



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Exagamglogen Autotemcel (Sichelzellkrankheit)

Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen

Vom 21. Dezember 2023

Inhalt

A.	Beschreibung des Verfahrensablaufs.....	3
B.	Beurteilung der Erforderlichkeit und Entscheidung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen	4
C.	Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen	5
1.	Konzept des IQWiG	5
2.	Dokumentation des Beteiligungsverfahrens	5
2.1	Unterlagen des Beteiligungsverfahrens	7
2.2	Übersicht der Beteiligungen.....	13
2.3	Wortprotokoll des Fachaustausches	16
2.4	Würdigung der Beteiligungen (schriftlich und mündlich)	35
D.	Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen	60
1.	Rechtsgrundlage	60
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	60
3.	Bürokratiekostenermittlung	76
4.	Verfahrensablauf	76

5.	Beschluss	79
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	89
E.	Anhang der Zusammenfassende Dokumentation	90

A. Beschreibung des Verfahrensablaufs

Sitzung	Datum	Thema / Beratungsgegenstand
AG AbD	6. April 2023 4. Mai 2023	Beratung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL), Einbindung der Bundesoberbehörde
Unterausschuss Arzneimittel	23. Mai 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. Juni 2023	Beschlussfassung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL)
/	1. September 2023	Übermittlung des Konzepts vom IQWiG an den G-BA
/	6. September 2023	Übermittlung des Konzepts vom G-BA an die sachverständigen Stellen (inkl. AWMF)
/	4. Oktober 2023	Fristende für die schriftliche Beteiligung der sachverständigen Stellen
AG AbD	16. Oktober 2023	Auswertung der schriftlichen Beteiligung
Unterausschuss Arzneimittel	23. Oktober 2023	Durchführung Fachaustausch
AG AbD	2. November 2023 20. November 2023 7. Dezember 2023	Beratung über das Konzept des IQWiG sowie über die Vorgaben für die Überprüfung der Verpflichtung zur Durchführung und Vorlage von Auswertungen, Auswertung des Beteiligungsverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. Dezember 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. Dezember 2023	Beschlussfassung über die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL)

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

Die Beurteilung der Erforderlichkeit der Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V erfolgte auf der Grundlage der für die Zulassung berücksichtigten laufenden oder abgeschlossenen Studien zu Wirkstoff. Weiterhin wurde die zuständige Bundesoberbehörde, das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) an der Beratung beteiligt.

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

C. Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen

1. Konzept des IQWiG

Das IQWiG hat ein Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen erstellt (siehe E. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation). Dieses wurde dem G-BA am 30. August 2023 übermittelt.

2. Dokumentation des Beteiligungsverfahrens

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

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

Folgende sachverständigen Stellen wurden angeschrieben:

Sachverständige Stellen	Straße	Ort
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3	53175 Bonn
Paul-Ehrlich-Institut (PEI)	Paul-Ehrlich-Str. 51-59	63225 Langen
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AMWF)	Birkenstr. 67	10559 Berlin
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH	Sonnenstr. 19/Zugang 2, 2. Stock	80331 München
Alexion Pharma Germany GmbH	Landsberger Str. 300	80687 München
Novartis Pharma GmbH	Roonstraße 25	90429 Nürnberg
Pfizer Pharma GmbH (inkl. Global Blood Therapeutics)	Linkstraße 10	10785 Berlin
NovoNordisk Pharma GmbH	Brucknerstraße 1	55127 Mainz
Agios Netherlands B.V.	Zuidplein 36 Regus Amster	1077 XV Amsterdam, NL

Sachverständige Stellen	Straße	Ort
GPOH-Register Sichelzellkrankheit	Klinik für Kinderheilkunde III Onkologie, Hämatologie, Immunologie und Pneumologie Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin Im Neuenheimer Feld 430	69120 Heidelberg
RADeep: Rare Anaemia Disorders European Epidemiological Plattform	Service d'hématologie séniors Trèfle 4 (head Prof Pierre Fenaux) Hôpital Saint Louis 1 Avenue Claude Vellefaux	75010 Paris, France
EHR: European Haemoglobinopathy Registry	54 Station Road	NW10 4UA London, GB

2.1 Unterlagen des Beteiligungsverfahrens

2.1.1 Schriftliche Beteiligung



Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel

Besuchsadresse:
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

Ansprechpartner:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
nutzenbewertung35a@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:

Datum:
6. September 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

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

per E-Mail

Beteiligungsverfahren an dem Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b SGB V Exagamglogen Autotemcel zur Behandlung der Sichelzellerkrankheit

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 1. Juni 2023 beschlossen, ein Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach §35a Absatz 3b Satz 1 SGB V für den Wirkstoff Exagamglogen Autotemcel zur Behandlung der Sichelzellerkrankheit einzuleiten. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde mit der wissenschaftlichen Ausarbeitung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen zum Zwecke der Vorbereitung einer Beschlussfassung beauftragt.

Das Konzept enthält insbesondere Anforderungen an

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

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

- Daten zu patientenrelevanten Endpunkten, die eine Beurteilung des langfristigen Zusatznutzens und -schadens einer Behandlung mit Exagamglogen Autotemcel

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

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

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

4. Oktober 2023

schriftlich zu äußern.

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

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

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

Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail mit der Betreffzeile „2023-AbD-001 Exagamglogen, Sichelzellerkrankheit: Beteiligungsverfahren zur Forderung einer AbD“:

nutzenbewertung35a@g-ba.de

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

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

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

Hinweis: Folgende Dateibezeichnungen sind zu verwenden:

- für das Anschreiben: **Anschreiben_2023-AbD-001_Exagamglogen_SCD**
- für die Stellungnahme: **SN_2023-AbD-001_Exagamglogen_SCD**
- für die Literatur: **Nummerierung_Autor_JJJJ**

Über die schriftliche Beteiligung hinaus ist ein Fachaustausch im Rahmen der Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel voraussichtlich am **23. Oktober 2023** vorgesehen. Die Einladung zum Fachaustausch mit weitergehenden Informationen erhalten sie circa zwei Wochen vor dem Termin.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung

Berlin, den 6. September 2023

Mit freundlichen Grüßen

i. A.

2.1.2 Fachaustausch

Mit Datum vom 5. Oktober 2023 wurden die sachverständigen Stellen zum Fachaustausch eingeladen.



Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

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

per E-Mail

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel

Besuchsadresse:
Gutenbergstr. 13
10587 Berlin

Ansprechpartner:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
nutzenbewertung35a@g-ba.

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:

Datum:
5. Oktober 2023

Fachaustausch für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b SGB V Exagamglogen Autotemcel zur Behandlung der Sichelzellerkrankung

Sehr geehrte Damen und Herren,

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

Der Vorsitzende des zuständigen Unterausschusses Arzneimittel hat demnach bezüglich des

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

- Exagamglogen Autotemcel zur Behandlung von Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit Sichelzellerkrankung 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

einen Fachaustausch anberaucht.

Der Fachaustausch findet statt:

am 23. Oktober 2023
um 13.30 Uhr
beim Gemeinsamen Bundesausschuss
als eMeeting

Zu diesem Fachaustausch laden wir Sie hiermit herzlich ein.

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

An dem Fachaustausch können für jede sachverständige Stelle jeweils zwei Sachverständige teilnehmen. Hiervon ausgenommen ist der pharmazeutische Unternehmer für Exagamglogen Autotemcel, Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH, der bei Bedarf mit bis zu 4 Sachverständigen teilnehmen kann.

Bitte teilen Sie uns bis zum **13. Oktober 2023** per E-Mail (nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit, ob Sie an dem Fachaustausch teilnehmen werden und benennen Sie in dem Fall bitte auch die teilnehmenden Personen und deren E-Mail-Adressen.

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

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

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

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

gez.

2.2 Übersicht der Beteiligungen

2.2.1. Übersicht des schriftlichen Beteiligungsverfahrens

Organisation	Beteiligung	Posteingang
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)	nein	07.09.2023
Paul - Ehrlich - Institut (PEI)	ja	19.09.2023
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF)		
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)	ja	04.10.2023
DGHO/ GPOH	ja	10.10.2023
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	ja	04.10.2023
Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH	ja	04.10.2023
Alexion Pharma Germany GmbH	ja	04.10.2023
Novartis Pharma GmbH	ja	02.10.2023
Pfizer Pharma GmbH (inkl. Global Blood Therapeutics)	ja	04.10.2023
NovoNordisk Pharma GmbH	ja	02.10.2023
Agios Netherlands B.V.	nein	
GPOH-Register Sichelzellkrankheit	ja	03.10.2023
RADeep: Rare Anaemia Disorders European Epidemiological Platform	nein	
EHR: European Haemoglobinopathy Registry	nein	

2.2.2. Übersicht der Anmeldung zum Fachaustausch

Organisation	Name
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF)	
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)	Hr. Prof. Dr. Kulozik
	Hr. Prof. Dr. Wörmann
DGHO/GPOH	Hr. Prof. Dr. Meisel
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Hr. Prof. Dr. Rascher Hr. Prof. Dr. Schaefer
	Hr. Dr. Stemmer Fr. Dr. Wöhling Hr. Dr. Dr. Patchev
Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH	Hr. Petry
	Fr. Emmermann
Alexion Pharma Germany GmbH	Fr. Dr. Salmen
	Fr. Schuh
Novartis Pharma GmbH	Fr. Dr. Docter
Pfizer Pharma GmbH (inkl. Global Blood Therapeutics)	Hr. Leverkus Fr. Höhne
NovoNordisk Pharma GmbH	Hr. Dr. Kiencke
GPOH-Register Sichelzellerkrankheit	Hr. Prof. Dr. Kunz

2.2.3. Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
DGKJ						
Hr. Prof. Dr. Kulozik	nein	ja	ja	ja	nein	nein
DGHO/GPOH						
Hr. Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Meisel	ja	ja	ja	ja	nein	nein
AkdÄ						
Hr. Prof. Dr. Rascher	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Schaefer	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH						

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Hr. Dr. Stemmer	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Dr. Wöhling	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Dr. Dr. Patchev	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Petry	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Alexion Pharma Germany GmbH						
Fr. Emmermann	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Salmen	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Novartis Pharma GmbH						
Fr. Schuh	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Dr. Docter	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Pfizer Pharma GmbH (inkl. Global Blood Therapeutics)						
Hr. Leverkus	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Höhne	ja	nein	nein	nein	nein	nein
NovoNordisk Pharma GmbH						
Hr. Dr. Kiencke	ja	nein	nein	nein	nein	ja
GPOH-Register Sichelzellkrankheit						
Hr. Prof. Dr. Kunz	nein	ja	nein	ja	nein	nein

Mündliche Anhörung

des Gemeinsamen Bundesausschusses

zu 2023-AbD-001 Exagamglogen Autotemcel (Fachaustausch) Anwendungsbegleitende Datenerhebung

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 23. Oktober 2023
von 13:31 Uhr bis 14:49 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH**:

Herr Dr. Stemmer

Frau Dr. Wöhling

Herr Dr. Dr. Patchev

Herr Petry

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ)**:

Herr Prof. Dr. Kulozik

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr Prof. Dr. Meisel

Angemeldete Teilnehmende der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Herr Prof. Dr. Rascher

Herr Prof. Dr. Schaefer

Angemeldeter Teilnehmender des **GPOH-Registers Sichelzellkrankheit**:

Herr Prof. Dr. Kunz

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Alexion Pharma Germany GmbH**:

Frau Emmermann

Frau Dr. Salmen

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

Frau Schuh

Frau Dr. Docter

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Pfizer Pharma GmbH (inkl. Global Blood Therapeutics)**:

Herr Leverkus

Frau Höhne

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

Herr Dr. Kiencke

Herr Dr. Lüdtke

Beginn der Anhörung: 13:31 Uhr

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Ich darf Sie herzlich zum heutigen Fachaustausch begrüßen. Herr Professor Hecken musste kurzfristig zu einem anderen Termin, sodass ich ihn zu vertreten habe. Mein Name ist Christian Zahn. Ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied des G-BA und stellvertretender Vorsitzender des Unterausschusses Arzneimittel. Am 01. Juni 2023 hat der G-BA die Einleitung eines Verfahrens zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung zum Wirkstoff Exagamglogen Autotemcel beschlossen. Das daraufhin beauftragte IQWiG hat die Eckpunkte eines Konzeptes am 30. August 2023 vorgelegt, auf das sich der heutige Fachausschuss bezieht.

Folgende sachverständige Stellen haben zu diesen Eckpunkten schriftlich Stellung genommen: zunächst Vertex Pharmaceuticals als pharmazeutischer Unternehmer, das Paul-Ehrlich-Institut, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie, die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, die GPOH, sowie die GPOH als Registerbetreiber. Folgende Unternehmen haben ebenfalls Stellungnahmen abgegeben: Alexion Pharma Germany GmbH, Novartis Pharma GmbH, NovoNordisk Pharma GmbH und Pfizer Pharma GmbH.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Vertex Pharmaceuticals müssten anwesend sein Herr Dr. Stemmer, Frau Dr. Wöhling, Herr Dr. Dr. Patchev und Herr Petry, für die DGKJ Herr Professor Dr. Kulozik, für die DGHO Herr Professor Dr. Wörmann und Herr Professor Dr. Meisel (nicht anwesend), für die AkdÄ Herr Professor Dr. Rascher und Herr Professor Dr. Schaefer, für das GPOH-Register Sichelzellerkrankheit Herr Professor Dr. Kunz, für Alexion Pharma Germany Frau Emmermann und Frau Dr. Salmen, für Novartis Pharma Frau Schuh und Frau Dr. Docter, für Pfizer Pharma Herr Leverkus und Frau Höhne, für NovoNordisk Pharma Herr Dr. Kiencke und Herr Dr. Lüdtke (nicht anwesend). Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Zunächst gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer als wichtigstem Stellungnehmer die Gelegenheit, zum Konzept des IQWiG Stellung zu nehmen. Wer macht das von Vertex? – Herr Stemmer, Sie haben das Wort.

Bevor wir beginnen, habe ich die herzliche Bitte, dass Sie sich im Chat anmelden; denn ich sitze nicht in Berlin und habe keine Chance, alle Teilnehmer auf meinem Bildschirm zu sehen. Sie müssten sich, wenn Sie sich zu Wort melden, bitte freundlicherweise im Chat anmelden. Vielen Dank. – Herr Stemmer, jetzt haben Sie das Wort. Bitte schön.

Herr Dr. Stemmer (Vertex): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Mit Ihrem Einverständnis würde ich einleitend ExaCel kurz vorstellen und anschließend Herrn Petry bitten, die wichtigsten Punkte unserer Stellungnahme zusammenzufassen. Herr Petry ist bei uns für Market Access von ExaCel zuständig. Bei uns sind außerdem Frau Dr. Wöhling von der Statistik und Herr Dr. Patchev aus der Medizin. Mein Name ist Volker Stemmer. Ich leite die Abteilung Market Access bei Vertex in Deutschland.

Bei der Sichelzellerkrankheit führt eine Mutation des Hämoglobins zu vasookklusiven Schmerzkrisen und darüber hinaus zu einer stark verkürzten Lebenserwartung. ExaCel nutzt die neue CRISPR/Cas-Technologie, um das fötale Hämoglobin zu reaktivieren. Zur Reaktivierung werden den Patienten Blutstammzellen entnommen, im Labor mit CRISPR/Cas behandelt und nach einer vorbereiteten Chemotherapie des Patienten zurück in den Körper infundiert.

Warum hat man diesen Ansatz gewählt? Das fötale Hämoglobin wird in der normalen menschlichen Entwicklung nach der Geburt abgeschaltet. Beobachtungen zeigen, dass selten

auftretende natürliche Mutationen, die das fötale Hämoglobin reaktivieren, bei Sichelzellpatienten Symptombefreiheit bewirken können. ExaCel repliziert somit ein natürlich auftretendes Phänomen. Tatsächlich erreichen in der Zulassungsstudie 94 Prozent der mit ExaCel behandelten Patienten eine Freiheit von Schmerzkrise über eine Dauer von mindestens zwölf Monaten. Kein Patient musste mehr wegen Schmerzkrise hospitalisiert werden. Zudem kam es zu einer spürbaren Verbesserung der Lebensqualität.

ExaCel selbst war sehr gut verträglich. Die beobachteten Ereignisse waren entweder der Chemotherapie oder der Stammzelltransplantation zuzuordnen. Bei keinem Patienten traten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aufgrund von ExaCel auf. Die hohe Wirksamkeit von ExaCel ermöglicht aus unserer Sicht trotz des Fehlens von vergleichenden Studien die Ableitung eines quantifizierten Zusatznutzens, insbesondere wenn man berücksichtigt, dass die Patienten bereits mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt werden und trotzdem unter wiederkehrenden Schmerzkrise leiden. Wir bitten, dies bei der Prüfung der Erforderlichkeit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung zu berücksichtigen.

Die langfristige Sicherheit von ExaCel wird zudem in der Studie 131 für eine Dauer von 15 Jahren nachbeobachtet. Zudem stellt sich ExaCel in einer sogenannten post-authorisation safety study dem Vergleich mit dem Goldstandard der kurativen Therapien in dieser Indikation der allogenen Stammzelltransplantation.

Mit Ihrer Erlaubnis, Herr Vorsitzender, werde ich nun Herrn Petry bitten, die wichtigsten Punkte unserer Stellungnahme zusammenzufassen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Gerne. – Bitte schön, Herr Petry.

Herr Petry (Vertex): Vielen Dank, Herr Vorsitzender, vielen Dank, Herr Stemmer. – Ich gehe im Folgenden auf die Durchführbarkeit der AbD ein. Hier stellen sich uns im Wesentlichen zwei Fragen: Erstens, ist die AbD methodisch durchführbar, und zweitens, ist sie es praktisch? Zur ersten Frage: Wir haben für die Sichelzellkrankheit mit dem Register GPOH ein sehr gut geführtes Register. Die Änderungswünsche des IQWiG sehen wir dennoch kritisch. Unserer Meinung nach stellen sich folgende Hauptherausforderungen:

Die Forderung nach Visiten in standardisierten Intervallen für eine Datenerhebung entspricht unserer Meinung nach einem Eingriff in die klinische Praxis. Im Fall von standardisierten Intervallen können wir nicht mehr von einer nicht-interventionellen Studie sprechen. Die zusätzliche Einbindung patientenberichteter Endpunkte in eine AbD sehen wir ebenfalls vor dem Hintergrund der Nichtinterventionalität der Studie als nicht durchführbar, da es keinen Fragebogen zur Lebensqualität gibt, der in Deutschland als Element der Standardversorgung Verwendung findet.

Ähnliches gilt für die Erfassung von unerwünschten Ereignissen. Hier fordert das IQWiG eine standardisierte Erhebung eines geeigneten Klassifikationssystems. Insbesondere die Forderung nach festen Erhebungszeitpunkten und zum Umfang der Erfassung im Kontrollarm stellt jedoch – –

(Tonausfall)

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Ich kann Sie nicht mehr hören, Herr Petry. Können Sie Herrn Petry hören?

Frau Dr. Behring: Nein, wir auch nicht mehr. Herr Stemmer, gibt es irgendein Problem?

Herr Petry (Vertex): Kann man mich wieder hören?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wir können Sie sehr gut hören, Herr Petry.

Herr Petry (Vertex): Wunderbar, entschuldigen Sie, da hat mich mein WLAN kurz im Stich gelassen. – Hatte ich den Punkt zu den unerwünschten Ereignissen schon erwähnt?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Fangen Sie da am besten wieder an.

Herr Petry (Vertex): Danke schön für die Gelegenheit. Entschuldigen Sie bitte die Störung. – Wir haben gerade über die Forderungen die standardisierten Erhebungsintervalle gesprochen. Das ist eine Hauptherausforderung, die wir für die Erfassung von unerwünschten Ereignissen sehen. Das IQWiG fordert eine standardisierte Erhebung mittels eines geeigneten Klassifikationssystems. Insbesondere die Forderung nach festen Erhebungszeitpunkten und zum Umfang der Erfassung im Kontrollarm stellt jedoch einen erheblichen Eingriff in den nicht-interventionellen Charakter der anwendungsbegleitenden Datenerhebung dar.

Die zweite eingangs gestellte Frage bezieht sich auf die praktische Durchführbarkeit der AbD. Wir halten die vom IQWiG angenommene Patientenzahl für eine Überschätzung. Vertex geht von einer deutlich niedrigeren Patientenzahl aus, die zudem noch durch die Berücksichtigung der Eignung zur Stammzelltransplantation erheblich reduziert wird. Daher zweifeln wir, dass eine Stichprobengröße von Patientinnen und Patienten, wie vom IQWiG zwecks adäquater (akustisch unverständlich) erreicht werden kann. Das ist besonders relevant, wenn man berücksichtigt, dass im Falle der Ausweitung der Datensammlung im Register, wie im Studienkonzept gewünscht, sämtliche Patienten des Registers dieser Änderung im Sinne eines informed consent zustimmen müssen. Hier ist davon auszugehen, dass ein nicht abschätzbarer Teil der Patienten das nicht tun wird. In jedem Falle aber ist mit einem erheblichen zeitlichen Aufwand dafür zu rechnen.

Mit der Einführung einer hochinnovativen Gentherapie wie ExaCel sind viele organisatorische und administrative Hürden zu bewältigen. Der Herstellungsprozess ist aufwendig, und eine begrenzte Zahl von Zentren wird in den ersten Jahren nur eine begrenzte Zahl von Patienten behandeln können. Im Verlauf der Jahre werden aber auch Patienten aus dem Kontrollarm in den ExaCel-Arm – –

(Tonausfall)

... durch eine schnelle Rekrutierung in den ExaCel-Arm und eine konsistente Patientenpopulation im Kontrollarm kaum erreichbar und führt zudem zu einer unverhältnismäßig langen Rekrutierungszeit, deren Dauer wir leider nicht abschätzen können.

Insgesamt bestehen also große Unsicherheiten bezüglich der tatsächlichen Patientenzahl, die deutlich unterhalb der IQWiG-Schätzung sowie der zeitgerechten Rekrutierung der Patienten im Rahmen der AbD liegt. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Petry. – Bevor ich Sie um Fragen bitte, habe ich eine Frage bezüglich des Registers an Herrn Professor Kunz. Inwieweit sehen Sie es als realistisch an, niedergelassene Hausärzte in das Register einzubeziehen? Denn je mehr Erwachsene dabei sind, umso mehr niedergelassene Ärzte werden betroffen sein. Sehen Sie eine Chance, die mit einzubeziehen, Herr Professor Kunz?

Herr Prof. Dr. Kunz (GPOH-Register Sichelzellkrankheit): Ich sehe dafür kaum eine Chance. Das ist ein Projekt, das wir schon lange versuchen. Wir geben uns Mühe, auch erwachsene Patienten einzuschließen. Es ist aber so, dass sehr viele Hausärzte und Internisten immer nur einzelne Patienten mit Sichelzellkrankheit betreuen. Die Voraussetzung für die Teilnahme am Sichelzellregister ist, dass man erstens einen Vertrag mit uns abschließt, damit man die Verantwortungsabgrenzung bezüglich des Datenschutzes sauber trennt, und dass man zweitens eine berufsrechtliche Beratung bei der jeweils zuständigen lokalen Ethikkommission einholt. Das ist beides ein bürokratischer Aufwand, den spezialisierte Ambulanzen, die viele Patienten betreuen, widerwillig eingehen, aber sie gehen ihn ein, der aber für niedergelassene Hausärzte oder Internisten eine subjektiv unüberwindbare Hürde darstellt. Deshalb haben wir es bisher trotz Bemühungen nicht geschafft, Hausärzte ins Boot zu holen. Das wird wahrscheinlich auch so bleiben, es sei denn, es gibt irgendeinen Hebel, dass man die Hausärzte motivieren kann. Da genügt es sicherlich nicht, dass man einfach nur mehr Geld bezahlt. Das wird den Aufwand nicht aufwiegen können.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Kunz. – Gibt es Wortmeldungen? – Herr Vervölgyi vom IQWiG, bitte schön.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe zuerst eine Rückmeldung zum Eingangsstatement des Herstellers. Sie haben gesagt, dass aus Ihrer Sicht die Evidenz zu Exagamglogen aus den einarmigen Studien ausreichend wäre, um schon einen Zusatznutzen abzuleiten. Das heißt, man bräuchte keine Vergleichsdaten, weil der Effekt so groß wäre. Das würde bedeuten, dass man, wenn man einen Vergleich machen wollen würde – und das wäre das Ziel –, hier tatsächlich nur sehr wenige Patienten bräuchte. Das wiederum würde bedeuten, dass die Überschätzung aus unserem Konzept, die Sie postuliert haben, nicht so weit tragen würde. Dann würden gegebenenfalls kleinere Patientenzahlen reichen.

Sie haben gesagt, dass es wahrscheinlich so sein wird, dass zu Beginn nur wenige Patienten für den Interventionsarm rekrutiert werden können, allein deshalb, weil der Herstellungsprozess von Exagamglogen so aufwendig wäre. Man könnte sagen, das ist gegebenenfalls sogar ein Vorteil für die AbD, weil man dann die Möglichkeit hat, in absehbarer Zeit noch Patienten für den Vergleichsarmen zu rekrutieren. Das würde für mich erst einmal alles nicht gegen die AbD sprechen.

Dann habe ich noch eine Frage an Herrn Kunz: Sie haben gerade gesagt, Geld alleine würde nicht ausreichen, um Hausärzte dazu zu bewegen, ins Register einzutragen. Was würde denn reichen? Würde das zum Beispiel Unterstützung durch klinische Monitore bedeuten, oder was schwebt Ihnen da vor? Die Verantwortung für die AbD selber liegt erst einmal beim Hersteller, der gegebenenfalls dafür sorgen könnte, dass klinische Monitore in die Arztpraxen kommen.

Herr Prof. Dr. Kunz (GPOH-Register Sichelzellerkrankheit): Sie haben recht, letztlich braucht das jemanden, der die Arbeit macht, und das ist limitierend. Ich glaube, die beste Möglichkeit, mehr Erwachsene in das Register zu bekommen und gut zu behandeln, ist, dass man sie primär nicht bei Hausärzten behandelt oder zumindest nicht nur, sondern dass sie, wie es für Kinder gang und gebe ist, zumindest an spezialisierten Zentren mitbehandelt werden und dass diese Zentren, für die es sich auch lohnen würde, die Patienten ins Register einschließen.

Meine Vorstellung das wäre, dass der Hausarzt der primäre Ansprechpartner ist, aber dass die Patienten einmal im Quartal, einmal im halben Jahr, einmal im Jahr spätestens an ein Zentrum gehen, das sich mit Sichelzellerkrankheit auskennt und als Qualitätskriterium hat, dass es diese Patienten in ein Register einschließt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Kunz. – Ist diese Antwort ausreichend, Herr Vervölgyi?

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe dazu eine Rückfrage. Gibt es in Deutschland die Infrastruktur, dass Erwachsene Patienten in spezialisierten Zentren behandelt werden könnten, weil es im Moment, wenn ich Sie richtig verstanden habe, so ist, dass sie maßgeblich in Hausarztpraxen behandelt werden? Gibt das Deutschland als Standort eigentlich her?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Kunz.

Herr Prof. Dr. Kunz (GPOH-Register Sichelzellerkrankheit): Ja, es gibt Zentren für Hämatologie, die internistisch geführt sind und Erwachsene betreuen. Ich kann spontan sagen, es gibt sie in Stuttgart, Frankfurt, Essen, Berlin und Hamburg. Es gibt sicherlich noch mehr, als mir gerade einfallen. Es gibt sie, und womöglich muss man sie noch ausbauen. Wahrscheinlich braucht man so ähnlich wie für die Kinder auch für die Erwachsenen übers Land verteilt zwischen 30 und 50 Zentren, die dies machen können. Es gibt genauso viele universitäre Einrichtungen für Hämatologie, die das leisten könnten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Kunz. – Herr Professor Rascher von der AkdÄ, bitte.

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): Das kann man in der Qualitätssicherung ATMP für ExaCel festlegen, dass eine Anwendungsbeobachtung notwendig ist und dass die nur dort behandelt

werden, wo auch die Qualitätssicherung geleistet werden kann. Der Gesetzgeber hat Möglichkeiten, das festzulegen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Rascher. – Gibt es weitere Fragen? – Frau Behring, bitte.

Frau Dr. Behring: Ich würde die Frage, die Herr Vervölgyi aufgeworfen hat, noch einmal an den pharmazeutischen Unternehmer zurückspiegeln. Es geht um die Rekrutierungszahl der für die anwendungsbegleitende Datenerhebung zu erhebenden Patienten. Sie würden selbst davon ausgehen, dass ein Zusatznutz nachweisbar ist und dass der Effektschätzer groß wäre, von dem Sie ausgehen müssten. Wie lange brauchen Sie, die Patientenzahl sagen wir von 200 zu rekrutieren? Vielleicht kann auch der Registerbetreiber etwas dazu sagen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer kann das vom pharmazeutischen Unternehmer beantworten? – Frau Wöhling, bitte.

Frau Dr. Wöhling (Vertex): Wir haben im Eingangsstatement gehört, dass die Rekrutierung von sehr vielen Faktoren abhängt. Wir haben es hier mit einer neuen Therapie mit logistischen Herausforderungen zu tun. Wir wissen nicht, wie viele der Patienten, die eventuell im Register sind, tatsächlich für die Transplantation geeignet sind. Wir haben es mit so vielen Herausforderungen zu tun, dass wir im Moment nicht abschätzen können, wie viele in den ersten Jahren tatsächlich mit ExaCel behandelt werden. Bei der Zahl von 200 Patienten, die Sie in den Raum geworfen haben, wird es sicherlich mehrere Jahre in Anspruch nehmen, solch eine hohe Patientenzahl zu rekrutieren.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Behring, ist das beantwortet?

Frau Dr. Behring: Ja.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Ich habe an den pharmazeutischen Unternehmer in diesem Zusammenhang die Frage: Gehen Sie davon aus, dass Sie für alle Patientinnen und Patienten, die die Kriterien für eine Behandlung mit ExaCel erfüllen, diese Behandlung gleich nach Inverkehrbringen zur Verfügung stellen können? Wer kann mir dazu etwas sagen? – Herr Patchev, bitte.

Herr Dr. Dr. Patchev (Vertex): Die grundsätzliche Eignung für die Therapie und die Risiko-Nutzen-Abwägung obliegt den behandelnden Ärzten. Wir werden, wie Herr Petry eingangs erwähnte, in den ersten Jahren aufgrund der Neuheit der Therapie an den hochspezialisierten Kliniken, die teilweise an unseren Studien teilgenommen haben, beginnen. Von daher ist, wie Frau Wöhling gesagt hat, nicht davon auszugehen, dass wir in den ersten Jahren alle theoretisch möglichen Patienten behandeln könnten. Wie schon gesagt, ist noch nicht klar, wie die Ärzte das priorisieren und wann und wie viele Patienten behandelt werden.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Patchev. – Herr Rascher, bitte.

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): Das Problem ist, dass wir noch keine Zulassung haben. In der Zulassung steht, welche Patienten wir behandeln dürfen. Danach richtet sich die Rekrutierung. Aber ich muss grundsätzlich sagen, dass wir für so eine neuartige Therapie einen validen Vergleich mit der aktuellen Therapie brauchen, die bei den sehr schwer betroffenen Patienten die Stammzelltransplantation bedeutet oder auch experimentell die haploidentische Transplantation. Dazu brauchen wir Vergleiche. Die muss, wenn es in der Studie nicht geliefert wird, die anwendungsbegleitende Datenerhebung erbringen. Deshalb ist das Konzept des IQWiG primär komplett zu unterstützen.

Wir müssen uns noch darüber unterhalten, was man machen kann. Das wird sich auch zeigen. Wahrscheinlich reichen drei Jahre nicht aus. Wie ich gerade gehört habe, dauert das länger. Dann wir müssen fünf Jahre anwendungsbegleitende Datenerhebung machen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Professor Kulozik, Sie wollten einen Kommentar zu Herrn Rascher einbringen. Dann haben Sie jetzt das Wort.

Herr Prof. Dr. Kulozik (DGKJ): Hier geht es um die Vergleichspatienten. Herr Professor Rascher hat gesagt, der Gesetzgeber hätte die Möglichkeit, festzulegen, wo Patienten mit einer ATMP behandelt werden. Das ist sicher zu unterstützen. Ich glaube, dass geplant ist, dass das nur an vergleichsweise wenigen Zentren erfolgen soll. Aber wenn wir eine anwendungsbegleitende Beobachtung machen, dann geht es insbesondere um die Patienten, die diese Therapie nicht bekommen haben. Bei diesen Patienten, soweit ich weiß, können wir keine Vorgaben machen, wo sie behandelt werden. Das kann nach aktueller Gesetzeslage und den Vorgaben des G-BA bei Erwachsenen in jeder Praxis oder in großen Zentren passieren, aber nicht unbedingt in denen, die auch das ATMP verabreichen. Insofern ist das etwas, was sicherlich eine Schwierigkeit für diesen Vergleich ist; denn diese Vorgaben, glaube ich, sind aktuell nicht machbar.

Vielleicht zu dem, was Sie gesagt haben, Herr Rascher, noch ein Hinweis: In dieser anwendungsbegleitenden Untersuchung redet das IQWiG immer wieder von einer Studie, in der diese Vergleichsdaten erhoben werden müssen, und wir reden hier auch im Kontext des GPOH-Registers. Die Frage ist, wie weit das GPOH-Register für eine solche interventionelle Studie herangezogen werden kann. Es gibt EU-Richtlinien, die uns nicht erlauben, eine nicht interventionelle Studie in eine interventionelle Studie umzukonzeptionieren. Es wäre theoretisch möglich, eine solche Studie neu aufzulegen, aber das wäre aus den Gründen, die Kollege Kunz gerade genannt hat, im Kontext des existierenden Registers schon aus rechtlichen Gründen nicht möglich. Man müsste es wirklich komplett umkonzeptionieren, um ganz neue Daten in einer interventionellen Studie zu erlangen. Das wäre, glaube ich, ein wichtiger Aspekt, dass man das tun könnte.

Als letzter Kommentar: Das GPOH-Register Sichelzellkrankheit enthält, so wie es ist, retrospektiv sehr viele Daten, und wird bei neuen Patienten relevante Daten, die für die Abschätzung des Schweregrades der Erkrankung sehr gut geeignet sind – Wo habe ich den Satz begonnen? – Das Register ist dazu geeignet, diese Daten schon zu extrahieren, ohne dass man daraus eine interventionelle Studie macht, sondern sich auf die im Register dokumentierten Daten aus der Routinebetreuung bezieht. Das sollte man berücksichtigen. Man hätte hier mit dem Register sehr rasch einen sehr tiefen Datenschatz von insgesamt etwa 1.000 Patienten in Deutschland, die hauptsächlich Kinder sind. Das ist richtig. Das ist aus den Gründen, die Kollege Kunz genannt hat, eine Limitation des Registers. Man sollte nicht aus den Augen verlieren, dass hier schon sehr viele relevante Daten zum Krankheitsverlauf von nicht mit ExaCel behandelten Patienten vorhanden sind.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Kulozik. Dazu haben sich Herr Patchev vom pharmazeutischen Unternehmer und Herr Professor Kunz gemeldet. Danach sind Frau Göppel und Frau Wenzel-Seifert dran. – Bitte schön, Herr Professor Kunz.

