 5.0 auch zwischen 12 und 35 Jahren mit schwerer Sichelzellerkrankheit und einem  $\beta^S/\beta^S$  oder  $\beta^S/\beta^0$ -Genotypen eingeschlossen werden.

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

Primärer Endpunkt der Studie ist der Anteil der Patientinnen und Patienten, die eine HbF-Konzentration von  $\geq 20\%$  über mindestens 3 Monate aufwiesen (erhoben 6 Monate nach Applikation von Exagamglogen Autotemcel). Sekundärer Endpunkt ist unter anderem die relative Änderung in der jährlichen Rate schwerer vasookklusiver Krisen, erhoben ab 6 Monaten nach der Applikation von Exagamglogen Autotemcel.

Gemäß Studienprotokoll (SP) ist geplant, etwa 45 Patientinnen und Patienten in die Studie einzuschließen. Ergebnisse sind bislang lediglich in einer Publikation mit Daten zu 1 Patientin aus der Studie sowie verschiedenen Kongressbeiträgen veröffentlicht. Zum Zeitpunkt der aktuellsten Ergebnisse hatten 35 Patientinnen und Patienten eine Behandlung mit

Exagamglogen Autotemcel erhalten. Das Studienende der Studie CTX001-121 wird für Oktober 2024 erwartet.

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 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.

Alle genannten Studien sind nicht 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 3 Register identifiziert, in die Patientinnen und Patienten in der Indikation Sichelzellkrankheit eingeschlossen werden: das Gesellschaft-für-Pädiatrische-Onkologie-und-Hämatologie (GPOH)-Register Sichelzellkrankheit, das European Haemoglobinopathy Registry (EHR) und die Rare Anaemia Disorders European Epidemiological Platform (RADeep).

Da am EHR keine deutschen Zentren beteiligt sind, wird das Register entsprechend der Einschlusskriterien nicht näher charakterisiert.

Das GPOH-Register Sichelzellkrankheit wird vom GPOH-Konsortium Sichelzellkrankheit geführt und hat das Ziel Daten zur Epidemiologie der Sichelzellkrankheit 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 homozygoter Sichelzellkrankheit ( $\beta\text{S}/\beta\text{S}$ ) ebenso wie mit den Genotypen  $\beta\text{S}/\beta\text{0}$  oder  $\beta\text{S}/\beta+$  erfasst.

Derzeit nehmen 39 Zentren, an denen Patientinnen und Patienten mit Sichelzellkrankheit behandelt werden, aktiv am Register teil, insgesamt sind aktuell Daten zu 1087 Patientinnen und Patienten dokumentiert.

Das GPOH-Register Sichelzellkrankheit 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 der Operationalisierung vasookklusiver Krisen, 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 Sichelzellkrankheit 15 Länder mit 126 Zentren an RAdEEP beteiligt. Insgesamt liegen Daten zu 20 627 Patientinnen und Patienten mit Sichelzellkrankheit vor, von denen 11 214 erwachsen sind. Auf Basis der vorliegenden Informationen kann die Eignung von RAdEEP 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 GPOH-Register Sichelzellkrankheit kann sich nach Erweiterung des Datensatzes (Operationalisierung vasookklusiver Krisen, 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 GPOH-Register Sichelzellkrankheit 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 primäre Therapieziel bei der Sichelzellerkrankheit die Zahl der vasookklusiven Krisen zu reduzieren bzw. zu vermeiden. Vor dem Hintergrund des kurativen Therapieansatzes von Exagamglogen Autotemcel wird als sinnvolle Operationalisierung des Endpunkts der Anteil an Patientinnen und Patienten angesehen, bei denen im Beobachtungszeitraum keine vasookklusive Krise beobachtet wird (im Folgenden als Responder bezeichnet).

Da die Datenlage bezüglich vasookklusiver Krisen im Anwendungsgebiet mit hohen Unsicherheiten behaftet ist, kann derzeit keine konkretisierte Abschätzung des Umfangs der AbD für diesen Endpunkt dargestellt werden. Im Folgenden werden deshalb verschiedene Szenarien für die Schätzungen des Umfangs der AbD für den Endpunkt Freiheit von vasookklusiven Krisen dargestellt.

Aus einem Kongressbericht der European Hematology Association (EHA) im Juni 2023, auf dem die Ergebnisse einer Teilpopulation von 17 Patientinnen und Patienten, die bereits mindestens 16 Monate nachbeobachtet wurden, geht hervor, dass 1 Patient bzw. 1 Patientin eine schwere vasookklusive Krise erlitten hat. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die eine Response über mindestens 12 konsekutive Monate aufwiesen, betrug 94,1 %. Insgesamt liegen für Exagamglogen Autotemcel nur begrenzt Daten zum Endpunkt vasookklusive Krisen vor. Auf Basis der vorliegenden Daten und der Annahme, dass das Therapieziel der Gentherapie kurativ ist, werden Schätzungen des Umfangs der AbD für eine Response unter der Gentherapie zwischen 80 % und 93 % dargestellt (bezogen auf die in der Studie gewählte Operationalisierung der schweren vasookklusiven Krisen).

Die Vergleichstherapie besteht aus einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von Hydroxycarbamid, Erythrozytentransfusionen oder einer allogenen Stammzelltransplantation. Die Annahmen für die Schätzungen zum Umfang der AbD erfolgen primär auf Basis der unter einer Behandlung mit Hydroxycarbamid zu erwartenden Effektgrößen. Zur Annäherung daran, welche Responseraten unter Behandlung mit Hydroxycarbamid zu erwarten sind, können die Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studie von Charache et al. herangezogen werden. Das 1. Quartil der jährlichen Rate aufgetretener schwerer vasookklusiver Krisen lag bei Patientinnen und Patienten, die erstmals mit Hydroxycarbamid behandelt wurden, bei 0. Das bedeutet, dass für mindestens 25 % der Patienten keine schwere vasookklusive Krise beobachtet wurde. In einer großen europäischen Kohortenstudie wurde im ersten Jahr nach Gabe von Hydroxycarbamid eine Reduktion der vasookklusiven Krisen um 50 % in der pädiatrischen und um 38 % in der erwachsenen Patientenpopulation erreicht.

In der vorliegenden Fragestellung wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten bereits mit den zur Verfügung stehenden Therapieoptionen (insbesondere Hydroxycarbamid und ggf. Erythrozytentransfusionen) der Vergleichstherapie behandelt werden und trotz dieser Therapie unter rezidivierenden vasookklusiven Krisen leiden. Insofern ist unklar, wie hoch der Anteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm ist, für die im Rahmen einer AbD noch eine Response unter der Vergleichstherapie erwartet werden kann. Unter Berücksichtigung der in der Arbeit von Charache 1995 und der ESCORT-HU-Studie berichteten Responseraten, sowie des Stellenwerts der Transfusionen und der allogenen Stammzelltransplantation, werden für die Szenarien der Fallzahlschätzung Anteile an Respondern unter der Vergleichstherapie von 25 % und 30 % angenommen. Unsicherheiten in den Annahmen bestehen insbesondere durch die unterschiedlichen Operationalisierungen der vasookklusiven Krisen in den Studien und darin, dass in der von Charache 1995 beschriebenen Studie und teilweise in der ESCORT-HU-Studie Patientinnen und Patienten ausgeschlossen wurden, die bereits eine Therapie mit Hydroxycarbamid erhalten haben.

Eine weitere Unsicherheit ergibt sich aus dem noch unklaren Stellenwert der Therapie mit Exagamglogen Autotemcel im vorliegenden Anwendungsgebiet. Es wird daher im Folgenden zunächst von einem Rekrutierungsverhältnis von 1:1 ausgegangen. Angenommen werden übliche Werte für das Signifikanzniveau ( $\alpha = 5\%$ , 2-seitiger Test) und die Power (mindestens 80 %), sowie eine verschobene Nullhypothese (relatives Risiko [RR] = 2,0).

Dabei zeigt sich, dass z. B. bei einem Anteil an Respondern von 25 % unter der Vergleichstherapie und einem Anteil von Respondern von 90 % unter Intervention (daraus folgt ein RR von 3,6) eine Stichprobengröße von 102 Patientinnen und Patienten benötigt wird. Bei einem höheren Anteil an Respondern unter der Vergleichstherapie von 30 % und einer Response von 90 % im Interventionsarm würden 184 Patientinnen und Patienten benötigt (RR = 3,0). Diese Szenarien erscheinen insbesondere vor dem Hintergrund, dass

unklar ist, ob solche Therapieeffekte unter der in der Regel bereits bestehenden Vergleichstherapie noch erwartet werden können und den bisher gezeigten Effekten unter Exagamglogen Autotemcel jedoch eher konservativ geschätzt. Unter einer Response für Exagamglogen Autotemcel von 93 % und einer Response unter Vergleichstherapie von 25 % bzw. von 30 %) ergeben sich Fallzahlen von 86 bzw. 148 Patientinnen und Patienten. Diese Szenarien bewegen sich nahe an den ersten Ergebnissen aus der pivotalen Studie zu Exagamglogen Autotemcel, in denen eine Response von circa 94 % erreicht wurde.

Für Szenarien mit einer Stichprobengröße unter 100 Patientinnen und Patienten ist zu beachten, dass in der Regel bei einer Studiengröße von weniger als 100 Patientinnen und Patienten keine adäquate Confounderkontrolle durchgeführt werden kann und somit ungeachtet des Ergebnisses der orientierenden Fallzahlschätzung eine Stichprobengröße von mindestens 100 Patientinnen und Patienten für die AbD erforderlich ist.

Ausgehend von der Annahme, dass die Patientenzahl in der vorliegenden Fragestellung in Deutschland bei circa 1000 liegt, ist die AbD unter den getroffenen Annahmen grundsätzlich realistisch durchführbar. Das GPOH-Register Sichelzellerkrankheiten schätzt, dass circa 194 Patientinnen und Patienten derzeit im Register in die Fragestellung der AbD fallen. Dies würde bedeuten, dass die AbD im Falle einer 1:1-Rekrutierung nur unter einer deutlichen Erhöhung der Patientenzahlen im GPOH-Register realistisch wäre. Für eine Erhöhung der Stichprobengröße sollte zunächst eine Erhöhung der Patientenzahlen im GPOH-Register Sichelzellerkrankheit angestrebt werden, die Erweiterung um Daten anderer europäischer Register sollte ebenfalls geprüft werden. Wie beschrieben sollte insbesondere der Anteil der erwachsenen Patientinnen und Patienten im GPOH-Register erhöht werden. Eine Erweiterung kann unter Einbindung der RADeep-Datensätze, oder einzelner europäischer Register geprüft 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 Sichelzellkrankheit mit rezidivierenden vaso-okklusiven Krisen, die den Genotyp $\beta S/\beta S$ , $\beta S/\beta 0$ oder $\beta S/\beta +$ aufweisen und für die kein HLA-kompatibler, verwandter hämatopoetischer Stammzellspender verfügbar ist. <sup>a</sup>
I(ntervention)	Exagamglogen Autotemcel <sup>b</sup>
C(omparator)	Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von <sup>b,c</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hydroxycarbamid</li> <li>▪ Erythrozytentransfusionen</li> <li>▪ Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation</li> </ul> unter Berücksichtigung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ der Art und Schwere der Symptome,</li> <li>▪ des Alters,</li> <li>▪ der Verfügbarkeit eines hinreichend HLA-kompatiblen Spenders für eine allogene Stammzelltransplantation,</li> <li>▪ des Risikos für zerebrovaskuläre Ereignisse.</li> </ul>
O(utcome)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mortalität</li> <li>▪ Morbidität                     <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Schmerzen (chronisch und akut), gemessen mit einem validierten Instrument</li> <li>▫ Vasookklusive Krisen<sup>d</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Akutes Thoraxsyndrom</li> <li>- Chronische Organschäden (z. B. Niereninsuffizienz, zerebrovaskuläre Komplikationen)</li> </ul> </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. In den Tragenden Gründen konkretisiert der G-BA, dass von den HLA-kompatiblen verwandten hämatopoetischen Stammzellspendern sowohl die HLA-identen Geschwister als auch die haploidenten Elternteile umfasst sind [1].</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass begleitende Symptome oder Komplikationen der Sichelzellkrankheit adäquat behandelt werden, wie z. B. Analgetika, Chelatbildner bei Eisenüberlagerung, Antithrombotische Therapie bei Gefäßverschlüssen, Infektionsprophylaxe. Im Rahmen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung sollten diese begleitenden Therapien in beiden Studienarmen entsprechend dokumentiert werden.</p> <p>c. 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>d. Zur Erhebung der vasookklusiven Krisen (wie z. B. Schmerzkrisen, akutes Thoraxsyndrom, Priapismus, Milzsequestration) muss über die Operationalisierung sichergestellt werden, dass vasookklusive Krisen messsicher erfasst werden.</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 GPOH-Register Sichelzellkrankheit kann potenziell als primäre Datenquelle für die AbD dienen, sofern die bestehenden Limitationen behoben werden. Hierfür wären insbesondere eine Erweiterung des Datensatzes (Endpunkte, Confounder), der Erhebungsstruktur (feste Erhebungszeitpunkte) sowie Maßnahmen zur Gewährleistung von Vollständigkeit und Richtigkeit der Daten (u. a. stichprobenhafte Source Data Verification) erforderlich.
- Die AbD zu 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 sind mit Unsicherheiten behaftet. Für eine Ereignisrate unter Exagamglogen Autotemcel von 93 % und einer angenommenen Response von 25 % bzw. 30 % unter der Vergleichstherapie werden 86 bzw. 148 Patientinnen und Patienten bei einer 1:1 Rekrutierung benötigt. Zu beachten ist jedoch bei den Szenarien mit Fallzahlen < 100 Patientinnen und Patienten, dass für die AbD eine Stichprobengröße von mindestens 100 Patientinnen und Patienten zur adäquaten Adjustierung der Confounder notwendig ist.
  - Die geschätzte Patientenzahl für Deutschland liegt im Anwendungsgebiet bei circa 1000 Patientinnen und Patienten. Eine Erweiterung des GPOH-Registers Sichelzellkrankheit 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 Trial Target 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 sind die Schätzungen zum Umfang der AbD mit Unsicherheiten behaftet und die Effektgrößen können auf Basis der vorliegenden Daten nicht sicher abgeschätzt werden. Die Durchführung einer randomisierten Registerstudie könnte die erforderliche Fallzahl deutlich reduzieren und die Machbarkeit der AbD somit erhöhen.