Herr Prof. Dr. Kunz (GPOH-Register Sichelzellkrankheit): Ich wollte aus Sicht des Registers kommentieren, was Sie vorhin fragten, Herr Zahn, ob man die Patienten, die mit ExaCel behandelt werden sollen, ins Register bringen kann. Da sehe ich kein Problem. Ich glaube, dass die Patienten, die an einem ATMP-Zentrum diese Therapie bekommen, ins Register kommen, ist kein Problem. Ich stimme Herrn Kulozik vollständig zu, dass man als Vergleichsgruppe die schon im Register dokumentierten Patienten verwenden kann, auch retrospektiv. Ich glaube, die Entscheidung, wie viele Patienten in diese Anwendungsbeobachtung hineinkommen, liegt nicht so sehr bei den Patienten, die die Therapie gerne hätten, auch nicht so sehr bei den Ärzten, die die Therapie induzieren, oder bei den ATMP-Zentren, die die Patienten behandeln, sondern sie liegt ganz entscheidend bei der Herstellungskapazität des pharmazeutischen Unternehmers, und ich habe noch nicht verstanden, wie viele das pro Jahr sein können. Die Frage würde ich gerne an Herrn Patchev oder an die Firma Vertex weitergeben, wie viele der Hersteller plant, pro Jahr behandeln zu können. Ich glaube, das ist der Flaschenhals.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Kunz. Danach hatte ich auch schon gefragt. Herr Patchev, bitte.

Herr Dr. Dr. Patchev (Vertex): Die Frage von Herrn Kunz kann ich nicht beantworten. Ich weiß nicht, ob meine Kollegen dazu noch das Wort ergreifen können und wollen, vor allem in dem Setting, in dem wir uns jetzt befinden. Ich würde gern die Frage zu dem sinnhaften Vergleich aufgreifen, die Herr Rascher gestellt hat. Die sehen wir auch, und deshalb wollte ich hier noch einmal betonen, wir stellen uns dem Vergleich, wie Herr Petry eingangs erwähnt hat, in dieser post-authorisation safety study im Rahmen eines großen internationalen Registers, des EBMT, wo wir aber auch krankheitsspezifisch Daten erheben, also nicht nur zur Intervention, sondern auch darüber hinausgehend zu Punkten der Morbidität, zu den vasookklusiven Krisen. Dort stellen wir uns dem Vergleich ExaCel auch gegenüber der allogenen Stammzelltransplantation mit haploidentischen Geschwisterspendern. Das ist de facto nicht im Label, das sind die Patienten, die vom Label ausgeschlossen werden.

Natürlich ist der Vergleich mit den experimentellen Transplantationsansätzen – Sie haben es erwähnt –, wie haploidentisch oder matched unrelated donor – Das sind Therapien, die in Deutschland, das haben wir in unserer Stellungnahme aufgenommen, bei der Sichelzellanämie nicht der Standard of Care sind, sondern in Ausnahmen oder im Kontext von klinischen Studien geprüft werden. Aber in dieser Studie wird es diese Vergleiche geben. Mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind, wie Herr Vervölgyi gesagt hat, bis dato alle behandelt worden. Diejenigen, die kein Glück hatten, einen passenden Spender zu haben, werden mit dieser Therapie einfach weiter behandelt und haben unter dieser Therapie genauso Schmerzkrisen wie davor auch. Wenn sie mit ExaCel behandelt werden, werden Sie diese genauso nicht mehr haben, als wenn Sie eine allogene Stammzeit-Transplantation erhalten.

Dementsprechend ist die Frage, ob man nicht auch diese post-authorisation safety study in die Überlegungen zur Notwendigkeit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung einbezieht. – Ich glaube, Herr Stemmer hat auch eine Ergänzung zu der Frage von Herrn Kunz.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Ist das so? – Herr Stemmer, dann haben Sie das Wort.

Herr Dr. Stemmer (Vertex): Ich wollte nur klarstellen, dass wir die Produktion gerade aufbauen und alles tun, was irgendwie menschlich möglich ist, damit jeder Patient, der das Produkt braucht auch bekommt, sodass das keinen Flaschenhals darstellt. Gleichzeitig wäre es trotzdem unrealistisch, dass man annimmt, dass es alle Patienten, die aktuell dafür in Betracht kommen, innerhalb kürzester Zeit erhalten werden. Da gibt es auch andere Faktoren, die eine Rolle spielen. Deshalb muss man auch realistisch sein. – Das nur als ein kurzer Kommentar dazu.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Stemmer. – Frau Göppel vom GKV-Spitzenverband, bitte.

Frau Göppel: Ich habe eine Frage zur Postzulassungsstudie. Ist das eine Registerstudie? Wenn ja, in welchem Register ist sie geplant, und ist die Studienplanung abgeschlossen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Göppel. Wer kann das beantworten? – Herr Patchev, bitte.

Herr Dr. Dr. Patchev (Vertex): Genau, das ist eine Registerstudie, die über das EBMT-Register läuft. Das ist das europäische Knochenmarktransplantationsregister. Allerdings ist das lediglich die technische Infrastruktur. Zusätzlich zu den transplantationstypischen Parametern, die in diesem Register über alle Indikationen hinweg gesammelt werden, wird es für die sichelzelltransplantierten Patienten spezifische Datenelemente geben. Wir haben ein vorläufiges Konzept zum Abdecken der Fragestellung, die wir heute diskutieren, vertraulich eingereicht. Da noch keine Zulassung vorliegt, ist das Konzept noch nicht final. Aus diesem Grund ist es auch noch nicht von der EMA freigegeben. Das, was wir eingereicht haben, ist der aktuellste Stand, den wir haben, und wir müssen sehen, sobald die Zulassung vorliegt, wird auch diese post-authorisation safety study mandatiert, das ist klar. Auch die Ausgestaltung dieser Studie wird dann definitiv feststehen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Jetzt ist Frau Wenzel-Seifert von der DKG an der Reihe. Bitte schön.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich habe eine Frage zur haploidenten Stammzelltransplantation. In den Stellungnahmen ging es ein bisschen hin und her. Ich habe daraus gelernt, dass sie vor allem noch experimentell ist. Ich weiß aber von anderen Anwendungsgebieten, dass man da schon etwas weiter über das Experimentelle hinaus ist und an Boden gewinnt. Genau das hätte ich gerne gewusst. Welchen Stellenwert hat die haploidente Stammzelltransplantation voraussichtlich in den nächsten fünf, sechs, sieben Jahren im Anwendungsgebiet? Kann man das weiter als experimentell betrachten, oder wird sich das ausbreiten? So, wie das Anwendungsgebiet jetzt formuliert ist, verstehe ich es noch als eine mögliche Vergleichstherapie. Diese Patienten sind nicht unbedingt als HLA-identisch verwandte Spender zu betrachten. Wir wissen noch nicht, wie das Anwendungsgebiet am Ende tatsächlich lautet. Insofern erst einmal die Frage des Stellenwerts nach der haploidenten Stammzelltransplantation.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Wenzel-Seifert. Wer kann das von den Klinikern beantworten?

Herr Prof. Dr. Kulozik (DGKJ): Wenn Sie möchten, kann ich einen Versuch machen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Bitte schön, Herr Kulozik.

Herr Prof. Dr. Kulozik (DGKJ): Bei der Beantwortung einer solchen Frage müssen wir uns auf existierende Daten beziehen, und das möchte ich tun. Man kann natürlich Erwartungen, Hoffnungen oder vielleicht auch Spekulationen haben, wie sich das in den nächsten Jahren entwickeln wird. Das ist eine offene Frage, zu der ich hier nicht Stellung nehmen kann und möchte, vielleicht indirekt am Ende. Aktuell gibt es publiziert Daten von der EBMT, von der Europäischen Knochenmarktransplantationsgesellschaft von 2016 in einer konkreten Publikation und von 2018 in einem beim ASH vorgestellten Abstrakt. In diesen Arbeiten wurde gezeigt, dass Patienten mit einer Sichelzellerkrankung, die entweder einen passenden Spender, also ein passendes Geschwister als Spender oder einen HLA-identischen nicht verwandten Spender haben, eine von vielen Leuten akzeptable Event-Free-Survival und Overall-Survival im Bereich über 80 Prozent aufweisen.

Diese Daten geben ebenso her, dass Patienten, die eine haploidentische Stammzelltransplantation gehabt haben – das waren in diesem Register von insgesamt 1.400 etwa 57 Patienten –, eine Mortalität von größenordnungsmäßig 25 bis 30 Prozent hatten. Das ist – Sie haben eben andere Indikationen für haploidentische Stammzelltransplantationen angesprochen – für einen Patienten mit einer Leukämie möglicherweise akzeptabel; je nach Risikoprofil, aber für eine Erkrankung, die keine maligne Erkrankung und somit auch keine akute Bedrohung des Lebens darstellt, ist das nach aktueller Datenlage eine sehr schwierige Ausgangsposition, wenn ich dem Patienten erklären muss, er hat ein etwa 25- bis 30-prozentiges Risiko, an der Intervention zu versterben.

Es gibt Studien, die im Moment zu haploidentischen Transplantationen bei der Sichelzellerkrankung laufen. Diese Daten sind noch nicht publiziert. Insofern kann es grundsätzlich sein, je nachdem, wie der Ausgang dieser Daten ist, dass die haploidentische Transplantation in der Tat ein Konkurrenzverfahren zu ExaCel werden könnte. Das ist denkbar. Man muss allerdings grundsätzlich bedenken, dass anders als bei den bösartigen hämatologischen Erkrankungen ein GVHD-Effekt bei einer gutartigen Erkrankung nicht nützlich ist, bei den Leukämieerkrankungen auch die Immunsuppression, insbesondere die Virusinfektionen, die infolge dessen auftreten, bei der haploidentischen Transplantation insgesamt eine Gefahr darstellen, aber auch das Problem mit der Immunsuppression, mit der GVHD, die man bei einem allogenen Setting, insbesondere beim haploidentischen allogenen Setting, zu befürchten haben wird, bei der Sichelzellerkrankung anders als bei den Leukämien keinen Vorteil erwarten lassen.

Also zusammenfassend: Die aktuelle Datenlage gibt es meiner Meinung nach nicht her, dass man Patienten zumindest im Routinesetting eine haploidentische Transplantation empfehlen könnte. Die deutsche Leitlinie Sichelzellerkrankung gibt vor, dass diese Transplantationsform durchaus im Kontext von klinischen Studien an erfahrenen Zentren erprobt werden kann, aber wie gesagt, die Ergebnisse dieser klinischen Studien liegen noch nicht vor.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Kulozik. – Von den Klinikern hat sich noch Herr Professor Meisel gemeldet. Bitte.

Herr Prof. Dr. Meisel (DGHO): Entschuldigung zunächst, ich bin wegen Einwahlproblemen einigen Minuten zu spät dazu gestoßen. Vielen Dank für die Möglichkeit, mich kurz zu äußern. Ich selbst bin pädiatrischer Stammzelltransplanteur und habe Patienten innerhalb der Studien mit ExaCel gescreened und auch in der Indikation Thalassämie, nicht Sichelzellerkrankung, behandelt. Zur Frage der haploidentischen Transplantation möchte ich Herrn Kulozik beipflichten, dass es sich dabei nach aktuellem Stand auch deshalb um ein experimentelles Verfahren handelt, weil es gerade auch in Deutschland in einer Studie gegenüber einer HLA-identischen Geschwistertransplantation auf Wirksamkeit und Sicherheit überprüft wird. Wenn das Verfahren etabliert und bereits einsetzbar wäre, würde man diese Studie nicht machen. Insofern ist das relativ klar. Stand heute, denke ich, ist das ein experimentelles Verfahren, das durchaus die Perspektive hat, auch im breiten Einsatz eine Wirksamkeit und Sicherheit zu erreichen. Aber das ist bis jetzt nicht erwiesen.

Ich hatte mich aber zu einigen Punkten vorher gemeldet. Da ging es um die Frage der Feasibility. Ich glaube, ein ganz wichtiger Punkt ist, dass wir für diese Substanz, die hier in Rede steht, ExaCel, für die Zukunft wissen möchten, bestätigt sie sich im breiten klinischen Einsatz oder im Einsatz in einem kommerziellen Feld, sollte eine Zulassung erfolgen, das, was sich im Moment in den klinischen Prüfungen zeigt. Kann diese Substanz bei der großen Mehrzahl der Patienten für Sichelzellerkrankung eine Symptombefreiung bezüglich der schweren vasookklusiven Krisen erreichen, und ist das Ganze gut verträglich? Wenn das das Ziel einer Anwendungsbeobachtung ist, also quasi die Daten, die bis jetzt aus den klinischen Prüfungen vorliegen, bei Patienten, die unter der optimierten konventionellen Therapie noch eine sehr schwere Erkrankungsmanifestation haben, dann bräuhete man eigentlich keine Vergleichsgruppe. Dann macht man eine einarmige Studie und untersucht diese Patienten. Diese Patienten sind auch hochkompliant, weil man sich mehreren Stammzellapheresezyklen unterziehen muss, um sich überhaupt für die Therapie zu qualifizieren. Das kann man sicher erfassen.

Mein Problem ist: Wie und mit welchen Endpunkten erfasse ich die Vergleichsgruppen? Der Patient, der in diese Behandlung geht, hat trotz optimierter Therapie eine hohe Krankheitslast. Er hat alle – so war es zumindest bisher in den Studien – konventionellen Therapien ausgeschöpft, geht dann potenziell in diese Behandlung, und wir beobachten ihn. Insofern ist der Vorher-Nachher-Vergleich schon ein relativ starker, weil es kein Patient ist, der vielleicht wenig Krankheitslast, wenig gelitten und noch nicht alle Vergleichstherapien, die nicht Transplantation sind, ausgeschöpft hat, sondern der Patient hat alles gehabt.

Wenn man dann sagt, okay, was sind die anderen verfügbaren Therapien, vielleicht auch die, die in Zukunft verfügbar werden, wie die haploidentische Transplantation, dann kann man die in einem Register erfassen, auch prospektiv erfassen, miteinander vergleichen. Nur dann muss man sich überlegen, was der Endpunkt wäre, auf dem wir vielleicht in drei oder fünf Jahren die Bewertung eines Zusatznutzens fußen lassen, weil wir alle hoffen würden, dass sowohl unter der Therapie mit diesen Gehtherapeutika als auch mit dem Verfahren der Stammzelltransplantationen, die nicht einer HLA-identischen Geschwistertransplantation entsprechen, die meisten Patienten die ersten fünf Jahre überleben. Also müssten wir genau definieren, was der Endpunkt wäre, bei dem wir sagen, okay, ExaCel wäre gleichwertig, ExaCel wäre Überleben, wäre es so etwas wie ein krisenfreies von der Spender- gegen Empfängererkrankung, die Herr Kulozik erwähnte, Überleben. Wenn man so etwas tut, muss

man sehr transplantationspezifische Outcomeparameter in eine solche Anwendungsbeobachtung einbeziehen.

Ich glaube, ich unterstütze das Konzept prospektiv, die Daten von den Patienten zu erheben, die in Zukunft potenziell kommerziell behandelt werden. Das unterstütze ich total. Nur ich glaube, der Versuch, breit Vergleichspatienten, die keine zelluläre Therapie bekommen, einzuschleusen und in einer ähnlichen, sagen wir mal, Dichte zu untersuchen, ist unrealistisch und wird am Ende mit sehr viel Aufwand nicht zu einem Ziel führen. Insofern glaube ich, müsste man eigentlich einen Schritt zurückgehen und genau definieren, was wir mit der Anwendungsbeobachtung erreichen wollen, Überlegenheit gegen etwas anderes demonstrieren und was der wirkliche Komparator ist. Oder wollen wir primär zeigen, dass diese Therapie, auch wenn sie an mehr Patienten mit längerem Follow-up eingesetzt wird, das hält, was sie im Moment aus den klinischen Prüfungen verspricht? Das wäre mein Input.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Meisel. – Ich habe jetzt als nächste Wortmeldungen Herr Vervölgyi vom IQWiG, Herrn Patchev und Herrn Broicher von KBV. Bitte schön, Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielleicht ganz kurz als Replik auf Herrn Meisel: Die Fragestellung der Nutzenbewertung ist eindeutig. Wir haben das neue Arzneimittel, in dem Fall ExaCel, eine zweckmäßige Vergleichstherapie, die vom G-BA definiert wurde, und patientenrelevante Endpunkte, also Mobilität, Mortalität, Lebensqualität und auch Nebenwirkungen. Hier sind sicherlich relevante Endpunkte wie die vasookklusiven Krisen etc., die Sie eben genannt haben. Das Ziel ist, herauszufinden, ob ExaCel in einer Welt, in der es ExaCel gibt, einen Vorteil gegenüber einer Welt hat, in der es das nicht gegeben hat. Das ist die Fragestellung. Diese Fragestellung ist erst einmal vergleichend angelegt. Das heißt, das Ziel des Ganzen ist es, möglichst vergleichend gegenüber dem bisherigen Standard zu untersuchen.

Ich habe noch eine Rückmeldung an Herrn Kulozik und Herrn Kunz. Sie haben eben von den retrospektiven Daten im GPOH-Register gesprochen. Es wäre super und zu begrüßen, wenn wir diese Daten nutzen könnten. Das Problem daran ist immer, dass man sichergehen muss, dass alle Daten, die ich zu Confoundern brauche, da sind, dass alle Daten da sind, um die Patientengruppen abzugrenzen, dass die Operationalisierung der Endpunkte entsprechend ist, sodass ich prospektive, mit retrospektiven Daten in einen Topf werfen kann. Das ist sicherlich etwas, auf das man noch einmal schauen müsste, ob das in dem Fall gewährleistet ist.

Ich habe noch eine Frage zu den Endpunkten, und zwar zur Erfassung von PROs. In mehreren Stellungnahmen ist geschrieben worden, dass die Erhebung von PROs hier nicht realistisch sei, zum einen das rechtliche Argument, dass es dann eine interventionelle Studie wäre. Das würde ich erst einmal ausklammern, weil es da sicherlich noch unterschiedliche Ansichten gibt. Das habe ich in verschiedenen Kontexten, in verschiedenen AbD schon gehört. Es gibt auch Beispiele, wo es in AbD läuft, wo PROs erhoben werden, das dann aber nicht als internationale Studie gewertet wurde. Wie gesagt, das würde ich gerne ausklammern.

Die Frage ist: Gibt es validierte Instrumente, die krankheitsspezifisch sind, die man bei der Sichelzellerkrankung einsetzen kann? In den Studien zu ExaCel sind eher generische Instrumente eingesetzt worden, zumindest in einer Studie der EQ-5D oder auch der PedsQL. Sie haben, Herr Kunz, glaube ich, in Ihrer Stellungnahme gesagt, dass das hinsichtlich der Übersetzung schwierig wäre, bezogen auf die Sprachen, die zum Tragen kommen, arabisch etc. Also gibt es solche Instrumente? Wäre das unabhängig von der Umsetzbarkeit und von der rechtlichen Frage für die Patienten in dieser Erkrankung relevant, die die Lebensqualität sehr einschränkt?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Vervölgyi. – Wir müssen jetzt leider ein wenig springen. Herr Rascher hatte sich zu dem gemeldet, was vorher wahrscheinlich Herr Professor Meisel gesagt hat. Danach würde ich gerne Frau Wenzel-Seifert drannehmen, wenn

sich das auf ihren Beitrag von vorhin bezog. Aber bevor wir zur Beantwortung der Frage von Herrn Vervölgyi kommen, Herr Professor Rascher. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): Ich glaube, wir brauchen den direkten Vergleich. Die Diskussion ging jetzt auch schon wieder los: Ab wann werden Registerdaten zu einer interventionellen Studie? Für mich ist das dann, wenn man randomisiert, und das müssen wir langfristig erreichen. Vielleicht bekommen wir das einmal über das Registergesetz.

Jetzt aber zur Ausweitung eines Registers: In der Hämophilie haben wir das gleiche Problem Genterapie und haben ein Register. Das Register reicht nicht aus. Wir brauchen patientenrelevante Daten, Endpunkte. Wir brauchen auch eine Überprüfung der Source-Data-Verification. Das ist alles möglich, und im Hämophilieregister ist das zugesagt worden. Meine Frage an die Registerbetreiber: Warum kann das Hämophilieregister das leisten und dieses Register der Sichelzellanämie nicht?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Rascher. – Ich gebe jetzt Frau Wenzel-Seifert das Wort, und dann würde ich das von Herrn Kunz beantworten lassen. Bitte schön, Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ja, zu meiner vorherigen Frage: Das hat sich erledigt. Das ist zu meiner Zufriedenheit beantwortet worden. Ich glaube, das muss nicht weiter ausgeführt werden. Aber ich möchte auch zu den Endpunkten Fragen. Das kann Herr Kunz vielleicht auch ergänzend bearbeiten. Herr Vervölgyi hatte nach den PROs gefragt. Wir haben hier als patientenrelevanten Endpunkt, den wir betrachten, die VOCs. Da habe ich der Stellungnahme von Herrn Kunz einen sehr interessanten Hinweis entnommen, dass erwachsene Patienten sehr häufig ein chronisches Schmerzsyndrom entwickeln und dieses – so sind die Daten – zumindest nach Stammzelltransplantation nicht sofort verschwindet, sondern noch eine ganze Weile bestehen bleibt. Auch im IQWiG-Bericht wird immer wieder angemerkt, dass die VOCs jetzt vernünftig operationalisiert werden müssen. Insofern stellt sich die Frage, wie man das operationalisiert, wenn man da eine Übergangszeit hat, in der man solche chronischen Schmerzsyndrome und die VOCs hat und dann auch noch Patienten, die bei denen sprachliche Probleme bestehen. Dazu hätte ich ganz gerne noch ein paar Gedanken.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Professor Kunz, Sie haben das Wort.

Herr Prof. Dr. Kunz (GPOH-Register Sichelzellkrankheit): Danke. Ich versuche es einmal nacheinander, zunächst zur Frage von Herrn Vervölgyi nach der Relevanz der Patient-Reported Outcomes: Die sind sicherlich relevant. Wir haben oft gehört, das subjektive Problem bei der Sichelzellkrankheit sind in erster Linie die Schmerzen, in zweiter Linie wahrscheinlich die anämiebedingte Müdigkeit. Das sind Dinge, die man am besten durch patientenberichtete Endpunkte durch Fragebögen erheben kann. So weit die Theorie.

Die Praxis ist aber komplizierter. Sie haben Patienten, die nur schlecht Deutsch können. Das sind, würde ich sagen, über 80 Prozent der Patienten mit Sichelzellkrankheit. Die sprechen im günstigsten Falle Englisch oder Französisch, aber manchmal auch nur Arabisch, Kurdisch oder afrikanische Sprachen, die hier kaum jemand kann. Da haben Sie ein großes Problem. Die Patienten kommen nicht regelmäßig zu den Visiten, wenn sie kommen sollen. Ich glaube nicht, dass das das Problem bei den Patienten ist, die mit ExaCel behandelt wurden. Die werden schon regelmäßig kommen, aber die Vergleichsgruppe wird überhaupt keine Motivation haben, in festgelegten Abständen zu kommen, wenn sie nicht vielleicht gerade ein Problem hat. Deshalb sehe ich wirklich eine große praktische Herausforderung in der Erhebung von Patient Reported Outcomes.

Auch die rechtliche Frage, die Herr Vervölgyi gern ausklammern wollte, ist in unserem Register eine große praktische Herausforderung. Es ging um die Frage, warum das Hämophilieregister so etwas kann und das Sichelzellregister nicht. Wir haben 40 teilnehmende Zentren, wir haben dementsprechend nicht ganz 40 begutachtende Ethikkommissionen. Wenn ich da eine solche Änderung mache, eine Intervention – mit Fragezeichen – aufnehme, dann muss ich 40

Ethikkommissionen fragen, ob das okay ist und in welcher Weise ich die Patienten darüber aufklären muss. Dann wird vielleicht nicht jede aber manche Ethikkommission antworten, das dürfte Ihr im Rahmen dieses Registers nicht. Dann stehe ich da und muss das eine Zentrum von den Patient-Reported Outcomes ausnehmen, andere nicht. Das ist letztlich praktisch kaum noch umsetzbar.

Zur Frage nach der Operationalisierung: Ja, es ist schwierig, Schmerzen bei einem Patienten mit Sichelzellerkrankung eindeutig auf Vasookklusion zurückzuführen. Das wird in Studien oft als Schmerzen definiert, für die es außer der vasookklusiven Krise keine andere Erklärung gibt. Aber man muss natürlich nach der anderen Erklärung suchen, zum Beispiel nach Osteonekrosen, zum Beispiel nach Gelenkveränderungen oder Infektionen. Wenn Sie eine Vorgabe machen würden, wie man nach anderen Ursachen sucht, dann sind wir schon im Bereich der Intervention. Deshalb haben wir uns im Sichelzellregister – und das war in den letzten Jahren wirklich sehr erfolgreich, weil wir damit ganz klar auch eine Genotyp- Phänotyp-Korrelation aufstellen konnten –, allein auf Schmerzkrisen bezogen, die ins Krankenhaus führen. Das ist vielleicht keine hundertprozentig wissenschaftlich eindeutige Definition, weil manche dieser Schmerzkrisen möglicherweise doch nicht vasookklusiv waren, aber es ist nachprüfbar, es ist auch retrospektiv gut auswertbar. Man kann auch noch im Jahr 2023 nachprüfen, wo ein Patient 2021 im Krankenhaus war, während Sie, wenn Sie Schmerzkrisen dokumentieren wollen, die der Patient vielleicht selbst behandelt hat, die ambulant beim Hausarzt behandelt wurden – das bekommen Sie nicht mehr heraus.

Diese Operationalisierung mit Schmerzen plus Krankenhausaufenthalt hat sich wirklich als praktikabel herausgestellt. Die haben wir in den letzten acht Jahren im Register gemacht, und die könnten wir, wenn wir die Definition gleich lassen, auch in Zukunft als Vergleich heranziehen und hätten einen riesen Datenschatz, mit dem wir die Patienten vergleichen können, die mit ExaCel behandelt wurden, versus die, die historisch und auch in Zukunft im Register sind.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Kunz. – Herr Professor Wörmann hat sich auch gemeldet. Bitte schön, Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich mache zuerst eine kurze DGHO-Anmerkung. Wir hatten Ende August zusammen mit dem BfArM, auch Vertretern von PEI, BMG, Ethikkommission einen Workshop, bei dem es genau um die Frage ging, wie wir aus pädiatrischer Sicht minimale interventionelle Studien nach der neuen EU-Ordnung definieren. Ich glaube, das ist noch nicht zu Ende. Die Zusammenfassung war, dass wir uns noch einmal zusammensetzen und diese Punkte definieren, um aus dieser etwas juristisch unklaren Position herauszukommen. Es hat in den letzten Monaten eher gegenseitige Vorwürfe gegeben, dass der eine zu liberal ist und der andere nicht liberal genug. Auch die Ethikkommissionen werden sich Anfang November mit dem Thema beschäftigen, sodass ich glaube, dass wir da vielleicht ein paar Wochen warten können und schauen, dass wir auf eine gemeinsame Definition kommen.

Jetzt kommt Wörmann Charité: Ich betreue selbst Patienten mit Sichelzellerkrankung und würde ausdrücklich bestätigen, was Herr Kunz sagt, und widerspreche Stellungnahmen, die wir im Rahmen der Nutzenbewertung öfter abgeben. Ganz selbstverständlich sind wir für PROs, aber ich halte das hier für schwierig und insbesondere bei den Patienten, die von Schmerzmedikamenten abhängig sind. Die haben ein Suchtverhalten. Das hat nicht mehr viel mit der Krankheit zu tun, sondern da müssen wir zum Beispiel nach der Transplantation noch ein komplettes Suchtprogramm mit denen ablaufen lassen, auch mit deren Motivation, um sie aus der Schmerzmedikation herauszuholen.

Deshalb glaube ich, die Punkte, die Herr Kunz eben nannte, würden uns genau entsprechen. Ich glaube, wenn wir Sichelzellerkrankungskrisen und Hospitalisierung oder Notaufnahmekontakt nehmen würden, hätten wir einen gut messbaren Parameter, der gerade für die erwachsenen Patienten sehr nützlich wäre.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Wörmann. – Herr Broicher von der KBV hat jetzt das Wort.

Herr Broicher: Ich habe eine Frage zum Komparator, und zwar könnten sich die Kliniker zum Stellenwert von Voxelotor in dem Anwendungsgebiet äußern.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Broicher. Wer kann das von den Klinikern machen? Bitte schön, Herr Professor Kunz.

Herr Prof. Dr. Kunz (GPOH-Register Sichelzellerkrankheit): Aus meiner Sicht ist Voxelotor unbedingt in die Komparatorgruppe aufzunehmen. Es ist zugelassen. Ein Teil der Patienten mit Sichelzellerkrankheit bekommt dieses Medikament. Es wird zunehmend Teil der Routine, und ich sehe nicht, warum man das ausschließen sollte. Es hat zwar laut Studienlage wenig oder keinen messbaren Einfluss auf die vaso-okklusiven Krisen, aber es hat einen Einfluss auf das Niveau der Anämie, auf die Transfusionshäufigkeit, und ich würde es – das habe ich in meiner Stellungnahme geschrieben – als Komparator aufnehmen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Kunz. Will das jemand von den Klinikern ergänzen oder dem widersprechen? – Bitte schön, Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich könnte kurz ergänzen, weil es vielleicht für die G-BA-Affinen wichtig ist. Crizanlizumab ist raus, Voxelotor wird eingesetzt, und Hydroxyurea ist der Backbone der Therapie. So würden wir es bei den Erwachsenen sehen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay, vielen Dank, Herr Professor Wörmann. Dann würde ich Herrn Vervölgyi nochmal drannehmen. Bitteschön, Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe noch eine methodische Frage und zwar geht es um den Beobachtungsbeginn. Der Hersteller hat in seiner Stellungnahme gesagt, dass das mit Herausforderungen verbunden ist, so will ich es einmal nennen, zum einen, weil die Patienten im Vergleichsarm ihre Therapie weiter bekommen. Da gibt es Methoden, damit umzugehen. Es gibt das prevalent new-user design, womit man umgehen kann. Ich glaube, dass es Wege gibt, das zu tun.

Für den Interventionsarm hatten Sie in Ihrer Stellungnahme die Frage aufgebracht, ab wann man eigentlich beginnen müsste, für den Interventionsarm zu beobachten. Hier geht es einmal darum, die Patienten bekommen ExaCel, nur sind diverse vorbereitende Maßnahmen nötig, bevor es zur Infusion kommt. Deshalb gehören ähnlich wie bei der Stammzelltransplantation vorbereitende Maßnahmen dazu. Wir haben in den bisherigen Studienunterlagen gesehen, dass nicht alle Patienten, für die die Therapieentscheidung für ExaCel gefällt worden ist, das tatsächlich auch bekommen haben. Können Sie sagen, bei wie vielen das ExaCel hergestellt worden ist, die aber am Ende keine Infusion bekommen haben? Das wurde uns aus den Angaben nicht so ganz deutlich.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Vervölgyi. Wer kann das beantworten? – Bitte schön, Frau Wöhling.

Frau Dr. Wöhling (Vertex): Die methodische Frage würde ich gern zurückstellen und uns über die methodischen Möglichkeiten, die wir haben, erst dann eingehend Gedanken machen und das intern abschließend diskutieren, wenn es tatsächlich zu der AbD kommt. Aber vielen Dank für die Hinweise. Wir werden das auf jeden Fall prüfen. – Entschuldigung, was war Ihre zweite Frage?

Herr Dr. Vervölgyi: Bei wie vielen die Therapieentscheidung für ExaCel getroffen worden ist, die es am Ende aber nicht bekommen haben.

Frau Dr. Wöhling (Vertex): Von den Patienten, von denen wir publizierte Daten haben, haben alle Patienten bisher auch ExaCel bekommen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Nach meiner Kenntnis war zumindest in einer Publikation die Rede von vier weiteren Patienten, die es nicht bekommen haben. Von daher bin ich mir nicht ganz sicher. Aber wenn Sie das so sagen, müssen wir das hinnehmen.

Herr Dr. Stemmer (Vertex): Ich denke, wir prüfen das nach und falls wir eine abweichende Erkenntnis haben, teilen wir Ihnen das im Nachgang mit. Okay?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Holtkamp, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe noch eine Frage zu einem vorgeschlagenen Endpunkt, nämlich Fertilität. Mich würde interessieren, warum Sie das für wichtig und relevant halten, und wie Sie das operationalisieren würden.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Holtkamp. Dazu hat sich Herr Professor Kunz gemeldet. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Kunz (GPOH-Register Sichelzellkrankheit): Der Vorschlag kam unter anderem von mir. Die Therapie mit ExaCel erfordert, dass man eine myeloablative Konditionierung mit Busulfan macht. Nach allem, was man bisher weiß, geht das mit einer extrem hohen, fast schon sicheren Infertilität bei beiden Geschlechtern einher. Patienten mit Sichelzellkrankheit haben genauso wie andere Menschen auch Kinderwunsch. Die Patienten, die mit ExaCel behandelt werden sollen, sind in der Regel noch in einem Alter, in dem man Familie plant oder gründen möchte. Die Einschränkung der Fertilität durch ExaCel ist genauso wie bei der Behandlung mit einer Stammzelltransplantation ein sehr wichtiges Kriterium für die Patienten, ob sie diese Behandlung machen wollen oder nicht. Sie haben im Prinzip die Wahl: Ich bleibe krank und dabei wahrscheinlich fertil, oder ich werde die Krankheit los und werde infertil.

Das Ganze wird durch die fertilitätserhaltenden Maßnahmen entschärft, die man treffen kann, Stichwort Kryokonservierung von Ei- und Spermazellen. Aber trotzdem ist das für die Patienten ganz sicher wichtig und sollte in dieser AbD bedacht werden. Ich hätte den ganz pragmatischen Vorschlag, dass man im Follow-up – und das sollte möglichst lang sein, drei Jahre sind eher zu kurz – wirklich dokumentiert, ob der Patient oder die Patientin Vater oder Mutter geworden ist. Das ist das, was am Ende zählt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Kunz. – Herr Professor Wörmann ergänzend dazu.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Herr Kunz, ich halte das auch für relevant. Wir sehen genau diese Patienten, und wir sehen, wie wichtig Familie gerade in dem Kontext, im ethnischen Kontext, den diese Patienten haben, ist. Trotzdem: Wir haben damals ganz bewusst in das TSVG hineingesetzt, dass es bei der Kryokonservierung um eine keimzellschädigende Therapie ging und nicht explizit um die Onkologie. Wir haben den Eindruck, dass es inzwischen von den jungen Leuten ziemlich gut angenommen wird, diese Kryokonservierung vor Einleitung einer myeloablative Therapie wahrzunehmen. Der Punkt ist trotzdem wichtig, aber ich glaube, drei Jahre wäre für so einen Punkt zu kurz.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Wörmann. – Herr Patchev auch dazu? Bitte schön.