## 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 [2]. Hierfür sind vergleichende Untersuchungen erforderlich [3]. Dem entsprechend kann der G-BA auch eine indikationsbezogene Datenerhebung 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 01.06.2023 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 Sichelzellerkrankheit mit rezidivierenden vasookklusiven Krisen, die den Genotyp  $\beta\text{S}/\beta\text{S}$ ,  $\beta\text{S}/\beta\text{0}$  oder  $\beta\text{S}/\beta\text{+}$  aufweisen und für die kein HLA-kompatibler, verwandter hämatopoetischer Stammzellspender verfügbar ist, eingeleitet [4]. 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 Sichelzellkrankheit mit rezidivierenden vasookklusiven Krisen, die den Genotyp  $\beta S/\beta S$ ,  $\beta S/\beta 0$  oder  $\beta S/\beta +$  aufweisen und für die kein Humanes Leukozytenantigen-(HLA)kompatibler, verwandter hämatopoetischer Stammzellspender verfügbar ist.

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:
  - Hydroxycarbamid
  - Erythrozytentransfusionen
  - Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation
- unter Berücksichtigung:
  - der Art und Schwere der Symptome
  - des Alters

- der Verfügbarkeit eines hinreichend HLA-kompatiblen Spenders für eine allogene Stammzelltransplantation,
- des Risikos für zerebrovaskuläre Ereignisse.

Der G-BA macht dabei folgende Hinweise:

- Es wird davon ausgegangen, dass begleitende Symptome oder Komplikationen der Sichelzellkrankheit adäquat behandelt werden, wie z. B. Analgetika, Chelatbildner bei Eisenüberlagerung, Antithrombotische Therapie bei Gefäßverschlüssen, Infektionsprophylaxe. Im Rahmen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung sollten diese begleitenden Therapien in beiden Studienarmen entsprechend dokumentiert werden.
- 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 noch keine Zulassung für Exagamglogen Autotemcel bei der European Medicines Agency (EMA) 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 01.06.2023 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 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 I23-02 Exagamglogen (Sichelzellerkrankheit bei Patientinnen und Patienten  $\geq 12$  Jahre); Bewertung gemäß § 35a SGB V; Recherche nach Indikationsregistern, Stand 29.03.2023) [5] herangezogen.

In folgenden Quellen wurde nach Indikationsregistern gesucht:

- fokussierte Informationsbeschaffung nach Indikationsregistern
  - bibliografische Datenbank
    - MEDLINE
  - Studienregister
    - ClinicalTrials.gov
    - Deutsches Register Klinischer Studien (DRKS)
- 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)
- weitere indikationsspezifische Portale
- 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 [3]).
- 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 versorgungsnahe 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 [6]. Zum Zeitpunkt der Konzepterstellung lag noch keine Positive Opinion und entsprechend auch keine Zulassung durch die EMA vor.

Im Rahmen einer Studienrecherche durch den G-BA wurden für Exagamglogen Autotemcel ausschließlich 1-armige Studien identifiziert [1]. Vergleichende Daten mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen demnach nicht vor (siehe Abschnitt 5.3.3). Es ist auch fraglich, inwiefern vergleichende Daten durch die Auflagen der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden perspektivisch 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 der Sichelzellerkrankung mit einer entsprechend langen Beobachtungszeit 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 unter Berücksichtigung der Symptome der Erkrankung, des Alters und der Verfügbarkeit eines hinreichend HLA-kompatiblen Spenders für eine allogene Stammzelltransplantation, sowie des Risikos für zerebrovaskuläre Ereignisse für die vom G-BA konkretisierte Patientenpopulation.

Bei der Sichelzellerkrankung handelt es sich um eine Hämoglobinopathie, bei der durch eine Mutation in der  $\beta$ -Globinkette des Hämoglobins (Hb) das Sichelzell-Hämoglobin (HbS) gebildet wird [7]. Sind beide  $\beta$ -Ketten des Hämoglobins betroffen, spricht man von der homozygoten Form ( $\beta\text{S}/\beta\text{S}$ ). Weitere Genotypen sind z. B.  $\beta\text{S}/\beta\text{0}$  oder  $\beta\text{S}/\beta+$ , die entstehen, wenn neben der Mutation für die Sichelzellerkrankung auch eine Mutation für die  $\beta$ -Thalassämie vorliegt [8]. Durch das veränderte Hämoglobin verlieren die Erythrozyten ihre Flexibilität und verformen sich bei abnehmendem Sauerstoffpartialdruck sichelförmig. Die Erythrozyten verfangen sich leichter in den Kapillaren und lösen so die charakteristischen vasookklusiven Krisen aus. Vasookklusive Krisen gehen mit starken Schmerzen einher und können in schweren Fällen bis zum lebensgefährlichen akuten Thoraxsyndrom führen [8]. Durch rezidivierende vasookklusive Krisen können im Verlauf der Erkrankung und mit zunehmendem Alter chronische Organschäden entstehen [7].

Das primäre Therapieziel ist daher das Auftreten vasookklusiver Krisen und damit einhergehende Schmerzen zu verhindern und langfristig einer chronischen Organschädigung entgegenzuwirken.

Die bisher einzige kurative Therapie besteht in der allogenen Stammzelltransplantation, primär durch ein HLA-identisches Geschwister, seltener durch einen HLA-kompatiblen Fremdspender. Für eine Stammzelltransplantation findet sich jedoch nur in circa 20 % der Fälle ein passender Spender [7,9]. Eine Stammzellspende eines haploidenten Elternteils wird derzeit noch als experimentell eingestuft [7,8]. Die vorliegende Fragestellung ist auf Patientinnen und Patienten eingeschränkt, für die kein HLA-kompatibler, verwandter hämatopoetischer Stammzellspender verfügbar ist. In dieser Situation sollte gemäß S2k-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) [8] die Option einer Transplantation von einem Fremdspender in Erwägung gezogen und individuell geprüft werden.

Eine weitere Therapieoption ist eine Behandlung mit Hydroxycarbamid, durch das die Konzentration an fetalem Hämoglobin (HbF) erhöht wird. Das HbF besteht aus 2  $\alpha$ - und 2  $\gamma$ -Globinketten und ist daher durch die Mutation der  $\beta$ -Ketten nicht in seiner Funktion eingeschränkt [10]. Hydroxycarbamid ist zugelassen zur Prävention rekurrierender schmerzhafter vasookklusiver Krisen einschließlich akutem Thoraxsyndrom bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über zwei Jahren mit symptomatischer Sichelzellerkrankheit [11] und sollte gemäß AWMF-Leitlinie bei jedem dieser Patientinnen und Patienten eingesetzt werden [8].

Erythrozytentransfusionen stellen ebenfalls eine Therapieoption dar, sollten jedoch aufgrund möglicher Komplikationen wie einer Eisenüberladung oder Alloimmunisierung eher zurückhaltend und nur nach strenger Indikation eingesetzt werden [7]. Indikationen zum langfristigen Einsatz der Erythrozytentransfusionen können beispielsweise rezidivierende Schmerzkrisen trotz Hydroxycarbamid-Therapie bzw. bei Intoleranz gegenüber Hydroxycarbamid sein, sowie die primäre oder sekundäre Schlaganfallprävention und progrediente kardiale, renale oder pulmonale Endorganschäden [7].

Mit Crizanlizumab stand zwischenzeitlich auch ein Antikörper zur Therapie rezidivierender vasookklusiver Krisen zur Verfügung, das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) hat jedoch im Mai 2023 einen Widerruf der Zulassung aufgrund fehlender Wirksamkeit empfohlen [12].

Aus der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie einerseits und der zuvor beschriebenen klinischen Aspekte 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 Sichelzellkrankheit mit rezidivierenden vaso-okklusiven Krisen, die den Genotyp $\beta\text{S}/\beta\text{S}$ , $\beta\text{S}/\beta\text{O}$ oder $\beta\text{S}/\beta+$ aufweisen und für die kein HLA-kompatibler, verwandter hämatopoetischer Stammzellspender verfügbar ist. <sup>a</sup>
I(ntervention)	Exagamglogen Autotemcel <sup>b</sup>
C(omparator)	Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von <sup>b, c</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hydroxycarbamid</li> <li>▪ Erythrozytentransfusionen</li> <li>▪ Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation</li> </ul> unter Berücksichtigung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ der Art und Schwere der Symptome,</li> <li>▪ des Alters,</li> <li>▪ der Verfügbarkeit eines hinreichend HLA-kompatiblen Spenders für eine allogene Stammzelltransplantation,</li> <li>▪ des Risikos für zerebrovaskuläre Ereignisse.</li> </ul>
O(utcome)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mortalität</li> <li>▪ Morbidität <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Schmerzen (chronisch und akut), gemessen mit einem validierten Instrument</li> <li>▫ Vasookklusive Krisen<sup>d</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Akutes Thoraxsyndrom</li> </ul> </li> <li>▫ Chronische Organschäden (z. B. Niereninsuffizienz, zerebrovaskuläre Komplikationen)</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. In den Tragenden Gründen konkretisiert der G-BA, dass von den HLA-kompatiblen verwandten hämatopoetischen Stammzellspendern sowohl die HLA-identen Geschwister als auch die haploidenten Elternteile umfasst sind [1].</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass begleitende Symptome oder Komplikationen der Sichelzellkrankheit adäquat behandelt werden, wie z. B. Analgetika, Chelatbildner bei Eisenüberlagerung, Antithrombotische Therapie bei Gefäßverschlüssen, Infektionsprophylaxe. Im Rahmen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung sollten diese begleitenden Therapien in beiden Studienarmen entsprechend dokumentiert werden.</p> <p>c. 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>d. Zur Erhebung der vaso-okklusiven Krisen (wie z. B. Schmerzkrisen, akutes Thoraxsyndrom, Priapismus, Milzsequestration) muss über die Operationalisierung sichergestellt werden, dass vaso-okklusive Krisen messsicher erfasst werden (siehe Ausführungen unten).</p>	

Vasookklusive Krisen gehen in der Regel mit starken Schmerzen einher [13], die eine entsprechende analgetische Behandlung erfordern. Für die Abgrenzung einer vasookklusiven Krise ist es wichtig, andere Ursachen für den Schmerz auszuschließen. Neben den akuten Schmerzen können auch Milzsequestration, Priapismus oder das akute Thoraxsyndrom zur Ausprägung einer vasookklusiven Krise zählen. Grundsätzlich sind alle symptomatischen vasookklusiven Krisen patientenrelevante Ereignisse. Derzeit existieren keine einheitlich verwendeten Definitionen und Kriterien zur Operationalisierung von vasookklusiven Krisen und deren Schweregradeinteilung. In der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) wird beschrieben, dass circa 90 % der vasookklusiven Schmerzepisoden von den Patientinnen und Patienten eigenständig im häuslichen Umfeld behandelt werden [7]. Es erscheint unrealistisch im Rahmen einer AbD auch solche vasookklusiven Krisen, die von den Patientinnen und Patienten allein im häuslichen Umfeld, ohne Kontakt zu einer medizinischen Einrichtung behandelt werden, sicher zu erfassen. In der AbD ist durch eine geeignete Operationalisierung des Endpunkts vasookklusive Krisen sicherzustellen, dass vasookklusive Krisen messsicher erfasst werden (so muss beispielsweise ausgeschlossen werden, dass eine Schmerzkrise eine andere Ursache als eine Vasookklusion hat). Zur Annäherung an eine Schweregradeinteilung wäre die Unterscheidung in akut lebensbedrohliche Ereignisse (z. B. das akute Thoraxsyndrom), Ereignisse, die zu einer Hospitalisierung führen, sowie Ereignisse, die ambulant behandelt werden, denkbar.