Herr Dr. Dr. Patchev (Vertex): Dazu nur ganz kurz: Ich wollte ergänzen, ob und in welcher Form Busulfan in der Zulassung oder im Labeltext steht, wissen wir nicht, das muss noch geklärt werden. Das heißt, wenn es seitens der Zulassungsbehörden eine Verpflichtung geben sollte, nur Busulfan und nichts anderes, dann ist die Frage zu stellen, ob vielleicht die anderen Therapien auch eine Rolle spielen. Ich möchte nur in den Raum stellen, dass wir den Zulassungstext noch nicht genau kennen, und dementsprechend ist das jetzt alles im Bereich der Spekulation. Nur weil wir in der Studie Busulfan verwendet haben, auch aus guten Gründen, heißt das noch nicht, dass das letztendlich von der EMA so mandatiert wird. Das ist noch immer in der Diskussion, und das werden wir alle erst dann wissen, wenn die Zulassung final da ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Patchev. – Frau Dr. Behring, bitte.

Frau Dr. Behring: Vielen Dank für die Diskussion, das war eben sehr interessant. Wir haben gerade die Fertilität angesprochen, aber gibt es noch weitere, sage ich mal, Hinweise auf unerwünschte Ereignisse, ganz egal, ob Busulfan tatsächlich in der Zulassung steht, hin oder her. Es kann sein, dass es in der klinischen Praxis tatsächlich verwendet wird. Gibt es weitere unerwünschte Ereignisse, die Kliniker vor der Entscheidung einmal für diese Therapie oder für die Standardtherapie, die bis jetzt verwendet wird, heranziehen würden?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Behring. Wer kann dazu von den Klinikern eine Antwort geben?

Herr Prof. Dr. Kulozik (DGKJ): Wenn Sie mögen, kann ich mich dazu äußern.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Bitte schön, Herr Kulozik.

Herr Prof. Dr. Kulozik (DGKJ): Ich glaube, dass konzeptionell eine autologe Transplantation mit einer Genterapie, eben mit ExaCel, den großen Vorteil hat, dass wir keine Graft-versus-host Disease zu erwarten haben, und sich aus dem Grunde konzeptionell wichtige Vorteile gegenüber der Alternative einer allogenen Transplantation zumindest im Vergleich zur Standardtherapie ergeben. Mit Standardtherapie meine ich das, was Kollege Wörmann eben gesagt hat. Als Backbone das Hydroxyurea und gegebenenfalls mit Voxelotor, wissen wir, dass damit die Lebenserwartung auf etwa einen Bereich von Anfang 40 Jahren im Mittel reduziert wird, und wir wissen, dass durch die allogene Transplantation – oder weniger sicher wissen wir es aus der klinischen Studie für ExaCel und für andere Verfahren für die Genterapie –, dass diese Behandlung zu einer drastischen Reduktion der vasookklusiven Krisen und daher vermutlich auch zur Reduktion der chronischen Organschäden führen wird, sodass diese Patienten vermutlich eine deutlich längere Lebenserwartung und nach meiner persönlichen Erwartung auch eine deutlich bessere Lebensqualität haben werden.

Im Vergleich zur allogenen Transplantation, und das wäre der Komparator zusätzlich zur konventionellen Therapie, wäre das so, dass das für den Patienten einen ganz relevanten Vorteil hätte, ohne das Risiko einer Graft-versus-host Disease und nach bisheriger Studienlage ohne das Risiko insgesamt von Mortalität dann besser dran zu sein als ein Patient, der konventionell behandelt wird. Insofern wäre nach aktueller Datenlage meine klinische Entscheidung, wenn wir einmal von dem finanziellen Aspekt absehen, Patienten eher das autologe als das allogene Setting anzubieten, was erhebliche Probleme mit sich bringen kann.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Kulozik. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich habe eine Ergänzung, Frau Behring, und zwar geht es hier auch um die Arztempfehlung, aber es geht ganz wesentlich um die Patientenposition. Das ist ein unglaublich versiertes, chronifiziertes Patientenkollektiv, das eine ganz klare Meinung hat. Die Patienten haben aufgrund der Krisen, aufgrund von Komplikationen zum Teil Monate und Jahre im Krankenhaus verbracht. Sie wissen genau, was sie bisher erlebt haben, und ich glaube, es ist eine Gruppe von Patienten, die stärker als bei anderen Erkrankungen, bei Leukämien oder so etwas, ein ganz klares Bild von dem haben, was sie wollen und was sie nicht wollen. Deshalb ist das vielleicht eine der wenigen Erkrankungen, bei denen ich nicht wirklich glaube, dass man fair randomisieren könnte. Man würde die Patienten, glaube ich, erpressen. Ich verstehe Herrn Rascher völlig und schätze ihn extrem, aber ich glaube wirklich, dass wir das hier nicht können. Die Patienten würden das nicht mitmachen. Wenn ich meine Patienten ansehe und schaue, wie viele sich randomisieren lassen würden, dann wären das nur ganz wenige, die sich uns ausliefern würden. Patienten haben Erwartungen, was sie nicht wollen und was sie wollen. Das betrifft auch die Einschätzung der Nebenwirkungen. Deshalb würde ich Ihren Punkt deutlich ergänzen wollen. Ja, als Ärzte haben wir eine Empfehlung, aber das ist eine Patientengruppe mit einem sehr eigenen Kopf, und das liegt in der eigenen Historie.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Wörmann. – Es folgt Herr Jantschak von der KBV. Bitte schön, Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe dazu zu dem eben von Herrn Wörmann Gesagten eine Rückfrage. Wir haben gehört, dass die Patienten teilweise sehr informiert sind und dass sich aufgrund der autologen Intervention – und das ist das Exagamglogen – gegenüber der allogenen Stammzelltransplantation per se gewisse Vorteile ergeben. Meine Frage ist jetzt auf die Zukunft gerichtet. Das ist auch die AbD. Das ist ein Projekt, das in die Zukunft ausgelegt ist. Ist die allogene Intervention dann überhaupt noch ein adäquater Komparator? Welchen Patienten würden Sie, wenn Sie beides zur Verfügung haben, das Exagamglogen nicht anbieten?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Bitte schön, Herr Professor Kulozik.

Herr Prof. Dr. Kulozik (DGKJ): Es ist zu erwarten, dass das Label von ExaCel Patienten ausschließen wird, die ein HLA-identisches Geschwister als potenziellen Stammzellspender haben. Insofern wäre das eine Gruppe von Patienten, der man in der zu erwartenden Zulassungslage die ExaCel-Therapie nicht anbieten könnte. Das wären Patienten, denen man die allogene Transplantation anbieten würde – auch nicht mit schlechtem Gewissen, weil die Behandlungsergebnisse, insbesondere bei jungen Patienten mit einer Sichelzellerkrankung – mit jung meine ich unter 16 Jahren – sehr gute Behandlungsergebnisse zeigt. Bei allen anderen ist irgendwann einmal gegebenenfalls der Komparator die haploidentische Transplantation. Aber wie gesagt, da werden wir sehen, was die vergleichenden Studien, die im Moment laufen, zeigen werden.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Kulozik. – Herr Patchev hat sich auch dazu gemeldet. Bitte schön.

Herr Dr. Dr. Patchev (Vertex): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. Die Wortmeldung hat sich erledigt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, dann ist Herr Jantschak noch mal dran.

Herr Dr. Jantschak: Ich möchte bezogen auf meine Frage darauf hinweisen, dass die Patienten, die nicht im Label von Exagamglogen sind, eigentlich auch nicht Teil der AbD sind.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Möchte jemand darauf replizieren? – Herr Professor Kunz, Sie haben sich bewegt.

Herr Prof. Dr. Kunz (GPOH-Register Sichelzellerkrankheit): Ja, das ist so, und das ist schade. Der eigentlich aus meiner Sicht spannende wissenschaftlich medizinisch relevante Vergleich ist der zwischen Patienten, die einen matched sibling donor haben, also einen HLA-identischen Geschwister mit der Gentherapie. Die anderen Transplantationsarten, Haplo und für ganz wenige Patienten auch der unverwandte Fremdspender, sind ebenso experimentell und einer so kleinen Gruppe von Patienten mit schweren Komplikationen vorbehalten, dass sie eigentlich als Komparator nicht dienen, obwohl sie im Label sozusagen enthalten wären. Da sehe ich ein Dilemma. Ich hätte mir das anders gewünscht. Ich hätte mir den Patienten mit HLA-identischem Geschwister als Komparator mit gewünscht.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Kunz. – Herr Patchev dazu.

Herr Dr. Dr. Patchev (Vertex): Dann hat sich es doch nicht erledigt. Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Das Label wird wahrscheinlich, genauso wie es Herr Kulozik gesagt hat, die Patienten mit dem HLA-identischen Geschwisterspender ausschließen. Warum ist das so? Weil das der Goldstandard ist, der bislang so gute Ergebnisse geliefert hat, dass es absolut unethisch wäre, eine so neue und experimentelle Therapie im Rahmen der Zulassungsstudie für diese Patienten nicht auszuschließen. Aber das Dilemma wird Gott sei Dank dadurch aufgelöst, dass uns die Zulassungsbehörden auferlegen werden, im Rahmen dieser post-authorisation safety study genau diese Vergleiche zu liefern, nämlich Patienten, die ExaCel bekommen, werden dann mit den Patienten verglichen, die die allogene

Stammzelltransplantation in jedweder Spenderkonstellation erhalten; seien es die experimentellen Therapien mit Haplo oder unverwandte HLA-identische oder fast identische Spender, aber auch gegen den Goldstandard, den es aktuell nun einmal gibt. Genau diese Fragen werden im Rahmen dieser post-authorisation safety study adressiert werden und dieses Dilemma auflösen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Patchev. – Gibt es weitere Anmerkungen? – Das ist nicht der Fall. Da es sich heute um einen Fachaustausch handelt, erübrigt es sich, den pharmazeutischen Unternehmer noch einmal Stellung nehmen zu lassen; denn wir haben noch keine endgültige Lösung. Oder, Herr Stemmer, möchten Sie gerne noch etwas sagen?

Herr Dr. Stemmer (Vertex): Das ist nicht unbedingt erforderlich. Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. Dann möchte ich mich bei allen Teilnehmern, insbesondere bei den Klinikern, ganz herzlich für diesen hochinteressanten Fachaustausch bedanken, der, wie sich gezeigt hat, aus meiner Sicht dringend notwendig war. Ich möchte mich bei allen Teilnehmern bedanken und beende hiermit diesen Fachaustausch. Wir werden alles, was hier gesagt wurde, selbstverständlich in den weiteren Beratungen zu berücksichtigen haben. Ich wünsche Ihnen allen noch einen schönen Tag. Auf Wiedersehen.

Schluss der Anhörung: 14:49 Uhr

2.4 Würdigung der Beteiligungen (schriftlich und mündlich)

2.4.1 Einwände allgemein

Vertex

„Gegenwärtig wird eine prospektive Post Authorization Safety Study (PASS) unter Nutzung von Registerdaten [...] geplant. [...] Die Studie sieht als Vergleichsgruppe Patienten vor, die eine allogene HSZT erhalten. Diese ist [...] zwar kein Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie, stellt jedoch den gegenwärtigen Goldstandard in der SCD-Therapie dar. [...] Vertex schlägt vor, die Ergebnisse der PASS für die Schließung der vom G-BA identifizierten Evidenzlücken heranzuziehen.

[...] Grundsätzliche Limitationen in der Einbindung europäischer Register

- In anderen Ländern wird es keine Beschränkung der Versorgungsbefugnis [...] geben. Es muss geprüft werden, ob regulatorische Anforderungen nicht die Teilnahme eines Registers an einer AbD bereits grundsätzlich ausschließen. Weiterhin müssen länderspezifische Vorgaben zum Datenschutz und zum Prozess der Patienteneinwilligung berücksichtigt werden.
- Zudem muss [...] eine hinreichende Vergleichbarkeit der Versorgungssituation in Deutschland und anderen Ländern bestehen [...]. Es ist unklar, wie dies im Detail sichergestellt werden soll und welche Kriterien hierfür gelten.
- In seinem Konzept schlägt das IQWiG vor, die Auswertung für das jeweilige Register separat [...] durchzuführen und metaanalytisch zusammenzufassen, um die Einbindung internationaler Register zu erleichtern. Die Konsequenz dieses Vorgehens wäre, dass aus jedem Register Patienten sowohl für den Interventionsarm als auch für den Vergleichsarm rekrutiert werden müssen [...]. Vor dem Hintergrund [...] muss hier der erhebliche zusätzliche und vor allem zeitintensive Aufwand für Anpassungen und Harmonisierungen zwischen den Registern gesehen werden. Eine sinnvolle und zeitnahe Einbindung internationaler Register in das vorgegebene zeitliche Schema der AbD erscheint nicht möglich.

[...] Aus der Sicht von Vertex ist die Möglichkeit, andere Register außerhalb Deutschlands in eine Studie zur AbD mit einzubeziehen aus organisatorischen als auch rechtlichen Gründen kein gangbarer Weg.“

PEI

„Im Zulassungsantrag wird eine registerbasierte Post-Authorisation Safety Study (PASS) VX22-290-101 angekündigt, deren finales Protokoll noch nicht vorliegt. Inwieweit zusätzlich oder an Stelle der PASS im Zulassungsverfahren eine Post-Authorisation Efficacy Study (PAES) als erforderlich angesehen wird, kann derzeit noch nicht abschließend beurteilt werden.“

Bewertung des G-BA

Die vom pharmazeutischen Unternehmer derzeit in Planung befindliche PASS gegenüber der allogenen Stammzelltransplantation ist nicht geeignet die bestehenden Evidenzlücken für die

von der beantragten Zulassung umfasste Patientenpopulation zu schließen. Patientinnen und Patienten, für die ein HLA-kompatibler, verwandter Spender verfügbar ist, sind vom Anwendungsgebiet des laufenden Zulassungsverfahrens von Exagamglogen Autotemcel ausgeschlossen. Entsprechend kommt für einen Großteil der für die anwendungsbegleitende Datenerhebung relevanten Patientenpopulation eine kurativ intendierte allogene Stammzelltransplantation nicht als Vergleichstherapie in Betracht, sondern weitere nicht-kurativ intendierte Therapieoptionen (z.B. Hydroxycarbamid).

Die PASS adressiert somit nicht die von der beantragten Zulassung umfasste Patientenpopulation und die Daten der PASS können für eine erneute Nutzenbewertung dieser Patientenpopulation nicht herangezogen werden. Des Weiteren entspricht ein alleiniger Vergleich gegenüber der allogenen Stammzelltransplantation nicht dem für die anwendungsbegleitende Studie definiertem Komparator. Außerdem ist unklar, inwieweit aus der PASS Informationen zu allen relevanten Confoundern für einen nicht-randomisierten Vergleich vorliegen und ob die für die Nutzenbewertung erforderlichen patientenrelevanten Endpunkte in der PASS erhoben werden.

Aufgrund dessen stuft der G-BA die in Zusammenarbeit mit den Zulassungsbehörden geplante PASS als nicht geeignet ein, um die bestehende Evidenzgrundlage für die von der beantragten Zulassung umfassten Patientenpopulation hinreichend und für den Zweck der Nutzenbewertung zu verbessern.

Für die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitende Datenerhebung sollte geprüft werden, inwieweit die Daten aus anderen Registern zu Exagamglogen Autotemcel geeignet sind und als Ergänzung zum GPOH-Register Sichelzellkrankheit dienen können. Hierfür sind die im Beschluss dargelegten Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen einzuhalten.

2.4.2 Einwände zur Fragestellung (PICO-Schema)

Population

Vertex

„Die im Konzept dargestellte [...] Patientenpopulation enthält eine Einschränkung auf Patienten ohne haploidentischen verwandten Stammzellspender. Diese Einschränkung entspricht nicht dem zu erwartenden Zulassungstext für Exa-cel und muss daher aufgehoben werden. [...]

Die Übersetzung der englischen Formulierung „HLA-matched“ als „HLA-kompatibel“ ist üblich und [...] gleichbedeutend mit dem Begriff HLA-identisch. Die Bezeichnung „HLA-matched related“ bezieht sich nur auf HLA-identische verwandte Spender mit einer Übereinstimmung in 10/10 HLA-Allelen, in der Regel Geschwister. In keinem Fall werden darunter auch haploidentische Elternteile oder haploidentische Geschwister verstanden. Die allogene HSZT mit einem HLA-identischen Geschwister [...] wird [...] von der deutschen S2k Leitlinie empfohlen und als „Standard of Care“ bezeichnet. Die allogene HSZT mit einem haploidentischen (Übereinstimmung in 5/10 HLA-Allelen) Elternteil oder Geschwister dagegen wird von den deutschen und internationalen Leitlinien [...] als experimentelles Verfahren

eingestuft und außerhalb klinischer Studien nicht empfohlen. Die Zulassungsstudie [...] zu Exacel wurde dementsprechend in einer Patientenpopulation durchgeführt, in der kein HLA-identischer (in 10/10 Allelen) verwandter Spender für eine Transplantation zur Verfügung steht. Eine Einschränkung bezüglich haploidentischer Elternteile bestand nicht und ist daher auch nicht im Zulassungstext der EMA zu erwarten.“

PEI

„Es erfolgte bereits eine erste Modifikation des Anwendungsgebietes, die aber nicht als abschließend zu betrachten ist: Casgevy is indicated for the treatment of severe sickle cell disease (SCD) in patients 12 years of age and older with recurrent vaso-occlusive crises who have the β^S/β^S , β^S/β^+ or β^S/β^0 genotype, for whom haemopoietic stem cell (HSC) transplantation is appropriate and a human leukocyte antigen (HLA)-matched related haematopoietic stem cell (HSC) donor is not available“. [...] Die abschließende genaue Formulierung der Indikation im Fall einer Zulassung könnte eine Anpassung der konkretisierten Patientenpopulation für die anwendungsbegleitende Datenerhebung erforderlich machen.“

GPOH

„Die Verfügbarkeit eines haploidentischen verwandten Spenders darf nicht [...] als Kontraindikation gegen [...] Exagamglogen Autotemcel gelten und auch nicht einen Patienten von der Anwendungsbegleitenden Datenerhebung ausschließen. [...]

Auch wir möchten der [...] Gleichstellung haploidenter Elternteile mit HLA-identischen Geschwistern als HLA-kompatible verwandte hämatopoietische Stammzellspender entschieden widersprechen. Die allogene Stammzelltransplantation von einem haploidentischen verwandten Spender ist [...] mit einer im Vergleich zur Stammzelltransplantation vom HLA-identischen Spender [...] mit einem weitaus höheren Risiko für Virusinfektionen, aber auch für Transplantatabstoßungen assoziiert. [...] Die [...] haploidentische Stammzelltransplantation [ist] nur für ausgewählte Patienten vertretbar [...], deren krankheitsbedingte Risiko das der Transplantation übersteigt.

Die Definition von haploident ist halbidentisch, da das Kind seine HLA-Gene zur Hälfte von jeweils einem Elternteil vererbt bekommt. [Z]wischen Patient und haploidentischem Spender [stimmen] in der Regel 5 von 10 HLA-Merkmalen überein [...]. Bei einem HLA-identischen oder HLA-kompatiblen Geschwister stimmen 10 von 10 HLA-Merkmalen überein. Bei einem als HLA-identisch bezeichneten unverwandten Spender („matched unrelated donor“) stimmen ebenfalls 10 von 10 oder 9 von 10 HLA-Merkmalen überein. Ein Spender, der in 8 von 10 oder weniger HLA-Merkmalen übereinstimmt, wird als „mismatched donor“ bezeichnet. Dies kann ein unverwandter (häufig dann 8 aus 10) oder ein haploidentischer, verwandter Spender (meist Eltern) sein. [...] [B]ei der Spenderauswahl [wird] die engste HLA-Übereinstimmung (möglichst 10 von 10 HLA-Allelen) empfohlen [...]. die haploidentische Stammzelltransplantation [wird] bei Patienten mit Sichelkrankheit [...] nach wie vor als experimentell eingestuft und von den Expertengremien die Durchführung nur in prospektiven Studien empfohlen.

[...] Ausweitung der im GPOH-Register Sichelzellkrankheit erfassten Patienten um weitere Erwachsene ist sinnvoll und seit Jahren Ziel der Registerleitung. Allerdings hat sich dieses Ziel als nur teilweise realistisch herausgestellt, weil die meisten erwachsenen Patienten durch niedergelassene Hausärzte betreut werden. Sie sind [...] nicht zugänglich, weil eine Registerteilnahme für Hausärzte, die oft nur einzelne Patienten mit Sichelzellkrankheit betreuen, nicht attraktiv ist. Das könnte sich möglicherweise ändern, wenn zukünftig auch für Erwachsene, [...] die stationäre Betreuung an besonders qualifizierten spezialisierten Zentren vorgeschrieben würde oder wenn die Sichelzellkrankheit in den Katalog der Indikationen aufgenommen würde, die eine ambulante spezialfachärztliche Versorgung nach § 116b SGB V erhalten sollen.“

Vorschlag für Population: „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, für die kein HLA-identischer (10 von 10 HLA-Merkmalen), verwandter hämatopoetischer Stammzellspender verfügbar ist und für die keine Kontraindikation gegen eine allogene Stammzelltransplantation mit myeloablativer Konditionierung vorliegt.“

AkdÄ

„Wenn als Stammzellspender ein haploidenter Elternteil zur Verfügung steht, sollten diese Patientinnen/Patienten auch als gleichwertige Kontrollpatientinnen/Kontrollpatienten wie die HLA-identen Spender gesehen werden, denn auch wenn die haploidente Blutstammzellspende noch als experimentell eingestuft wird ist sie doch in den großen Stammzelltransplantationszentren längst zum Routineverfahren für Patienten geworden, die keine andere Option auf einen Stammzellspender haben. [...] [Es wäre] aus wissenschaftlicher Sicht am besten, Patientinnen und Patienten mit schwerer Sichelzellkrankheit prospektiv zu vergleichen, die konventionell mit allogener Stammzelltransplantation (HLA-identischer oder haploidenter Spender) oder experimentell mit Exagamglogen Autotemcel [...] behandelt werden. [...]

Das derzeitige Projekt beschränkt sich [...] auf schwere Verläufe und ein Mindestalter von 12 Jahren. Die mit Hydroxycarbamid gut eingestellten Patienten fallen demzufolge raus, obwohl sie [...] ab Kleinkindalter [...] zu den Respondern zählen würden [...]. Demzufolge gehören zu der [...] Vergleichskohorte schwer Erkrankter jene, die keinen HSZT-Spender haben und bei denen die konventionelle Therapie (Hydroxycarbamid etc.) bisher unbefriedigend wirkt. [...] Alternativ ist zu überlegen, die Vergleichskohorte nicht auf schwer Erkrankte zu beschränken, sondern konventionell stabil eingestellte Patienten (Responder) einzuschließen. [...] Wenn ein Wirksamkeitsvergleich auf schwer Betroffene [...] beschränkt wird, ist anzunehmen, dass der Therapieeffekt größer ist und man bei einem Vergleich innerhalb dieser Kerngruppe schnell zu aussagekräftigen Ergebnissen kommt.“

Bewertung des G-BA

Die Zielpopulation für den Wirkstoff Exagamglogen Autotemcel umfasst gemäß dem laufenden Zulassungsverfahren Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit schwerer Sichelzellkrankheit mit rezidivierenden vasookklusiven Krisen, die den Genotyp $\beta S/\beta S$, $\beta S/\beta 0$ oder $\beta S/\beta +$ aufweisen, für die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommt und kein Humanes Leukozytenantigen-(HLA)kompatibler, verwandter

hämatopoetischer Stammzellspender verfügbar ist. Für die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V soll der pharmazeutische Unternehmer vergleichende Daten für die gemäß Zulassung definierte Patientenpopulation erheben und auswerten.

Gemäß den Aussagen der klinischen Sachverständigen im Beteiligungsverfahren werden haploidente Stammzellspenden nicht als HLA-kompatibel definiert. Die für die Zulassung beantragte Patientenpopulation schließt Patientinnen und Patienten aus, für die ein HLA-kompatibler, verwandter Spender verfügbar ist. Die Patientenpopulation umfasst somit Patientinnen und Patienten, für die eine geeignete HLA-kompatible, nicht-verwandte sowie eine geeignete haploidente Stammzellspende verfügbar ist. Bezüglich der haploidenten Stammzellspende wird auf die Ausführungen zum Komparator/zur Vergleichstherapie der anwendungsbegleitenden Datenerhebung verwiesen.

Im Beteiligungsverfahren führte der Registerbetreiber aus, dass der Einschluss von mehr Erwachsenen in das GPOH-Register Sichelzellerkrankheit bisher nicht realisierbar war. Es wurde jedoch auch klargestellt, dass ein zukünftiger Einschluss von mehr Erwachsenen in das Register nicht grundsätzlich ausgeschlossen sei. Als eine mögliche Strategie wurde diesbezüglich die Bereitstellung personeller Unterstützung an die entsprechenden Ärztinnen und Ärzte für die Datendokumentation aufgeführt. Der pharmazeutische Unternehmer hat in den Studienunterlagen darzulegen, welche Maßnahmen geplant sind, um den Einschluss von Erwachsenen in die anwendungsbegleitende Datenerhebung zu gewährleisten.

Die für die Zulassung beantragte Patientenpopulation umfasst Patientinnen und Patienten mit rezidivierenden vasookklusiven Krisen (VOCs). Patientinnen und Patienten, die unter Behandlung mit Hydroxycarbamid klinisch stabil sind und keine rezidivierenden VOCs aufweisen, sind daher von dieser Patientenpopulation nicht umfasst und daher kein Bestandteil der Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.

Komparator

Vertex

„Die allogene Stammzelltransplantation (SZT) ist kein adäquater Komparator [...]. Patienten, die einen Humanes Leukozyten-Antigen (HLA)-identischen Spender für eine allogene SZT zur Verfügung haben, sind vom Anwendungsgebiet für Exa-cel ausgeschlossen, die Berücksichtigung anderer Spender für eine allogene SZT stellt keinen Standard of Care dar. [...] Eine allogene SZT von einer haploidentischen Stammzellquelle oder von einem HLA-identischen Fremdspender wird aufgrund mangelnder Erfahrung und Evidenzlage als experimentelles Verfahren eingestuft, außerhalb klinischer Studien nicht empfohlen und kann somit nicht als Standard of Care betrachtet und als Komparator herangezogen werden. [...]

Vertex [bittet] zudem um eine Klarstellung, welche Wirkstoffe zur begleitenden Behandlung von Symptomen oder Komplikationen der SCD erfasst werden sollen.“

GPOH

„Da Patienten mit HLA-identischen Geschwister von der AbD ausgeschlossen sein sollen [...], kann hier nur die Stammzelltransplantation vom „alternativen Spender“, d.h. entweder von einem haploidentischen Elternteil oder einem unverwandten Spender gemeint sein. Beides ist

mit erheblichen Risiken verbunden und wird in aktuellen Leitlinien nicht oder nur im Rahmen klinischer Prüfungen empfohlen. [...] Darüber hinaus wird [...] nur selten ein HLA-kompatibler (10/10 oder 9/10) unverwandter Spender identifiziert, so dass die Transplantation vom unverwandten Spender bei der Sichelzellerkrankung nur im Ausnahmefall angewendet wird.

[...] Da die zu beobachtende Population Patienten mit einem kompatiblen Stammzellspender ausschließt, ist es nicht sinnvoll, die Stammzelltransplantation als Komparator zu betrachten. Hier kämen innerhalb der definierten Population allenfalls Transplantationen vom „alternativen“ Spender in Betracht, also vom passenden unverwandten Spender oder von einem „mismatched“ Spender. Die Entscheidung zu einer solchen mit hohen Risiken verbundenen Transplantation ist eine sehr individuelle, die vom Leidensdruck und von der Risikobereitschaft des Patienten, aber auch von der Einstellung des beratenden Arztes abhängt. [...] Exagamglogen Autotemcel [...] würde voraussichtlich aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofils vorgezogen.

Die „zweckmäßigen Vergleichstherapien“ sollten [...] auch neuartige, möglicherweise in den kommenden Jahren verfügbar werdende Therapien beinhalten. [...] die Behandlung mit dem auch aktuell schon zugelassenen Voxelotor darf nicht zum Ausschluss aus der Beobachtungspopulation führen.“

Vorschlag für Komparator: „Eine patientenindividuelle Therapie entsprechend aktueller Behandlungsleitlinien. Diese kann u.a. beinhalten die Gabe von Hydroxycarbamid, von Erythrozytentransfusionen und weiterer für die Behandlung der Sichelzellerkrankung zugelassener Therapien

unter Berücksichtigung:

- des Genotyps
- der Art und Schwere der Symptome,
- des Alters,
- des Risikos für zerebrovaskuläre Ereignisse.“

DOH DOH

„Nach üblichen Standards erfasst die optimierte konventionelle Therapie [...] auch manuelle oder maschinelle Austauschtransfusionen. Diese dienen in der klinischen Praxis primär als Bridging bis zur Verfügbarkeit einer kurativen Therapie. Sie werden der klinischen Praxis kaum bis gar nicht lebenslang von Pat. durchgehalten. Durch eine alleinige Transfusion ohne relevanten Austauschanteil ist in Fällen schwerer und häufiger VOCs selten ein durchgreifendes klinisches Ansprechen zu erwarten, zumal auch solche Therapie bei Vorliegen der entsprechenden Krankheitsschwere bereits vor einer potenziellen Entscheidung für oder gegen [...] Exa-Cell einzuleiten gewesen wäre.

Insofern stellt sich in der tatsächlichen Praxis primär die Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation von einem HLA-gematchten, unverwandten Spender oder einem haploidentischen Familienspender als Vergleichstherapie dar. Für eine solche Erhebung wäre z. B. das PRST-Register geeignet [...]. Diese Daten könnten mit dem SCD-Register der DOH verlinkt werden [...]. [...] Ergänzend weisen wir daraufhin, dass die im IQWiG-Konzept

abgebildete Einordnung der Verfügbarkeit eines haploidentischen Spenders in der Kernfamilie (Eltern bzw. Geschwister) als „HLA-kompatibel“ nicht dem aktuellen Stand der Wissenschaft entspricht.“

DGKJ

„Für die korrekte Definition der Vergleichspopulationen muss klar zwischen HLA-kompatiblen und HLA nicht-kompatiblen, haploidentischen Stammzellspender unterschieden werden. Die Verwendung letzterer für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation ist experimentell und kann entsprechend der deutschen Leitlinien Sichelzellkrankheit nur im Rahmen von klinischen Studien erfolgen und kann nicht als Comparator gegenüber der Behandlung mit Exagamglogen Autotemcel verwendet werden.“

Bewertung des G-BA

Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur Vergleichstherapie“). Es liegt eine schriftliche Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) bzw. der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) vor.

Steht ein verwandter HLA-kompatibler Stammzellspender nicht zur Verfügung, werden gemäß der vorliegenden Evidenz Therapieoptionen in Abhängigkeit patientenindividueller Faktoren insbesondere zur Linderung oder Vermeidung von Symptomen bzw. Komplikationen diskutiert. So empfiehlt die Leitlinie der American Society of Hematology (ASH)¹ eine akute bzw. chronische Behandlung mit Erythrozytentransfusionen insbesondere in Abhängigkeit des Risikos für zerebrovaskuläre Ereignisse. Dies steht im Einklang mit den schriftlichen Äußerungen der DGHO/GPOH zur Frage der Vergleichstherapie, die zudem Hydroxycarbamid zur Prävention der mit der Sichelzellkrankheit häufig einhergehenden (vasookklusiven) Schmerzkrisen empfehlen. Aus der vorliegenden Evidenz geht aus der Cochrane Review von Rankine-Mullings et al. (2022), aus systematischen Reviews und der Leitlinie der ASH ein entsprechender Stellenwert von Hydroxycarbamid zur Vermeidung von Schlaganfällen sowie Reduktion von Schmerzepisoden hervor.

In Abwägung zu den Risiken einer Fortführung der symptomatischen Therapie kann auch die Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation bei Patientinnen und Patienten, die für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation infrage kommen, für die aber kein verwandter, HLA-kompatibler Stammzellspender zur Verfügung steht, in Betracht kommen. In dieser Konstellation wäre die Transplantation einer haploidenten Stammzellspende oder einer HLA-kompatiblen, nicht-verwandten Stammzellspende denkbar. Die haploidente

¹ DeBaun MR, Jordan LC, King AA, Schatz J, Vichinsky E, Fox CK, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: prevention, diagnosis, and treatment of cerebrovascular disease in children and adults. Blood Adv 2020;4(8):1554-1588.

Stammzellspende wird derzeit als experimentelles Verfahren angesehen und in einer laufenden klinischen Studie im Vergleich zur HLA-kompatiblen Stammzellspende untersucht (NCT04201210). Die Ergebnisse dieser Studie sind noch nicht publiziert. Die Transplantation der haploidenten Stammzellspende wird daher nicht als Bestandteil der patientenindividuellen Therapie im Vergleichsarm benannt.

Die allogene Stammzelltransplantation mit einer HLA-kompatiblen, nicht-verwandten Stammzellspende stellt in Einzelfällen eine mögliche, relevante Therapieoption dar und wird daher als Bestandteil der patientenindividuellen Therapie im Vergleichsarm bestimmt.

Als weiteres Arzneimittel zur Beeinflussung des Krankheitsverlaufs wird laut schriftlicher Äußerung der DGHO/GPOH Voxelotor zur Behandlung von hämolytischer Anämie infolge der Sichelzellerkrankheit empfohlen. Mit G-BA Beschluss vom 3. November 2022 wurde ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ. Voxelotor ggf. in Kombination mit Hydroxycarbamid zeigte gegenüber Placebo ggf. in Kombination mit Hydroxycarbamid keine bewertungsrelevanten Unterschiede in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität lagen nicht vor.

Seitens der klinischen Sachverständigen wurde im Rahmen des Fachaustausches auf den Stellenwert von Voxelotor in der klinischen Versorgungspraxis hingewiesen. Trotz fehlenden messbaren Einflusses auf die vaso-okklusiven Krisen habe Voxelotor Einfluss auf das Niveau der Anämie und auf die Transfusionshäufigkeit, sodass ein Teil der Patientinnen und Patienten diesen Wirkstoff in der Versorgung erhalte.

Für die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen wird Voxelotor als zusätzlicher Bestandteil der patientenindividuellen Therapie für den Komparator der anwendungsbegleitenden Studie definiert.