### **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 (letzte Recherche am 03.08.2023).

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 07.06.2023, Suchstrategien in Anhang A).

Abgeschlossene Datenerhebungen wurden zudem auf der Webseite des G-BA recherchiert (Recherche am 03.08.2023).

#### 5.3.1.2 Zusammenfassung der Datenerhebungen

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

Tabelle 3: Identifizierte Datenerhebungen für Exagamglogen Autotemcel

Studie	Verfügbare Dokumente		
	Zulassungs- unterlagen der EMA / FDA	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern	G-BA-Unterlagen
<b>Laufende und geplante Datenerhebungen</b>			
CTX001-121	nein	ja [14,15]	nein
VX21-CTX001-161	nein	ja [16,17]	nein
VX18-CTX001-131	nein	Ja [18,19]	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 Webseiten 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 CTX001-121, VX21-CTX001-161 und VX18-CTX001-131 identifiziert.

### **CTX001-121**

Die pivotale Studie CTX001-121 ist eine 1-armige Phase 1/2/3-Studie, in die zunächst Patientinnen und Patienten zwischen 18 und 35 Jahren, mit der Protokoll Version 5.0 zwischen 12 und 35 Jahren mit schwerer Sichelzellkrankheit und einem  $\beta\text{S}/\beta\text{S}$  oder  $\beta\text{S}/\beta\text{0}$ -Genotyp eingeschlossen werden. Das Studienprotokoll (SP) liegt als Anhang der Publikation von Frangoul et al. [10] vor.

Die schwere Sichelzellkrankheit war definiert durch das Auftreten von mindestens 2 der folgenden Ereignisse pro Jahr innerhalb der letzten 2 Jahre vor Screening, während die Patientinnen und Patienten eine supportive Therapie erhielten (z. B. Hydroxycarbamid):

- Akute Schmerzkrisen, die eine Behandlung mit Analgetika (Opioide oder intravenöse nichtsteroidale Antiphlogistika) oder einer Erythrozytentransfusion in einer medizinischen Einrichtung erforderten
- Akutes Thoraxsyndrom, welches durch das Vorliegen eines neuen pulmonalen Infiltrats verbunden mit pneumonie-ähnlichen Symptomen, Schmerzen oder Fieber definiert wurde
- Priapismus, der länger als 2 Stunden anhielt und eine Vorstellung in einer medizinischen Einrichtung erforderte
- Milzsequestration definiert als vergrößerte Milz, Schmerzen im oberen linken Quadranten und einer akuten Abnahme der Erythrozytenkonzentration um  $\geq 2$  g/dL

Ausgeschlossen waren unter anderem Patientinnen und Patienten, für die ein verwandter 10/10-HLA-kompatibler Stammzellspender zur Verfügung stand, oder die bereits eine Stammzelltransplantation erhalten haben sowie Patientinnen und Patienten, die mehr als 10 ungeplante Krankenhausaufenthalte aufgrund der Sichelzellkrankheit im Jahr vor Screening hatten und deren Schmerzereignisse durch das Studienpersonal als chronisch und nicht akut eingestuft wurden.

Zur Vorbereitung der Herstellung der Exagamglogen-Autotemcel-Infusion wurden den Patientinnen und Patienten nach einer Mobilisierungsphase von hämatopoetischen Stammzellzellen in das periphere Blut die CD34-positiven Stamm- und Vorläuferzellen mittels Apherese entnommen. Während der Herstellung der Infusion wurden die Patientinnen und Patienten einer myoablativen Konditionierung unterzogen. Nach erfolgreicher Herstellung der Infusion wurde diese den Patientinnen und Patienten anschließend verabreicht.

Primärer Endpunkt der Studie ist der Anteil der Patientinnen und Patienten, die eine HbF-Konzentration von  $\geq 20\%$  über mindestens 3 Monate aufwiesen (erhoben 6 Monate nach Applikation von Exagamglogen Autotemcel). Die Patientinnen und Patienten durften dabei keine Begleittherapie mit Hydroxycarbamid erhalten. Sekundärer Endpunkt ist unter anderem die relative Änderung in der jährlichen Rate schwerer vasookklusiver Krisen, erhoben ab 6 Monaten nach der Applikation von Exagamglogen Autotemcel.

Gemäß SP ist geplant, 45 Patientinnen und Patienten in die Studie einzuschließen. Veröffentlicht sind bislang lediglich Ergebnisse in einer Publikation mit Daten zu 1 Patientin aus der Studie [10] sowie verschiedene Kongressbeiträge [20-22]. Zum Zeitpunkt der aktuellsten Ergebnisse [22] hatten 35 Patientinnen und Patienten eine Behandlung mit Exagamglogen Autotemcel erhalten. Das Studienende der Studie CTX001-121 wird für Oktober 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 12-35 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 [16,17] 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 über bis zu 15 Jahre nach der schriftlichen Zustimmung zur Teilnahme an der jeweiligen Studie.

### **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.

Alle genannten Studien sind nicht vergleichend angelegt und 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 [3]. 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 I23-02 Exagamglogen (Sichelzellerkrankheit bei Patientinnen und Patienten  $\geq 12$  Jahre); Bewertung gemäß § 35a SGB V; Recherche nach Indikationsregistern) [5] herangezogen. Die dort identifizierten Indikationsregister (letzte Recherche am 13.03.2023) wurden dahingehend geprüft, ob sie sich gemäß Einschlusskriterien als primäre Datenquelle für die AbD eignen.

Durch die Suche wurden 3 Register identifiziert, in die Patientinnen und Patienten  $\geq 12$  Jahre in der Indikation Sichelzellerkrankheit 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>			
GPOH-Register Sichelzellkrankheit	ja [23]	ja [24]	ja [25]
RADeep	nein	nein	ja [26-28]
<b>Register ohne Zentrum in Deutschland</b>			
EHR	ja [29]	nein	ja [30]
EHR: European Haemoglobinopathy Registry; GPOH: Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie; RADeep: Rare Anaemia Disorders European Epidemiological Platform			

Am European Haemoglobinopathy Registry (EHR) sind derzeit keine deutschen Zentren beteiligt. Dadurch eignet es sich gemäß Einschlusskriterien nicht als primäre Datenquelle für die AbD und wird daher im Folgenden nicht weiter beschrieben.

#### 5.4.2 Charakterisierung der Register

##### GPOH-Register Sichelzellkrankheit

Das Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)-Register Sichelzellkrankheit wird vom GPOH-Konsortium Sichelzellkrankheit geführt und hat das Ziel Daten zur Epidemiologie der Sichelzellkrankheit in Deutschland zu sammeln und die Versorgung der Patientinnen und Patienten zu verbessern [25]. 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 [25]. In dem Register werden unter anderem Patientinnen und Patienten mit homozygoter Sichelzellkrankheit ( $\beta\text{S}/\beta\text{S}$ ) ebenso wie mit den Genotypen  $\beta\text{S}/\beta\text{0}$  oder  $\beta\text{S}/\beta+$  erfasst. Finanziert wurde das Register bis 2022 über die Deutsche Kinderkrebsstiftung, für die langfristige Finanzierung sind aktuell Industriekooperationen geplant (siehe auch Anhang B).

Es gibt ein Registerprotokoll, ein Kodierhandbuch, einen Statistischen Analyseplan (SAP), eine Ausfüllhilfe sowie ein Nutzerhandbuch für teilnehmende Zentren für die Dokumentation in MARVIN. Derzeit nehmen 39 Zentren, an denen Patientinnen und Patienten mit Sichelzellkrankheit behandelt werden, aktiv am Register teil, insgesamt sind aktuell Daten zu 1087 Patientinnen und Patienten dokumentiert (siehe Anhang B).

##### RADeep

Die Rare Anaemia Disorders European Epidemiological Platform (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) [27]. 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 [27].

Derzeit sind für die Sichelzellerkrankheit 15 Länder mit 126 Zentren an RADeep beteiligt. Insgesamt liegen Daten zu 20 627 Patientinnen und Patienten mit Sichelzellerkrankheit vor, von denen 11 214 erwachsen sind [27].

### **5.4.3 Beurteilung der Eignung der identifizierten Register als Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V**

#### **5.4.3.1 Informationsquellen zur Beurteilung der Eignung der Register**

##### **Kontaktaufnahme und Videomeeting mit Registerbetreibenden**

Für die Beurteilung der Register hinsichtlich ihrer Eignung als Datenquelle für eine AbD wurden zunächst die öffentlich verfügbaren Informationen gesichtet. Daraufhin wurden die Registerbetreibenden des GPOH-Registers und die Koordinierungsgruppe von RADeep zu einem Videomeeting eingeladen, in dem erste Punkte, z. B. zum Umfang der Dokumentation der interessierenden Patientenpopulation abgefragt wurden.

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

Im Anschluss an das Videomeeting wurden die Kontaktpersonen des GPOH-Registers und von RADeep 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 GPOH-Registers ist in Anhang B aufgeführt. Für RADeep lag der beantwortete Fragebogen bei Fertigstellung des Konzepts noch nicht vor.

Durch die Registerbetreibenden des GPOH-Registers wurde neben dem Fragebogen auch das Kodierhandbuch, das Registerprotokoll und der SAP 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 [3]. 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 GPOH-Register Sichelzellerkrankheit dargestellt.

Zur Eignungsprüfung von RADeep liegen wie beschrieben nur die öffentlich verfügbaren Dokumente vor. Ein Registerprotokoll, der Kerndatensatz oder ein Kodierhandbuch 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 zusammengeführt werden. Sofern eine Ausweitung der AbD auf europäische Register notwendig ist, kann es somit notwendig sein, eine Prüfung der Qualitätskriterien für die einzelnen nationalen Register durchzuführen.

#### **GPOH-Register Sichelzellerkrankheit**

Das GPOH-Register Sichelzellerkrankheit 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.

Mit dem Registerprotokoll, dem Kodierhandbuch, dem SAP und der Ausfüllhilfe liegen umfassende Informationen über das GPOH-Register Sichelzellerkrankheit vor. Das Register hat einen umfassenden Datensatz über den relevante Verlaufsp Parameter wie das Auftreten von Schmerzkrisen oder chronische Organschäden dokumentiert werden können. Eine Unterscheidung zwischen chronischem Schmerz und akut auftretendem Schmerz ist in der Dokumentation ebenfalls vorgesehen. Angaben zur Erkrankung, wichtigen Untersuchungen oder zur Behandlung können mit exakten Datumsangaben dokumentiert werden. Neben den schriftlichen Unterlagen mit Hinweisen zur Dokumentation im Register gibt es Schulungen zur Dateneingabe. Die Registerbetreibenden geben an, dass eine Erweiterung des Datensatzes grundsätzlich möglich ist, jedoch aufgrund der einzelnen Arbeitsschritte (z. B. Programmierung in MARVIN) mit einer längeren Vorlaufzeit von circa 6 bis 12 Monaten zu planen ist. Ein Record-Linkage besteht bei Einverständnis der Patientinnen und Patienten mit dem Pädiatrischen Register für Stammzell-Transplantationen (PRST), an das die Daten zu stammzelltransplantierten Patientinnen und Patienten übertragen werden.

Die Registerbetreibenden haben in dem Gespräch außerdem beschrieben, dass eine Meldung von aggregierten Daten an RADeep erfolgt. Da das GPOH-Register Sichelzellkrankheit jedoch bereits vor der Etablierung von RADeep gegründet wurde, verwendet das GPOH-Register Sichelzellkrankheit nicht den vom RADeep vorgeschlagenen Datensatz.

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 Registerbetreibenden geben an, dass sie derzeit circa ein Drittel der Patientinnen und Patienten erfassen, die in Deutschland mit der Sichelzellkrankheit leben. Der überwiegende Anteil sind jedoch pädiatrische Patientinnen und Patienten. Auch wenn erwachsene Patientinnen und Patienten gemäß Einschlusskriterien grundsätzlich in das Register aufgenommen werden können [25], sind diese, die mit den derzeitigen Therapien hauptsächlich im niedergelassenen Bereich behandelt werden, derzeit im Register unterrepräsentiert. Die Anzahl der im Register dokumentierten Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Fragestellung wird von den Registerbetreibenden auf derzeit circa 194 geschätzt.