Die Festlegung von Voxelotor als Bestandteil der patientenindividuellen Therapie des Komparators für die anwendungsbegleitende Studie erfolgt seitens des G-BA unter Berücksichtigung der erforderlichen Dauer der anwendungsbegleitenden Datenerhebung, während welcher sich bezogen auf den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im vorliegenden Anwendungsgebiet eine neue Sachlage ergeben kann. Dies ist grundsätzlich getrennt von der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu betrachten, welche rechtlich verbindlich erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Vor diesem Hintergrund bestimmt der G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Hydroxycarbamid, Erythrozytentransfusionen, Voxelotor und der Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation unter Berücksichtigung der Art und Schwere der Symptome, des Alters, der Verfügbarkeit einer HLA-kompatiblen nicht-verwandten Spende für eine allogene Stammzelltransplantation und des Risikos für zerebrovaskuläre Ereignisse als Vergleichstherapie. Einzelnen der genannten Behandlungsoptionen kommen dabei geringere Versorgungsanteile zu.

Outcome

Vertex

„[Es] muss bei einem Vergleich der Behandlungseffekte anhand von PRO berücksichtigt werden, dass das Fehlen einer Verblindung zu Verzerrungen führt. Dies gilt insbesondere bei einem Vergleich von kurativen Therapieansätzen wie Exa-cel mit nicht-kurativen Behandlungen [...] im Vergleichsarm: die Selbsteinschätzung der Lebensqualität wird dadurch stark beeinflusst, ebenso die Bereitschaft der Patienten in der Vergleichsgruppe, Fragebögen über einen längeren Zeitraum auszufüllen. [...] Entsprechend erscheint es unrealistisch, ausreichend hohe Rücklaufquoten in einer AbD mit einer Nachbeobachtungszeit von drei Jahren zu erwarten.

[...] Für Patienten mit SCD stehen zwar grundsätzlich PRO-Instrumente zur Verfügung, werden jedoch nur für den Gebrauch in klinischen Studien konzipiert [...]. Im Fall einer AbD-Forderung durch den G-BA [...], bittet Vertex um eine Konkretisierung, welche krankheitsspezifischen und/oder generischen Instrumente als geeignet für die Anwendung im Rahmen einer AbD, insbesondere unter Berücksichtigung ihres Einsatzes im bestehenden Versorgungsalltag angesehen werden.

[...] Im Konzept [...] wird bezüglich der Erfassung von UE vorgeschlagen, [...] UE unter Verwendung des MedDRA-Systems und der CTCAE-Klassifikation zu erheben, sowie feste Erhebungszeitpunkte einzuführen. Dies entspräche weitestgehend der Methodik, die in klinischen Studien angewandt wird. [...] Insbesondere die Forderung von festen Erhebungszeitpunkten für UE steht im Widerspruch zur Versorgungsrealität und einer versorgungsnahen Datenerhebung. Die Einführung fester Erhebungszeitpunkte würde einen massiven Eingriff in den nicht-interventionellen Charakter einer möglichen Registerstudie darstellen und wäre so nur in einer interventionellen Studie umsetzbar.

Zudem ist fraglich welche Erkenntnisse aus dem Vergleich zwischen einer einmaligen kurativen Therapie wie Exa-cel und einer nicht-kurativen Dauertherapie im Vergleichsarm gewonnen werden könnten. Unter Exa-cel können [...] in der Anfangsphase [...] gehäuft UE auftreten [...]. Ist eine funktionelle Heilung erreicht, sind langfristig keine oder nur noch sehr sporadisch auftretende UE zu erwarten. Dagegen sind die Dauertherapien des Vergleichsarms mit kontinuierlich auftretenden oder sich über die Zeit verstärkenden UE [...] verbunden. Wenn die UE als Zeit bis zum Auftreten des ersten UE ausgewertet werden, kann das vermehrte Auftreten von UE in der Anfangsphase der Behandlung mit Exa-cel zu einer systematischen Verzerrung zu Ungunsten von Exa-cel führen, während die langfristige Freiheit von UE nur bedingt in die Auswertung mit einfließt.

[...] Vertex [schlägt] vor, SUE als „jegliche UEs die zur Hospitalisierung führen, eine bestehende Hospitalisierung verlängern oder die zum Tod führen“ zu operationalisieren. Im Fall von lebensbedrohlichen UE oder UE, die zu signifikanten Behinderungen führen, wird eine Einweisung der Patienten in ein Krankenhaus erwartet, welche ohnehin dokumentiert und somit für Auswertungszwecke verfügbar ist. [...] Schwere UE werden [...] meist definiert als UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 . Die Registerbetreibenden des GPOH-Registers beschreiben [...] dass bisher nur Komplikationen der SCD (vaso-okklusive Krise, akutes Thoraxsyndrom, Schlaganfall und Milzsequestration) systematisch und weitere UE nicht-systematisch erfasst werden. Eine

Klassifikation des Schweregrades findet jedoch nicht statt und ist im Versorgungsalltag aufgrund des erhöhten Aufwands auch nicht üblich. [...] Eine mögliche Annäherung im Versorgungsalltag könnte dagegen über UE erfolgen, die schwer oder medizinisch signifikant, aber nicht akut lebensbedrohlich sind, bei denen eine Krankenhauseinweisung oder Verlängerung eines bestehenden Aufenthaltes angezeigt ist, die lebensbedrohliche Folgen haben, bei denen eine dringliche Intervention angezeigt ist oder die zum Tod führen. Aufgrund der sich daraus ergebenden sehr ähnlichen Operationalisierung zu SUE sieht es Vertex als zweckmäßig an, SUE und schwere UE zusammenzufassen als jegliche UE, die zur Hospitalisierung führen, eine bestehende Hospitalisierung verlängern oder die zum Tod führen.

[...] Bisher wurden im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms für Exa-cel keine spezifischen UE definiert. [...] Im Fall einer AbD-Forderung, [...] bittet Vertex um eine Klarstellung seitens des G-BA welche spezifischen UE als relevant erachtet werden.“

GPOH

„Es ist [...] nicht plausibel, dass ausschließlich Patient, bei denen über die Zeit von drei Jahren kein einziges Schmerzereignis aufgetreten ist, als „Responder“ bezeichnet werden. Vielmehr ist auch eine Reduktion von vasookklusiven Krisen für die Patienten relevant. [...]. Das gilt umso mehr, als ein großer Anteil der Erwachsenen mit Sichelzellkrankheit an einem chronischen Schmerzsyndrom leidet [...]. [...] Aus diesen Gründen wollen wir vorschlagen, analog zu den sichelzellspezifischen Endpunkten der VX21-CTX001-161-Studie als primären Endpunkt der AbD die relative Reduktion der jährlichen Rate vasookklusiver Ereignisse mit Krankenhausaufenthalt im Vergleich zum Vorjahreszeitraum zu wählen. Als sekundäre Endpunkte sollten die relative Reduktion der Hämolyseparameter und die Reduktion der Häufigkeit von Erythrozytentransfusionen gewählt werden.

[...] Die Abfrage von Krankenhausaufenthalten ist auch in Jahresabständen ohne schwerwiegende Verzerrung möglich [...]. In der Altersgruppe über 12 Jahre ist die Milzsequestration sehr selten und deshalb wahrscheinlich nicht relevant. Der Priapismus ist zwar häufiger, [...] wird [...] aber häufig nicht in Zusammenhang mit der Sichelzellkrankheit gebracht und gegenüber dem Hämatologen schamhaft verschwiegen. Als Endpunkt einer AbD ist er daher sehr wahrscheinlich nicht geeignet.

[...] Selbst wenn die AbD als klinische Prüfung konzipiert würde ist es schwer vorstellbar, dass sich eine Patientengruppe als Kontrolle zur Verfügung stellt und sich damit, ohne den Vorteil der Therapie mit Exagamglogen Autotemcel genießen zu dürfen, zu regelmäßigen Visiten mit jeweiliger Selbstauskunft über Fragebögen verpflichtet. [...] Instrumente zur Erfassung patientenberichteter Endpunkte müssten in die jeweiligen Sprachen (u.a. Englisch, Französisch, Arabisch, Kurdisch) übertragen und aufwändig validiert werden.

Die Erfassung unerwünschter Ereignisse ist auch in einer registerbasierten Anwendungsbeobachtung möglich, setzt jedoch [...] voraus, dass [...] sie aus Krankenakten erfassbar sind. [...] Ein unmittelbares Berichten sicherheitsrelevanter unerwünschter Ereignisse wie in klinischen Prüfungen ist bei einer Anwendungsbeobachtung nicht möglich.

Ein wesentliches, für alle adoleszenten und erwachsenen Patienten relevantes, jedoch im Konzept des IQWiG nicht berücksichtigtes Outcome ist der Erhalt bzw. Verlust der Fertilität. Aufgrund des gonadotoxischen Potentials der Standardtherapie mit Hydroxycarbamid, aber viel mehr noch der myeloablativen Konditionierung mit Busulfan vor einer Therapie mit Exagamglogen Autotemcel, entsteht für die Patienten der Beobachtungspopulation ein hohes Risiko einer sekundären Amenorrhoe bzw. einer Azoospermie. [...] Eine AbD, die auch die Häufigkeit von Schwangerschaften bzw. Vaterschaften erfasst, könnte die Wissenslücke, die bezüglich der Höhe des Risikos der Infertilität besteht, schließen.“

Vorschlag für Outcome:

- „Mortalität
- Morbidität (Krankenhausaufenthalte)
- Vasookklusive Krisen: vasookklusive Schmerzkrisen, Akutes Thoraxsyndrom, jeweils mit Krankenhausaufenthalt
- Erythrozytentransfusionen
- Laborparameter: Blutbild, HbF-Anteil, Hämolyseparameter
- Chronische Organschäden (z. B. Niereninsuffizienz, zerebrovaskuläre Komplikationen)
- Fertilität: Schwangerschaften, Vaterschaften“

AkdÄ

„Die Endpunkte [...] des IQWiG-Konzepts [...] erscheinen sämtlich relevant. [...] Patientenberichtete Endpunkte [...] werden derzeit nicht im GPOH-Register Sichelzellerkrankheit erhoben. Für eine AbD müssen sie aber zwingend erhoben und verpflichtend in die Datenbank eingegeben werden.“

DGHO GPOH

„[...] die Erfassung von Advrse Events [...] erscheint außerhalb einer prospektiven klinischen Studie mit GCP-konformem Monitoring als unrealistisch und birgt das hohe Risiko, mit erheblichem Aufwand zu nicht validen und damit wenig wertvollen Daten zu gelangen.“

Bewertung des G-BA

Der pharmazeutische Unternehmer hat im statistischen Analyseplan und im Studienprotokoll darzulegen, welche Maßnahmen geplant sind, um hinreichend hohe Rücklaufquoten über die Nachbeobachtungszeit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung zu erlangen. Derzeit kann nicht abgeschätzt werden, in welchem Ausmaß sich die Erhebungszeitpunkte der patientenberichteten Endpunkte zwischen den beiden Studienarmen unterscheiden werden und ob hierdurch eine relevante Verzerrung der Ergebnisse patientenberichteter Endpunkte zu erwarten ist. Der pharmazeutische Unternehmer hat Maßnahmen zu ergreifen, um möglichst einheitliche Erhebungszeitpunkte sicherzustellen. Sofern möglichst einheitliche Erhebungszeitpunkte basierend auf den Visiten der Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen nicht umsetzbar sind, sollte seitens des pharmazeutischen Unternehmers in Betracht gezogen werden, für die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte ein Vorgehen unabhängig von den Visitezeitpunkten in der Routineversorgung zu wählen (beispielsweise

durch direkte Zustellung der Fragebögen an die Patientinnen und Patienten zu einheitlichen Zeitpunkten).

Bezüglich der Symptomatik wird diesbezüglich die patientenberichtete Erfassung chronischer und akuter Schmerzen als sachgerecht angesehen. Dies sollte mit einem Instrument erfolgen, welches für die patientenberichtete Erfassung von Schmerzen validiert ist. Auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität sollte mit einem validierten Instrument erfasst werden. Falls kein indikationsspezifisches Messinstrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. von Schmerzen identifiziert werden kann, können grundsätzlich auch generische Instrumente eingesetzt werden. Die Auswahl geeigneter Instrumente zur Erhebung patientenberichteter Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der anwendungsbegleitenden Datenerhebung zu Exagamglogen Autotemcel sollte im Zuge der Erstellung des Studienprotokolls (SP) und statistischen Analyseplans (SAP) dargelegt werden.

Aus Sicht des G-BA existiert derzeit keine standardisierte Sichtweise dazu, inwieweit die Erhebung patientenberichteter Endpunkte einen interventionellen Charakter einer Studie begründet. So bestehen bereits laufende anwendungsbegleitende Datenerhebungen, in denen die Erfassung patientenberichteter Endpunkte nicht zu einem interventionellen Charakter der Datenerhebung geführt hat. Unabhängig davon schließen die Vorgaben zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung gemäß § 35a Abs. 3b SGB V die Durchführung einer interventionellen Studie nicht grundsätzlich aus.

Es sollen die Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) abgebildet werden. SUE sollten dabei operationalisiert werden als UE, die zur Hospitalisierung führen oder eine bestehende Hospitalisierung verlängern oder die zum Tod führen. Darüber hinaus sollen definierte spezifische unerwünschte Ereignisse mit Angabe des jeweiligen Schweregrades erfasst werden. Gemäß dem Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers sind für Exagamglogen Autotemcel bisher keine spezifischen UEs definiert. Der pharmazeutische Unternehmer hat im Rahmen der Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans zu prüfen, welche konkreten spezifischen UE für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung sinnvoll sind. Die Auswahl der spezifischen UEs ist zu begründen. Darüber hinaus können auch spezifische Aspekte, die bei der Umsetzung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen, die aufgrund eines unterschiedlichen Nebenwirkungsprofils der Intervention und des Komparators möglicherweise zu berücksichtigen sind, vom pharmazeutischen Unternehmer bei der Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans adressiert werden.

Die spezifischen UEs sollten sowohl Exagamglogen Autotemcel als auch die Vergleichstherapie adressieren und idealerweise mit dem MedDRA-System kodiert werden. Bezogen auf den Vergleichsarm kann ein relevantes spezifisches UE im vorliegenden Anwendungsgebiet beispielsweise die Graft-Versus-Host-Erkrankung bei der allogenen Stammzelltransplantation einer HLA-kompatiblen, nicht-verwandten Stammzellspende sein.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist insbesondere die die Vermeidung / Freiheit von vasookklusiven Krisen (VOCs) von hoher Relevanz für die Patientinnen und Patienten. Die konkrete Operationalisierung des Endpunktes „VOC“ ist vom pharmazeutischen Unternehmer

im Studienprotokoll (SP) und im statistischen Analyseplan (SAP) zu definieren und hat so zu erfolgen, dass diese messsicher erfasst werden können. Hierfür kommt aus Sicht des G-BA beispielsweise eine Operationalisierung als kombinierter Endpunkt unter Einbezug der genannten Einzelkomponenten in Betracht.

Die Endpunkte Priapismus und Milzsequestration sollen unabhängig von einer Hospitalisierung/ Behandlung in der Notfallambulanz in den kombinierten Endpunkt eingehen.

Seitens des pharmazeutischen Unternehmers kann zu dem oben beschriebenen Endpunkt auch ein zusätzlicher Endpunkt geprüft werden, welcher anstelle einer vollständigen Vermeidung von VOCs eine Reduktion der Häufigkeit dieser Ereignisse valide erfasst. Für die Reduktion der Häufigkeit von VOCs kann auch eine mediane Beobachtungszeit von 3 Jahren gewählt werden, wobei die Beobachtung ab dem Zeitpunkt der Therapieentscheidung beginnen und mindestens 1 Jahr betragen sollte. Zudem muss bei der Beobachtungsdauer der erforderliche Zeitraum bis zur Verabreichung der Gentherapie und dem Einsetzen des Therapieeffektes berücksichtigt werden. Die Beobachtungsdauern sind zwischen den Studienarmen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung einheitlich zu definieren.

Die sprachliche Heterogenität des vorliegenden Patientenkollektivs steht aus Sicht des G-BA einer Erhebung von patientenberichteten Endpunkten nicht grundsätzlich entgegen, sollte bei der Auswahl eines geeigneten Messinstrumentes jedoch berücksichtigt werden.

Die Erhaltung der Fertilität wird grundsätzlich als patientenrelevant erachtet, jedoch ist aus Sicht des G-BA eine Erhebung dieses Endpunktes im Rahmen einer anwendungsbegleitenden Studie nicht umsetzbar. Busulfan oder Hydroxycarbamid können zwar zum Verlust der Fertilität führen, jedoch können fertilitätserhaltende Maßnahmen (Kryokonservierung von Eizellen oder Spermien) vor Beginn einer Therapie eingeleitet werden, um einen späteren Kinderwunsch zu erfüllen. Weiterhin könnte es zu Verzerrungen führen, wenn Betroffene keinen Kinderwunsch haben. Darüber hinaus wird davon ausgegangen, dass im Rahmen der Beobachtungsdauer von 3 Jahren keine validen Daten zum Endpunkt Fertilität erfasst werden können, sondern eine unverhältnismäßig lange Beobachtungszeit hierfür erforderlich wäre.

2.4.3 Einwände zur Art und Methodik der Datenerhebung

Vertex

„Der arzneimittelrechtliche Charakter (nicht-interventionelle Studie vs. klinische Prüfung) einer möglichen AbD muss im Fall einer Forderung der Erhebung von zusätzlichen Endpunkten zu festgelegten Erhebungszeitpunkten verbindlich geklärt werden. [...]

Bei der Erhebung von Endpunkten im Rahmen einer möglichen AbD bestehen Unsicherheiten bezüglich der Definition des Beobachtungsstarts in den beiden Studienarmen (z.B. Zeitpunkt der Therapieentscheidung oder Zeitpunkt der Infusion von Exa-cel). [...]

Die vom IQWiG aufgestellten Anforderungen [...] erfordern eine Beobachtung der teilnehmenden Patienten in einem Umfang, der über den Rahmen der Routineversorgung der Patienten hinausgeht, insbesondere durch die systematische Erhebung patientenberichteter Endpunkte und unerwünschter Ereignisse. Dies hat zur Folge, dass die geforderte Studie keine

nicht-interventionelle Studie darstellt, sondern den Rechtscharakter einer klinischen Prüfung [...] annimmt. [...] Im Widerspruch zur normalen klinischen Praxis steht insbesondere die Einführung einheitlicher Erhebungszeitpunkte. [...] Mit der Forderung nach Visiten in standardisierten Intervallen wird im Rahmen des vorgestellten Konzepts ein Eingriff in die klinische Praxis bereits vorausgesetzt. [...]

Die Beobachtungszeitpunkte in der Versorgung von Patienten mit SCD sind stark vom Verlauf der Erkrankung abhängig und richten sich daher nicht nach festen Intervallen. [...] Ebenso richtet sich die Beobachtung [...] nach ihrem Befund. Vor diesem Hintergrund ist zu erwarten, dass es in der klinischen Praxis zu Unterschieden zwischen der Beobachtung der Patienten, die mit Exa-cel behandelt werden, und den Patienten unter [...] Vergleichstherapie kommt. [...] Entsprechend ist die Berücksichtigung von einheitlichen und regelmäßigen Erhebungszeitpunkten für Endpunkte in [...] einer nicht-interventionellen, den deutschen Behandlungsalltag widerspiegelnden Studie kaum umsetzbar. [...]

Es wird ein zeitlicher Abstand von mehreren Monaten zwischen der Entscheidung für eine Behandlung mit Exa-cel und der tatsächlichen Infusion von Exa-cel bestehen [...]. Zudem werden Exa-cel-Patienten in dem Zeitraum zwischen der Therapieentscheidung und der Behandlung mit Exa-cel weiter mit [...] Therapien im Vergleichsarm [...] behandelt. Somit ergibt sich durch den im IQWiG-Konzept vorgeschlagenen Beobachtungsstart für Patienten im Exa-cel-Arm zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung [...] ein erhebliches Risiko von verzerrten und schwer interpretierbaren Ergebnissen. Bei der Wahl der Therapieentscheidung als Indexdatum setzt die tatsächliche Therapie mit Exa-cel deutlich später ein als im Vergleichsarm; ferner werden für einen Anfangszeitraum nahezu alle Patienten im Exa-cel-Arm ebenso mit der Vergleichstherapie behandelt. [...]

Einschätzung RADeep-Register

Hinsichtlich Vollständigkeit und Qualität der Daten ist mit einer großen Variabilität zu rechnen, zumal einige Länder lediglich aggregierte Daten aus bestehenden Registern zur Verfügung stellen während andere Länder Daten direkt in RADeep eintragen. Es ist daher unklar, inwiefern die Daten aus unterschiedlichen Ländern überhaupt vergleichbar wären und für eine gemeinsame Auswertung herangezogen werden könnten.

[...] Bei der Datenerhebung in Registern ist generell mit einer Verzögerung beim Dateninput zu rechnen [...]. [...] Vertex würde eine Konkretisierung dahingehend begrüßen, welcher Spielraum den Zentren bezüglich der Datenerhebung im Rahmen einer AbD-Studie eingeräumt werden kann, sodass die Ressourcen in den Zentren effektiv eingesetzt werden können.“

GPOH

„In einer Anwendungsbeobachtung [...] werden die Charakteristika der Patienten, die eine kurative Therapie anstreben, sich von denen der Patienten, die eine Vergleichstherapie wählen, unterscheiden. [...] Daher erfordert der Nachweis der Wirksamkeit durch eine Anwendungsbeobachtung die Berücksichtigung möglicher verzerrender Faktoren. Diese müssen Patientencharakteristika berücksichtigen, aber auch den Einfluss des behandelnden Zentrums und die Vollständigkeit der Dokumentation. Eine Anwendungsbeobachtung, die

nicht als klinische Prüfung konzipiert ist, darf gemäß der gültigen EU-Verordnung 536/2014 u.a. keine diagnostischen oder Überwachungsverfahren vorsehen, die über die normale klinische Praxis hinausgehen. Damit können im Rahmen einer Anwendungsbeobachtung keine Visitenzeitpunkte vorgeschrieben werden, es können keine vom Patienten berichteten Parameter, die beispielsweise das Ausfüllen eines Fragebogens verlangen, erhoben werden, und es können nicht spezifische Nebenwirkungen [...] durch gesonderte Untersuchungen erfasst werden.

[...] Da im Rahmen des GPOH-Sichelzellregisters keine Einwilligung zur Weitergabe individueller Patientendaten vorgesehen ist, werden die Daten [...] nicht pseudonymisiert, sondern als aggregierte Auswertung an RADeep weitergegeben. Ein Teil der im Konzept genannten, in RADeep gesammelten Patientendaten stammt also aus dem GPOH-Register Sichelzellkrankheit, ist aber für RADeep nicht auf Ebene des Einzelpatienten und daher nicht im Sinne der AbD auswertbar.

[...] Wir sehen [...] die im GPOH-Sichelzellregister gesammelten Daten, insbesondere zur Häufigkeit von vasookklusiven Krisen, von Erythrozytentransfusionen und zu Hämolyseparametern, sehr wohl als geeignet an, mit den entsprechenden Daten nach Therapie mit Exagamglogen Autotemcel verglichen zu werden. Insbesondere die Robustheit der Operationalisierung der vasookklusiven Krisen würde es auch gestatten, durch Quelldatenabgleich die „historischen“ im gleichen Umfang wie die prospektiv erhobenen Daten zu verifizieren. Dies trifft nicht für patientenberichtete Endpunkte zu [...].

[...] Die Zusammenführung der Ergebnisse verschiedener Register setzt voraus, dass die relevanten Endpunkte, insbesondere vasookklusive Krisen, den gleichen Definitionen folgen. Das ist nicht sicher gegeben.

- Wir empfehlen für die AbD einen nicht randomisierten Vergleich [...] als vergleichende Registerstudie. Dabei soll primär die Frequenz vasookklusiver Krisen nach Therapie mit Exagamglogen Autotemcel mit der Frequenz vasookklusiver Krisen vor der Genterapie beim selben Patienten und mit der Frequenz vasookklusiver Krisen bei anderen Patienten unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen werden. Sekundäre Endpunkte sollen die Frequenz von Erythrozytentransfusionen, Hämolyseparameter, chronische Organschäden, Mortalität und Fertilität umfassen.
- Das GPOH-Register Sichelzellkrankheit kann aus unserer Sicht als primäre Datenquelle für die AbD dienen. [...] Stichprobenhafter Quelldatenabgleich und Unterstützung der dokumentierenden Zentren durch einen „clinical research associate“ könnten Vollständigkeit und Richtigkeit der Daten sicherstellen.
- Die AbD [...] sollte primär mittels prospektiver Datenerhebung durchgeführt werden, kann für den Comparator jedoch auch auf schon erfasste Daten aus demselben Register zurückgreifen. Diese müssten ebenfalls durch Quelldatenabgleich überprüft werden.“

DGKJ

„[D]as GPOH-Register Sichelzellerkrankung [ist] im Sinne der EU Regulation No 536/2014 [...] als nicht-interventionelles Register konzipiert [...], sodass die Daten dieses Registers nach der

Auffassung dieses Gutachters für eine interventionelle Studie bzw. eine klinische Prüfung nicht verwendet werden können. Allerdings sind die [...] erfassten Daten bei geeigneter Paarung vergleichbarer Patienten, die entweder eine Standard-Supportivtherapie oder eine Behandlung mit Exagamglogen Autotemcel erhalten haben durchaus aussagekräftig für eine AbD verwendbar. [...] Allerdings ist zu berücksichtigen, dass dieses Register lediglich Daten enthält, die im Rahmen der Standardbehandlung [...] erhoben werden und dass dieses Register keine diagnostischen oder therapeutischen Maßnahmen erfasst, die über die Standardtherapie hinausgehen. Im Sinne der REGULATION (EU) No 536/2014 (6) handelt es sich hier also um eine Non-interventional study [...]. Das GPOH-Register Sichelzellerkrankheit kann [...] für eine vergleichende AbD eingesetzt werden, wie die dort erfassten Daten der Routinebetreuung von Patienten Verwendung finden [...]. Die vom IQWiG geforderte „Erweiterung des Datensatzes [...]“ wäre mit der oben genannten EU Regulation und der Konzeption des GPOH-Register Sichelzellerkrankheit als nicht-interventionelle Studie nicht vereinbar.

[...] Angesichts der Beteiligung am GPOH-Register Sichelzellerkrankheit von 39 Zentren in Deutschland mit mehr als 1000 Patienten wäre diese Umkonzeptionierung mit einem so erheblichen Aufwand verbunden, um die geforderte Ausweitung des Datensatzes für eine AbD [...] mit einem hohen Dokumentationsaufwand verbunden.

[...] Mit diesem umfangreichen Datensatz ist auch ohne die vom IQWiG geforderte Erweiterung des Datensatzes und ohne eine Umkonzeptionierung des Registers zu einer klinischen Studie oder einer klinischen Prüfung ein Vergleich von Patienten möglich, die entweder eine Standard-Supportivtherapie, eine allogene Stammzelltransplantation oder eine Therapie mit Exagamglogen Autotemcel erhalten haben. Zu diesem Zweck könnten auch mit den Limitationen des Datensatzes [...] im Sinne eines Fall-Kontrolldesigns mit den unterschiedlichen Therapien [...] aussagekräftig verglichen werden.

[...] Insofern ist die vom IQWiG vorgeschlagene Operationalisierung der Daten und insbesondere auch die Kontrolle von Confoundern nicht realistisch. Insbesondere ist die Durchführung einer randomisierten Registerstudie mit dem GPOH-Register Sichelzellerkrankheit in seiner aktuellen Konzeption als nicht-interventionelle Studie mit der oben genannten EU-Regulation nicht vereinbar. [...] Die Anzahl der im GPOH-Register Sichelzellerkrankheit erfassten Patienten lässt erwarten, dass in einem Fall-Kontrolldesign Daten einer ausreichenden Zahl von Patienten mit einer Standard-Supportivtherapie in einem Verhältnis von 2:1 mit Daten von Patienten nach Exagamglogen Autotemcel Behandlung zur Verfügung stehen und vereinbar mit der EU-Regulation 536/2014 ausgewertet werden können.

[...] Allerdings ist [...] mit den Limitationen des GPOH-Register Sichelzellerkrankheit als nicht-interventionelle Studie durchaus ein Vergleich von Patienten [...] unter Berücksichtigung der vor der Therapie bestehenden Art und Schwere der Symptome, des Alters, der Verfügbarkeit eines HLA-kompatiblen Spenders für eine allogene Stammzelltransplantation und des Risikos für zerebrovaskuläre Ereignisse möglich.“

Alexion

„[...] Die dazugehörigen methodischen Vorgaben des IQWiG [...] sind zum Teil unpraktikabel und stellen eine hohe Hürde dar. [...] Im konkreten Fall erscheinen die Ergänzungsanforderungen an das identifizierte Register aus Sicht von Alexion als hoch. Es bleibt auch unklar, ob die geforderten Daten schlussendlich tatsächlich für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Aus Sicht von Alexion ist es wichtig, bei der Auswahl der geeigneten Evidenzform für die AbD auch absehbare Auflagen der EMA zu berücksichtigen.

Alexion weist darauf hin, dass es sich im identifizierten Register bislang um eine nichtinterventionelle Sammlung von Daten aus der klinischen Praxis handelt [...]. Nach § 4 Abs. 23 Satz 3 AMG erfolgt die Datenerhebung einer nichtinterventionellen Studie nicht anhand eines vorab festgelegten Prüfplanes, sondern unterliegt ausschließlich der ärztlichen Praxis. Die geforderte Einführung zusätzlicher Variablen und Instrumente, die in der ärztlichen Routinetherapie womöglich keine Anwendung haben, stellt hingegen eine Intervention dar, die den Rechtscharakter der geplanten Datenerhebung in eine klinische Prüfung im Sinne des § 4 Abs. 23 Satz 1 AMG ändern kann. [...]"

Pfizer

„Es sollte sichergestellt werden, dass eine [...] Veränderung der Erhebungsstruktur nicht dazu führt, dass die Studie als interventionell verstanden wird. [...]"

Zusätzliche Erhebungsinstrumente und – zeitpunkte können zu Überlastung führen unter denen die Qualität der Daten leiden könnte. [...]"

Novo Nordisk

Im GPOH-Register Sichelzellerkrankheit „[...] sind gegenwärtig 18 von 35 [der vom IQWiG spezifizierten] Qualitätskriterien (51,7%) nicht oder nur teilweise erfüllt. [...] Das GPOH-Register Sichelzellerkrankheit wird [...] wahrscheinlich nicht geeignet sein, da die vom IQWiG identifizierten Limitationen Anpassungen erheblichen Ausmaßes notwendig machen würden, weshalb [...] diese Limitationen aus strukturellen und zeitlichen Gründen nicht behoben werden können. [...]"

Der skizzierte Lösungsansatz zur Erhöhung der Patientenzahl im GPOH-Register durch die Einbindung internationaler Register erscheint fraglich [...]"

- Es sollte weiterhin versucht werden zu prüfen, ob die Einbindung des RADeep möglich ist, und ob daraus für die Nutzenbewertung zu Exagamglogen Autotemcel geeignete Daten generiert werden könnten.“

Bewertung des G-BA

Aus Sicht des G-BA existiert derzeit keine standardisierte Sichtweise dazu, inwieweit die Erhebung patientenberichteter Endpunkte einen interventionellen Charakter einer Studie begründet. So bestehen bereits laufende anwendungsbegleitende Datenerhebungen, in denen die Erfassung patientenberichteter Endpunkte nicht zu einem interventionellen Charakter der

Datenerhebung geführt hat. Unabhängig davon schließen die Vorgaben zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung gemäß § 35a Abs. 3b SGB V die Durchführung einer interventionellen Studie nicht grundsätzlich aus.

Bezüglich des Rechtscharakters und dem vorgeschlagenen Endpunkt „Reduktion der Häufigkeit von vasookklusiven Krisen“ wird auf die Ausführungen in Abschnitt 2.4.2 – Einwände zur Fragestellung (PICO-Schema) – Outcome verwiesen. Zudem wird bezüglich der Ausführungen zur Erhebung patientenberichteter Endpunkte auf den genannten Abschnitt verwiesen.

Bei intraindividuellen Vergleichen bestehen u. a. aufgrund methodischer Limitationen Zweifel, ob sich Aussagen gegenüber der Vergleichstherapie ableiten lassen. Es bestehen Unsicherheiten, ob die beobachteten Effekte nach Wechsel der Therapie tatsächlich auf die Intervention oder auf andere patientenindividuelle Faktoren zurückzuführen sind. Verschiedene Aspekte können bei einem Vorher-Nachher-Vergleich zu Verzerrungen führen, für die in der Auswertung nicht kontrolliert werden kann (z.B. durch Änderung der Lebensumstände). Darüber hinaus ist zu beachten, dass progrediente Endpunkte im Rahmen eines Vorher-Nachher-Vergleiches nicht valide interpretiert werden können.

Für den Endpunkt Vermeidung von VOCs ist eine Beobachtungszeit von mindestens 3 Jahren pro Patientin bzw. Patient erforderlich. Hinsichtlich des in der Auswertung zu berücksichtigenden Beobachtungszeitraums für den Endpunkt Vermeidung von VOCs hat der pharmazeutische Unternehmer in den Studienunterlagen zu begründen, ab welchem Zeitpunkt nach der Infusion mit Exagamglogen Autotemcel von einer Vermeidung von VOCs ausgegangen werden kann.

Für eine Behandlung mit Exagamglogen Autotemcel werden den Patientinnen und Patienten mittels Apherese Stammzellen entnommen und patientenindividuell aufbereitet. Die Herstellung des Arzneimittels kann daher mehrere Wochen in Anspruch nehmen und die Behandlung steht den Patientinnen und Patienten nicht unmittelbar nach der Indikationsstellung zur Verfügung. Diese zeitliche Verzögerung des Therapiebeginns besteht für die Behandlungsoptionen des bestimmten Komparators nur in Einzelfällen. Daher ist als Zeitpunkt des Studieneinschlusses der Zeitpunkt der Therapieentscheidung im Sinne eines Intention-to-treat-Prinzips zu wählen. Diesbezüglich wird auf die Ausführungen zu den Endpunkten in Abschnitt 2.1.1. der Tragenden Gründe verwiesen. In der Literatur sind Verfahren wie das Prevalent New User Design beschrieben, die in der Fallkonstellation angewendet werden können, wenn nicht in beiden Behandlungsgruppen zum Beobachtungsstart mit einer neuen Therapie begonnen wird. Ziel dieser Verfahren ist es, mögliche Verzerrungen durch eine falsche Wahl des Beobachtungsstarts zu reduzieren. Statistische Methoden zur Auswertung von Daten aus diesem Studiendesign berücksichtigen Daten, die vor dem Index-Datum liegen. Methoden für die statistische Auswertung sind in der Literatur beschrieben und sollten vom pharmazeutischen Unternehmer bei der Erstellung der Studienunterlagen in Betracht gezogen werden.