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 GPOH Register 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 relevante Confounder zu gewährleisten, ist es erforderlich, dass Angaben zu Ein- und Ausschlusskriterien sowie zu den relevanten Endpunkten verpflichtend im GPOH-Register Sichelzellkrankheit dokumentiert werden. Die Registerbetreibenden geben an, dass es keine verpflichtenden Angaben zum Abschluss einer Meldung an das Register gibt.

### *Pflichtfelder für Ein- und Ausschlusskriterien*

Um die relevante Patientenpopulation für die Fragestellung der AbD abzugrenzen, müssen mindestens Informationen zum Alter, zu den Genotypen, dazu, ob rezidivierende vasookklusive Krisen vorliegen, und ob ein HLA-kompatibler verwandter Stammzellspender zur Verfügung steht, erfasst werden.

Angaben zum Alter und Genotyp können im Register bereits gemacht werden. Zu akuten Komplikationen werden im Register bislang die folgenden Parameter erfasst:

- Schmerzkrisen mit stationärer Behandlung
- Akutes Thoraxsyndrom
- Milzsequestration
- Sepsis
- Aplastische Krise
- Priapismus

Bislang wird im GPOH-Register lediglich erfasst, ob diese Komplikationen innerhalb der letzten 12 Monate aufgetreten sind oder nicht. Exakte Datumsangaben, fehlen bislang.

Eine Abgrenzung der Population mit rezidivierenden vasookklusiven Krisen scheint mit diesen Parametern abhängig von der gewählten Operationalisierung grundsätzlich möglich (siehe auch unten zur Operationalisierung der vasookklusiven Krisen). Für die Erfassung der Verfügbarkeit eines verwandten HLA-kompatiblen hämatopoetischen Stammzellspenders wird derzeit lediglich abgefragt, ob ein HLA-identisches Geschwister als potenzieller Stammzellspender vorliegt, jedoch nicht ob ggf. ein Elternteil für eine haploidente hämatopoetische Stammzelltransplantation zur Verfügung stehen würde. Auch wenn davon auszugehen ist, dass nur für einen kleinen Teil der Patientinnen und Patienten eine hämatopoetische Stammzelltransplantation eines haploidenten Elternteils infrage kommt, ist es zur Abgrenzung der relevanten Patientenpopulation für die AbD daher sinnvoll, Angaben zur Verfügbarkeit eines haploidenten Elternteils als verpflichtende Angabe im Register aufzunehmen.

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

Wie oben beschrieben, können die Behandlungen der Sichelzellerkrankheit im GPOH-Register mit exakten Datumsangaben dokumentiert werden. Behandlungen begleitender Symptome oder Komplikationen der Sichelzellerkrankheit mit beispielsweise Analgetika, Chelatbildnern bei Eisenüberlagerung und Antithrombotischen Therapien bei Gefäßverschlüssen sowie der Anwendung von Infektionsprophylaxen sind derzeit im GPOH-Register nur teilweise zur Dokumentation vorgesehen, und nur teilweise unter Erfassung exakter Datumsangaben. 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.

#### **Operationalisierung der vasookklusiven Krisen**

Im GPOH-Register werden Schmerzkrisen dahin gehend operationalisiert, dass für die Schmerzen keine andere Ursache als die Sichelzellkrankheit offensichtlich ist und dass eine stationäre Behandlung erforderlich ist. Grundsätzlich sind zur Abgrenzung der interessierenden Patientenpopulation sowie zur Erhebung des Endpunkts vasookklusive Krisen alle Schmerzkrisen und sonstigen Ausprägungen einer vasookklusiven Krise (z. B. Priapismus oder Milzsequestration), also auch solche, die ausschließlich in der Notfallambulanz oder auch nur im häuslichen Umfeld behandelt werden, relevant. Wie in Abschnitt 5.2 ausgeführt, ist jedoch fraglich, inwiefern im Rahmen der AbD eine Erhebung von Ereignissen, die im häuslichen Umfeld behandelt wurden, realistisch durchführbar ist. Eine entsprechende messsichere Operationalisierung mit möglichst objektiver Definition sollte vom pU im Rahmen der SP/SAP-Erstellung gewählt werden und das Register dahingehend angepasst werden.

#### **Einheitliche Meldezeitpunkte**

Die Meldung an das Register erfolgt in Intervallen von 12 Monaten, wobei besondere Ereignisse wie die Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation auch anlassbezogen außerhalb des jährlichen Turnus erfolgen können.

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 unerwünschte Ereignisse (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 GPOH-Register Sichelzellkrankheit erhoben. Diese Endpunkte sind für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V jedoch von großer Bedeutung. Insbesondere die Erhebung patientenberichteter Endpunkte, beispielsweise zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, zu akutem Schmerz, insbesondere im Rahmen einer auftretenden vasookklusiven Krise, sowie zu chronischen Schmerzen wird in der vorliegenden Indikation als wichtig beschrieben [31].

Falls kein indikationsspezifisches Messinstrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. der Symptomatik identifiziert werden kann, können grundsätzlich auch generische Instrumente eingesetzt werden. Beispielsweise stehen für die Erhebung von Schmerzen validierte Instrumente zur Verfügung. 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 GPOH-Register Sichelzellkrankheit um die Erhebung patientenberichteter Endpunkte erweitert wird, verbunden mit der Etablierung fester Erhebungszeitpunkte für diese und andere relevante Endpunkte.

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

Unerwünschte Ereignisse (UEs) werden derzeit nicht systematisch im GPOH-Register Sichelzellkrankheit erhoben. Es erfolgt lediglich eine Erhebung von Komplikationen im Rahmen der Sichelzellkrankheit wie beispielsweise das Auftreten von akuten Schmerzkrisen und Schlaganfällen. Für die notwendige Abwägung von Nutzen und Schaden von Exagamglogen Autotemcel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist die strukturierte und verpflichtende Erhebung von UEs jedoch erforderlich.

Für die AbD ist es daher erforderlich, dass das GPOH-Register Sichelzellkrankheit 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 bisher auf Basis der Registerdaten keine vergleichenden Analysen zwischen unterschiedlichen Therapien durchgeführt wurden. Beim Vergleich unterschiedlicher Patientengruppen, beispielsweise in Bezug auf Komplikationen je nach Genotyp, seien Alter, Geschlecht, alpha-Thalassämie, Herkunft der Eltern, HbF-modifizierende Polymorphismen, sowie Zentrumseffekte (Behandlung an großen/kleinen Zentren) betrachtet worden. Diese Confounder wurden auf der Grundlage medizinischer Kenntnisse und durch statistische Selektion ausgewählt, nicht jedoch systematisch.

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, ob weitere 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 [3,32].

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

Im Hinblick auf die Datenqualität werden die im GPOH-Register Sichelzellerkrankheit eingegebenen Daten derzeit durch automatisierte Queries auf Plausibilität geprüft. Im Rahmen von durchgeführten Auswertungen werden die Angaben ebenfalls durch die Registerleitung auf Plausibilität geprüft. Darüber hinaus erfolgt die Standardisierung der Erhebung durch die Nutzung des Kodierhandbuchs und eine Schulung der Dateneingebenden, was eine sinnvolle Kombination darstellt und die Wahrscheinlichkeit einer hohen Datenqualität erhöht [3].

Zur Sicherstellung der Richtigkeit der Daten wäre eine Source Data Verification anhand einer Stichprobe von z. B. 10 % der Datensätze sinnvoll [3]. 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.

## **RADeep**

Auf Basis der vorliegenden Informationen kann die Eignung von RAdEEP derzeit nicht vollumfänglich abgeschätzt werden. Im Treffen mit einer Vertreterin von RAdEEP 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 GPOH-Register Sichelzellerkrankheit 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 GPOH-Register Sichelzellerkrankheit durchgeführt werden. Da in RAdEEP jedoch Daten zu zahlreichen erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Sichelzellerkrankheit vorliegen, die im GPOH-Register Sichelzellerkrankheit 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 [3].

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 GPOH-Register Sichelzellerkrankheit 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 GPOH-Register Sichelzellerkrankheit 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 eine Erweiterung der AbD mit Daten aus der Plattform 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 GPOH-Register 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 Queries 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 [33]. 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 [34].

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

Unter der Annahme, dass das GPOH-Register Sichelzellerkrankheit 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. das Auftreten vasoookklusiver Krisen und die gesundheitsbezogene Lebensqualität

während und nach der jeweiligen Therapie. Zum anderen geht es um die generelle Dauer der Datenerhebung in der Patientenpopulation, die notwendig ist, um genügend Patientinnen und Patienten bzw. Ereignisse (die notwendige Fallzahl) einzuschließen bzw. zu beobachten und so aussagekräftige Daten für eine Quantifizierung des Zusatznutzens zu sammeln.

Die Anforderung an die patientenbezogene Beobachtungsdauer hängt von der jeweiligen Fragestellung ab, die mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung adressiert werden soll. So kann die Frage, ob eine Verringerung der Anzahl vasookklusiver Krisen 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.

In der vorliegenden Fragestellung handelt es sich um eine Erkrankung, bei der das Hämoglobin durch eine Genmutation in seiner Funktion verändert ist. Durch Exagamglogen Autotemcel können körpereigene hämatopoetische Stamm- und Vorläuferzellen durch die CRISPR-Cas9 Geneditierung so verändert werden, dass diese mehr HbF produzieren, welches von der Genmutation nicht betroffen ist. Das primäre Therapieziel einer Behandlung mit Exagamglogen Autotemcel ist die Vermeidung vasookklusiver Krisen. 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 von 5 bis 10 [35]) 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***

Wie beschrieben, ist das primäre Therapieziel bei der Sichelzellerkrankheit die Zahl der vasookklusiven Krisen zu reduzieren bzw. zu vermeiden. Vor dem Hintergrund des kurativen Therapieansatzes von Exagamglogen Autotemcel wird als sinnvolle Operationalisierung des Endpunkts der Anteil an Patientinnen und Patienten angesehen, bei denen im Beobachtungszeitraum keine vasookklusive Krise beobachtet wird (im Folgenden als Responder bezeichnet).

Da die Datenlage bezüglich des Auftretens vasookklusiver Krisen in den im Anwendungsgebiet vorliegenden Studien insbesondere aufgrund unterschiedlicher Patientenpopulationen und unklarer Operationalisierungen der vasookklusiven Krisen mit hohen Unsicherheiten behaftet ist, kann derzeit keine konkrete Abschätzung des Umfangs der AbD für diesen Endpunkt dargestellt werden. Im Folgenden werden deshalb exemplarisch verschiedene Szenarien für die Schätzungen des Umfangs der AbD für den Endpunkt Freiheit von vasookklusiven Krisen dargestellt. Da aufgrund der vorliegenden Daten nicht abgeschätzt werden kann, in welcher Größenordnung die beobachteten Effekte, insbesondere für Exagamglogen Autotemcel, liegen werden, kann der tatsächlich erforderliche Umfang der AbD von den nachfolgend vorgestellten Schätzungen abweichen.

### ***Intervention***

Die zuletzt veröffentlichten Daten zur Studie CTX001-121 liegen aus der Vorstellung beim European-Hematology-Association(EHA)-Kongress im Juni 2023 vor [22]. Vorgestellt wurden die Ergebnisse für eine Teilpopulation von 17 der zum Zeitpunkt der Datenauswertung 35 mit Exagamglogen Autotemcel behandelten Patientinnen und Patienten. Die dargestellte Teilpopulation bezieht sich auf die Patientinnen und Patienten, die bereits über mindestens 16 Monate nach der Applikation von Exagamglogen Autotemcel nachbeobachtet wurden. Im Beobachtungszeitraum (6 Monate nach Applikation von Exagamglogen Autotemcel) hatte 1 Patientin bzw. Patient eine schwere vasookklusive Krise. Schwere vasookklusive Krisen waren entsprechend der Einschlusskriterien der Studie CTX001-121 operationalisiert [10] (siehe Abschnitt 5.3.2). Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die für diesen Endpunkt eine Response über mindestens 12 konsekutive Monate aufwiesen, betrug 94,1 %.

Insgesamt liegen für Exagamglogen Autotemcel nur begrenzt Daten zum Endpunkt vasookklusive Krisen vor. Auf Basis der vorliegenden Daten und der Annahme, dass das Therapieziel der Gentherapie kurativ ist, werden unter Berücksichtigung der bestehenden Unsicherheiten Schätzungen des Umfangs der AbD für eine Response unter der Gentherapie zwischen 81% und 93 % dargestellt (bezogen auf die in der Studie gewählte Operationalisierung der schweren vasookklusiven Krisen).

### *Zweckmäßige Vergleichstherapie*

Die Vergleichstherapie besteht aus einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von Hydroxycarbamid, Erythrozytentransfusionen oder einer allogenen Stammzelltransplantation.