Sofern zeitlich nicht parallel erhobene Daten innerhalb einer Datenquelle genutzt werden, sind hierfür die im Beschluss dargelegten Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen einzuhalten.

Als Datenquelle sollen für die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung Indikationsregister genutzt werden, die den Anforderungen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung entsprechen und mindestens die im Beschluss genannten Qualitätskriterien erfüllen. Die genannten Mindestanforderungen an die Datenqualität basieren auf den im IQWiG Konzept genannten nationalen und internationalen Qualitätskriterien für Register, wobei der Fokus auf die für die vorliegende Forderung als insbesondere relevant erachteten Qualitätskriterien zur Standardisierung und Validität der Datenerhebung, sowie zur Stichprobengewinnung gelegt wurde.

Um die Eignung der erhobenen Daten zu gewährleisten, wird darüber hinaus die Nutzung eines Indikationsregisters gefordert, in der eine Behandlung der schweren Sichelzellkrankheit gemäß deutschem Versorgungsalltag erfolgt bzw. der Versorgung in Deutschland hinreichend ähnlich ist. Die bei der Nutzung von (Indikations-)Registern geforderte Gewährleistung einer in Deutschland hinreichend ähnlichen Versorgung soll die Einbindung von Daten aus weiteren europäischen Ländern ermöglichen, ohne die Datenqualität zu beeinträchtigen. Sofern relevante Unterschiede im Versorgungsstandard in einem anderen Land bestehen, sollten Registerdaten dieses Landes nicht für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen herangezogen werden.

Auf Basis der vorliegenden Informationen eignet sich das Register Sichelzellkrankheit der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) ggf. als primäre Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung, sofern die noch bestehenden Limitationen behoben werden (siehe Tragende Gründe, Abschnitt 2.1.2).

Für die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung sollte geprüft werden, inwieweit die Daten aus anderen Registern zu Exagamglogen Autotemcel geeignet sind und als Ergänzung zum GPOH-Register Sichelzellkrankheit dienen können (z.B. RAdDeep).

Unter Berücksichtigung des bisherigen Aufbaus des GPOH-Registers Sichelzellkrankheit ist davon auszugehen, dass die retrospektiven Daten Mängel unter anderem hinsichtlich der Erfassung von Endpunkten zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen, der Erfassung klinisch relevanter Confounder und der Möglichkeit der Umsetzung des Intention-to-treat-(ITT)-Prinzips aufweisen. Weiterhin sind bislang wenig Erwachsene im Register erfasst, welche aber einen relevanten Bestandteil des zugelassenen Anwendungsgebietes von Exagamglogen Autotemcel darstellen und für die anwendungsbegleitende Datenerhebung in einer repräsentativen Anzahl rekrutiert werden sollten. Aus Sicht des G-BA kann jedoch eine endpunktspezifische Einbindung retrospektiver Daten gegebenenfalls möglich sein. Hierfür hat der pharmazeutische Unternehmer vorab zu prüfen, ob die endpunktspezifischen, retrospektiven Daten den genannten Anforderungen an die Datenqualität entsprechen. Entsprechend kommt für Exagamglogen Autotemcel primär eine prospektive vergleichende Datenerhebung, ggf. mit einer endpunktspezifischen Ergänzung durch retrospektive Daten, infrage.

Zusammenfassend wird für Exagamglogen Autotemcel als Studiendesign ein nicht randomisierter, prospektiver Vergleich gegenüber dem als geeignet bestimmten Komparator gefordert, der ggf. endpunktspezifisch durch retrospektive Daten ergänzt werden kann, sofern diese den Anforderungen entsprechen. Die anwendungsbegleitende Datenerhebung sollte

vorzugsweise als vergleichende Registerstudie im GPOH-Register Sichelzellkrankheit durchgeführt werden.

Sofern aufgrund der umfänglichen erforderlichen Anpassungen des GPOH-Registers Sichelzellkrankheit eine vergleichende Registerstudie für die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nicht umsetzbar ist, wird alternativ eine vergleichende Studie unter Nutzung einer spezifisch für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung aufzusetzende Datenplattform (studienindividuelle Datenerhebung) gefordert. Alle im Beschluss beschriebenen Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen sind bei Nutzung einer spezifisch für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung aufzusetzende Datenplattform (studienindividuelle Datenerhebung) gleichermaßen zu berücksichtigen, sofern nicht anders spezifiziert.

Gemäß § 35a SGB V Abs. 3b kann der Gemeinsame Bundesausschuss für die anwendungsbegleitende Datenerhebung indikationsbezogene Datenerhebungen ohne Randomisierung fordern. Es wird daher keine randomisierte Registerstudie gefordert.

Hinsichtlich der Auflagen der EMA bzw. bezüglich der PASS wird auf den Abschnitt 2.4.1 verwiesen.

2.4.4 Einwände zu Dauer und dem Umfang der Datenerhebung

Vertex

„Die Anzahl an Patienten [...] in Deutschland, die [...] rekrutiert werden könnten, wird von Vertex auf 251 bis 587 Patienten eingeschätzt. Diese Zahl berücksichtigt dabei noch nicht die Eignung der Patienten für eine Transplantation. Die Fallzahlschätzung beruht zudem auf unsicheren Annahmen zur Responserate unter der Vergleichstherapie und zum Rekrutierungsverhältnis. Eine erfolgreiche Rekrutierung der Studienteilnehmer in einem angemessenen Zeitraum ist nicht zu erwarten und stellt damit die Realisierbarkeit der AbD in Frage. [...] Aus Sicht von Vertex stellt die vom IQWiG genannte Anzahl an Patienten im Anwendungsgebiet mit ca. 1.000 Patienten jedoch eine deutliche Überschätzung dar.

[...] Aufgrund des komplexen Herstellungsprozesses und des großen administrativen und organisatorischen Aufwands für die behandelnden Zentren ist zu erwarten, dass in den ersten Jahren in Deutschland eine begrenzte Anzahl an Patienten mit Exa-cel behandelt werden kann. [...] Es ist zu erwarten, dass im Verlauf der Datenerhebung ein Teil der Patienten im Vergleichsarm ebenfalls eine Therapie mit Exa-cel erhalten wird [...]. Diese Patienten kommen für die Auswertung des Vergleichsarms nicht in Betracht. [...] Entsprechend muss für die AbD von einer unverhältnismäßig langen Rekrutierungszeit ausgegangen werden, deren Dauer derzeit nicht abschätzbar ist.

[...] Vertex teilt die Einschätzung, dass die Responder-Annahmen für die Fallzahlplanung mit großen Unsicherheiten behaftet sind. Insbesondere die Höhe des Anteils der Patienten im Vergleichsarm, für die im Rahmen einer AbD noch eine Response unter der Vergleichstherapie erwartet werden kann, ist auf Basis der vorhandenen Daten aus der Literatur nicht seriös

abschätzbar. [Es] [...] kann davon ausgegangen werden, dass alle Patienten, die potenziell mit Exa-cel behandelt werden können, bereits mit Hydroxycarbamid vorbehandelt sind. [...] Da zudem die geforderte Beobachtungszeit von drei Jahren in der AbD deutlich länger wäre als in den herangezogenen Studien, erscheint die angenommene Rate von mindestens 25% der Patienten ohne schwere vasookklusive Krise als sehr fragwürdig. Des Weiteren kann davon ausgegangen werden, dass in den ersten Jahren eher schwerer erkrankte Patienten eine Exa-cel-Therapie erhalten werden. Um die Vergleichbarkeit der beiden Studienarme zu gewährleisten, müssten auch für den Vergleichsarm eher schwerer erkrankte Patienten ausgewählt werden, was die Fragwürdigkeit der Rate von mindestens 25% der Patienten ohne schwere vasookklusive Krise nochmals erhöht.“

GPOH

„[Wir wollen] vorschlagen, die Fallzahlschätzung nicht auf der erwarteten Anzahl der „Responder“, die über drei Jahre keine vasookklusive Krisen erfahren, zu gründen, sondern auf der erwarteten Reduktion der Häufigkeit vasookklusiver Krisen. Bei der bisherigen Standardtherapie der Sichelzellerkrankung, der medikamentösen Gabe von Hydroxycarbamid, kann durchschnittlich eine Reduktion der Häufigkeit von vasookklusiven Krisen um die Hälfte erreicht werden. [...] Mutmaßlich ist durch die Verwendung kontinuierlicher Parameter wie „Häufigkeit vasookklusiver Krisen“ schon bei einer geringeren Fallzahl ein Effekt nachweisbar als bei der alleinigen Einteilung der Patienten in Responder und Nonresponder.

[...] Aufgrund des aufwändigen Herstellungsprozesses ist davon auszugehen, dass der pharmazeutische Unternehmer nur eine begrenzte Anzahl von Zellprodukten herstellen kann und damit die Anzahl der behandelbaren Patienten limitiert ist. [...]

- Beobachtungszeit mindestens 3 Jahre, eine zeitlich unbefristete Beobachtung ist anzustreben
- Die Schätzungen zur benötigten Stichprobengröße sollten sich an der zu erwartenden Reduktion der Häufigkeit von vasookklusiven Krisen mit stationärer Behandlung orientieren. [...]
- Eine Erweiterung des GPOH-Registers Sichelzellerkrankung um Daten weiterer Patientinnen und Patienten (insbesondere [...] erwachsener [...]) aus Deutschland oder ggf. anderer europäischer Register sollte angestrebt werden. Letzteres setzt jedoch eine gleichartige Operationalisierung des primären Endpunkts „vasookklusive Krisen“ voraus.“

AkdÄ

„Der Beobachtungszeitraum sollte zumindest 5 Jahre betragen, auch um [...] etwaige Neoplasien [...] zu erfassen.“

DGHO GPOH

„Darüber hinaus scheint die Anzahl der für eine prospektive Anwendungsbeobachtung nach dem IQWiG-Konzept zur Verfügung stehenden Pat. deutlich überschätzt.“

Alexion

„[...] eine ohne Begründung geforderte Studienlaufzeit von mindestens 3 Jahren [erscheint] unter Einschluss einer für eine seltene Erkrankung relativ hohen Anzahl an Patientinnen und Patienten als schwierig umsetzbar.“

Bewertung des G-BA

Die Dauer und der Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung ergeben sich aus der geschätzten geeigneten patientenbezogenen Beobachtungsdauer und der geschätzten benötigten Patientenzahl (Fallzahl).

Die finale Fallzahlplanung ist Bestandteil der Erstellung des statistischen Analyseplans und des Studienprotokolls durch den pharmazeutischen Unternehmer und kann ggf. auch auf Basis anderer als der im vorliegenden Beschluss aufgeführten Endpunkte (z.B. Reduktion von VOCs) und unter Berücksichtigung einer verschobenen Hypothesengrenze in Anlehnung an das Vorgehen im Konzept des IQWiG durchgeführt werden.

Die orientierende Fallzahlschätzung ist aufgrund der geringen zur Verfügung stehenden Informationsbasis mit Unsicherheiten behaftet und stellt daher einen ersten Anhaltspunkt bezüglich der benötigten Größenordnung der Studienpopulation dar. Vor diesem Hintergrund erachtet der G-BA es als zielführend, dass vom pharmazeutischen Unternehmer eine Überprüfung im Studienverlauf vorgenommen wird, die ggf. zu einer Anpassung der Fallzahl führen kann. Diese kann zu diesem Zeitpunkt ggf. auch auf Basis anderer als der im vorliegenden Beschluss aufgeführten Endpunkte (z.B. Reduktion von VOCs) und unter Berücksichtigung einer verschobenen Hypothesengrenze in Anlehnung an das Vorgehen im Konzept des IQWiG² durchgeführt werden.

Im Beteiligungsverfahren wurde hervorgebracht, dass die Bereitschaft der Patientinnen und Patienten für eine Therapie mit Exagamglogen Autotemcel, aufgrund des kurativen Ansatzes sowie der eingeschränkten Therapiemöglichkeiten im Vergleichsarm als auch dem ggf. unzureichenden Therapieerfolg unter der Vergleichstherapie, als hoch eingeschätzt wird. Gleichzeitig kann gemäß den Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers nicht ausgeschlossen werden, dass aufgrund des administrativen Aufwandes für die Bereitstellung von Exagamglogen Autotemcel gerade in der Anfangszeit nach Inverkehrbringen des Arzneimittels die Zahl der behandelten Patientinnen und Patienten limitiert sein wird. Insofern wurde bei der orientierenden Fallzahlschätzung eine 1:1 und 1:2 Verteilung zwischen Interventions- und Vergleichsgruppe angenommen.

Unter Berücksichtigung der limitierten Datenlage zur Anzahl der Responder unter Exagamglogen Autotemcel und der Vergleichstherapie wurde für Exagamglogen Autotemcel von einer Responderate von 93 % und für den Vergleichsarm von einer Responderate von 25 % ausgegangen.

Hierbei ergibt sich bei der Annahme einer Responderate von 93 % unter der Intervention und 25 % unter der Vergleichstherapie eine Fallzahl von 75 Patientinnen und Patienten bei einer 1:2 Verteilung, bzw. von 86 Patientinnen und Patienten bei einer 1:1 Verteilung. Es ist jedoch zu beachten, dass eine adäquate Confounder-Kontrolle für Fallzahlen < 100 Personen nicht möglich ist, sodass für die anwendungsbegleitende Datenerhebung mindestens 100

Patientinnen und Patienten rekrutiert werden müssen. Die Berechnung der Szenarien erfolgte unter der Annahme eines Signifikanzniveaus $\alpha = 5\%$, 2-seitigem Test, Power mindestens 80 % und verschobene Nullhypothese $RR = 2,0$.

Für die Durchführung einer erneuten Nutzenbewertung sind die Auswertungen spätestens 6 Jahre nach Inkrafttreten des vorliegenden Beschlusses vorzulegen.

Zum Umgang mit einem Therapiewechsel sollte eine Strategie im Sinne einer ITT-Auswertung gewählt werden. Dabei könnten beispielsweise in Abhängigkeit der konkret gewählten Endpunkte Patientinnen und Patienten, die im Verlauf der Beobachtung von der Vergleichstherapie auf Exagamglogen Autotemcel wechseln, unterschiedlich berücksichtigt werden, abhängig davon, wie lange sie bereits unter der Vergleichstherapie beobachtet wurden. Sofern ein derartiges Vorgehen gewählt wird, sollten diejenigen Patientinnen und Patienten, die bereits eine angemessen lange Zeit unter der Behandlung mit der Vergleichstherapie beobachtet wurden, sodass bereits aussagekräftige Daten für die Vergleichsgruppe vorliegen und dann erst auf Exagamglogen Autotemcel wechseln, dem Vergleichsarm zugeordnet werden und bis zum Studienende weiter beobachtet werden. Mögliche Verzerrungen aufgrund eines späten Wechsels auf Exagamglogen Autotemcel könnten über Sensitivitätsanalysen mit Zensierung bei Therapiewechsel adressiert werden. Patientinnen und Patienten, die nach einer kürzeren Zeit auf eine Behandlung mit Exagamglogen Autotemcel wechseln und für die noch eine angemessene Beobachtungszeit unter der Genterapie zu erwarten ist, sollten hingegen dem Interventionsarm zugeordnet werden. Für diese Patientinnen und Patienten würde der Zeitpunkt des Wechsels den Beobachtungsstart für die anwendungsbegleitende Studie darstellen, wobei eine neue Erhebung der Baseline-daten erforderlich wäre. Die Beobachtungszeit unter Vergleichstherapie dieser Patientinnen und Patienten würde für die anwendungsbegleitende Datenerhebung nicht berücksichtigt. Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers im Rahmen der Erstellung des statistischen Analyseplans und des Studienprotokolls ein methodisch sachgerechtes Vorgehen zum Umgang mit Therapiewechseln festzulegen.

Für den Endpunkt Vermeidung von VOCs ist eine Beobachtungszeit von mindestens 3 Jahren pro Patientin bzw. Patient erforderlich. Für die Reduktion der Häufigkeit von VOCs kann auch eine mediane Beobachtungszeit von 3 Jahren gewählt werden, wobei die Beobachtung ab dem Zeitpunkt der Therapieentscheidung beginnen und mindestens 1 Jahr betragen sollte. Zudem muss bei der Beobachtungsdauer der erforderliche Zeitraum bis zur Verabreichung der Genterapie und dem Einsetzen des Therapieeffektes berücksichtigt werden.

Die Beobachtungsdauern sind zwischen den Studienarmen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung einheitlich zu definieren.

2.4.5 Einwände zur Auswertung der Datenerhebung

Novo Nordisk

„Für den Fall, dass kein Propensity-Score-Verfahren gefunden werden kann, wäre die [Teil-] Fragestellung der AbD laut IQWiG nicht geeignet. Dies würde bedeuten, dass in diesem Fall eine Nutzenbewertung auf Basis der AbD zu Exagamglogen Autotemcel nicht möglich wäre [...].“

- Für den pU ist es wichtig frühzeitig vor Beendigung der AbD sicher einschätzen zu können, ob eine Propensity-Score-Methode und wenn ja welche [...] als adäquate Methode zur Adjustierung von relevanten Confoundern durch den G-BA anerkannt wird.
- Im SAP sollten verbindliche Zwischenauswertungen mit der Möglichkeit von Anpassungen der Datenauswertung im Sinne einer adaptiven Studienplanung festgelegt werden, bei denen der G-BA jeweils verbindliche Urteile zur Anwendbarkeit der Adjustierungsmethoden abgibt.“

Pfizer

„Wir teilen die Erfahrung, dass es nicht immer leicht ist Patient:innen mit Sichelzellerkrankung zu erreichen. Das [...] ist [...] insbesondere für die Rekrutierungszeit zu berücksichtigen. [...]

Da bereits vielfältige Maßnahmen zur Confounder-Kontrolle [...] angedacht sind und umfangreiche Qualitätsanforderungen für das Register Voraussetzungen sind, sollte auf den geforderten Schwellenwert für den beobachtenden Effekt (Konfidenzintervall) verzichtet werden. Eine [...] Hürde durch einen weiterhin so hohen Schwellenwert, gerade bei seltenen Erkrankungen, ist nicht berechtigt. [...]. Es ist daher nicht davon auszugehen, dass der Einfluss möglicher weiterer unbekannter Confounder so groß ist, dass die Effektschätzung maßgeblich verzerrt ist, sodass die verbliebene Rest-Unsicherheit nicht in so einem großen Ausmaß bestraft werden sollte. Dieser Unsicherheit wird bereits dadurch Rechnung getragen, dass die Aussagesicherheit per se herabgestuft wird. [Es ist] [...] anzumerken, dass es letztendlich eine Balance geben sollte zwischen realistisch zu rekrutierender Studiengröße und Anzahl der Confounder.“

Bewertung des G-BA

Der pharmazeutische Unternehmer hat die im Beschluss genannten Auswertungen (Zwischenanalysen und finale Auswertung) entsprechend der Vorgaben im Studienprotokoll und statistischen Analyseplan durchzuführen. Der G-BA nimmt unter Einbindung des IQWiG eine Prüfung der Zwischenanalysen vor.

Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers, vorab der Durchführung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen ein Studienprotokoll sowie einen statistischen Analyseplan zu erstellen. Um Rückfragen bei der Erstellung der finalen Entwürfe für ein Studienprotokoll sowie für einen statistischen Analyseplan klären zu können, hat der pharmazeutische Unternehmer vor Übermittlung der vorzulegenden Unterlagen an den G-BA die Möglichkeit, gemäß § 35a Abs. 7 SGB V i.V.m. § 8 der AM-NutzenV eine Beratung beim G-BA zu beantragen.

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 anwendungsbegleitende Datenerhebung 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) liegen, z. B. in einem Bereich von 2 bis 5 für das relative Risiko. 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. Einen zentralen Aspekt bei vergleichenden Studien ohne Randomisierung stellt die adäquate Adjustierung für Confounder dar, um interpretierbare Schätzungen des interessierenden Effekts zu erhalten.

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. 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.

D. Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen

1. Rechtsgrundlage

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Das zentrale Zulassungsverfahren der EMA für den Wirkstoff Exagamglogen Autotemcel ist im Januar 2023 gestartet. Für den Wirkstoff Exagamglogen Autotemcel liegt eine Orphan Designation der EMA vom 9. Januar 2020 (EU/3/19/2242) vor.

Die Zulassung sowie die erstmalige Listung in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V stand zum Zeitpunkt der Beschlussfassung noch aus.

Auf Basis der dem Zulassungsantrag zugrundeliegenden sowie weiteren laufenden oder abgeschlossenen Studien zu Exagamglogen Autotemcel hat der G-BA insbesondere für die nachfolgend genannten und für die frühe Nutzenbewertung relevanten Gesichtspunkte Evidenzlücken identifiziert, die die Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGBV für den Wirkstoff Exagamglogen Autotemcel begründen:

- Daten zur Beurteilung des langfristigen (Zusatz-)Nutzens und Schadens einer Behandlung mit Exagamglogen Autotemcel für die vom Zulassungsantrag umfasste Patientenpopulation;
- Vergleichende Daten einer Behandlung mit Exagamglogen Autotemcel gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die vom Zulassungsantrag umfasste Patientenpopulation

Im Rahmen der Studienrecherche wurden ausschließlich einarmige Studien identifiziert. Auf Basis dieser Datenlage ist davon auszugehen, dass zum jetzigen Zeitpunkt keine vergleichenden Daten für eine Behandlung mit Exagamglogen Autotemcel gegenüber

bestehenden Therapiealternativen für die zur Zulassung beantragte Patientenpopulation vorliegen und dass unter Berücksichtigung der derzeitigen Studienplanungen keine Verbesserung der Evidenzlage erwartet werden kann.

Unter Berücksichtigung der genannten Evidenzlücken umfasst die Fragestellung der vorliegenden anwendungsbegleitenden Datenerhebung die Beurteilung des Nutzens- und Schadensprofils von Exagamglogen Autotemcel im Vergleich zu bestehenden Therapiealternativen sowie die Bewertung der Nachhaltigkeit des Therapieerfolges für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit schwerer Sichelzellerkrankung mit rezidivierenden vasookklusiven Krisen, die den Genotyp $\beta\text{S}/\beta\text{S}$, $\beta\text{S}/\beta\text{0}$ oder $\beta\text{S}/\beta+$ aufweisen, für die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommt und kein Humanes Leukozytenantigen-(HLA)kompatibler, verwandter hämatopoetischer Stammzellspender verfügbar ist.

Mit Beschluss vom 1. Juni 2023 hat der G-BA ein Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Abs. 3b Satz 1 SGB V zu dem Wirkstoff Exagamglogen Autotemcel eingeleitet.

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

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

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

Bei der Erstellung des Konzeptes wurden laufende und geplante Datenerhebungen berücksichtigt, insbesondere solche, die sich aus Auflagen oder sonstigen Nebenbestimmungen der Zulassungs- oder Genehmigungsbehörden ergeben. Der pharmazeutische Unternehmer äußerte in der schriftlichen Beteiligung und im Fachaustausch, dass eine prospektive Post Authorisation Safety Study (PASS) im Dialog mit der EMA und der FDA geplant wird und u.a. im transplantationsspezifischen Prozedurenregister der European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) durchgeführt werden soll. In dieser sollen unter Nutzung von Registerdaten mit Exagamglogen Autotemcel behandelte Personen

bis zu 15 Jahre lang nachbeobachtet werden. Den Vergleichsarm bilden Personen, die eine allogene Stammzelltransplantation erhalten, welche u.a. sowohl von HLA-kompatiblen als auch von haploidenten Spendern in Betracht kommt. Das Konzept der PASS war zum Zeitpunkt des Fachaustausches noch nicht final.

Bei der Sichelzellerkrankheit stellt bezogen auf die Stammzelltransplantation ausschließlich die Transplantation von HLA-kompatiblen Stammzellen einen Therapiestandard dar. Diese sind vornehmlich verwandte Spender, in seltenen Fällen können auch HLA-kompatible, nicht-verwandte Spender in Betracht kommen. Die Transplantation einer haploidenten Stammzellspende ist unterdessen gemäß den Ausführungen der klinischen Sachverständigen und den vorliegenden Leitlinien ein experimentelles Verfahren, welches derzeit in klinischen Studien untersucht wird.

Patientinnen und Patienten, für die ein HLA-kompatibler, verwandter Spender verfügbar ist, sind vom Anwendungsgebiet des laufenden Zulassungsverfahrens von Exagamglogen Autotemcel ausgeschlossen. Entsprechend kommt für einen Großteil der für die anwendungsbegleitende Datenerhebung relevanten Patientenpopulation eine kurativ intendierte allogene Stammzelltransplantation nicht als Vergleichstherapie in Betracht, sondern weitere nicht-kurativ intendierte Therapieoptionen (z.B. Hydroxycarbamid).

Die patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Hydroxycarbamid, Erythrozytentransfusionen, Voxelotor und der Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Verfügbarkeit einer HLA-kompatiblen nicht-verwandten Spende, wie sie der G-BA als Komparator für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung definiert hat, findet sich im Vergleichsarm der PASS nicht wieder. Außerdem ist unklar, inwieweit aus der PASS Informationen zu allen relevanten Confoundern für einen nicht-randomisierten Vergleich vorliegen und ob die für die Nutzenbewertung erforderlichen patientenrelevanten Endpunkte in der PASS erhoben werden.

Aufgrund dessen stuft der G-BA die in Zusammenarbeit mit den Zulassungsbehörden geplante PASS als nicht geeignet ein, um die bestehende Evidenzgrundlage für die von der beantragten Zulassung umfassten Patientenpopulation hinreichend und für den Zweck der Nutzenbewertung zu verbessern.

Von der oben genannten Fragestellung ausgehend hat der G-BA auf der Grundlage des Konzeptes des IQWiG sowie der Beteiligung der sachverständigen Stellen an dem Konzept mit dem vorliegenden Beschluss über die Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen, sowie über die Vorgaben zur Überprüfung der Verpflichtung zur Durchführung und über die Frist für die Vorlage von Auswertungen beschlossen.

2.1 Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen

2.1.1 Fragestellung gemäß PICO-Schema

Patientenpopulation

Die Zielpopulation für den Wirkstoff Exagamglogen Autotemcel umfasst gemäß dem laufenden Zulassungsverfahren Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit schwerer Sichelzellerkrankung mit rezidivierenden vasookklusiven Krisen, die den Genotyp β^S/β^S , β^S/β^0 oder β^S/β^+ aufweisen, für die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommt und kein Humanes Leukozytenantigen-(HLA)kompatibler, verwandter hämatopoetischer Stammzellspender verfügbar ist. Für die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V soll der pharmazeutische Unternehmer vergleichende Daten für die gemäß Zulassung definierte Patientenpopulation erheben und auswerten.

Gemäß den Aussagen der klinischen Sachverständigen im Beteiligungsverfahren werden haploidente Stammzellspender nicht als HLA-kompatibel definiert. Die für die Zulassung beantragte Patientenpopulation schließt Patientinnen und Patienten aus, für die ein HLA-kompatibler, verwandter Spender verfügbar ist. Die Patientenpopulation umfasst somit Patientinnen und Patienten, für die eine geeignete HLA-kompatible, nicht-verwandte sowie eine geeignete haploidente Stammzellspende verfügbar ist. Bezüglich der haploidenten Stammzellspende wird auf die untenstehenden Ausführungen zum Komparator/zur Vergleichstherapie der anwendungsbegleitenden Datenerhebung verwiesen.

Bei einer vergleichenden Studie ohne Randomisierung muss die Vergleichbarkeit der Studienpopulationen bzw. die Erfüllung der Positivität für die zu vergleichenden Therapieoptionen gegeben sein. Aufgrund der spezifischen Voraussetzungen der Patientinnen und Patienten, welche für eine Therapie mit Exagamglogen Autotemcel gegeben sein müssen, sollen die Kriterien für die Eignung für eine Therapie mit Exagamglogen Autotemcel bei der Definition der Ein- und Ausschlusskriterien der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen angewendet werden.

Intervention

Entsprechend der vorliegenden Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V umfasst die Intervention den Wirkstoff Exagamglogen Autotemcel. Die Zulassung sowie die Dosierungsangaben der Fachinformation zu Exagamglogen Autotemcel (Casgevy) sind zu berücksichtigen.

Comparator / Vergleichstherapie

Es wurden folgende Kriterien herangezogen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Arzneimittel mit den Wirkstoffen Hydroxycarbamid und Voxelotor sowie Erythrozytenkonzentrate zugelassen.
- zu 2. Die allogene Stammzelltransplantation kommt grundsätzlich als nicht-medikamentöse Behandlung im vorliegenden Anwendungsgebiet in Betracht. Bezüglich einer Anwendung der Behandlungsmethode allogene Stammzelltransplantation gelten die Anforderungen nach § 137c SGB V. Zu dieser Behandlungsmethode wurde in der vorliegenden Indikation bisher keine Methodenbewertung durchgeführt.
- zu 3. Im genannten Anwendungsgebiet liegt folgender Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:
- Voxelotor: Beschluss vom 3. November 2022
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur Vergleichstherapie“). Es liegt eine schriftliche Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) bzw. der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) vor.

Steht ein verwandter HLA-kompatibler Stammzellspender nicht zur Verfügung, werden gemäß der vorliegenden Evidenz Therapieoptionen in Abhängigkeit patientenindividueller Faktoren insbesondere zur Linderung oder Vermeidung von Symptomen bzw. Komplikationen diskutiert. So empfiehlt die Leitlinie der American Society of Hematology (ASH)² eine akute bzw. chronische Behandlung mit Erythrozytentransfusionen insbesondere in Abhängigkeit des Risikos für zerebrovaskuläre Ereignisse. Dies steht im Einklang mit den schriftlichen Äußerungen der DGHO/GPOH zur Frage der Vergleichstherapie, die zudem Hydroxycarbamid zur Prävention der mit der Sichelzellerkrankung häufig einhergehenden (vasookklusiven) Schmerzkrisen empfehlen. Aus der vorliegenden Evidenz geht aus der Cochrane Review von Rankine-Mullings et al. (2022), aus systematischen Reviews und der

² DeBaun MR, Jordan LC, King AA, Schatz J, Vichinsky E, Fox CK, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: prevention, diagnosis, and treatment of cerebrovascular disease in children and adults. *Blood Adv* 2020;4(8):1554-1588.

Leitlinie der ASH ein entsprechender Stellenwert von Hydroxycarbamid zur Vermeidung von Schlaganfällen sowie Reduktion von Schmerzepisoden hervor.

Als weiteres Arzneimittel zur Beeinflussung des Krankheitsverlaufs wird laut schriftlicher Äußerung der DGHO/GPOH Voxelotor zur Behandlung von hämolytischer Anämie infolge der Sichelzellerkrankheit empfohlen. Mit G-BA Beschluss vom 3. November 2022 wurde ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ. Voxelotor ggf. in Kombination mit Hydroxycarbamid zeigte gegenüber Placebo ggf. in Kombination mit Hydroxycarbamid keine bewertungsrelevanten Unterschiede in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität lagen nicht vor.

Seitens der klinischen Sachverständigen wurde im Rahmen des Fachaustausches auf den Stellenwert von Voxelotor in der klinischen Versorgungspraxis hingewiesen. Trotz fehlenden messbaren Einflusses auf die vasookklusiven Krisen habe Voxelotor Einfluss auf das Niveau der Anämie und auf die Transfusionshäufigkeit, sodass ein Teil der Patientinnen und Patienten diesen Wirkstoff in der Versorgung erhalte.

Für die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen wird Voxelotor als zusätzlicher Bestandteil der patientenindividuellen Therapie für den Komparator der anwendungsbegleitenden Studie definiert.

Die Festlegung von Voxelotor als Bestandteil der patientenindividuellen Therapie des Komparators für die anwendungsbegleitende Studie erfolgt seitens des G-BA unter Berücksichtigung der erforderlichen Dauer der anwendungsbegleitenden Datenerhebung, während welcher sich bezogen auf den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im vorliegenden Anwendungsgebiet eine neue Sachlage ergeben kann. Dies ist grundsätzlich getrennt von der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu betrachten, welche rechtlich verbindlich erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

In Abwägung zu den Risiken einer Fortführung der symptomatischen Therapie kann auch die Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation bei Patientinnen und Patienten, die für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation infrage kommen, für die aber kein verwandter, HLA-kompatibler Stammzellspender zur Verfügung steht, in Betracht kommen. In dieser Konstellation wäre die Transplantation einer haploidenten Stammzellspende oder einer HLA-kompatiblen, nicht-verwandten Stammzellspende denkbar. Die haploidente Stammzellspende wird derzeit als experimentelles Verfahren angesehen und in einer laufenden klinischen Studie im Vergleich zur HLA-kompatiblen Stammzellspende untersucht (NCT04201210). Die Ergebnisse dieser Studie sind noch nicht publiziert. Die Transplantation der haploidenten Stammzellspende wird daher nicht als Bestandteil der patientenindividuellen Therapie im Vergleichsarm benannt.

Die allogene Stammzelltransplantation mit einer HLA-kompatiblen, nicht-verwandten Stammzellspende stellt in Einzelfällen eine mögliche, relevante Therapieoption dar und wird daher als Bestandteil der patientenindividuellen Therapie im Vergleichsarm bestimmt.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit schwerer Sichelzellerkrankung mit rezidivierenden vasookklusiven Krisen, die den Genotyp $\beta\text{S}/\beta\text{S}$, $\beta\text{S}/\beta\text{0}$ oder $\beta\text{S}/\beta+$ aufweisen, für die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommt und kein HLA-kompatibler, verwandter hämatopoetischer Stammzellspender verfügbar ist, nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse keine Therapieoption allen anderen Therapieoptionen regelhaft vorzuziehen ist. Vielmehr erfolgt die Therapieentscheidung anhand patientenindividueller Kriterien. Vor diesem Hintergrund bestimmt der G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Hydroxycarbamid, Erythrozytentransfusionen, Voxelotor und der Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation unter Berücksichtigung der Art und Schwere der Symptome, des Alters, der Verfügbarkeit einer HLA-kompatiblen nicht-verwandten Spende für eine allogene Stammzelltransplantation und des Risikos für zerebrovaskuläre Ereignisse als Vergleichstherapie. Einzelnen der genannten Behandlungsoptionen kommen dabei geringere Versorgungsanteile zu.

Weiterhin wird davon ausgegangen, dass begleitende Symptome oder Komplikationen der Sichelzellerkrankung adäquat behandelt werden, wie z. B. Analgetika, Chelatbildner bei Eisenüberlagerung, antithrombotische Therapie bei Gefäßverschlüssen, Infektionsprophylaxe. Im Rahmen einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung sollten diese begleitenden Therapien in beiden Behandlungsarmen dokumentiert werden.

Outcome

Für die vorliegend geforderte Patientenpopulation sollen vergleichende Daten zu folgenden Endpunktkategorien für die anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V erhoben werden: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist insbesondere die die Vermeidung / Freiheit von vasookklusiven Krisen (VOCs) von hoher Relevanz für die Patientinnen und Patienten. Vor diesem Hintergrund ist die Erhebung von VOCs insbesondere das akute Thoraxsyndrom, Schmerzkrisen, Priapismus und Milzsequestration, in der Registerstudie von hoher Bedeutung für den Vergleich von Exagamglogen Autotemcel gegenüber der patientenindividuellen Therapie im Vergleichsarm. Die konkrete Operationalisierung des Endpunktes „VOC“ ist vom pharmazeutischen Unternehmer im Studienprotokoll (SP) und im statistischen Analyseplan (SAP) zu definieren und hat so zu erfolgen, dass diese messsicher erfasst werden können. Hierfür kommt aus Sicht des G-BA beispielsweise eine Operationalisierung als kombinierter Endpunkt unter Einbezug der genannten Einzelkomponenten in Betracht. Bezogen auf die Schmerzkrisen kann hierbei eine Definition gewählt werden, bei der Schmerzereignisse, die zu

einer Hospitalisierung oder Behandlung in der Notfallambulanz führen, erfasst werden. Die Endpunkte Priapismus und Milzsequestration sollen unabhängig von einer Hospitalisierung / Behandlung in der Notfallambulanz in den kombinierten Endpunkt eingehen. Bezüglich der Einzelkomponente akutes Thoraxsyndrom wird davon ausgegangen, dass dieses Ereignis grundsätzlich mit einer Hospitalisierung bzw. Behandlung in der Notfallambulanz verbunden ist. Für den Endpunkt Vermeidung von VOCs ist eine Beobachtungszeit von mindestens 3 Jahren pro Patientin bzw. Patient erforderlich. Hinsichtlich des in der Auswertung zu berücksichtigenden Beobachtungszeitraums für den Endpunkt Vermeidung von VOCs hat der pharmazeutische Unternehmer in den Studienunterlagen zu begründen, ab welchem Zeitpunkt nach der Infusion mit Exagamglogen Autotemcel von einer Vermeidung von VOCs ausgegangen werden kann.

Seitens der klinischen Sachverständigen wurde im schriftlichen Beteiligungsverfahren ausgeführt, dass nicht nur die vollständige Vermeidung von VOCs sondern auch die Reduktion von VOCs klinisch relevant sei. Seitens des pharmazeutischen Unternehmers kann daher zu dem oben beschriebenen Endpunkt auch ein zusätzlicher Endpunkt geprüft werden, welcher anstelle einer vollständigen Vermeidung von VOCs eine Reduktion der Häufigkeit dieser Ereignisse valide erfasst. Für die Reduktion der Häufigkeit von VOCs kann auch eine mediane Beobachtungszeit von 3 Jahren gewählt werden, wobei die Beobachtung ab dem Zeitpunkt der Therapieentscheidung beginnen und mindestens 1 Jahr betragen sollte. Zudem muss bei der Beobachtungsdauer der erforderliche Zeitraum bis zur Verabreichung der Gentherapie und dem Einsetzen des Therapieeffektes berücksichtigt werden.

Die Beobachtungsdauern sind zwischen den Studienarmen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung einheitlich zu definieren.

Mit zunehmendem Alter der Patientinnen und Patienten stellen zudem chronische Organschäden ein wesentliches Merkmal der Erkrankung Sichelzellerkrankung dar. Daher wird die Erfassung chronischer Organschäden (z.B. Niereninsuffizienz, zerebrovaskuläre Komplikationen) im Rahmen der anwendungsbegleitenden Studie vom G-BA als relevant erachtet.

Vor dem Hintergrund der belastenden Symptomatik der vorliegenden Erkrankung, welche wesentliche Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten haben kann, wird der Verbesserung der Symptomatik und Lebensqualität ein hoher Stellenwert beigemessen und die Erhebung patientenberichteter Endpunkte grundsätzlich als relevant erachtet.

Bezüglich der Symptomatik wird diesbezüglich die patientenberichtete Erfassung chronischer und akuter Schmerzen als sachgerecht angesehen. Dies sollte mit einem Instrument erfolgen, welches für die patientenberichtete Erfassung von Schmerzen validiert ist.

Auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität sollte mit einem validierten Instrument erfasst werden.

Falls kein indikationsspezifisches Messinstrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. von Schmerzen identifiziert werden kann, können grundsätzlich auch generische Instrumente eingesetzt werden. Die Auswahl geeigneter Instrumente zur

Erhebung patientenberichteter Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der anwendungsbegleitenden Datenerhebung zu Exagamglogen Autotemcel sollte im Zuge der Erstellung des Studienprotokolls (SP) und statistischen Analyseplans (SAP) dargelegt werden.

Im Rahmen des Beteiligungsverfahrens wurde seitens der Sachverständigen ausgeführt, dass einheitliche Erhebungszeitpunkte für die Erhebung patientenberichteter Endpunkte bei Patientinnen und Patienten mit Sichelzellerkrankung, insbesondere im Vergleichsarm, nicht umsetzbar seien. Laut Angaben des pharmazeutischen Unternehmers und des Registerbetreibers erfolgen die Visiten der Patientinnen und Patienten derzeit unregelmäßig, da diese vom individuellen Krankheitsverlauf abhängig seien. Zudem würde sich durch die Erhebung patientenberichteter Endpunkte der Rechtscharakter der Datenerhebung hin zu einer interventionellen Studie verändern. Weiterhin wurde ausgeführt, dass die Erhebung von patientenberichteten Endpunkten aufgrund des sprachlich heterogenen Patientenkollektivs erschwert sei, da eine validierte Übersetzung der Fragebögen in zahlreiche Sprachen erforderlich wäre.

Aus Sicht des G-BA existiert derzeit keine standardisierte Sichtweise dazu, inwieweit die Erhebung patientenberichteter Endpunkte einen interventionellen Charakter einer Studie begründet. So bestehen bereits laufende anwendungsbegleitende Datenerhebungen, in denen die Erfassung patientenberichteter Endpunkte nicht zu einem interventionellen Charakter der Datenerhebung geführt hat. Unabhängig davon schließen die Vorgaben zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung gemäß § 35a Abs. 3b SGB V die Durchführung einer interventionellen Studie nicht grundsätzlich aus.

Derzeit kann nicht abgeschätzt werden, in welchem Ausmaß sich die Erhebungszeitpunkte der patientenberichteten Endpunkte zwischen den beiden Studienarmen unterscheiden werden und ob hierdurch eine relevante Verzerrung der Ergebnisse patientenberichteter Endpunkte zu erwarten ist. Der pharmazeutische Unternehmer hat Maßnahmen zu ergreifen, um möglichst einheitliche Erhebungszeitpunkte sicherzustellen. Sofern möglichst einheitliche Erhebungszeitpunkte basierend auf den Visiten der Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen nicht umsetzbar sind, sollte seitens des pharmazeutischen Unternehmers in Betracht gezogen werden, für die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte ein Vorgehen unabhängig von den Visitezeitpunkten in der Routineversorgung zu wählen (beispielsweise durch direkte Zustellung der Fragebögen an die Patientinnen und Patienten zu einheitlichen Zeitpunkten).

Die sprachliche Heterogenität des vorliegenden Patientenkollektivs steht aus Sicht des G-BA einer Erhebung von patientenberichteten Endpunkten nicht grundsätzlich entgegen, sollte bei der Auswahl eines geeigneten Messinstrumentes jedoch berücksichtigt werden.

In der Gesamtschau wird im vorliegenden Fall jedoch seitens des G-BA berücksichtigt, dass bislang keines der identifizierten Register ohne umfängliche Anpassungen als primäre Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung geeignet ist. Auf Basis der vorliegenden Informationen ist unklar, in welchem Zeitraum die Implementierung der Erhebung patientenberichteter Endpunkte (PROs) zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität umgesetzt werden kann. Da aus Sicht des G-BA eine

möglichst zeitnahe Anpassung des Registers zur Umsetzung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erforderlich ist, können sich aufgrund des erforderlichen Zeitraums zur Implementierung der Erhebung patientenberichteter Endpunkte Limitationen im Rahmen der Umsetzbarkeit ergeben.

Hinsichtlich der Implementierung der Erhebung gesundheitsbezogener Lebensqualität und der patientenberichteten Erhebung von Schmerzen hat der pharmazeutische Unternehmer darzulegen:

- ob eine Implementierung der Erhebung von PROs möglich ist und innerhalb welchen Zeitraums diese realisiert werden kann (z.B. Anpassung des Registers, erforderlicher Aufwand für eine methodisch sachgerechte Erhebung der PROs),
- inwiefern sich der notwendige Zeitraum für die Implementierung auf die Rekrutierungsmöglichkeiten der prospektiven Datenerhebung auswirkt

Der G-BA behält sich die Prüfung vor, ob nach Vorlage des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans im Rahmen einer Abwägungsentscheidung im konkret vorliegenden Fall von der Forderung der Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der patientenberichteten Erhebung von Schmerzen Abstand genommen wird, sofern der Aufwand für die Implementierung der Erhebung unverhältnismäßig wäre.

Zusätzlich zur Erfassung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird auch die Erhebung der Todesfälle als notwendig erachtet, da die individuelle Symptomatik der Patientinnen und Patienten einen Einfluss auf die Lebenserwartung haben kann.

Unter Berücksichtigung der im Beteiligungsverfahren hervorgebrachten Anmerkungen zur Erfassung der unerwünschten Ereignisse definiert der G-BA folgende Endpunkte zu den Nebenwirkungen für die anwendungsbegleitende Studie:

Es sollen die Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) abgebildet werden. SUE sollten dabei operationalisiert werden als UE, die zur Hospitalisierung führen oder eine bestehende Hospitalisierung verlängern oder die zum Tod führen. Darüber hinaus sollen definierte spezifische unerwünschte Ereignisse mit Angabe des jeweiligen Schweregrades erfasst werden. Gemäß dem Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers sind für Exagamglogen Autotemcel bisher keine spezifischen UEs definiert. Der pharmazeutische Unternehmer hat im Rahmen der Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans zu prüfen, welche konkreten spezifischen UE für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung sinnvoll sind. Die Auswahl der spezifischen UEs ist zu begründen. Darüber hinaus können auch spezifische Aspekte, die bei der Umsetzung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen, die aufgrund eines unterschiedlichen Nebenwirkungsprofils der Intervention und des Komparators möglicherweise zu berücksichtigen sind, vom pharmazeutischen Unternehmer bei der Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans adressiert werden.

Die spezifischen UEs sollten sowohl Exagamglogen Autotemcel als auch die Vergleichstherapie adressieren und idealerweise mit dem MedDRA-System kodiert werden. Bezogen auf den Vergleichsarm kann ein relevantes spezifisches UE im vorliegenden Anwendungsgebiet

beispielsweise die Graft-Versus-Host-Erkrankung bei der allogenen Stammzelltransplantation einer HLA-kompatiblen, nicht-verwandten Stammzellspende sein.

2.1.2 Art und Methodik der Datenerhebung

Gemäß § 35a SGB V Abs. 3b kann der Gemeinsame Bundesausschuss für die anwendungsbegleitende Datenerhebung indikationsbezogene Datenerhebungen ohne Randomisierung fordern.

Als Datenquelle sollen für die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung Indikationsregister genutzt werden, die den Anforderungen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung entsprechen und mindestens die im Beschluss genannten Qualitätskriterien erfüllen. Die genannten Mindestanforderungen an die Datenqualität basieren auf den im IQWiG Konzept genannten nationalen und internationalen Qualitätskriterien für Register, wobei der Fokus auf die für die vorliegende Forderung als insbesondere relevant erachteten Qualitätskriterien zur Standardisierung und Validität der Datenerhebung, sowie zur Stichprobengewinnung gelegt wurde.

Um die Eignung der erhobenen Daten zu gewährleisten, wird darüber hinaus die Nutzung eines Indikationsregisters gefordert, in der eine Behandlung der schweren Sichelzellerkrankung gemäß deutschem Versorgungsalltag erfolgt bzw. der Versorgung in Deutschland hinreichend ähnlich ist. Die bei der Nutzung von (Indikations-)Registern geforderte Gewährleistung einer in Deutschland hinreichend ähnlichen Versorgung soll die Einbindung von Daten aus weiteren europäischen Ländern ermöglichen, ohne die Datenqualität zu beeinträchtigen. Sofern relevante Unterschiede im Versorgungsstandard in einem anderen Land bestehen, sollten Registerdaten dieses Landes nicht für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen herangezogen werden.

Auf Basis der vorliegenden Informationen eignet sich das Register Sichelzellerkrankung der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) ggf. als primäre Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung, sofern die noch bestehenden Limitationen behoben werden. Die für die anwendungsbegleitende Datenerhebung erforderlichen Anpassungen beziehen sich entsprechend des IQWiG-Konzeptes³ hierbei insbesondere auf folgende Aspekte:

- Erhöhung der Anzahl der Patientinnen und Patienten, insbesondere die Anzahl Erwachsener
- Einführung verpflichtend zu dokumentierender Datenfelder zu Ein- und Ausschlusskriterien sowie relevanten Endpunkten und begleitender Medikation inklusive exakter Datumsangaben
- Messichere Operationalisierung von vasookklusiven Krisen
- Implementierung der Erhebung unerwünschter Ereignisse

³ IQWiG: Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung A23-49– Exagamglogen Autotemcel (Sichelzellerkrankung).

- Erhebung patientenberichteter Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität
- In regelmäßigen Zeitabständen erfolgende Erhebungs- und Meldezeitpunkte (mehrfach im Jahr), welche möglichst einheitlich zu gestalten sind
- Systematische Identifikation relevanter Confounder und Erweiterung des Datensatzes um bislang nicht erfasste, relevante Confounder
- Ergänzung der Maßnahmen zur Sicherstellung der Richtigkeit der Daten (Einführung einer Source Data Verification anhand einer Stichprobe von z. B. 10 % der Datensätze)

Sofern die im vorliegenden Beschluss genannten Qualitätskriterien und Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung im GPOH-Register Sichelzellkrankheit umgesetzt werden können, ist dieses als Primär-Register zu nutzen.

Im Beteiligungsverfahren führte der Registerbetreiber aus, dass der Einschluss von mehr Erwachsenen in das GPOH-Register Sichelzellkrankheit bisher nicht realisierbar war. Es wurde jedoch auch klargestellt, dass ein zukünftiger Einschluss von mehr Erwachsenen in das Register nicht grundsätzlich ausgeschlossen sei. Als eine mögliche Strategie wurde diesbezüglich die Bereitstellung personeller Unterstützung an die entsprechenden Ärztinnen und Ärzte für die Datendokumentation aufgeführt. Der pharmazeutische Unternehmer hat in den Studienunterlagen darzulegen, welche Maßnahmen geplant sind, um den Einschluss von Erwachsenen in die anwendungsbegleitende Datenerhebung zu gewährleisten.

Bezüglich der Anforderung möglichst einheitlicher Erhebungszeitpunkte, des Rechtscharakters der Datenerhebung und der Implementierung der Erhebung patientenberichteter Endpunkte wird auf die Ausführungen zu Abschnitt 2.1.1 verwiesen. Insbesondere sind im Register auch regelmäßige Erhebungs- und Meldezeitpunkte (mehrfach im Jahr) erforderlich, welche zum einen eine sachgerechte Erhebung der für die anwendungsbegleitende Studie definierten Endpunkte gewährleisten und zum anderen sicherstellen, dass eine Auswertung der Daten jeweils für die festgelegten Zwischenanalysen und die erneute Nutzenbewertung zur Verfügung steht.

Für die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung sollte geprüft werden, inwieweit die Daten aus anderen Registern zu Exagamglogen Autotemcel geeignet sind und als Ergänzung zum GPOH-Register Sichelzellkrankheit dienen können (z.B. RADeep). Am European Haemoglobinopathy Registry (EHR) sind keine deutschen Zentren beteiligt. Bei hinreichender Übertragbarkeit der Daten auf den deutschen Versorgungskontext sowie der Erfüllung der Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung kann eine Erweiterung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung mit Daten des EHR geprüft werden.

Ein Vergleich von zwei Therapien ohne Randomisierung ist grundsätzlich potentiell hochverzerrt. Daher sollten zusätzlich potentiell verzerrende Faktoren wie die Verwendung von unterschiedlichen Datenquellen für die Vergleichsgruppe oder von Daten unterschiedlicher Qualität innerhalb einer Datenquelle vermieden werden.

Für eine Behandlung mit Exagamglogen Autotemcel werden den Patientinnen und Patienten mittels Apherese Stammzellen entnommen und patientenindividuell aufbereitet. Die Herstellung des Arzneimittels kann daher mehrere Wochen in Anspruch nehmen und die Behandlung steht den Patientinnen und Patienten nicht unmittelbar nach der Indikationsstellung zur Verfügung. Diese zeitliche Verzögerung des Therapiebeginns besteht für die Behandlungsoptionen des bestimmten Komparators nur in Einzelfällen. Daher ist als Zeitpunkt des Studieneinschlusses der Zeitpunkt der Therapieentscheidung im Sinne eines Intention-to-treat-Prinzips zu wählen. Diesbezüglich wird auf die obigen Ausführungen zu den Endpunkten in Abschnitt 2.1.1. verwiesen. In der Literatur sind Verfahren wie das Prevalent New User Design beschrieben, die in der Fallkonstellation angewendet werden können, wenn nicht in beiden Behandlungsgruppen zum Beobachtungsstart mit einer neuen Therapie begonnen wird. Ziel dieser Verfahren ist es, mögliche Verzerrungen durch eine falsche Wahl des Beobachtungsstarts zu reduzieren. Statistische Methoden zur Auswertung von Daten aus diesem Studiendesign berücksichtigen Daten, die vor dem Index-Datum liegen. Methoden für die statistische Auswertung sind in der Literatur beschrieben und sollten vom pharmazeutischen Unternehmer bei der Erstellung der Studienunterlagen in Betracht gezogen werden.

Im Rahmen des Beteiligungsverfahrens wurde die Relevanz der Einbeziehung historischer Daten hervorgebracht. Unter Berücksichtigung des bisherigen Aufbaus des GPOH-Registers Sichelzellerkrankung ist davon auszugehen, dass die retrospektiven Daten Mängel unter anderem hinsichtlich der Erfassung von Endpunkten zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen, der Erfassung klinisch relevanter Confounder und der Möglichkeit der Umsetzung des Intention-to-treat-(ITT)-Prinzips aufweisen. Weiterhin sind bislang wenig Erwachsene im Register erfasst, welche aber einen relevanten Bestandteil des im Zulassungsverfahren befindlichen Anwendungsgebietes von Exagamglogen Autotemcel darstellen und für die anwendungsbegleitende Datenerhebung in einer repräsentativen Anzahl rekrutiert werden sollten. Aus Sicht des G-BA kann jedoch eine endpunktspezifische Einbindung retrospektiver Daten gegebenenfalls möglich sein. Hierfür hat der pharmazeutische Unternehmer vorab zu prüfen, ob die endpunktspezifischen, retrospektiven Daten den genannten Anforderungen an die Datenqualität entsprechen. Entsprechend kommt für Exagamglogen Autotemcel primär eine prospektive vergleichende Datenerhebung, ggf. mit einer endpunktspezifischen Ergänzung durch retrospektive Daten, infrage.

Zusammenfassend wird für Exagamglogen Autotemcel als Studiendesign ein nicht randomisierter, prospektiver Vergleich gegenüber dem als geeignet bestimmten Komparator gefordert, der ggf. endpunktspezifisch durch retrospektive Daten ergänzt werden kann, sofern diese den Anforderungen entsprechen. Die anwendungsbegleitende Datenerhebung sollte vorzugsweise als vergleichende Registerstudie im GPOH-Register Sichelzellerkrankung durchgeführt werden.

Sofern aufgrund der umfangreichen erforderlichen Anpassungen des GPOH-Registers Sichelzellerkrankung eine vergleichende Registerstudie für die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nicht umsetzbar ist, wird alternativ eine vergleichende Studie unter Nutzung einer spezifisch für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung aufzusetzende Datenplattform (studienindividuelle

Datenerhebung) gefordert. Alle im Beschluss beschriebenen Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen sind bei Nutzung einer spezifisch für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung aufzusetzende Datenplattform (studienindividuelle Datenerhebung) gleichermaßen zu berücksichtigen, sofern nicht anders spezifiziert.

2.1.3 Dauer und Umfang der Datenerhebung

Die Dauer und der Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung ergeben sich aus der geschätzten geeigneten patientenbezogenen Beobachtungsdauer und der geschätzten benötigten Patientenzahl (Fallzahl).

Im Rahmen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung soll der langfristige Nutzen und Schaden einer Behandlung mit Exagamglogen Autotemcel gegenüber der Vergleichstherapie ermittelt werden. 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. Ein wesentliches Therapieziel bei der Sichelzellerkrankung ist die Vermeidung bzw. die Reduktion der Häufigkeit von VOCs. 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 für den Endpunkt Vermeidung von VOCs daher mindestens 3 Jahre nachbeobachtet werden.

Als Annäherung an die geeignete Fallzahl für die anwendungsbegleitende Datenerhebung wurde eine orientierende Fallzahlschätzung auf Basis des Endpunktes Vermeidung von VOCs durchgeführt. Vor dem Hintergrund des kurativen Therapieansatzes von Exagamglogen Autotemcel wird als sinnvolle Operationalisierung des Endpunktes der Anteil an Patientinnen und Patienten angesehen, bei denen im Beobachtungszeitraum keine VOC beobachtet wird (im Folgenden als Responder bezeichnet).

Im Beteiligungsverfahren wurde hervorgebracht, dass die Bereitschaft der Patientinnen und Patienten für eine Therapie mit Exagamglogen Autotemcel, aufgrund des kurativen Ansatzes sowie der eingeschränkten Therapiemöglichkeiten im Vergleichsarm als auch dem ggf. unzureichenden Therapieerfolg unter der Vergleichstherapie, als hoch eingeschätzt wird. Gleichzeitig kann gemäß den Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers nicht ausgeschlossen werden, dass aufgrund des administrativen Aufwandes für die Bereitstellung von Exagamglogen Autotemcel gerade in der Anfangszeit nach Inverkehrbringen des Arzneimittels die Zahl der behandelten Patientinnen und Patienten limitiert sein wird. Insofern wurde bei der orientierenden Fallzahlschätzung eine 1:1 und 1:2 Verteilung zwischen Interventions- und Vergleichsgruppe angenommen.

Unter Berücksichtigung der limitierten Datenlage zur Anzahl der Responder unter Exagamglogen Autotemcel und der Vergleichstherapie wurde für Exagamglogen Autotemcel von einer Responderate von 93 % und für den Vergleichsarm von einer Responderate von 25 % ausgegangen.

Hierbei ergibt sich bei der Annahme einer Responserate von 93 % unter der Intervention und 25 % unter der Vergleichstherapie eine Fallzahl von 75 Patientinnen und Patienten bei einer 1:2 Verteilung, bzw. von 86 Patientinnen und Patienten bei einer 1:1 Verteilung. Es ist jedoch zu beachten, dass eine adäquate Confounder-Kontrolle für Fallzahlen < 100 Personen nicht möglich ist, sodass für die anwendungsbegleitende Datenerhebung mindestens 100 Patientinnen und Patienten rekrutiert werden müssen. Die Berechnung der Szenarien erfolgte unter der Annahme eines Signifikanzniveaus $\alpha = 5 \%$, 2-seitigem Test, Power mindestens 80 % und verschobene Nullhypothese $RR = 2,0$.

Die exemplarisch dargelegten Fallzahlen liegen in einer Größenordnung, bei der davon ausgegangen werden kann, dass eine anwendungsbegleitende Datenerhebung für die vorliegende Fragestellung prinzipiell realisierbar ist. Die finale Fallzahlplanung ist Bestandteil der Erstellung des statistischen Analyseplans und des Studienprotokolls durch den pharmazeutischen Unternehmer und kann ggf. auch auf Basis anderer als der im vorliegenden Beschluss aufgeführten Endpunkte (z.B. Reduktion von VOCs) und unter Berücksichtigung einer verschobenen Hypothesengrenze in Anlehnung an das Vorgehen im Konzept des IQWiG durchgeführt werden.

2.1.4 Auswertungen der Datenerhebung zum Zweck der Nutzenbewertung

Die allgemeinen Anforderungen an die Auswertung vergleichender Studien ohne Randomisierung hat der Planung der Auswertung von vergleichenden Studien mit Randomisierung zu entsprechen. Die im Beschluss genannten Angaben sind bei der Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans vorab der Durchführung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung zu berücksichtigen (siehe auch Abschnitt 2.1.5).

Die Auswertung von Daten aus unterschiedlichen Datenquellen, d.h. unterschiedlichen Registern, sollte für jede Datenquelle separat erfolgen. Eine zusätzliche gepoolte Analyse ist nach Überprüfung der Eignung von Daten aus unterschiedlichen Datenquellen möglich. Angaben zur Überprüfung der Eignung für eine gepoolte Analyse sollten im statistischen Analyseplan entsprechend vorab dargelegt werden.

Der pharmazeutische Unternehmer hat die im Beschluss genannten Auswertungen (Zwischenanalysen und finale Auswertung) entsprechend der Vorgaben im Studienprotokoll und statistischen Analyseplan durchzuführen. Die Zwischenanalysen sind anhand des Modul 4 der Dossievorlage unter Bereitstellung der Volltexte und Studienunterlagen, die finalen Auswertungen sind in einem Dossier nach Maßgabe der Bestimmungen in § 9 Absatz 1 bis 7 VerfO des G-BA aufzubereiten. Als maßgebliche Zeitpunkte für die Durchführung der Zwischenanalysen gelten die im Beschluss unter Abschnitt 2.3 festgelegten Zeitpunkte und für die Übermittlung der finalen Auswertungen an den G-BA der im Beschluss unter Abschnitt 3 festgelegte Zeitpunkt.

Die orientierende Fallzahlschätzung ist aufgrund der geringen zur Verfügung stehenden Informationsbasis mit Unsicherheiten behaftet und stellt daher einen ersten Anhaltspunkt bezüglich der benötigten Größenordnung der Studienpopulation dar. Vor diesem Hintergrund erachtet der G-BA es als zielführend, dass vom pharmazeutischen Unternehmer eine Überprüfung im Studienverlauf vorgenommen wird, die ggf. zu einer Anpassung der Fallzahl führen kann. Diese kann zu diesem Zeitpunkt ggf. auch auf Basis anderer als der im

vorliegenden Beschluss aufgeführten Endpunkte (z.B. Reduktion von VOCs) und unter Berücksichtigung einer verschobenen Hypothesengrenze in Anlehnung an das Vorgehen im Konzept des IQWiG² durchgeführt werden.

2.1.5 Anforderungen an die Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans

Der pharmazeutische Unternehmer hat vorab der Durchführung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen ein Studienprotokoll sowie einen statistischen Analyseplan zu erstellen. Diesbezüglich sind die im Beschluss beschriebenen Anforderungen an die darzulegenden Informationen zu berücksichtigen.

2.2 Vorgaben zur Überprüfung, ob der pharmazeutische Unternehmer seiner Verpflichtung zur Durchführung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nachgekommen ist

Der pharmazeutische Unternehmer hat vorab der Durchführung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen zur Abstimmung mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss ein Studienprotokoll sowie einen statistischen Analyseplan zu erstellen. Unter Berücksichtigung des für die Entwurfserstellung benötigten Zeitrahmens soll der pharmazeutische Unternehmer die finalen Entwürfe für ein Studienprotokoll sowie für einen statistischen Analyseplan zur Abstimmung bis spätestens 5 Monate nach Inkrafttreten des vorliegenden Beschlusses an den G-BA übermitteln.

Der G-BA nimmt unter Einbindung des IQWiG eine Prüfung des Studienprotokolls sowie des statistischen Analyseplans vor und übermittelt dem pharmazeutischen Unternehmer in der Regel innerhalb von 12 Wochen schriftlich das Ergebnis.

Um Rückfragen bei der Erstellung der finalen Entwürfe für ein Studienprotokoll sowie für einen statistischen Analyseplan klären zu können, hat der pharmazeutische Unternehmer vor Übermittlung der vorzulegenden Unterlagen an den G-BA die Möglichkeit, gemäß § 35a Abs. 7 SGB V i.V.m. § 8 der AM-NutzenV eine Beratung beim G-BA zu beantragen. Um die adäquate Berücksichtigung der in der Beratung adressierten Gesichtspunkte bei der Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans seitens des pharmazeutischen Unternehmers zu ermöglichen, ist die Beratungsanforderung spätestens 4 Wochen nach Inkrafttreten des vorliegenden Beschlusses beim G-BA einzureichen.

Nach § 35a Abs. 3b S. 10 SGB V sind die gewonnenen Daten und die Verpflichtung zur Datenerhebung in regelmäßigen Abständen, mindestens jedoch alle 18 Monate vom G-BA zu überprüfen.

Bezüglich der Angaben zum Verlauf der Datenerhebung (insbesondere Angaben zum Stand der Rekrutierung) sind dem G-BA von Seiten des pharmazeutischen Unternehmers Angaben zur Anzahl und zur jeweiligen medikamentösen Behandlung der bisher eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, zu patientenbezogenen Beobachtungszeiten und zu möglichen Abweichungen bezüglich der erwarteten Rekrutierungsanzahl in Abständen von 18 Monaten vorzulegen.

Gegenstand der kontinuierlichen Überprüfung der gewonnenen Daten ist insbesondere, ob die Datenerhebung durchgeführt wird oder nicht oder nicht mehr durchgeführt werden kann.

Der pharmazeutische Unternehmer hat dem G-BA 2 Zwischenanalysen zu den Zeitpunkten 18 Monate und 36 Monate nach dem mittels Feststellungsbeschluss zu definierendem Zeitpunkt des Beginns der anwendungsbegleitenden Datenerhebung vorzulegen. Im Rahmen der ersten Zwischenanalyse ist auch eine Überprüfung der Fallzahlschätzung seitens des pharmazeutischen Unternehmers vorzunehmen. Der G-BA nimmt unter Einbindung des IQWiG eine Prüfung der Zwischenanalysen vor.

2.3 Frist für die Vorlage von Auswertungen der mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erhobenen Daten

Für die Durchführung einer erneuten Nutzenbewertung sind die Auswertungen spätestens 6 Jahre nach Inkrafttreten des vorliegenden Beschlusses vorzulegen.

Die Vorlage dieser Auswertungen hat in Form eines Dossiers nach Maßgabe der Bestimmungen in Kapitel 5 § 9 Absatz 1 bis 7 VerfO des G-BA unter Berücksichtigung der Vorgaben dieses Beschlusses nach Kapitel 5 § 58 VerfO des G-BA zu erfolgen.

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

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

Die Beschlussempfehlung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 23. Mai 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. Juni 2023 die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung beschlossen.

Der G-BA hat das IQWiG, in Verbindung mit dem Beschluss vom 1. Juni 2023 hinsichtlich der Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung, mit der wissenschaftlichen Ausarbeitung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses beauftragt.

Das Konzept des IQWiG wurde dem G-BA am 30. August 2023 übermittelt. Am 6. September 2023 wurde die schriftliche Beteiligung der sachverständigen Stellen nach § 35a Absatz 3b Satz 7 und 8 SGB V eingeleitet. Die Frist zur Abgabe der schriftlichen Beteiligung war der 4. Oktober 2023.

Der Fachaustausch im Rahmen der Beteiligung der sachverständigen Stellen fand am 23. Oktober 2023 statt.

Die Auswertung der eingegangenen schriftlichen Beteiligungen sowie des Fachaustausches wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. Dezember 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. Dezember 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG AbD	6. April 2023 4. Mai 2023	Beratung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL), Einbindung der Bundesoberbehörde
Unterausschuss Arzneimittel	23. Mai 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. Juni 2023	Beschlussfassung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL)
AG AbD	16. Oktober 2023	Information über eingegangene schriftliche Beteiligungen, Vorbereitung des Fachaustausches
Unterausschuss Arzneimittel	23. Oktober 2023	Durchführung des Fachaustausches
AG AbD	2. November 2023 20. November 2023 7. Dezember 2023	Beratung über das Konzept des IQWiG sowie über die Vorgaben für die Überprüfung der Verpflichtung zur Durchführung und Vorlage von Auswertungen, Auswertung des Beteiligungsverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. Dezember 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. Dezember 2023	Beschlussfassung über die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL)

Berlin, den 21. Dezember 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Exagamglogen Autotemcel (Sichelzellerkrankheit);

Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen

Vom 21. Dezember 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Dezember 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ BX) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Exagamglogen Autotemcel wie folgt ergänzt:**

Exagamglogen Autotemcel

Beschluss vom: 21. Dezember 2023

In Kraft getreten am: 15. Januar 2025

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V für den Wirkstoff Exagamglogen Autotemcel:

Anwendungsgebiet (gemäß laufendem Zulassungsverfahren):

Exagamglogen Autotemcel ist indiziert zur Behandlung der schweren Sichelzellkrankheit bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit rezidivierenden vasookklusiven Krisen, die den Genotyp $\beta S/\beta S$, $\beta S/\beta 0$ oder $\beta S/\beta +$ aufweisen, für die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommt und für die kein HLA-kompatibler, verwandter hämatopoetischer Stammzellspender verfügbar ist.

Anwendungsgebiet für die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen (Beschluss vom 21. Dezember 2023):

siehe Anwendungsgebiet gemäß laufendem Zulassungsverfahren

1. Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen

Unter Verweis auf die Begründung zur Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung für den Wirkstoff Exagamglogen Autotemcel zum Zwecke der Nutzenbewertung, die dem verfahrenseinleitenden Beschluss zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung vom 1. Juni 2023 zugrunde liegt, ergeben sich folgende Anforderungen:

1.1 Fragestellung gemäß PICO-Schema

Population	Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit schwerer Sichelzellkrankheit mit rezidivierenden vasookklusiven Krisen, die den Genotyp $\beta S/\beta S$, $\beta S/\beta 0$ oder $\beta S/\beta +$ aufweisen, für die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommt und für die kein HLA-kompatibler, verwandter hämatopoetischer Stammzellspender verfügbar ist.
Intervention	<ul style="list-style-type: none">▪ Exagamglogen Autotemcel^a Die Zulassung sowie die Dosierungsangaben der Fachinformation zu Exagamglogen Autotemcel sind zu berücksichtigen.