Im Folgenden werden zur Herleitung der Annahmen für die Schätzungen zum Umfang der AbD primär die unter einer Behandlung mit Hydroxycarbamid zu erwartenden Effektgrößen herangezogen. Dies ist darin begründet, dass gemäß Leitlinie möglichst alle Patientinnen und Patienten mit Hydroxycarbamid behandelt werden sollten (siehe auch Abschnitt 5.2). Eine Therapie mit Erythrozytentransfusionen sollte nur nach strenger Indikationsstellung erfolgen. In der DGHO-Leitlinie wird dabei herausgestellt, dass dabei weder Hb-Werte von 6 bis 8 g/dl bei homozygoten Sichelzellpatienten, noch Schmerzkrisen eine Therapie mit Transfusionen indizieren. Auch die unter einer allogenen Stammzelltransplantation zu erwartenden Responderaten werden für die Schätzung des für die AbD benötigten Stichprobenumfangs vernachlässigt. Zwar ist die allogene Stammzelltransplantation die derzeit einzige kurative Therapie, im vorliegenden Anwendungsgebiet steht für die Patientinnen und Patienten jedoch kein HLA-kompatibler verwandter Stammzellspender zur Verfügung. Somit beschränkt sich die allogene Stammzelltransplantation auf HLA-kompatible Fremdspender, die nur in wenigen Fällen identifiziert werden können [8]. Weiterhin ist zu beachten, dass die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet bereits mindestens 12 Jahre alt sind und eine Stammzellspende nach Möglichkeit bereits früh im Therapiekonzept eingesetzt wird, wenn diese indiziert ist [8]. Somit wird davon ausgegangen, dass die allogene Stammzelltherapie mit einem Fremdspender in der vorliegenden Fragestellung nur bei einem geringen Anteil der Patientinnen und Patienten eine Therapieoption darstellt.

Zur Annäherung daran, welche Responderaten unter Behandlung mit Hydroxycarbamid zu erwarten sind, werden die Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studie von Charache 1995 [36] herangezogen, auf die auch in der aktuellen Leitlinie der AWMF [8] verwiesen wird. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren mit Sichelzellerkrankheit eingeschlossen, wenn sie mindestens 3 vasookklusive Krisen im Jahr vor Studieneinschluss erfahren haben. Patientinnen und Patienten, die bereits eine Behandlung mit Hydroxycarbamid erhalten haben, waren von der Studie ausgeschlossen. Das 1. Quartil der jährlichen Rate aufgetretener schwerer vasookklusiver Krisen lag bei Patientinnen und Patienten, die erstmals mit Hydroxycarbamid behandelt wurden, bei 0. Das bedeutet, dass für mindestens 25 % der Patienten keine schwere vasookklusive Krise beobachtet wurde. Eine vasookklusive Krise wurde in der Studie als schwer definiert, wenn sie zur Hospitalisierung führte. In einer großen europäischen Kohortenstudie (ESCORT-HU) [37] wurden gemäß Anwendungsgebiet von Hydroxycarbamid Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit einer symptomatischen Sichelzellerkrankheit eingeschlossen und über mindestens 12 Monate nachbeobachtet. Ca. die Hälfte der Patientinnen und Patienten hat bereits vor Teilnahme an

der Studie eine Therapie mit Hydroxycarbamid erhalten. 849 Patientinnen und Patienten waren unter 18, während 1054 Patientinnen und Patienten erwachsen waren. Die mittlere Zahl stationär behandelter vasookklusiver Krisen lag bei 2,9 im Jahr vor Studieneinschluss. Im ersten Jahr nach Gabe von Hydroxycarbamid wurde eine Reduktion der vasookklusiven Krisen, die als Schmerzkrisen mit einer Dauer von  $\geq 48$  Stunden operationalisiert waren, um 50 % in der pädiatrischen und um 38 % in der erwachsenen Patientenpopulation erreicht. Die mittlere Zahl der vasookklusiven Krisen lag nach einem Jahr sowohl bei den pädiatrischen als auch bei den erwachsenen Patientinnen und Patienten bei 0,9. Angaben zum Anteil an Patientinnen und Patienten ohne vasookklusive Krisen lagen nicht vor, ebenso gab es keine nach Hydroxycarbamid-Vorbehandlung getrennte Auswertung (Hydroxycarbamid-naiv ja / nein).

In der vorliegenden Fragestellung wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten bereits mit den zur Verfügung stehenden Therapieoptionen (insbesondere Hydroxycarbamid und ggf. Erythrozytentransfusionen) der Vergleichstherapie behandelt werden und trotz dieser Therapie unter rezidivierenden vasookklusiven Krisen leiden. Insofern ist unklar, wie hoch der Anteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm ist, für die im Rahmen einer AbD noch eine Response unter der Vergleichstherapie erwartet werden kann. Unter Berücksichtigung der in der Arbeit von Charache 1995 und der ESCORT-HU-Studie berichteten Responseraten, sowie des Stellenwerts der Transfusionen und der allogenen Stammzelltransplantation, werden für die Szenarien der Fallzahlschätzung Anteile an Respondern unter der Vergleichstherapie von 25 % und 30 % angenommen. Unsicherheiten in den Annahmen bestehen insbesondere durch die unterschiedlichen Operationalisierungen der vasookklusiven Krisen in den Studien und darin, dass in der von Charache 1995[36] beschriebenen Studie und teilweise in der ESCORT-HU-Studie Patientinnen und Patienten ausgeschlossen wurden, die bereits eine Therapie mit Hydroxycarbamid erhalten haben.

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

Ergänzende Szenarien, auch zum Einfluss unterschiedlicher Rekrutierungsverhältnisse, sind in Anhang D dargestellt.

#### *Patientenzahlen in Deutschland*

Um abzuschätzen, wie hoch die Patientenzahl im vorliegenden Anwendungsgebiet ist, wurde eine orientierende Schätzung durchgeführt. Dazu wurde zunächst die Prävalenz der Sichelzellerkrankheit basierend auf Daten des GPOH-Registers [23] (untere Grenze) sowie einer AOK-Routinedatenanalyse (obere Grenze) in Deutschland [38] ermittelt. Die Prävalenz der oberen Grenze wurde auf das Jahr 2023 fortgeschrieben. Gemäß der Fragestellung wurde die Population danach auf Patientinnen und Patienten ab 12 Jahre [38,39], mit rezidivierenden

vasookklusiven Krisen [40,41] und den Genotypen  $\beta S/\beta S$ ,  $\beta S/\beta O$  oder  $\beta S/\beta +$  [23] eingeschränkt. Wobei insbesondere das Kriterium der rezidivierenden vasookklusiven Krisen (z. B. aufgrund unpräziser Definitionen [41]) mit Unsicherheit behaftet ist. Abschließend wurde berücksichtigt, dass für die Patientinnen und Patienten kein HLA-kompatibler, verwandter hämatopoetischer Stammzellspender zur Verfügung steht [7]. Auf Grundlage dieser genannten Kriterien wurde eine Spanne aus minimaler und maximaler Anzahl der Patientinnen und Patienten berechnet. Diese beträgt im vorliegenden Anwendungsgebiet schätzungsweise 272 bis 1825 Patientinnen und Patienten. Für die Schätzungen zur Durchführbarkeit der AbD wird von der mittleren Patientenzahl von circa 1000 Patientinnen und Patienten ausgegangen.

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

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

Angenommen werden übliche Werte für das Signifikanzniveau ( $\alpha = 5\%$ , 2-seitiger Test) und die Power (mindestens 80%), sowie eine verschobene Nullhypothese (relatives Risiko [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 Respondern unter Exagamglogen Autotemcel, jeweils für angenommene Anteile von 25 % und 30 % unter der Vergleichstherapie.

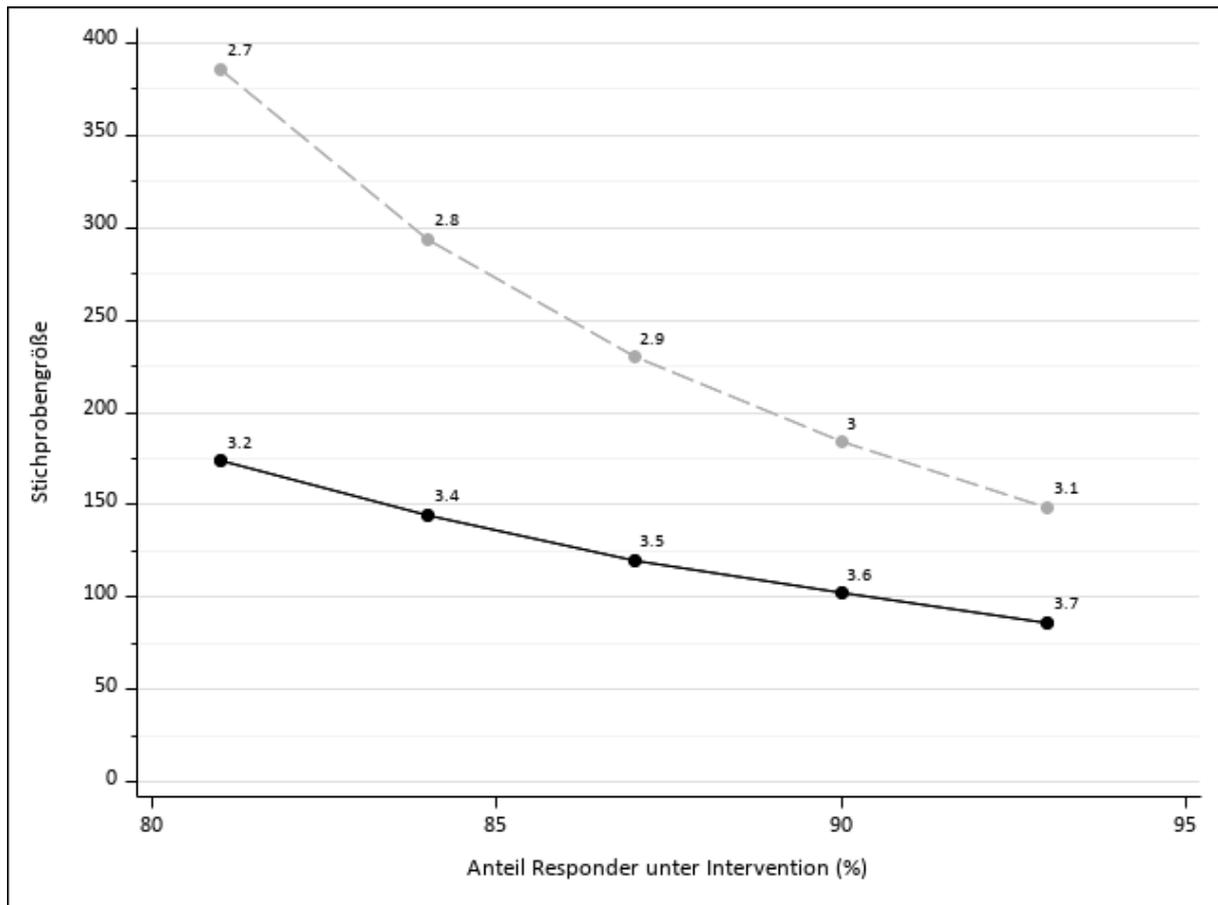


Abbildung 1: Stichprobengrößen bei einer 1:1-Rekrutierung. Anteil der Responder unter Vergleichstherapie von 25 % (schwarz) und 30 % (grau). Die Datenpunkte stellen das jeweilige RR dar. Signifikanzniveau  $\alpha = 5\%$ ; 2-seitiger Test; Power mindestens 80 %; verschobene Nullhypothese  $RR = 2,0$

Dabei zeigt sich, dass z. B. bei einem Anteil an Respondern von 25 % unter der Vergleichstherapie und einem Anteil von Respondern von 90 % unter Intervention (daraus folgt ein RR von 3,6) eine Stichprobengröße von 102 Patientinnen und Patienten benötigt wird. Bei einem höheren Anteil an Respondern unter der Vergleichstherapie von 30 % und einer Response von 90 % im Interventionsarm würden 184 Patientinnen und Patienten benötigt ( $RR = 3,0$ ). Diese Szenarien erscheinen insbesondere vor dem Hintergrund, dass unklar ist, ob solche Therapieeffekte unter der in der Regel bereits bestehenden Vergleichstherapie noch erwartet werden können und den bisher gezeigten Effekten unter Exagamglogen Autotemcel jedoch eher konservativ geschätzt. Unter einer Response für Exagamglogen Autotemcel von 93 % und einer Response unter Vergleichstherapie von 25 % bzw. von 30 % ergeben sich Fallzahlen von 86 bzw. 148 Patientinnen und Patienten. Diese Szenarien bewegen sich nahe an den ersten Ergebnisse aus der pivotalen Studie zu Exagamglogen Autotemcel, in denen eine Response von circa 94 % erreicht wurde [22].

Bei den in Anhang D dargestellten Szenarien zeigen sich einige Konstellationen, die eine benötigte Stichprobengröße von  $< 100$  Patientinnen oder Patienten ergeben. Hierbei ist anzumerken, dass in der Regel bei einer Studiengröße von weniger als 100 Patientinnen und Patienten keine adäquate Confounderkontrolle durchgeführt werden kann [3] und somit ungeachtet des Ergebnisses der orientierenden Fallzahlschätzung eine Stichprobengröße von mindestens 100 Patientinnen und Patienten für die AbD erforderlich ist.

Ausgehend von der Annahme, dass die Patientenzahl in der vorliegenden Fragestellung in Deutschland bei circa 1000 liegt, ist die AbD unter den getroffenen Annahmen grundsätzlich realistisch durchführbar. Das GPOH-Register Sichelzellkrankheit schätzt, dass circa 194 Patientinnen und Patienten derzeit im Register in die Fragestellung der AbD fallen. Dies würde bedeuten, dass die AbD im Falle einer 1:1-Rekrutierung nur unter einer deutlichen Erhöhung der Patientenzahlen im GPOH-Register Sichelzellkrankheit realistisch wäre. Für eine Erhöhung der Stichprobengröße sollte zunächst eine Erhöhung der Patientenzahlen im GPOH-Register Sichelzellkrankheit angestrebt werden, die Erweiterung um Daten anderer europäischer Register sollte ebenfalls geprüft werden. Wie beschrieben sollte insbesondere der Anteil der erwachsenen Patientinnen und Patienten im GPOH-Register erhöht 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 [3].

#### **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 [42]. 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 [43-45],

- 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 [3,32]. Ein entsprechendes Vorgehen ist in Pufulete 2022 beschrieben [32]. 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 [46], bei binären Daten und Überlebenszeitanalysen mindestens 10 Ereignisse pro Confounder [47]. 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 [3].

- 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 [48]. 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 [49].

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

Im Falle von Patientinnen und Patienten, die bisher eine Therapie mit Hydroxycarbamid oder 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 Hydroxycarbamid oder 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 [50]). Ein solches Verfahren kann beispielsweise mittels Target Trial Emulation geplant werden [51]. Mögliche Probleme bei der Definition des Beobachtungsstarts sowie entsprechende Strategien zur Vermeidung der Verzerrungen und die dafür notwendigen Daten sind in der Literatur beschrieben [52-54]. Zu beachten ist auch, dass der Beobachtungsstart für Exagamglogen Autotemcel ebenso wie – sofern zutreffend – einer allogenen Stammzelltransplantation aufgrund der notwendigen Vortherapie, die Teil des Therapiekonzepts ist, mit der Therapieentscheidung und nicht erst mit der Applikation erfolgen muss.

Die Registerbetreibenden geben an, dass derzeit noch kein solches Verfahren für die Anwendung in einer Target Trial Emulation etabliert ist (siehe Anhang B).

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

Wie in Abschnitt 5.4.3.2 beschrieben, ist aufgrund des bisherigen Dokumentationsumfangs (insbesondere der Operationalisierung der vasookklusiven Krisen und 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 Wirkstoff 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 Sichelzellerkrankheit mit rezidivierenden vaso-okklusiven Krisen, die den Genotyp $\beta S/\beta S$ , $\beta S/\beta O$ oder $\beta S/\beta +$ aufweisen und für die kein HLA-kompatibler, verwandter hämatopoetischer Stammzellspender verfügbar ist. <sup>a</sup>
I(ntervention)	Exagamglogen Autotemcel <sup>b</sup>
C(omparator)	Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von <sup>b, c</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hydroxycarbamid</li> <li>▪ Erythrozytentransfusionen</li> <li>▪ Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation</li> </ul> unter Berücksichtigung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ der Art und Schwere der Symptome,</li> <li>▪ des Alters,</li> <li>▪ der Verfügbarkeit eines hinreichend HLA-kompatiblen Spenders für eine allogene Stammzelltransplantation,</li> <li>▪ des Risikos für zerebrovaskuläre Ereignisse.</li> </ul>
O(utcome)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mortalität</li> <li>▪ Morbidität                     <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Schmerzen (chronisch und akut), gemessen mit einem validierten Instrument</li> <li>▫ Vasookklusive Krisen<sup>d</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Akutes Thoraxsyndrom</li> </ul> </li> <li>▫ Chronische Organschäden (z. B. Niereninsuffizienz, zerebrovaskuläre Komplikationen)</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 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. In den Tragenden Gründen konkretisiert der G-BA, dass von den HLA-kompatiblen verwandten hämatopoetischen Stammzellspendern sowohl die HLA-identen Geschwister als auch die haploidenten Elternteile umfasst sind [1].</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass begleitende Symptome oder Komplikationen der Sichelzellerkrankheit adäquat behandelt werden, wie z. B. Analgetika, Chelatbildner bei Eisenüberlagerung, Antithrombotische Therapie bei Gefäßverschlüssen, Infektionsprophylaxe. Im Rahmen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung sollten diese begleitenden Therapien in beiden Studienarmen entsprechend dokumentiert werden.</p> <p>c. 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>d. Zur Erhebung der vasookklusiven Krisen (wie z. B. Schmerzkrisen, akutes Thoraxsyndrom, Priapismus, Milzsequestration) muss über die Operationalisierung sichergestellt werden, dass vasookklusive Krisen messsicher erfasst werden (siehe Abschnitt 5.2).</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 GPOH-Register Sichelzellerkrankheit 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 sind mit Unsicherheiten behaftet. Für eine Ereignisrate unter Exagamglogen Autotemcel von 93 % und einer angenommenen Response von 25 % bzw. 30 % unter der Vergleichstherapie werden 86 bzw. 148 Patientinnen und Patienten bei einer 1:1 Rekrutierung benötigt. Zu beachten ist jedoch bei den Szenarien mit Fallzahlen < 100 Patientinnen und Patienten, dass für die AbD eine Stichprobengröße von mindestens 100 Patientinnen und Patienten zur adäquaten Adjustierung der Confounder notwendig ist.
  - Die geschätzte Patientenzahl für Deutschland liegt im Anwendungsgebiet bei circa 1000 Patientinnen und Patienten. Eine Erweiterung des GPOH-Registers Sichelzellerkrankheit 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 Trial Target Emulation, im Register zu etablieren.

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

AbDs sind gemäß derzeitiger gesetzlicher Vorgaben als Studien ohne Randomisierung durchzuführen [55]. Daraus ergeben sich erhöhte Anforderungen an den Umfang der Datenerhebung, zum einen wegen der erforderlichen zusätzlichen Erhebung der relevanten Confounder, zum anderen wegen der höheren Fallzahl, damit ein ausreichend großer Effekt beobachtet werden kann. Im vorliegenden Fall sind die Schätzungen zum Umfang der AbD mit Unsicherheiten behaftet und die Effektgrößen können auf Basis der vorliegenden Daten nicht sicher abgeschätzt werden. Die Durchführung einer randomisierten Registerstudie könnte die erforderliche Fallzahl deutlich reduzieren und die Machbarkeit der AbD somit erhöhen.

## 7 Literatur

1. 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 (Sichelzellkrankheit) [online]. 2023 [Zugriff: 01.06.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9542/2023-06-01\\_AM-RI-XII\\_Einleitung-AbD\\_Exagamglogen-SCD\\_2023-AbD-001\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9542/2023-06-01_AM-RI-XII_Einleitung-AbD_Exagamglogen-SCD_2023-AbD-001_TrG.pdf).
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. 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).
4. 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 (Sichelzellkrankheit) [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).
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Exagamglogen (Sichelzellkrankheit bei Patientinnen und Patienten  $\geq 12$  Jahre); Bewertung gemäß § 35a SGB V; Recherche nach Indikationsregistern [online]. 2023 [Zugriff: 02.08.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/i23-02\\_exagamglogen\\_recherche-nach-indikationsregistern\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/i23-02_exagamglogen_recherche-nach-indikationsregistern_v1-0.pdf).
6. 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)
7. Hoferer A, Cario H, Corbacioglu S et al. Sichelzellkrankheiten [online]. 2021 [Zugriff: 14.07.2023]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/sichelzellkrankheiten/@@guideline/html/index.html>.

8. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin. AWMF-Leitlinie 025/016 „Sichelzellkrankheit“; Version 2.0 [online]. 2020 [Zugriff: 14.08.2023]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/025-016l\\_S2k\\_Sichelzellkrankheit\\_2020-12.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/025-016l_S2k_Sichelzellkrankheit_2020-12.pdf).
9. Oevermann L, Sodani P. Status quo of allogeneic stem cell transplantation for patients with sickle cell disease using matched unrelated donors. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2020; 13(2): 116-119. <https://dx.doi.org/10.1016/j.hemonc.2019.12.004>.
10. 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>.
11. Addmedica. Siklos Filmtabletten [online]. [Zugriff: 14.08.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011309>.
12. European Medicines Agency. EMA recommends revocation of authorisation for sickle cell disease medicine Adakveo [online]. 2023 [Zugriff: 04.08.2023]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/referral/adakveo-article-20-procedure-ema-recommends-revocation-authorisation-sickle-cell-disease-medicine\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/referral/adakveo-article-20-procedure-ema-recommends-revocation-authorisation-sickle-cell-disease-medicine_en.pdf).
13. Darbari DS, Sheehan VA, Ballas SK. The vaso-occlusive pain crisis in sickle cell disease: Definition, pathophysiology, and management. *Eur J Haematol* 2020; 105(3): 237-246. <https://dx.doi.org/10.1111/ejh.13430>.
14. Vertex Pharmaceuticals. A Safety and Efficacy Study Evaluating CTX001 in Subjects With Severe Sickle Cell Disease [online]. 2022 [Zugriff: 14.06.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03745287>.
15. Vertex Pharmaceuticals. A Phase 1/2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Single Dose of Autologous CRISPR-Cas9 Modified CD34+ Human Hematopoietic Stem and Progenitor Cells (CTX001) in Subjects With Severe Sickle Cell Disease [online]. [Zugriff: 14.06.2023]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-001320-19](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001320-19).
16. 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>.
17. 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).

18. 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>.
19. 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).
20. Grupp S, Bloberger N, Campbell C et al. CTX001 for sickle cell disease: safety and efficacy results from the ongoing climb scd-121 study of autologous crispr-cas9-modified CD34+ hematopoietic stem and progenitor cells [online]. 2021 [Zugriff: 04.08.2023]. URL: <https://library.ehaweb.org/eha/2021/eha2021-virtual-congress/325494/stephan.grupp.ctx001.for.sickle.cell.disease.safety.and.efficacy.results.from.html>.
21. Frangoul H, Locatelli F, Bhatia M et al. Efficacy and Safety of a Single Dose of Exagamglogene Autotemcel for Severe Sickle Cell Disease. Blood 2022; 140(Suppl 1): 29-31. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2022-162353>.
22. 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>.
23. Kunz JB, Lobitz S, Grosse R et al. Sickle cell disease in Germany: Results from a national registry. Pediatr Blood Cancer 2020; 67(4): e28130. <https://dx.doi.org/10.1002/pbc.28130>.
24. University Hospital Heidelberg. Sickle-cell Disease Registry of the GPOH [online]. 2022 [Zugriff: 02.08.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03327428>.
25. GPOH-Konsortium Sichelzellkrankheit. Protokoll: Register Sichelzellkrankheit, Version 3 [online]. 2014 [Zugriff: 06.06.2023]. URL: <https://www.sichelzellkrankheit.info/app/download/8971045985/Studienprotokoll+mit+Informations-+und+Einwilligungsschriften+17-12-2014....pdf?t=1528924355>.
26. EuroBloodNet. RADeep last press release is available! [online]. 2023 [Zugriff: 02.08.2023]. URL: <https://eurobloodnet.eu/news/409/radeep-last-press-release-is-available>.
27. Vall d'Hebron Research Institute, Hôpital ERASME, Cyprus Institute of Neurology and Genetics. RADeep [online]. [Zugriff: 02.08.2023]. URL: <https://www.radeepnetwork.eu/>.
28. Valle VG, Pereira MDMM, Kleanthous M et al. PB2285 Rare Anaemia Disorders European Epidemiological Platform. HemaSphere 2019; 3(Suppl 1): 1020-1021. <https://dx.doi.org/10.1097/01.HS9.0000567608.96928.c9>.