Comparator	<p>Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von^a:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hydroxycarbamid ▪ Erythrozytentransfusionen ▪ Voxelotor ▪ Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation <p>unter Berücksichtigung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ der Art und Schwere der Symptome, ▪ des Alters, ▪ der Verfügbarkeit einer HLA-kompatiblen nicht-verwandten Spende für eine allogene Stammzelltransplantation, ▪ des Risikos für zerebrovaskuläre Ereignisse.
Outcome	<p>Mortalität</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Todesfälle <p>Morbidität</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schmerzen (chronisch und akut), gemessen mit einem validierten Instrument ▪ Vasookklusive Krisen^b <ul style="list-style-type: none"> ▪ Priapismus ▪ Milzsequestration ▪ Akutes Thoraxsyndrom ▪ Schmerzkrisen ▪ Chronische Organschäden (z. B. Niereninsuffizienz, zerebrovaskuläre Komplikationen) <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit einem validierten Instrument</p> <p>Nebenwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), operationalisiert als unerwünschte Ereignisse, die zur Hospitalisierung führen oder eine bestehende Hospitalisierung verlängern oder die zum Tod führen; Gesamtrate ▪ Spezifische unerwünschte Ereignisse (mit Angabe des jeweiligen Schweregrades)
<p>^a. Die Behandlung begleitender Symptome oder Komplikationen der Sichelzellerkrankung mit z. B. Analgetika, Chelatbildner bei Eisenüberlagerung, antithrombotische Therapie bei Gefäßverschlüssen, Infektionsprophylaxe sollte in beiden Studienarmen entsprechend dokumentiert werden.</p>	

^b. 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.

1.2 Art und Methodik der Datenerhebung

Unter Berücksichtigung der Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und der methodischen Limitationen bei nicht-randomisierten Vergleichen wird für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung folgende Anforderung an das Studiendesign und an die Datenquelle gestellt.

1.2.1 Anforderung an das Studiendesign

- Nicht randomisierter, prospektiver Vergleich von Exagamglogen Autotemcel mit dem aufgeführten Komparator vorzugsweise als vergleichende Registerstudie oder, sofern eine vergleichende Registerstudie nicht umsetzbar ist, als vergleichende Studie unter Nutzung einer spezifisch für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung aufzusetzenden Datenplattform (studienindividuelle Datenerhebung).
- Gegebenenfalls endpunktspezifische Einbindung retrospektiver Daten. Sofern zeitlich nicht parallel erhobene Daten innerhalb einer Datenquelle genutzt werden, muss geprüft werden, ob diese den genannten Anforderungen an die Datenqualität in Abschnitt 1.2.2 entsprechen.
- Für den Studieneinschluss und Beobachtungsbeginn der Patientinnen und Patienten soll der Zeitpunkt der Therapieentscheidung im Sinne eines Intention-to-Treat-Prinzips gewählt werden.

1.2.2 Anforderung an die Datenquelle

- Nutzung von Registern oder einer spezifisch für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung aufzusetzenden Datenplattform als Datenquelle, die den Anforderungen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung entsprechen und mindestens folgende Qualitätskriterien erfüllen¹:
 - Detaillierte Registerbeschreibung bzw. Beschreibung der Datenplattform (Protokoll)
 - Exakte Definition bzw. Operationalisierung von Expositionen (Art und Dauer der medikamentösen Therapie und anderer Begleittherapien), klinischen Ereignissen, Endpunkten und Confoundern
 - Verwendung von Standard-Klassifikationen und -Terminologien
 - Verwendung von validierten Standard-Erhebungsinstrumenten (Fragebögen, Skalen, Tests)

¹ IQWiG: Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung A23-49– Exagamglogen Autotemcel (Sichelzellerkrankheit).

- Schulungen zu Datenerhebungen und -erfassung
- Umsetzung eines konsentierten krankheitsspezifischen Kerndatensatzes
- Verwendung exakter Datumsangaben zur Patientin bzw. zum Patienten, zur Erkrankung, zu wichtigen Untersuchungen und zu Behandlungen / Interventionen
- Klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten
- Strategien zur Vermeidung ungewollter Selektionen beim Patienteneinschluss, um eine Repräsentativität zu erreichen
- Vorgaben, um Vollständigkeit der Daten je Erhebungszeitpunkt und Vollständigkeit der Erhebungszeitpunkte zu gewährleisten
- Source data verification für 100 % der Patientinnen und Patienten je Erhebungszentrum für den primären Endpunkt und für mindestens 10 % zufällig ausgewählter Patientinnen und Patienten je Erhebungszentrum für alle weiteren Endpunkte über den Zeitraum seit Beginn der Datensammlung
- Bei Nutzung eines Registers: Gewährleistung wissenschaftlicher Unabhängigkeit und Transparenz
- Nutzung eines Registers oder einer spezifisch für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung aufzusetzenden Datenplattform in dem eine Behandlung der Sichelzellerkrankung gemäß deutschem Versorgungsalltag erfolgt bzw. der Versorgung in Deutschland hinreichend ähnlich ist

1.2.3 Primäre Datenquelle und Einbindung weiterer Datenquellen

- GPOH-Register Sichelzellerkrankung, sofern die in Abschnitt 1.2.2. genannten Qualitätskriterien erfüllt sind
- Eine Einbindung weiterer Register ist unter Berücksichtigung sämtlicher in Abschnitt 1.2.2 benannten Anforderungen an die Datenquelle ebenfalls möglich

1.3 Dauer und Umfang der Datenerhebung

Unter Berücksichtigung, dass derzeit nicht abgeschätzt werden kann, wie lange der Therapieeffekt hinsichtlich der Vermeidung vasookklusiver Krisen nach der Anwendung von Exagamglogen Autotemcel anhält, sollte folgende Beobachtungsdauer bei der Erhebung der anwendungsbegleitenden Daten umgesetzt werden:

- Mindestens 3 Jahre Nachbeobachtungszeit

Als Annäherung an die geeignete Fallzahl für die anwendungsbegleitende Datenerhebung werden im Ergebnis einer orientierenden Fallzahlschätzung mögliche Szenarien² auf Basis des Endpunktes Vermeidung von vasookklusiven Krisen angenommen:

² IQWiG: Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung A23-49– Exagamglogen Autotemcel (Sichelzellerkrankung). Abschnitt 5.5.2, Abbildung 1 und Anhang D

- Annahme einer Verteilung von 1:1 zwischen Interventions- und Vergleichsgruppe, Responderate = 93 % unter der Intervention und Responderate = 25 % unter der Vergleichstherapie:
 - 86 Patientinnen und Patienten
- Annahme einer Verteilung von 1:2 zwischen Interventions- und Vergleichsgruppe, Responderate = 93 % unter der Intervention und Responderate = 25 % unter der Vergleichstherapie:
 - 75 Patientinnen und Patienten (Interventionsgruppe n = 25; Vergleichsgruppe n = 50)

Ungeachtet des Ergebnisses der orientierenden Fallzahlschätzung ist eine Stichprobengröße von mindestens 100 Patientinnen und Patienten für die Ermöglichung einer adäquaten Kontrolle von Confoundern für die anwendungsbegleitende Datenerhebung erforderlich.

Anhand dieser orientierenden Fallzahlschätzung auf Basis von geschätzten oder theoretisch festgesetzten Effektannahmen ergeben sich exemplarische Fallzahlen in einer Größenordnung, bei der davon ausgegangen werden kann, dass eine anwendungsbegleitende Datenerhebung für die vorliegende Fragestellung prinzipiell realisierbar ist. Die finale Fallzahlplanung ist Bestandteil der zu erstellenden Studienunterlagen (statistischer Analyseplan, Studienprotokoll; siehe Abschnitt 1.5) und kann ggf. auch auf Basis anderer als der im vorliegenden Beschluss aufgeführten Endpunkte (z.B. Reduktion von vasookklusiven Krisen) und unter Berücksichtigung einer verschobenen Hypothesengrenze in Anlehnung an das Vorgehen im Konzept des IQWiG durchgeführt werden.

1.4 Auswertungen der Daten zum Zweck der Nutzenbewertung

Der pharmazeutische Unternehmer hat dem G-BA folgende Auswertungen vorzulegen:

- Zwischenanalysen

Es sollen Auswertungen zu 2 Zwischenanalysen vorgelegt werden. Als maßgebliche Zeitpunkte für die Durchführung der Zwischenanalysen gelten die in Abschnitt 2.3 festgelegten Zeitpunkte.

Die Zwischenanalysen sind entsprechend der Vorgaben im Studienprotokoll und statistischen Analyseplan durchzuführen. Dabei ist zu jeder Zwischenanalyse auch eine Prüfung auf Abbruch wegen Vergeblichkeit vorzunehmen.

Zur 1. Zwischenanalyse:

Auf Basis dieser Zwischenanalyse soll anhand der dann möglichen, genaueren Effektannahmen eine endgültige Fallzahlschätzung vorgenommen werden. Diese kann zu diesem Zeitpunkt ggf. auch auf Basis anderer als der im vorliegenden Beschluss aufgeführten Endpunkte und unter Berücksichtigung einer verschobenen Hypothesengrenze in Anlehnung an das Vorgehen im Konzept des IQWiG³ durchgeführt werden.

Die Zwischenanalysen sind anhand des Modul 4 der Dossievorlage unter Bereitstellung der Volltexte und Studienunterlagen aufzubereiten.

- Finale Auswertungen zum Zweck der erneuten Nutzenbewertung

Die finalen Auswertungen sind entsprechend der Vorgaben im Studienprotokoll und statistischen Analyseplan durchzuführen. Für die Übermittlung der finalen Auswertungen an den G-BA gilt der in Abschnitt 3 festgelegte Zeitpunkt.

Die finalen Auswertungen sind in einem Dossier nach Maßgabe der Bestimmungen in § 9 Absatz 1 bis 7 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA aufzubereiten.

1.5 Anforderungen an die Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans

Der pharmazeutische Unternehmer hat vorab der Durchführung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen ein Studienprotokoll sowie einen statistischen Analyseplan zu erstellen.

Bei der Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans hat sich der pharmazeutische Unternehmer mit den erforderlichen Anpassungen zur Implementierung der Erhebung patientenberichteter Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (PROs) auseinanderzusetzen. Hinsichtlich der Implementierung der Erhebung von PROs ist für die Abstimmung der Studienunterlagen darzulegen:

- ob eine Implementierung der Erhebung von PROs möglich ist und innerhalb welchen Zeitraums diese realisiert werden kann (z.B. Anpassung des Registers, erforderlicher Aufwand für eine methodisch sachgerechte Erhebung der PROs), sowie etwaige Auswirkungen des notwendigen Zeitraums für die Implementierung auf die Rekrutierungsmöglichkeiten für die prospektive Datenerhebung

Der G-BA behält sich die Prüfung vor, ob nach Vorlage des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans im Rahmen einer Abwägungsentscheidung im konkret vorliegenden Fall von der Forderung der Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der patientenberichteten Erhebung von Schmerzen Abstand genommen wird, sofern der Aufwand für die Implementierung der Erhebung unverhältnismäßig wäre.

Bezüglich der Auswertung der Daten sind im Studienprotokoll und statistischem Analyseplan insbesondere folgende Informationen vorab darzulegen:

- Angaben zu den verwendeten statistischen Methoden und Modellen sowie Nennung der Verfahren und der Kriterien bei der Modellauswahl und -anpassung
- Angaben zum erwarteten Umfang und den Gründen für fehlende Daten sowie Maßnahmen zur Vermeidung fehlender Daten und Auswertungsstrategien zum Umgang mit fehlenden Daten
- Angaben zum Umgang mit unplausiblen Daten und Ausreißern
- Angaben zu geplanten Sensitivitätsanalysen
- Angaben zum Beobachtungsbeginn der Patientinnen und Patienten

- Angaben zur Identifizierung sowie zur adäquaten, präspezifizierten Adjustierung für Confounder
- Angaben zur Untersuchung potenzieller Effektmodifikatoren
- Angaben zu Zwischenanalysen unter Berücksichtigung der Anforderungen in Abschnitt 1.4 und den Vorgaben in Abschnitt 2.3
- Angaben zu Abbruchkriterien wegen Vergeblichkeit
- Angaben zu geplanten Maßnahmen zur Erhöhung des Anteils der Erwachsenen in der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

2. Vorgaben zur Überprüfung, ob der pharmazeutische Unternehmer seiner Verpflichtung zur Durchführung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nachgekommen ist

2.1 Vorlage eines Studienprotokolls sowie des statistischen Analyseplans zur Abstimmung mit dem G-BA

Die vom pharmazeutischen Unternehmer erstellten finalen Entwürfe für ein Studienprotokoll sowie für einen statistischen Analyseplan sind dem G-BA zur Abstimmung bis spätestens 5 Monate nach Inkrafttreten des vorliegenden Beschlusses zu übermitteln.

Der G-BA nimmt unter Einbindung des IQWiG eine Prüfung des Studienprotokolls sowie des statistischen Analyseplans vor und übermittelt dem pharmazeutischen Unternehmer in der Regel innerhalb von 12 Wochen schriftlich das Ergebnis.

Vor Übermittlung der vorzulegenden Unterlagen an den G-BA hat der pharmazeutische Unternehmer die Möglichkeit, gemäß § 35a Abs. 7 SGB V i.V.m. § 8 der Arzneimittelnutzenverordnung (AM-NutzenV) eine Beratung beim G-BA zu beantragen. Gegenstand einer solchen Beratung sind insbesondere die Entwürfe für ein Studienprotokoll sowie für einen statistischen Analyseplan. Um die adäquate Berücksichtigung der in der Beratung adressierten Gesichtspunkte bei der Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans seitens des pharmazeutischen Unternehmers zu ermöglichen, ist die Beratungsanforderung spätestens bis 4 Wochen nach Inkrafttreten des vorliegenden Beschlusses beim G-BA einzureichen.

Stellt der G-BA im Rahmen der ersten Einreichung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans fest, dass die Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen unzureichend umgesetzt sind, erhält der pharmazeutische Unternehmer einmalig die Möglichkeit, die Studienunterlagen zu überarbeiten. Der G-BA fasst hierzu einen Feststellungsbeschluss im Verfahren der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen, welcher den notwendigen Anpassungsbedarf an den Studienunterlagen darlegt. Die Frist zur Einreichung des überarbeiteten statistischen Analyseplans und des Studienprotokolls beträgt 4 Wochen, sofern im Feststellungsbeschluss nichts Anderweitiges festgelegt wird.

Der G-BA kann zu dem Ergebnis kommen, dass die anwendungsbegleitende Datenerhebung anhand des eingereichten Studienprotokolls und statistischen Analyseplans unter der Auflage durchgeführt werden kann, dass weitere für die Umsetzung der Anforderungen aus diesem Beschluss als zwingend erforderlich erachtete Anpassungen an den Studienunterlagen vorgenommen werden müssen. In diesem Fall sind dem G-BA die finalen Versionen des statistischen Analyseplan und des Studienprotokolls in der Regel 4 Wochen nach Beschlussfassung zur finalen Überprüfung vorzulegen.

2.2 Vorlage von Angaben zum Verlauf der Datenerhebung (insbesondere Angaben zum Stand der Rekrutierung)

Der pharmazeutische Unternehmer hat dem G-BA 6 Monate, 18 Monate, 36 Monate und 54 Monate nach dem mittels Feststellungsbeschluss zu definierendem Zeitpunkt des Beginns der anwendungsbegleitenden Datenerhebung insbesondere Angaben

- zur Anzahl und zur jeweiligen medikamentösen Behandlung der bisher eingeschlossenen Patientinnen und Patienten,
- zu patientenbezogenen Beobachtungszeiten, und
- zu möglichen Abweichungen bezüglich der erwarteten Rekrutierungsanzahl vorzulegen.

2.3 Vorlage von Zwischenanalysen

Zu folgenden Zeitpunkten nach dem mittels Feststellungsbeschluss zu definierendem Zeitpunkt des Beginns der anwendungsbegleitenden Datenerhebung sind Zwischenanalysen durchzuführen und entsprechende Auswertungen unter Berücksichtigung der in Abschnitt 1.4 genannten Anforderungen dem G-BA vorzulegen:

- 18 Monate nach Beginn der anwendungsbegleitenden Datenerhebung
- 36 Monate nach Beginn der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Der G-BA nimmt unter Einbindung des IQWiG eine Prüfung der Zwischenanalysen vor.

3. Frist für die Vorlage von Auswertungen der mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erhobenen Daten

Für die Durchführung einer erneuten Nutzenbewertung sind die Auswertungen der mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erhobenen Daten spätestens 6 Jahre nach Inkrafttreten des vorliegenden Beschlusses vorzulegen.

Die Vorlage dieser Auswertungen hat in Form eines Dossiers nach Maßgabe der Bestimmungen in Kapitel 5 § 9 Absatz 1 bis 7 VerfO des G-BA unter Berücksichtigung der Vorgaben dieses Beschlusses nach Kapitel 5 § 58 VerfO des G-BA zu erfolgen.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag des erstmaligen Inverkehrbringens von Exagamglogen Autotemcel in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden mit Inkrafttreten des Beschlusses auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 21. Dezember 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT tt.mm.jjjj Bx

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>

Wird ergänzt

E. Anhang der Zusammenfassende Dokumentation

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

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b des Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V):
Exagamglogen Autotemcel (Sichelzellkrankheit)

Vom 1. Juni 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. Juni 2023 folgenden Beschluss gefasst:

- I. Es wird ein Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V für den Wirkstoff Exagamglogen Autotemcel in der Behandlung von:

„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.“

eingeleitet.

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

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 1. Juni 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer
anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von
Auswertungen nach § 35a Absatz 3b des Sozialgesetzbuch
Fünftes Buch (SGB V):
Exagamglogen Autotemcel (Sichelzellerkrankheit)

Vom 1. Juni 2023

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3.	Bürokratiekostenermittlung	4
4.	Verfahrensablauf	4

1. Rechtsgrundlage

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Mit dem vorliegenden Beschluss leitet der G-BA ein Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Abs.3b Satz 1 SGB V zu dem Wirkstoff Exagamglogen Autotemcel ein.

Das Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen gliedert sich nach 5. Kapitel § 51 Nummer 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in

- a) die Beurteilung der Erforderlichkeit nach § 54,
- b) den verfahrenseinleitenden Beschluss nach § 55,
- c) die Vorbereitung eines Konzepts für die Anforderungen an eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen nach § 56 unter Beteiligung sachverständiger Stellen nach § 57,
- d) die Auswertung der Beteiligung der sachverständigen Stellen nach § 57 Absatz 5,
- e) den Beschluss des Plenums über die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 58 vom pharmazeutischen Unternehmer.

Die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen setzt nach 5. Kapitel § 54 Absatz 1 Satz 1 der VerfO voraus, dass die anwendungsbegleitende Datenerhebung zum Zweck der Nutzenbewertung eines Arzneimittels als erforderlich angesehen wird. Die Beurteilung der Erforderlichkeit

erfolgt auf der Grundlage von Informationen zu diesem Arzneimittel, in der Regel insbesondere aus dem Zulassungsverfahren bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), einer Recherche in Studienregistern nach laufenden oder abgeschlossenen Studien zu der betreffenden Indikation, einem Nutzenbewertungsverfahren des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a SGB V sowie weiteren Informationen zu klinischen Studien. Des Weiteren kann das IQWiG zur Vorbereitung der Entscheidung über die Beurteilung der Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung mit der Durchführung einer systematischen Recherche nach Indikationsregistern sowie mit der Einschätzung der Patientenzahlen im zu beratenden Anwendungsgebiet beauftragt werden.

Das zentrale Zulassungsverfahren der EMA für den Wirkstoff Exagamglogen Autotemcel ist im Januar 2023 gestartet. Für den Wirkstoff Exagamglogen Autotemcel liegt eine Orphan Designation der EMA vom 9. Januar 2020 (EU/3/19/2242) vor.

Im Rahmen der Beurteilung der Erforderlichkeit wurde eine Studienrecherche in öffentlich zugänglichen Studienregistern zum Wirkstoff Exagamglogen Autotemcel für das für die Zulassung beantragte Indikationsgebiet der „Sichelzellerkrankheit“ durchgeführt.

In die für den Zulassungsantrag bei der EMA maßgebliche einarmige Studie CTX001-121 wurden Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit mindestens zwei vaso-okklusiven Krisen pro Jahr in den zwei Jahren vor Screening eingeschlossen.^{1,2,3,4,5} Daher sieht der G-BA Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit rezidivierenden vaso-okklusiven Krisen als relevante Patientenpopulation für die vorliegende Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertung an. Darüber hinaus beschränkt der G-BA das vorliegende Verfahren zur Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien der Studie CTX001-121 sowie der Studie CTX001-111 zur β -Thalassämie auf die homozygote HbSS-Sichelzellerkrankheit ($\beta\text{S}/\beta\text{S}$ Genotyp) und die compound heterozygoten HbS- β -Thalassämien ($\beta\text{S}/\beta^\circ$ und $\beta\text{S}/\beta^+$ Genotyp).^{3,4,6,7,8} Patientinnen und Patienten mit einem HLA-identischen, verwandten Spender waren in der Studie CTX001-121 ausgeschlossen.⁴ Auf Grundlage des öffentlich verfügbaren Berichts des „Institute for Clinical and Economic Review“, welcher unter Berücksichtigung der Stellungnahme des betroffenen pharmazeutischen Unternehmers erstellt wurde, geht der G-BA davon aus, dass für die vorliegende Fragestellung auch Patientinnen und Patienten relevant sind, für die kein haploidentischer, verwandter Spender zur Verfügung steht.⁸ Daher wird die Patientenpopulation für die Konzepterstellung dahingehend eingeschränkt, dass für

1 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03745287>

2 <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05477563>

3 <https://ashpublications.org/blood/article/140/Supplement%201/29/490448/Efficacy-and-Safety-of-a-Single-Dose-of>

4 <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-001320-19/DE>

5 <https://crisprtx.com/about-us/press-releases-and-presentations/crispr-therapeutics-provides-business-update-and-reports-first-quarter-2023-financial-results>

6 <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-003351-38/DE>

7 <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2031054>

8 <https://icer.org/assessment/sickle-cell-disease-2023/#timeline>

die Patientinnen und Patienten kein HLA-kompatibler, verwandter hämatopoetischer Stammzellspender zur Verfügung steht.

In der Gesamtschau der öffentlich verfügbaren Informationen legt der G-BA folgende Patientenpopulation für die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen für den Wirkstoff Exagamglogen Autotemcel fest:

„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.“

Im Rahmen der Studienrecherche wurden ausschließlich einarmige Studien identifiziert. Auf Basis dieser Datenlage ist davon auszugehen, dass zum jetzigen Zeitpunkt keine vergleichenden Daten für eine Behandlung mit Exagamglogen Autotemcel gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die vom G-BA konkretisierte Patientenpopulation vorliegen und dass unter Berücksichtigung der derzeitigen Studienplanungen keine Verbesserung der Evidenzlage erwartet werden kann. Daher hält der G-BA es für erforderlich, durch die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen zu prüfen, inwieweit die Evidenzgrundlage für die Bewertung des Zusatznutzens des vorliegenden Arzneimittels durch die Erhebung von Daten aus der Versorgung verbessert werden kann.

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

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

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

Die Beschlussempfehlung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 23. Mai 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. Juni 2023 die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung gemäß § 35a Absatz 3b SGB V beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG AbD	6. April 2023 4. Mai 2023	Beratung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen
Unterausschuss Arzneimittel	23. Mai 2023	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	1. Juni 2023	Beschlussfassung

Berlin, den 1. Juni 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

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

Internet: 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
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
Kurzfassung	viii
1 Hintergrund.....	1
2 Fragestellung des Berichts	2
3 Projektverlauf.....	4
4 Methoden	5
5 Ergebnisse	8
5.1 Informationsbedarf für die Nutzenbewertung von Exagamglogen Autotemcel	8
5.2 Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung	8
5.3 Verfügbare Datenquellen	11
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
5.4 Register als potenzielle Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung	15
5.4.1 Ergebnis der Recherche nach Indikationsregistern.....	15
5.4.2 Charakterisierung der Register.....	16
5.4.3 Beurteilung der Eignung der identifizierten Register als Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.....	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
5.5 Anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Abs. 3b SGB V.....	24
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
6	Fazit	37
7	Literatur	40
Anhang A	Suchstrategien	46
Anhang B	Rückmeldung zum GPOH-Register Sichelzellkrankheit.....	47
Anhang C	Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das identifizierte Register	65
Anhang D	Benötigte Stichprobengröße für verschiedene Anteile an Respondern unter Intervention und Vergleichstherapie sowie verschiedenen Verhältnisse der Stichprobengröße von Intervention zur Vergleichstherapie	68
Anhang E	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)	69

Tabellenverzeichnis

	Seite
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

	Seite
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

Abkürzung	Bedeutung
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 β^S/β^S oder β^S/β^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 $\beta S/\beta S$, $\beta S/\beta O$ oder $\beta S/\beta +$ aufweisen und für die kein HLA-kompatibler, verwandter hämatopoetischer Stammzellspender verfügbar ist. ^a
I(ntervention)	Exagamglogen Autotemcel ^b
C(omparator)	Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von ^{b,c} : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hydroxycarbamid ▪ Erythrozytentransfusionen ▪ Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation unter Berücksichtigung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ der Art und Schwere der Symptome, ▪ des Alters, ▪ der Verfügbarkeit eines hinreichend HLA-kompatiblen Spenders für eine allogene Stammzelltransplantation, ▪ des Risikos für zerebrovaskuläre Ereignisse.
O(utcome)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mortalität ▪ Morbidität <ul style="list-style-type: none"> ▫ Schmerzen (chronisch und akut), gemessen mit einem validierten Instrument ▫ Vasookklusive Krisen^d <ul style="list-style-type: none"> - Akutes Thoraxsyndrom - Chronische Organschäden (z. B. Niereninsuffizienz, zerebrovaskuläre Komplikationen) ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit einem validierten Instrument ▪ Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▫ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ schwere unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ spezifische unerwünschte Ereignisse getrennt nach <ul style="list-style-type: none"> - spezifische unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Schweregrad - schwerwiegende spezifische unerwünschte Ereignisse - schwere spezifische unerwünschte Ereignisse
<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.</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 zum einen indikationsbezogene Datenerhebungen ohne Randomisierung fordern (§ 35a Abs. 3b Satz 6 SGB V). Zum anderen ist im Falle der Forderung einer AbD auch für Orphan Drugs ein Dossier zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie vorzulegen (§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V).

Mit Beschluss vom 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 ≥ 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 β -Globinkette des Hämoglobins (Hb) das Sichelzell-Hämoglobin (HbS) gebildet wird [7]. Sind beide β -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 β -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 α - und 2 γ -Globinketten und ist daher durch die Mutation der β -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. ^a
I(ntervention)	Exagamglogen Autotemcel ^b
C(omparator)	Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von ^{b, c} : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hydroxycarbamid ▪ Erythrozytentransfusionen ▪ Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation unter Berücksichtigung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ der Art und Schwere der Symptome, ▪ des Alters, ▪ der Verfügbarkeit eines hinreichend HLA-kompatiblen Spenders für eine allogene Stammzelltransplantation, ▪ des Risikos für zerebrovaskuläre Ereignisse.
O(utcome)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mortalität ▪ Morbidität <ul style="list-style-type: none"> ▫ Schmerzen (chronisch und akut), gemessen mit einem validierten Instrument ▫ Vasookklusive Krisen^d <ul style="list-style-type: none"> - Akutes Thoraxsyndrom ▫ Chronische Organschäden (z. B. Niereninsuffizienz, zerebrovaskuläre Komplikationen) ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit einem validierten Instrument ▪ Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▫ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ schwere unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ spezifische unerwünschte Ereignisse getrennt nach <ul style="list-style-type: none"> - spezifische unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Schweregrad - schwerwiegende spezifische unerwünschte Ereignisse - schwere spezifische unerwünschte Ereignisse
<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 Recherschritte 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
Laufende und geplante Datenerhebungen			
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 Sichelzellerkrankheit 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 Sichelzellerkrankheit 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 ≥ 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 Sichelzellerkrankheit 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 ≥ 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 ≥ 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
Identifizierte Indikationsregister			
GPOH-Register Sichelzellerkrankheit	ja [23]	ja [24]	ja [25]
RADeep	nein	nein	ja [26-28]
Register ohne Zentrum in Deutschland			
EHR	ja [29]	nein	ja [30]
EHR: European Haemoglobinopathy Registry; GPOH: Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie; RAdDeep: 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 Sichelzellerkrankheit

Das Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)-Register Sichelzellerkrankheit wird vom GPOH-Konsortium Sichelzellerkrankheit geführt und hat das Ziel Daten zur Epidemiologie der Sichelzellerkrankheit 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 Sichelzellerkrankheit ($\beta\text{S}/\beta\text{S}$) 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 Sichelzellerkrankheit 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 Sichelzellerkrankheit 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 ≥ 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 Responderaten, 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.

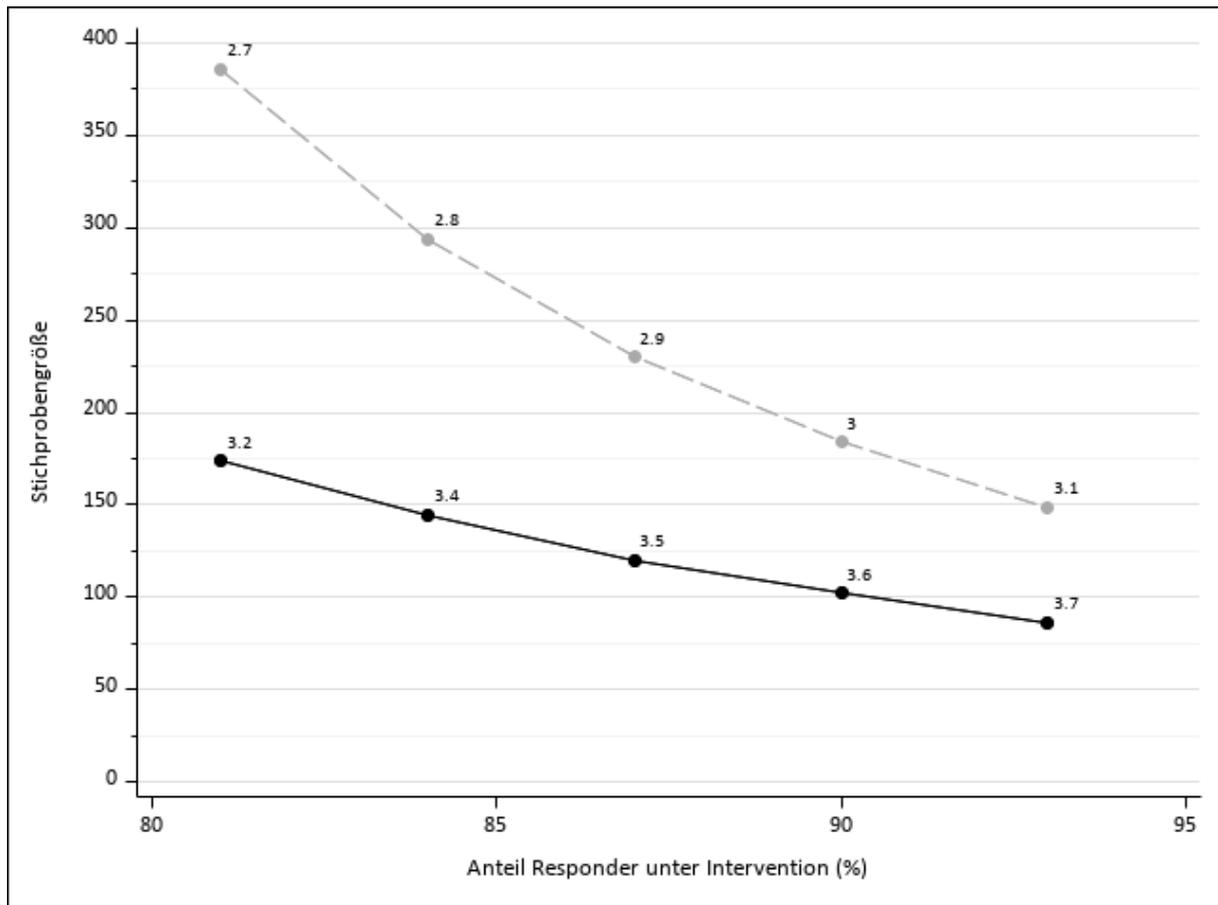


Abbildung 1: Stichprobengrößen bei einer 1:1-Rekrutierung. Anteil der Responder unter Vergleichstherapie von 25 % (schwarz) und 30 % (grau). Die Datenpunkte stellen das jeweilige RR dar. Signifikanzniveau $\alpha = 5\%$; 2-seitiger Test; Power mindestens 80 %; verschobene Nullhypothese $RR = 2,0$

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. ^a
I(ntervention)	Exagamglogen Autotemcel ^b
C(omparator)	Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von ^{b, c} : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hydroxycarbamid ▪ Erythrozytentransfusionen ▪ Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation unter Berücksichtigung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ der Art und Schwere der Symptome, ▪ des Alters, ▪ der Verfügbarkeit eines hinreichend HLA-kompatiblen Spenders für eine allogene Stammzelltransplantation, ▪ des Risikos für zerebrovaskuläre Ereignisse.
O(utcome)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mortalität ▪ Morbidität <ul style="list-style-type: none"> ▫ Schmerzen (chronisch und akut), gemessen mit einem validierten Instrument ▫ Vasookklusive Krisen^d <ul style="list-style-type: none"> - Akutes Thoraxsyndrom ▫ Chronische Organschäden (z. B. Niereninsuffizienz, zerebrovaskuläre Komplikationen) ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit einem validierten Instrument ▪ Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▫ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ schwere unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ spezifische unerwünschte getrennt nach <ul style="list-style-type: none"> - spezifische unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Schweregrad - schwerwiegende spezifische unerwünschte Ereignisse - schwere spezifische unerwünschte Ereignisse
<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.
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.
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.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Exagamglogen (Sichelzellkrankheit bei Patientinnen und Patienten ≥ 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.
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
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.
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.
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.
16. Vertex Pharmaceuticals. Evaluation of Efficacy and Safety of a Single Dose of CTX001 in Participants With Transfusion-Dependent β -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 β -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.

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 β -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.
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.

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.
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

Suchstrategie
exagamglogene OR CTX-001

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

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

Suchstrategie
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:)

Suchstrategie
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

Suchstrategie
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. ¹)?

nein

ja

Beschreiben Sie kurz das Vorgehen zur Confounderidentifikation:

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

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

Teil 2: Registerprozesse und Qualitätssicherung

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/βThal*
- 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 Emulation²?

nein ja

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

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

Teil 3: Registrierte Patientinnen und Patienten

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
	Systematik	
1	detaillierte Registerbeschreibung (Protokoll)	ja
	Standardisierung	
2	exakte Definition / Operationalisierung von Expositionen, klin. Ereignissen, Endpunkten und Confoundern	ja
3	aktueller Datenplan / Kodierhandbuch	ja
4	Verwendung von Standard-Klassifikationen (z. B. ICD-10) und -Terminologien (z. B. MedDRA)	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
	Erreichung des Rekrutierungsziels / Stichprobengewinnung	
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
	Validität der Datenerhebung	
15	Vollständigkeit der Daten je Erhebungszeitpunkt	teilweise
16	Vollständigkeit der Erhebungszeitpunkte (loss-to-follow-up, drop-outs)	teilweise
17	Richtigkeit der Daten (accuracy)	teilweise
18	Datenkonsistenz über die Zeit	teilweise
19	source data verification (z. B. für 10 % zufällig ausgewählter Patienten je Erhebungszentrum)	nein
20	Registermonitoring durch interne audits	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
	Übergeordnete Qualitätskriterien	
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 (mehreseitige 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
	Weitere mögliche Kriterien aus regulatorischer Sicht	
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		
Anteil Responder unter der Vergleichstherapie: 25 %																
		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
Anteil Responder unter der Vergleichstherapie: 30 %																
		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 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?