29. 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>.
30. Sickle Cell Society. European Haemoglobinopathy Registry [online]. [Zugriff: 02.08.2023]. URL: <https://www.sicklecellsociety.org/resource/european-haemoglobinopathy-registry/>.
31. Farrell AT, Panepinto J, Carroll CP et al. End points for sickle cell disease clinical trials: patient-reported outcomes, pain, and the brain. *Blood Adv* 2019; 3(23): 3982-4001.  
<https://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000882>.
32. 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>.
33. 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>.
34. 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>.
35. 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>.
36. Charache S, Terrin ML, Moore RD et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. *N Engl J Med* 1995; 332(20): 1317-1322.  
<https://dx.doi.org/10.1056/NEJM199505183322001>.
37. de Montalembert M, Voskaridou E, Oevermann L et al. Real-Life experience with hydroxyurea in patients with sickle cell disease: Results from the prospective ESCORT-HU cohort study. *Am J Hematol* 2021; 96(10): 1223-1231. <https://dx.doi.org/10.1002/ajh.26286>.
38. Kunz JB, Schlotmann A, Daubenbuchel A et al. Benefits of a Disease Management Program for Sickle Cell Disease in Germany 2011-2019: The Increased Use of Hydroxyurea Correlates with a Reduced Frequency of Acute Chest Syndrome. *J Clin Med* 2021; 10(19).  
<https://dx.doi.org/10.3390/jcm10194543>.
39. Statistisches Bundesamt. Gesundheit; Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten [online]. 2018 [Zugriff: 14.08.2023]. URL: [https://www.statistischebibliothek.de/mir/receive/DEHeft\\_mods\\_00131400](https://www.statistischebibliothek.de/mir/receive/DEHeft_mods_00131400).

40. Shah N, Bhor M, Xie L et al. Sickle cell disease complications: Prevalence and resource utilization. PLoS One 2019; 14(7): e0214355.  
<https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0214355>.
41. Rizio AA, Bhor M, Lin X et al. The relationship between frequency and severity of vaso-occlusive crises and health-related quality of life and work productivity in adults with sickle cell disease. Qual Life Res 2020; 29(6): 1533-1547. <https://dx.doi.org/10.1007/s11136-019-02412-5>.
42. 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>.
43. 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>.
44. 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>.
45. 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>.
46. Harrell FE Jr. Regression Modeling Strategies; with Applications to Linear Models, Logistic and Ordinal Regression, and Survival Analysis. New York: Springer; 2001.
47. 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).
48. 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>.

49. 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>.
50. 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).
51. 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>.
52. 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>.
53. 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>.
54. 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>.
55. 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>
- 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 GPOH-Register Sichelzellkrankheit**

## 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 Sichelzellerkrankung mit rezidivierenden vaso-okklusiven Krisen, die den Genotyp  $\beta\text{S}/\beta\text{S}$ ,  $\beta\text{S}/\beta\text{O}$  oder  $\beta\text{S}/\beta+$  aufweisen und für die kein HLA-kompatibler, verwandter hämatopoetischer Stammzellspender verfügbar ist. 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 Mantelzelllymphom) in der Zusammenfassenden Dokumentation unter <https://www.g-ba.de/beschluesse/5540/>.

### Möglichkeit zur Vereinfachung

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

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

## Teil 1: Dateninhalte und Erhebungszeitpunkte des Registers

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

nein  ja

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 *wenn verfügbar*

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\_\_\_

*Es werden die allogene SZT und die „konservative“ Therapie (Transfusionen, HU, Voxelotor, Crizanlizumab) dokumentiert*

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

nein  ja

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

*Transfusionen: Menge/Anzahl pro Jahr, Art der Transfusion (on top, Austausch, episodisch/regelmäßig)*

*HU: Zeitpunkt des Therapiebeginns/-endes, Dosis, Indikation*

*Voxelotor: Zeitpunkt des Therapiebeginns/-endes, Dosis, Indikation*

*Crizanlizumab: Zeitpunkt des Therapiebeginns/-endes, Dosis, Indikation*

*Siehe auch „data dictionary“*

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

nein  ja

*Für Hydroxyurea wird die Indikation erfragt, hat sich aber als schwer auswertbar herausgestellt. Für die anderen Therapien kann die Indikation aus der Dokumentation vorangegangener Komplikationen abgeleitet werden, wird jedoch nicht explizit abgefragt.*

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:

*Genotyp des HBB-Lokus, alpha-Thalassämie, HbF-modifizierende Polymorphismen (siehe PMID 34706496 und data dictionary). Die Dokumentation dieser Merkmale ist nicht Voraussetzung für die Registerteilnahme.*

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:

*Blutbild, Hämolyseparameter (Retis, LDH, Bili), Hb-Analyse, Kreatinin, Ferritin, siehe auch „data dictionary“*

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:

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:

*Bei allen Patienten werden Ergebnisse des transkraniellen Doppler, der Sonographie von Milz und Niere erfasst.*

*Zusätzliche bildgebende Befunde werden bei den Patienten erhoben, bei denen es zu spezifischen Komplikationen kommt, insbesondere Ergebnisse des cMRT bei Schlaganfall.*

*Siehe auch „data dictionary“*

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 202\_\_\_

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

13. Werden unerwünschte Ereignisse systematisch erfasst?

nein                       ja                       teilweise

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

*Es werden systematisch unerwünschte Komplikationen der SCD erfasst, also VOC, ACS, Schlaganfall, Milzsequestration.*

*Es werden nicht systematisch von der SCD unabhängige unerwünschte Ereignisse erfasst.*

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

*Siehe „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:

*Anthropometrische Daten*

*Siehe auch „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: *Siehe auch „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 data dictionary*

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 4., zusätzlich Abfrage von Antibiotikaprophylaxe bei Asplenie, von Folsäure und Vitamin D-Gabe, Eiseneliminationstherapie*

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle: *Siehe auch „data dictionary“*

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.)

*Es werden explizit erfragt: Gallensteine, Osteoporose, Nephropathie, Kardiomyopathie, Retinopathie, neurologische Defizite, Siderose, pulmonale Hypertonie, Ulcus cruris*  
*Zusätzlich „andere Komplikationen“ als Freitext*  
*Siehe auch „data dictionary“*

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

*Laborbefunde, akute und chronische Komplikationen der SCD, Häufigkeit der Krankenhausaufenthalte, Häufigkeit von Transfusionen*

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle: *Siehe auch „data dictionary“*

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

*Anlasslose Erhebung in Intervallen von 12 Monaten*  
*Besondere Ereignisse (insbesondere eine allogene SZT und das Ausscheiden aus dem Register) begründen eine vorzeitige Erhebung außerhalb des jährlichen Turnus*

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle: *Siehe auch „data dictionary“*

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

nein  ja

*Daten zu Lebensqualität und Nebenwirkungen von Therapien werden nicht erfasst. Morbidität und Laborwerte sollen in jährlichen Abständen erfasst werden. Die Mortalität kann jederzeit dokumentiert werden,*

*Siehe auch „data dictionary“*

Falls nein, beschreiben Sie kurz die Unterschiede:

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

*Potentiell unbegrenzt, aktuell mediane Beobachtungszeit ca. 3 Jahre*

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?

*Wir haben bislang keinen Therapievergleich angestrebt. Bei dem Vergleich verschiedener Patientengruppen (z.B. Häufigkeit von Komplikationen nach Genotyp) haben wir Alter, Geschlecht, alpha-Thalassämie, Herkunft der Eltern, HbF-modifizierende Polymorphismen, Zentrumseffekt (Behandlung an großen/kleinen Zentren) betrachtet.*

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:

*Die Confounder wurden auf der Grundlage medizinischer Kenntnisse und durch statistische Selektion ausgewählt.*

---

<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:

*Jedes teilnehmende Zentrum definiert in einer Delegationsliste Dokumentare und Ärzte, die Daten eingeben. Überwiegend werden die Daten durch Dokumentare eingegeben, die sich bei unklaren Folgen Ärzte zu Rat holen.*

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

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

*<https://www.sichelzellkrankheit.info/patientenregister/>*

*Außerdem steht eine registerspezifische Ausfüllanleitung für die eCRF zur Verfügung.*

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: *Die jeweiligen Items werden mit Hilfe von Hilfetexten definiert, siehe data dictionary.*

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

- nein       ja, Datenplan       ja, Kodierhandbuch  
 ja, SOP

als Anlage beigefügt: *Statistischer Analyseplan,*

*Sichelzellregister\_Anleitung\_Studien-spezifische\_Informationen\_für\_Prüfzentren Pilotphase V01 1 2015-10-22 final*

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

- nein       ja

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

nein  ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz das Vorgehen:

*Alle für das Register delegierten Dokumentare und Ärzte müssen eine Schulung für die Software Marvin vorweisen.*

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

nein  ja

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

*Kinder, Jugendliche und Erwachsene, bei denen die Sichelzellkrankheit mittels Hämoglobinanalyse oder molekulargenetisch nachgewiesen wurde und die einer Datenweitergabe an das Sichelzellregister zugestimmt haben. Als Sichelzellkrankheit im*

*Sinne des Registers gelten die folgenden Syndrome:*

- 1. Homozygote Sichelzellkrankheit (HbSS)*
- 2. HbSC-Krankheit*
- 3. Sichelzellkrankheit HbS/β<sup>0</sup>Thal*
- 4. Andere, seltene Sichelzellsyndromen wie HbS/OArab, HbS/HPFH, HbS/E, HbS/D Punjab, HbS/C Harlem, HbC/S Antilles, HbS/Quebec-CHORI, HbA/S Oman, HbA/Jamaica Plain*

*Ausschlusskriterien*

*Die alleinige heterozygote Merkmalsträgerschaft für HbS wird in dem Register nicht erfasst.*

*Siehe Registerprotokoll*

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):

*Es findet keine SDV und kein Monitoring in den teilnehmenden Zentren statt. Die eingegebenen Daten werden durch automatisierte Queries und Vetos auf Plausibilität geprüft, siehe dazu die entsprechenden Einträge im data dictionary.*

*Darüber hinaus werden die Daten im Rahmen von Auswertungen durch die Registerleitung auf Plausibilität geprüft und dann durch händisch eingestellte Queries hinterfragt.*

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

*Unplausible Ergebnisse wurden teilweise korrigiert.*

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: *siehe „Benutzerhandbuch für Mitarbeiter der Prüfzentren“*

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:

*Definitionsänderungen erfolgen im Rahmen von Amendments der eCRF. Für jedes Amendment gibt es ein data dictionary.*

38. Wie wird die wissenschaftliche Unabhängigkeit des Registers gewahrt?

*Durch die gemeinsame Aufsicht durch das Konsortium Sichelzellregister, regelmäßige gemeinsame Treffen, gemeinsame Projekte zur Auswertung. Industriekooperationen sind unter engen Auflagen möglich und werden seit 2022 umgesetzt, unterliegen jedoch u.a. der Auflage, dass sie nicht die wissenschaftliche Unabhängigkeit einschränken dürfen, siehe 40.*

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

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

- nein                       ja                       unklar

*Aktuell durch eine Kooperation mit der Firma Pfizer bis 2026.*

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:

*2016 bis 2022 wurde das Sichelzellregister von der Deutschen Kinderkrebsstiftung (DKS) gefördert. Die DKS hat die Registerleitung gebeten, für eine Verstetigung des Registers alternative Finanzierungen zu suchen. Dies kann durch Industriekooperationen erfolgen. Für mögliche Industriekooperationen hat die DKS die im folgenden aufgeführten Regeln formuliert. An diese Regeln fühlt sich die Registerleitung langfristig gebunden:*

Daten

- *Es werden ausschließlich aggregierte anonymisierte Auswertungsdaten weitergegeben. Individuelle Patientendaten sollen nicht außerhalb des Registers an Dritte weitergegeben werden.*
- *Alle während der Förderperiode des Sichelzellregisters erhobenen Daten und neu zu erhebenden Daten verbleiben im Register und stehen für wissenschaftliche Auswertungen allen beteiligten Forschenden jederzeit zur Verfügung.*
- *Die wissenschaftliche Publikation der Daten muss auch unabhängig von den beteiligten Pharmafirmen gesichert sein.*

Finanzierung

- *Die Finanzmittel aus der Förderung der Deutschen Kinderkrebsstiftung und der Kooperation mit den Pharmafirmen lassen sich zu jederzeit voneinander trennen. Es kommt zu keiner Querfinanzierung oder Mischkalkulation.*
- *Die Kooperation mit den Pharmafirmen sollte so langfristig ausgerichtet sein, dass die zukünftige Finanzierung des Registers gesichert ist.*

Beteiligte Zentren

- *Alle am Sichelzellregister teilnehmenden Zentren sollen vor Vertragsabschluss frühzeitig über die Zusammenarbeit mit den Pharmafirmen informiert werden und in den Prozess mit eingebunden sein.*
- *Alle am Sichelzellregister teilnehmenden Zentren sollen mit der zukünftigen Kooperation einverstanden sein.*
- *Alle am Sichelzellregister teilnehmenden Zentren müssen finanziell an der Zusammenarbeit beteiligt werden. Das umfasst vor allem die finanzielle Rekompensation des zusätzlich anfallenden Dokumentationsaufwands, der in Abstimmung mit den beteiligten Zentren kalkuliert und verhandelt werden muss.*
- *Alle am Sichelzellregister teilnehmenden Zentren sind zu jederzeit über den Vertragsabschluss zu informieren.*

Falls ja, in welcher Form können Dritten (z. B. pharmazeutischen Unternehmen) Daten aus dem Register bereitgestellt werden?

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

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?

- a) Innerhalb von ca. 2 Monaten- *abhängig von der Komplexität der Anfrage*
- b) Innerhalb von ca. \_\_\_\_\_ Monaten- *Individualdatensätze sind nicht sicher anonymisierbar und können deshalb nicht zur Verfügung gestellt werden.*

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):

*Zusätzliche Erhebungsinstrumente und -zeitpunkte erfordern eine Erweiterung der eCRF. Dafür muss zunächst ein „data dictionary“ geschrieben werden und anschließend in Marvin programmiert werden. In der Vergangenheit nahmen solche Änderungen, in Abhängigkeit von der Komplexität, 6-12 Monate in Anspruch. Darüber hinaus können nur Änderungen mit Aussicht auf Erfolg umgesetzt werden, die mit der Einwilligung der Patienten in Einklang stehen und die nicht die teilnehmenden Zentren überfordern.*

und mit folgender Frist: *6-12 Monate, in Abhängigkeit von der Komplexität*

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

- nein
- ja
- unter folgenden Voraussetzungen:

Falls ja:

a) Für welche Datenfelder ist Record Linkage sinnvoll bzw. notwendig?  
*Record linkage erscheint sinnvoll, wenn Patienten in mehr als einem Register eingeschlossen sind, um Doppeldokumentation zu vermeiden.*

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

- nein
- ja

*Bislang gibt es kein Projekt, das Daten in das Sichelzellregister überträgt. Jedoch werden Daten über Stammzelltransplantation aus dem Sichelzellregister in das Pädiatrische Register für Stammzell-Transplantationen (PRST) übertragen, wenn die Patienten in die Teilnahme am PRST eingewilligt haben. Das PRST meldet die Daten an die EBMT weiter.*

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

Falls ja:

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

*Die Verknüpfung erfolgt einmal jährlich durch das ZDM der GPOH, Hannover.*

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:

*Patienten können durch Umzug oder auch durch Wechsel des Behandlungszentrums, beispielsweise mit Erreichen der Volljährigkeit, für das Register verloren gehen. Auch kann es durch Personalengpässe bei den teilnehmenden Zentren zu unvollständiger Dokumentation kommen. Von insgesamt bis dato 1087 registrierten Patienten sind 67 bislang wieder aus dem Register ausgeschieden. Die mittlere Zahl jährlicher Erhebungen pro Patient ist ungefähr drei.*

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:

*Die Datenvollständigkeit erreicht nicht die kontrollierter Studien. Sie kann allerdings durch gezielte Queries und indem den teilnehmenden Zentren bei der Dokumentation geholfen wird verbessert werden. Mehrere Publikationen zum Sichelzellregister belegen, dass beispielsweise moderate Unterschiede im Schweregrad der Sichelzellkrankheit, die auf genetischen Polymorphismen beruhen, detektierbar sind.*

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:

*Die Datenqualität erreicht mangels SDV nicht die kontrollierter Studien. Mehrere Publikationen zum Sichelzellregister belegen jedoch, dass beispielsweise moderate Unterschiede im Schweregrad der Sichelzellkrankheit, die auf genetischen Polymorphismen beruhen, detektierbar sind.*

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: *Die meisten Patienten werden über viele Jahre am selben Zentrum betreut und vom selben Team behandelt und dokumentiert. Dadurch sich Brüche in Behandlung und Dokumentation unwahrscheinlich.*

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:

*Allein die Versorgung eines Patienten an einem teilnehmenden Zentrum bedeutet eine Selektion. Patienten, die beispielsweise alleinig beim Hausarzt versorgt werden, sind unterrepräsentiert. Deshalb strebt das Register nach möglichst vollständiger Registrierung der Patienten mit Sichelzellkrankheit, um einem selection bias entgegenzuwirken.*

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:

*Der Abgleich patientenspezifischer Merkmale (u.a. Geburtsdatum, Genotyp, Blutgruppe) ermöglicht die Identifikation von Doppelregistrierungen, die dann durch Nachfrage bei den dokumentierenden Zentren aufgelöst werden müssen.*

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: *Filtermöglichkeiten bestehen sowohl innerhalb der Software Marvin als auch nach Export der Daten in z.B. SAS oder Excel.*

51. Wurden auf Basis Ihres Registers bereits Registerstudien zur Untersuchung von Interventionseffekten (vergleichende Registerstudien) durchgeführt?

nein       ja, nicht randomisiert       ja, randomisiert (registerbasierte RCT)

*Vergleichende Untersuchungen von Interventionseffekten würden die Kriterien einer klinischen Studie nach AMG erfüllen.*

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):

---

<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: 1087

a) Wie viele Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation sind dokumentiert?

*Eine detaillierte Auswertung ist in der Kürze der zur Verfügung stehenden Zeit nicht möglich, deswegen greifen wir auf eine Auswertung von 04/2022 zurück: Damals waren insgesamt 806 Patienten registriert. Nach Ausschluss der allogenen transplantierten Patienten hatten in der Gruppe der über 12jährigen 299 einen der Genotypen  $\beta S/\beta S$ ,  $\beta S/\beta O$  oder  $\beta S/\beta +$ . Davon hatten 144 mindestens eine vasookklusive Krise mit stationärer Behandlung erlebt. Hochgerechnet auf die aktuell eingeschlossenen 1087 Patienten erfüllen schätzungsweise etwa 194 Patienten die genannten Kriterien. Die genaue Zahl hängt allerdings von einer präzisen Definition der „interessierenden Patientengruppe“ ab, beispielsweise von der Kriterien, die an vasookklusive Krisen angelegt werden.*

b) Wie viele Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation, die eine Stammzelltransplantation eines nicht verwandten HLA-kompatiblen Spenders erhalten haben, sind dokumentiert? 22

c) Wie viele Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation, die eine sonstige Therapie erhalten haben, sind dokumentiert? *Etwa 90% der Patienten >2 Jahre im Register erhalten Hydroxyurea, also geschätzt 174 von 194 der „interessierenden Patientenpopulation“.*

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:

*Von den etwa 50 Zentren, die die Kriterien des G-BA zur Behandlung von Kindern mit Sichelzellerkrankheit erfüllen, nehmen aktuell 39 aktiv am Register teil, weitere haben ihre Bereitschaft zur Teilnahme bekundet. Überwiegend oder ausschließlich in Praxen versorgte Patienten und damit vor allem Erwachsene sind im Register unterrepräsentiert.*

55. Ist das Datum der jeweiligen Therapieentscheidung dokumentiert?

nein    ja

*Das Register dokumentiert den tatsächlichen Therapiebeginn von z.B. Penicillin, Hydroxyurea oder einer SZT, nicht aber das Datum, wenn die Entscheidung zu einer Therapie getroffen wurde.*

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

*Die Frage trifft für Exagamglogen Autotemcel nicht zu. Patienten, die eine allo-SZT erhalten sollen und vor dem Tag der SZT versterben, werden im Register dokumentiert. Allerdings wird nicht nach dem Tag der „Therapieentscheidung“ gefragt, da dieser in der Regel nicht definiert ist. Die Entscheidung für eine allo-SZT ist ein oftmals über Jahre wäherender Prozess.*

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

sehr gut  ausreichend  ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

*Im Register insgesamt sind etwa ein Drittel der Patienten mit Sichelzellkrankheit erfasst, die in Deutschland leben. Patienten, die eine allo-SZT bzw. eine Gentherapie erhalten sollen, werden überwiegend an spezialisierten Zentren betreut und sind daher mutmaßlich überrepräsentiert.*

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

nein  ja  unklar

*Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung: Siehe 57. Mutmaßlich sind die zu behandelnden Patienten gut repräsentiert. Dagegen sind die Patienten, die aufgrund ihrer Betreuung beim Hausarzt keinen guten Zugang zu neuartigen Therapien haben, wahrscheinlich unterrepräsentiert.*

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

In der nachfolgenden Tabelle ist dargestellt, inwieweit das identifizierte GPOH-Register Sichelzellkrankheit 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 GPOH-Register Sichelzellkrankheit (mehreseitige Tabelle)

Nr.	Qualitätskriterium	GPOH
	<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	ja
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“)	nein
8	Verwendung exakter Datumsangaben zum Patienten (z. B. Geburt, Tod, Schwangerschaft)	ja
9	Verwendung exakter Datumsangaben zur Erkrankung (z. B. definitive Diagnose, klinisch relevante Ereignisse)	ja
10	Verwendung exakter Datumsangaben zu wichtigen Untersuchungen	ja
11	Verwendung exakter Datumsangaben zu Behandlungen / Interventionen (z. B. bei Arzneimitteln Start- / Stop-Datum, Dosis, Dosisänderungen)	ja

Tabelle 6: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das GPOH-Register Sichelzellerkrankheit (mehrseitige Tabelle)

Nr.	Qualitätskriterium	GPOH
	<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
	<b>Validität der Datenerhebung</b>	
15	Vollständigkeit der Daten je Erhebungszeitpunkt	teilweise
16	Vollständigkeit der Erhebungszeitpunkte (loss-to-follow-up, drop-outs)	teilweise
17	Richtigkeit der Daten (accuracy)	teilweise
18	Datenkonsistenz über die Zeit	teilweise
19	source data verification (z. B. für 10 % zufällig ausgewählter Patienten je Erhebungszentrum)	nein
20	Registermonitoring durch interne audits	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)	teilweise
27	Steering committee, Leitungsgremium	ja
28	Aktualität der Registerdokumente (z. B. Protokoll, Datenplan, SAP, Einwilligungserklärung etc.)	ja
29	Wahrung von Patientenrechten und Datenschutz, Berücksichtigung ethischer Aspekte	ja
30	timeliness (Aktualität / schnelle Verfügbarkeit / Pünktlichkeit der benötigten Ergebnisse)	ja

Tabelle 6: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das GPOH-Register Sichelzellerkrankheit (mehrseitige Tabelle)

Nr.	Qualitätskriterium	GPOH
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	teilweise
33	audit trail – Dokumentation und Attribuierbarkeit aller Datentransaktionen	ja
34	Verknüpfbarkeit mit anderen Datenquellen	ja
	<b>Weitere mögliche Kriterien aus regulatorischer Sicht</b>	
46	Erhebung und Handling unerwünschter Ereignisse (UEs) gemäß regulatorischer Anforderungen	nein

**Anhang D Benötigte Stichprobengröße für verschiedene Anteile an Respondern unter Intervention und Vergleichstherapie sowie verschiedenen Verhältnisse der Stichprobengröße von Intervention zur Vergleichstherapie**

Tabelle 7: Benötigte Stichprobengröße für verschiedene Anteile an Respondern unter Intervention und Vergleichstherapie sowie verschiedenen Verhältnissen der Stichprobengröße von Intervention zur Vergleichstherapie. Signifikanzniveau  $\alpha = 5\%$ ; 2-seitiger Test; Power mindestens 80%; verschobene Nullhypothese  $RR = 2,0$ .

Anteil Responder unter Intervention (%)	Relatives Risiko	Verhältnis von Intervention zur Vergleichstherapie														
		3:1			2:1			1:1			1:2			1:3		
<b>Anteil Responder unter der Vergleichstherapie: 25 %</b>																
		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
81	3,2	312	234	78	240	160	80	174	87	87	153	51	102	160	40	120
84	3,4	260	195	65	198	132	66	144	72	72	126	42	84	132	33	99
87	3,5	220	165	55	168	112	56	120	60	60	105	35	70	108	27	81
90	3,6	188	141	47	144	96	48	102	51	51	87	29	58	92	23	69
93	3,7	160	120	40	123	82	41	86	43	43	75	25	50	76	19	57
<b>Anteil Responder unter der Vergleichstherapie: 30 %</b>																
		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
81	2,7	696	522	174	537	358	179	386	193	193	339	113	226	348	87	261
84	2,8	536	402	134	411	274	137	294	147	147	255	85	170	260	65	195
87	2,9	424	318	106	324	216	108	230	115	115	198	66	132	200	50	150
90	3	340	255	85	261	174	87	184	92	92	156	52	104	156	39	117
93	3,1	280	210	70	213	142	71	148	74	74	123	41	82	124	31	93

## 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“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

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

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 02/2023) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

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

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

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

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

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

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

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

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