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

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

Exagamglogen Autotemcel (Sichelzellkrankheit)

Vom 1. Juni 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 91 SGB V hat in seiner Sitzung vom 1. Juni 2023 beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der wissenschaftlichen Ausarbeitung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3b SGB V zu beauftragen.

Dieser Auftrag wird im Folgenden konkretisiert.

I. Auftragsgegenstand und –umfang

Zur Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3b SGB V soll ein Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und Auswertung für den Wirkstoff Exagamglogen Autotemcel zur Behandlung von

„Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit Sichelzellkrankheit mit rezidivierenden vaso-okklusiven Krisen, die den Genotyp $\beta\text{S}/\beta\text{S}$, $\beta\text{S}/\beta\text{0}$ oder $\beta\text{S}/\beta+$ aufweisen und für die kein HLA-kompatibler, verwandter hämatopoetischer Stammzellspender verfügbar ist.“

erstellt werden.

Das Konzept soll insbesondere Anforderungen enthalten an

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

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

- Daten zu patientenrelevanten Endpunkten, die eine Beurteilung des langfristigen Zusatznutzens und -schadens einer Behandlung mit Exagamglogen Autotemcel gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die vom G-BA konkretisierte Patientenpopulation erlauben

Für den Vergleich einer Behandlung mit Exagamglogen Autotemcel gegenüber bestehenden Therapiealternativen wird die vom Unterausschuss Arzneimittel konsentierete zweckmäßige Vergleichstherapie dem IQWiG mitgeteilt.

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

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

II. Weitere Auftragspflichten

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

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

III. Unterlagen zum Auftrag

Mit diesem Auftrag werden dem IQWiG folgende Unterlagen zugeleitet:

- Beschluss und Tragende Gründe zur Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b SGB V und Beauftragung des IQWiG für den Wirkstoff Exagamglogen Autotemcel vom 1. Juni 2023
- Studienrecherche für den Wirkstoff Exagamglogen Autotemcel vom 27. März 2023
- Schriftliche Ausarbeitung des IQWiG über eine systematische Recherche nach Indikationsregistern im Indikationsgebiet: AWG (Stand: 29.03.2023)

IV. Abgabetermin

Für die Übermittlung der schriftlichen Ausarbeitung des Konzepts an den G-BA ist als spätestster Zeitpunkt der 1. September 2023 vorgesehen.



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Kriterien zur Bestimmung der Vergleichstherapie

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-
medizinischen Fachgesellschaften und der
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
(AkdÄ) zur Bestimmung der Vergleichstherapie nach § 35a
SGB V**

Vorgang: 2023-B-179-z Exagamglogen Autotemcel

Stand: Juni 2023

I. Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Exagamglogen Autotemcel

[zur Behandlung der Sichelzellerkrankung; Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe „Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Die allogene Stammzelltransplantation kommt grundsätzlich als nicht-medikamentöse Behandlung im vorliegenden Anwendungsgebiet in Betracht.¹

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Crizanlizumab: Beschluss vom 20. Mai 2021 [*Hinweis: Empfehlung des Zulassungszugs durch die CHMP am 26. Mai 2023²*]
- Voxelotor: Beschluss vom 3. November 2022

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe „systematische Literaturrecherche“

¹ Zu dieser Behandlungsmethode wurde bisher keine Methodenbewertung durchgeführt.

² <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/adakveo>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Exagamglogen Autotemcel N.N. N.N.	<u>Erwartetes Anwendungsgebiet laut Zulassungsantrag:</u> „Behandlung der Sichelzellerkrankung bei Patienten ab 12 Jahren mit rezidivierenden vaso-okklusiven Krisen, die den Genotyp $\beta\text{S}/\beta\text{S}$, $\beta\text{S}/\beta+$ oder $\beta\text{S}/\beta\text{O}$ aufweisen und für die kein humanes Leukozyten Antigen (HLA)-kompatibler, verwandter hämatopoetischer Stammzellspender zur Verfügung steht“
Hydroxycarbamid L01XX05 Siklos, Xromi	Siklos ist indiziert zur Prävention rekurrierender schmerzhafter vaso-okklusiver Krisen einschließlich akutem Thoraxsyndrom bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 2 Jahren mit symptomatischer Sichelzellanämie. Xromi ist zur Prävention vaso-okklusiver Komplikationen (Gefäßverschlüsse) infolge von Sichelzellanämie bei Patienten im Alter ab 2 Jahren indiziert.
Crizanlizumab B06AX01 Adakveo	Adakveo wird angewendet zur Prävention wiederkehrender vaso-okklusiver Krisen (VOCs) bei Patienten ab 16 Jahren mit Sichelzellerkrankung. Es kann als Zusatztherapie zu Hydroxyurea/Hydroxycarbamid (HU/HC) gegeben werden oder als Monotherapie bei Patienten, bei denen die Anwendung von HU/HC nicht geeignet oder unzureichend ist. <i>[Hinweis: Empfehlung des Zulassungsentzugs durch die CHMP am 26. Mai 2023²]</i>
Voxelotor B06AX03 Oxbryta	Oxbryta wird angewendet bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren zur Behandlung von hämolytischer Anämie infolge Sichelzellerkrankung als Monotherapie oder in Kombination mit Hydroxycarbamid.
Diverse Erythrozytenkonzentrate N.N. Beispielsweise:	Anwendungsgebiete sind akute und chronische Anämien. Für die Indikation zur Erythrozytentransfusion lassen sich keine universell anwendbaren unteren Grenzwerte für Hämoglobin oder Hämatokrit festlegen. Die Ursache der Anämie soll möglichst geklärt werden

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

- Erythrozytenkonzentrat
DRK-Blutspendedienst,
-Erythrozytapherese-
konzentrat DRK-
Blutspendedienst
-Erythrozytenkonzentrat /
Apherese / bestrahlt DRK-
Blutspendedienst

und, falls möglich, eine kausale Therapie eingeleitet werden. Die Entscheidung für die Transfusion von Erythrozyten oder für eine andere, gleichwertige Therapie ist abhängig vom klinischen Gesamtzustand des Patienten.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2023-B-179-z (Exagamglogen Autotemcel)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FBMed
Datum: 1. September 2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	13
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	20
Referenzen	22

Abkürzungsverzeichnis

ACS	Acute Chest Syndrome
AE	Adverse Events
ANC	Absolute Neutrophil Counts
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
Hbf	fetal haemoglobin
HR	Hazard Ratio
HSCT	Hematopoietic stem cell transplantation
HU	Hydroxyurea
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MTD	Maximum Tolerated Dose
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RBC	Red Blood Cell
RR	Relatives Risiko
SAE	Serious AE
SCA	Sickle Cell Anemia
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SCD	Sichelzellkrankheit
SCI	Silent Cerebral Infarcts
SHT	Specialist Haemoglobinopathy Team
TRIP	Turn Research into Practice Database
VOC	Vaso-Occlusive Crisis
VOE	Vaso-Occlusive Event
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung der Sichelzellerkrankung bei Patienten ≥ 12 Jahre

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Sichelzellerkrankung* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.ecosia.org/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 15.11.2021 durchgeführt, die folgende am 10.08.2022. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 512 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 5 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine aktuellen Cochrane Reviews zu diesem Anwendungsgebiet ermittelt.

3.2 Systematische Reviews

Han J et al., 2020 [3].

Systematic Review of Crizanlizumab: A New Parenteral Option to Reduce Vaso-occlusive Pain Crises in Patient with Sickle Cell Disease

Fragestellung

This article provides a comprehensive review of evidence for crizanlizumab in reducing frequency of VOCs in patients with SCD.

Methodik

Population:

- Sickle Cell Disease

Intervention:

- Crizanlizumab

Komparator:

- others

Endpunkte:

- Vaso-occlusive Pain Crises

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline, Embase, and International Pharmaceutical Abstracts on December 13, 2019.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Physiotherapy Evidence Database (PEDro) scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 2 studies

Charakteristika der Population:

- The first study was a double-blind randomized placebo-controlled phase II trial (the SUSTAIN trial) published in 2017 that evaluated the efficacy and safety of crizanlizumab.²⁰ In this multicenter study, patients with SCD genotypes homozygous hemoglobin S (HbSS), sickle hemoglobin C (HbSC), sickle b0-thalassemia (HbSb0), and sickle b+-thalassemia (HbSb+) who were between the age of 16 and 65 years with 2–10 VOCs in the past 12 months before enrollment, were included if eligible. For patients on hydroxyurea therapy before the trial, hydroxyurea had to be initiated at least 6 months before study entry and be at a stable dose at least 3 months before enrollment.

Hydroxyurea initiation or dose adjustment during the trial was not permitted, unless for safety reasons.

- The second study was a post hoc subgroup analysis of the original SUSTAIN trial published in 2019 that evaluated the effect of high-dose crizanlizumab (5 mg/kg) compared with placebo on selected secondary efficacy end points and safety.²¹ A total of 132 patients randomized to 5 mg/kg crizanlizumab (67) or placebo (65) were included in this analysis.

Qualität der Studien:

- SUSTAIN: low risk of bias

Studienergebnisse:

	SUSTAIN trial ²⁰	SUSTAIN trial subgroup analysis ²¹
Trial type	Double-blind randomized placebo-controlled phase II	Post hoc subgroup analysis
Age	16–65 yrs	16–65 yrs
Intervention	Placebo vs crizanlizumab 2.5 mg/kg vs 5 mg/kg	Placebo vs crizanlizumab 5 mg/kg
End points	Primary end points: annual VOC rate Placebo vs crizanlizumab 5 mg/kg: 2.98 vs 1.63 (p=0.01) Placebo vs crizanlizumab 2.5 mg/kg: 2.98 vs 2.01 (p=0.18) Secondary end points: Median time to the first VOC: Placebo vs crizanlizumab 5 mg/kg: 1.38 vs 4.07 m (p=0.001) Median time to the second VOC: Placebo vs crizanlizumab 5 mg/kg: 5.09 vs 10.32 m (p=0.02) Annual rate of uncomplicated VOC: Placebo vs crizanlizumab 5 mg/kg: 1.08 vs 2.91 (p=0.02). AEs were similar among all three groups, with more headache, back pain, nausea, arthralgia, pain in extremity, urinary tract infection, diarrhea, upper respiratory tract infection, pyrexia, and musculoskeletal pain in the crizanlizumab group.	VOC event-free patients: placebo vs crizanlizumab In patients with 5–10 VOCs per year: 4.2% vs 28.0% In HbSS patients: 17.0% vs 31.9% In patients using hydroxyurea: 17.5% vs 33.3% Median time to the first VOC: In patients with 5–10 VOCs per year: 1.03 vs 2.43 mo In HbSS patients: 1.12 vs 4.07 mo In patients using hydroxyurea: 1.15 vs 2.43 mo The rates of treatment-emergent AEs and severe AEs were comparable in the subgroups evaluated.

AEs = adverse events; Hb = hemoglobin; HbSS = homozygous hemoglobin S; VOC = vaso-occlusive crisis.

20. Ataga KI, Kutlar A, Kanter J, et al. Crizanlizumab for the prevention of pain crises in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2017;376(5):429–39. 21. Kutlar A, Kanter J, Liles DK, et al. Effect of crizanlizumab on pain crises in subgroups of patients with sickle cell disease: a SUSTAIN study analysis. *Am J Hematol* 2019;94 (1):55–61.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Current available data suggest crizanlizumab is a promising agent to reduce VOC in patients with SCD.

Hasson C et al., 2019 [4].

The role of hydroxyurea to prevent silent stroke in sickle cell disease - Systematic review and meta-analysis

Fragestellung

The goal of this systematic review is to summarize the available data on the use of hydroxyurea for the prevention of SCI in patients with sickle cell disease.

Methodik

Population:

- sickle cell anemia or sickle cellb thalassemia

Intervention:

- hydroxyurea

Komparator:

- blood transfusions or observation alone

Endpunkte:

- to prevent stroke and silent stroke

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, which includes Medline, EMBASE, Web of Science Core Collection, and Cochrane Central Register of Controlled Trials. All searches were executed on April 5, 2018, except for Cochrane Central which was run on May 1, 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Downs&Black Checklist for Study Quality

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 1 RCT[9] and 10 observational studies[1–3,10–16]

Charakteristika der Population:

- The RCT by Ware et al[9] enrolled 60 patients in the hydroxyurea narm and 61 patients in the chronic blood transfusions arm, administered 20mg/kg/day of hydroxyurea.

Qualität der Studien:

- The RCT by Ware et al was of superior methodological quality and reported all relevant details and did not appear to suffer from any biases assessed via the Cochrane risk of bias assessment tool.

Studienergebnisse:

- There were no strokes, silent strokes, or deaths reported in either arm. There was no difference between hydroxyurea and chronic blood transfusions (RR 1.52, 95% CI 0.57 to 4.02, P=.394, 121 participants) for the outcome of treatment related adverse events.

[9] Ware RE, Davis BR, Schultz WH, et al. Hydroxycarbamide versus chronic transfusion for maintenance of transcranial doppler flow velocities in children with sickle cell anaemia-TCD With Transfusions Changing to Hydroxyurea (TWITCH): a multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority trial. Lancet (London, England) 2016;387:661–70.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Overall, based on one RCT and observational studies included in our systematic review, we believe hydroxyurea is safe and may prevent silent stroke and stroke in sickle cell disease.

Dick MH et al., 2022 [2].

Comparing the Safety and Efficacy of L-Glutamine, Voxelotor, and Crizanlizumab for Reducing the Frequency of Vaso-Occlusive Crisis in Sickle Cell Disease: A Systematic Review

Fragestellung

This systematic review aims to explore the effect of voxelotor, l-glutamine, and crizanlizumab on SCD patients, specifically their response, efficacy, safety, and associated complications. A secondary analysis evaluating the possible safe, tolerable, and effective combinations between voxelotor, l-glutamine, and crizanlizumab based on their associated benefits and adverse events for the SCD patients was also conducted.

Methodik

Population:

- sickle cell anemia (teilweise auch sickle cellb thalassemia)

Intervention:

- L-Glutamin, Voxelotor oder Crizanlizumab

Komparator:

- Placebo

Endpunkte:

- Frequency of Vaso-Occlusive Crisis

Recherche/Suchzeitraum:

- A systematic search for articles and clinical articles published between 2017 and 2021 was conducted from Sept 20, 2021, to Sept 29, 2021, on PubMed, PubMed Central (PMC), MEDLINE, Cochrane, and ClinicalTrials.gov. A search strategy combining regular search terms and the Medical Subject Headings (MeSH) algorithm was applied. Regular keywords were employed for the search strategy for articles indexed in PubMed, PMC, and MEDLINE in the Cochrane Library and Clinicaltrials.gov.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=12, davon 6 RCT

Charakteristika der Population:

- Study 1 [23] was a reanalysis of Study 5's [24] data, and the primary purpose was to determine the differences in the median annual rates of VOC between the treatment and placebo groups.
- Study 2 was a Phase 3 RCT investigating voxelotor in 274 SCD patients aged 12 to 65 years. The inclusion criteria included SCD patients with a Hgb level of between 5.5g/dl to 10.5g/dl during screening and 1-10 VOC pain crises within the past 12 months. The study duration was 72 weeks, the interventions were Voxelotor 1500 mg (high-dose), 900 mg (low-dose), and placebo, and the primary purpose was to determine the

percentage of participants with an increase in Hgb >1 g/dL from baseline to week 24. Patients receiving a stable dose of hydroxyurea were included [25].

- Study 3 was a Phase one/two RCT investigating the safety and tolerability of voxelotor in 54 SCD patients aged 18 to 60 years with Hgb levels greater than 6.0 g/dL and less than 10.4 g/dL. Voxelotor 500 mg, 700 mg, 1000 mg were studied in the 28-day cohorts, daily voxelotor 700 mg and 900 mg were studied in the 90-day cohorts, and daily voxelotor 900 mg was studied for an additional 6 months in selected patients [26].
- Study 4 was a Phase 1/2 RCT evaluating the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of voxelotor in 40 healthy volunteers and eight SCD patients aged 18 to 55 years with Hgb levels greater than 6.0 g/dL and less than 10.4 g/dL. The study was partitioned into three designs: (1) single ascending dose (SAD) where healthy participants were started at 100 mg with subsequent dose escalations to 400, 1000, 2000, and 2800mg, and SCD patients were given a single dose of voxelotor 1000 mg or equivalent placebo; (2) multiple ascending dose (MAD) three cohorts of healthy volunteers received voxelotor doses of 300, 600 and 900, or matching placebo, for 15 days; (3) which included SCD patients only and the results were published in Howard et al. (2019) [27-28].
- Study 5 was a Phase 3 RCT investigating l-glutamine in 230 SCD patients aged five to 58 years who had at least two documented pain crises during the previous year. The study duration was 48 weeks, and the primary purpose was to determine if l-glutamine 0.3 g/kg, two times daily by mouth, reduced the number of SCD crises. Patients receiving a stable dose of hydroxyurea were included and patients with renal and hepatic insufficiencies were excluded [24].
- Study 6 was a Phase 2 RCT investigating crizanlizumab in 198 SCD patients aged 16 to 65 years who experienced two to 10 pain crises within the past 12 months. The primary purpose of the study was to determine the impact of crizanlizumab 2.5 mg/kg (low-dose), 5.0 mg/kg (high-dose) on the occurrence of VOC for a period of 52 weeks. Patients receiving a stable dose of hydroxyurea were included [28].

Qualität der Studien:

Drug Name (generic)	Author	Randomization process	Deviations from the intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall bias
L-glutamine	Zaidi, Ahmar U et al., 2021 [23]	+	+	-	+	+	-
	Niihara et al., 2018 [24]	+	+	-	!	+	-
Voxelotor	Vichinsky et al., 2019 [25]	+	+	+	+	+	+
	Howard et al., 2019 [26]	!	+	+	-	+	-
	Hutchaleelaha et al., 2019 [27]	!	+	+	-	+	-
Crizanlizumab	Ataga et al., 2017 [28]	+	+	-	+	+	-

Studienergebnisse:

- L-glutamine and crizanlizumab reduced VOC episodes: l-glutamine and crizanlizumab were effective in prolonging the time between the first and second pain crisis. Additionally, both decreased the frequency of VOC among SCD patients. Voxelotor had no significant effect on VOC.
- In Study 1, there was a 45% lower median annual rate of VOC in the l-glutamine group compared to the placebo group (2.37 vs 4.30, $p = 0.0216$) [23]. In Study 5, the median rate of VOC in the l-glutamine treatment group was significantly reduced in comparison to the placebo (3.0 vs 4.0, $p = 0.005$). L-glutamine considerably prolonged the median time of the first pain crisis (84 vs. 54 days, $p = 0.02$) and second pain crisis (212 vs 133 days, $p = 0.03$) [24].
- In Study 6, the annual median rate of VOCs was 1.63 for the high dose crizanlizumab group against placebo at 2.98, representing a 45.3% lower rate ($p = 0.01$). The median time to the first crisis (4.07 months, $p = 0.001$) and second crisis (10.32 months, $p = 0.02$) was significantly prolonged compared to the placebo (1.38 and 5.09, respectively). Additionally, high dose crizanlizumab was associated with lower annual rates of uncomplicated pain crises (1.08 vs 2.91), representing a 62.9% lower rate ($p = 0.02$) [28].
- Study 2 analysis of voxelotor's effect on the annual VOC incidence rate did not yield any significant results. Among participants who had at least two crises in the previous year, the incidence rate was 2.88, 3.39, and 3.50 in the 1500 mg voxelotor, 900 mg voxelotor, and placebo groups, respectively. This represented a 0.62 difference and 17.7% rate reduction in the 1500 mg voxelotor group compared to the placebo group. The incident rate among all participants in the study was 2.77, 2.76, and 3.19 in the 1500 mg voxelotor, 900 mg voxelotor, and placebo groups, respectively [25].
- L-glutamine reduced the occurrence of hospitalizations and the number of days hospitalized per year: in Study 1, the median annual number of days hospitalized was

reduced (8.45, $p = 0.042$) in patients prescribed l-glutamine compared to the placebo group (13.17). This represented a 4.72-day difference and a 36% reduction [23]. In Study 5, there were fewer hospitalizations (median rate of 2.0 vs 3.0, $p = 0.005$) and fewer hospital days (cumulative median 6.5 vs 11, $p = 0.02$) in the l-glutamine therapy group compared to placebo [24].

- L-glutamine significantly decreased the occurrences of ACS in SCD: based on the data in Study 1, the annual rates of ACS decreased by 55% in favor of l-glutamine therapy (0.18, $p = 0.003$) compared to placebo at 0.40 [23]. In Study 5 there was a 14.5% reduction ($p = 0.003$) in ACS incidences in the l-glutamine group compared to placebo [24].
- Voxelotor increased hemoglobin levels and decreased sRBC and reticulocytes levels: In Study 2, the high dose voxelotor group had an increase in Hgb greater than 1.0 g/dL ($p < 0.001$) and a greater mean hemoglobin increase compared to placebo (1.1 vs -0.1 g/dL, $p < 0.001$). Additionally, there was a 24.4% difference ($p < 0.001$) in the reduction of reticulocytes between the high-dose voxelotor and placebo groups [25].
- In Study 3, voxelotor increased hemoglobin levels (1.0 vs -0.1, $p < 0.05$), and decreased reticulocytes (-12.9 vs 0.5, $p < 0.05$), and sickled red cells (-74.0 vs 6.9, $p < 0.05$) compared to the placebo group [26]. In Study 4, a single dose of voxelotor up to 2800 mg was well tolerated in healthy patients; the maximum was not determined. Voxelotor increased oxygen affinity without compromising oxygen delivery [27].
- Voxelotor decreased unconjugated bilirubin levels: in Study 2, there was a 25.9% difference ($p < 0.001$) in the reduction of indirect bilirubin levels between the high dose voxelotor group and placebo [25]. In Study 3, voxelotor decreased unconjugated bilirubin levels compared to placebo (-39.7 vs 14.8, $p < 0.05$) [26].
- Safety of l-glutamine treatment: in Study 5, adverse events with the greatest incidence include noncardiac chest pain, back pain, pain in limbs, fatigue, and nausea. Other treatment-related adverse events include headache, dizziness, tachycardia, upper abdominal pain, urinary tract infection (UTI), nasal congestion, vomiting, diarrhea, and constipation. Two patients with complicated past medical histories died while receiving l-glutamine. Seven participants receiving l-glutamine therapy withdrew due to (dyspepsia; hot flashes; burning sensation in the feet; hypersplenism and abdominal pain) adverse events (four participants), or pregnancy (three participants) [24].
- Safety of voxelotor treatment: in Study 2, the incidence of adverse events was greater in the high and low- dose treatment groups compared to placebo (94% and 93% vs 89%, respectively). Among the adverse events reported, headache and diarrhea were the most common. Other adverse events reported were arthralgia, upper respiratory tract infection, abdominal pain, fatigue, rash (generalized, erythematous, urticaria, papular, macular, maculopapular, vesicular, and pruritic), pyrexia, pain in extremity, back pain, vomiting, pain, noncardiac chest pain, upper abdominal pain, nausea. Four deaths, unrelated to the trial (according to the authors), occurred during the study [25].
- In Study 3, the most reported adverse events were rash, headache, and diarrhea. Whilst drug rashes occurred in two patients, the other incidences of rashes were not considered to be drug rashes. Other adverse events include cough, general pain, back pain, and pain in the extremities. Five patients required dose reductions due to (1) grade 2 papular pruritic rash, (2) elevated liver enzymes, (3) abdominal discomfort, (4) nausea, and (5) an increase in Hgb > 2 g/dL from baseline. One patient discontinued treatment due to a Grade 2 rash and no deaths were reported by the authors [26].
- In Part A of Study 4, rash, headache, arthralgia, upper respiratory tract infection, and diarrhea were the adverse events reported by healthy individuals, whilst pain, nausea, vomiting, and diarrhea were reported by SCD patients. In Part B, headache, dizziness,

abdominal pain, gastroenteritis, and diarrhea were the adverse events reported. One patient discontinued the study due to rash and another due to abdominal pain, diarrhea, and headache requiring analgesic treatment. No deaths were reported by the authors [27].

Safety of crizanlizumab treatment: in Study 6, 27.8% of participants recorded serious adverse events (38 patients in the intervention group and 17 in the placebo). Pyrexia and influenza were common serious adverse events in treatment groups (high dose and low dose, respectively) and occurred at higher rates compared to placebo. Pneumonia was a serious adverse event reported in all groups. Other treatment-related adverse events were chest, back, limb, and musculoskeletal pain, headache, arthralgia, upper respiratory and urinary tract infections, pruritus, nausea, vomiting, and diarrhea. Five patients died during the trial, three in the treatment groups and two in the placebo. In the low dose treatment group, two single adverse events, anemia and intracranial hemorrhage (attributed to ketorolac) occurred whilst sepsis occurred in the placebo group [28].

Anmerkung/Fazit der Autoren

Since one of the leading causes of death in SCD is VOC acute and chronic effects, the drugs l-glutamine and crizanlizumab have been shown to decrease the occurrences of VOC episodes. Alternatively, voxelotor improves hemoglobin concentrations. Though these medications are less likely to curb the use of analgesics and opioids to manage pain in persons with SCD, each improves their general health. However, based on the dose-effect-based strategy via the Loewe Additivity model, SCD patients may achieve greater benefit from an l-glutamine plus voxelotor combination therapy than monotherapy of l-glutamine, voxelotor, or crizanlizumab. Therefore, future studies analyzing drug combinations of FDA-approved therapies should focus on l-glutamine plus voxelotor. New and improved treatment for SCD patients is a necessity long overdue.

3.3 Leitlinien

Kanter J et al., 2021 [5].

ASH

American Society of Hematology 2021 guidelines for sickle cell disease: stem cell transplantation

Zielsetzung/Fragestellung

These evidence-based guidelines of the American Society of Hematology (ASH) are intended to support patients, clinicians, and health professionals in their decisions about HSCT for SCD.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

Embase 1988 to 2017 Week 25, EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials May 2017, EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to June 14, 2017, Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present

LoE

- GRADE
 - ⊕⊕⊕⊕ High certainty in the evidence about effects
 - ⊕⊕⊕○ Moderate certainty in the evidence about effects
 - ⊕⊕○○ Low certainty in the evidence about effects
 - ⊕○○○ Very low certainty in the evidence about effects

GoR

Strong recommendation

- For patients: Most individuals in this situation would want the recommended course of action, and only a small proportion would not.
- For clinicians: Most individuals should follow the recommended course of action. Formal decision aids are not likely to be needed to help individual patients make decisions consistent with their values and preferences.
- For policy makers: The recommendation can be adopted as policy in most situations. Adherence to this recommendation according to the guideline could be used as a quality criterion or performance indicator.
- For researchers: The recommendation is supported by credible research or other convincing judgments that make additional research unlikely to alter the recommendation. On occasion, a strong recommendation is based on low or very low certainty in the evidence. In such instances, further research may provide important information that alters the recommendations.

Conditional recommendation

- For patients: A majority of individuals in this situation would want the suggested course of action, but many would not. Decision aids may be useful in helping patients to make decisions consistent with their individual risks, values, and preferences.
- For clinicians: Different choices will be appropriate for individual patients, and clinicians must help each patient arrive at a management decision consistent with the patient's values and preferences. Decision aids may be useful in helping individuals make decisions consistent with their individual risks, values, and preferences.
- For policy makers: Policy making will require substantial debate and involvement of various stakeholders. Performance measures about the suggested course of action should focus on whether an appropriate decision-making process is duly documented.
- For researchers: This recommendation is likely to be strengthened (for future updates or adaptation) by additional research. An evaluation of the conditions and criteria (and the related judgments, research evidence, and additional considerations) that determined the conditional (rather than strong) recommendation will help identify research gaps.

Empfehlungen

Recommendation 1

Should individuals with SCD and neurologic injury (overt stroke or abnormal TCD) undergo MSD transplantation?

Recommendation 1

The ASH guideline panel suggests HLA-matched related HSCT rather than standard of care (HU/transfusion) in patients with SCD who have experienced an overt stroke or have an abnormal TCD (conditional recommendation, very low certainty in the evidence ⊕○○○).

Remarks:

- Consideration for transplantation should occur in all patients with neurologic injury who have a matched related sibling donor.
- When considering transplantation for neurologic injury, children younger than age 16 years who undergo MSD HSCT have better outcomes than those older than age 16 years.

Summary of the evidence.

The panel reviewed outcomes related to neurologic injury: abnormal cerebral blood flow as measured by TCD, primary ischemic stroke, secondary ischemic stroke, and new or progressive SCI. There were no RCTs comparing standard treatment of primary or secondary stroke prevention and HSCT. Studies reviewed included those SCD studies aimed at stroke prevention and those HSCT studies that included neurologic outcomes in their publications. A total of 31 studies were available for evaluation.

In summary, trials aimed at stroke prevention demonstrated that CRCT can reduce the risk of first ischemic stroke in children with an abnormal TCD. Children without significant CNS vasculopathy can be safely

transitioned from CRCT to HU.³⁵ However, CRCT remains the only option for disease stabilization in children with a previous ischemic stroke but is not always effective. Four trials^{15,36-38} conducted from 1991 to 2011 included children who underwent HSCT for prevention of primary or secondary stroke as their indication for HSCT. The accumulated findings suggested stabilization of CNS pathology on magnetic resonance imaging or a decrease in stroke rate after HSCT compared with standard of care. Only 1 recent trial, DREPAGREFFE, compared outcomes of HSCT with those of standard of care in children with SCD who had an abnormal TCD.³⁹ Overall, the HSCT group had more children who developed a normal TCD compared with standard of care. In this study, new SCI was found in 3 children and cerebral arterial stenosis in 2 children receiving standard care, whereas neither was observed after HSCT. There are no studies that have been intentionally conducted in persons with SCD with SCI alone (who did not have a history of overt stroke or abnormal TCD) to evaluate the impact of HSCT on SCI alone.

Rationale and key drivers for this recommendation.

On the basis of very low certainty in the evidence from noncomparative studies, the panel judged that the balance of benefits (cure and increased survival) and harms (infertility, GVHD, and death) probably favors HSCT for individuals with SCD with neurologic complications. However, given the available evidence, the guideline panel considered the risk of adverse effects is probably small for most patients and their providers.

Recommendation 2.

For patients with frequent pain, the ASH guideline panel *suggests* using related matched allogeneic transplantation rather than standard of care (conditional recommendation, very low certainty in the evidence about effects ⊕○○○).

Remark:

- Consideration for transplantation should be given to patients who do not respond or have an inadequate response to standard of care, such as HU, new targeted therapies, or chronic transfusion therapies.

Summary of the evidence.

Studies were examined for the primary outcome of prevention of pain defined as ≥ 3 episodes of acute pain requiring intervention by a health care provider. The studies were also evaluated for the following additional outcomes: survival, engraftment, and acute and chronic GVHD. Twenty-two studies were identified from the literature in patients with SCD.^{15,37,38,44-62} In general, sickle-related acute complications and RBC transfusions were stopped in patients who experienced stable donor engraftment. Subsets of patients in each of the identified trials underwent HSCT because of recurrent pain. A majority of these studies focused their reporting on transplantation outcomes, and no studies compared HSCT with standard of care for the outcome of prevention of pain. When examining outcomes related to the prevention of pain post-HSCT, acute painful episodes requiring hospitalization were largely prevented when engraftment occurred. In addition, there was a limited amount of evidence that HSCT improved patient-reported outcomes relevant to pain in small subsets of patients. Darbari et al⁴⁴ described that patient-reported outcomes of pain intensity and pain impact were significantly improved post-HSCT in a subset of patients with only intermittent pain pre-HSCT. Saraf et al⁴⁷ in 2016 reported significant improvement in patient-reported bodily pain (measured by the SF36) 1 year post-HSCT. However, there are reports of patients still experiencing pain post-HSCT. Forty percent of patients post-HSCT had persistent pain requiring opioid medications at 1 year post-HSCT, suggesting that HSCT may not ameliorate chronic pain.⁴⁴ Further study of chronic pain and the impact of HSCT is needed, including longer-term follow-up post-HSCT for patients with SCD.

The studies were case series or single-arm prospective cohort studies. The systematic review did not find any comparative RCTs of patients with SCD. Because of this, using the GRADE process, when considering the certainty in the evidence, certainty was considered to be very low to moderate.

Other EtD criteria and considerations.

The benefit of prevention of acute pain in patients with SCD who undergo HSCT was felt to be a desirable effect that may balance the harms for some patients.

Recommendation 3

Should matched related allogeneic transplantation vs standard of care be used for patients with SCD with recurrent episodes of ACS?

Recommendation 3

For patients with recurrent episodes of ACS, the ASH guideline panel *suggests* using matched related allogeneic transplantation over the standard of care (conditional recommendation, very low certainty in the evidence about effects ⊕○○○).

Remark:

- Consideration for transplantation should be given to patients who continue to have recurrent ACS despite optimal standard of care (eg, HU, L-glutamine, crizanlizumab, and chronic transfusion therapy).

DeBaun MR et al., 2020 [1].

ASH

American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: prevention, diagnosis, and treatment of cerebrovascular disease in children and adults

Zielsetzung/Fragestellung

These evidence-based guidelines of the American Society of Hematology are intended to support the SCD community in decisions about prevention, diagnosis, and treatment of the most common neurological morbidities in SCD.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Embase 1988 to 2017 Week 30, Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to July 24th, 2017

LoE:

GRADE

GoR

Strong recommendation

- For patients: Most individuals in this situation would want the recommended course of action, and only a small proportion would not.
- For clinicians: Most individuals should follow the recommended course of action. Formal decision aids are not likely to be needed to help individual patients make decisions consistent with their values and preferences.
- For policy makers: The recommendation can be adopted as policy in most situations. Adherence to this recommendation according to the guideline could be used as a quality criterion or performance indicator.
- For researchers: The recommendation is supported by credible research or other convincing judgments that make additional research unlikely to alter the recommendation. On occasion, a strong recommendation is based on low or very low certainty in the evidence. In such instances, further research may provide important information that alters the recommendations.

Conditional recommendation

- For patients: The majority of individuals in this situation would want the suggested course of action, but many would not. Decision aids may be useful in helping patients to make decisions consistent with their individual risks, values, and preferences.
- For clinicians: Different choices will be appropriate for individual patients, and clinicians must help each patient arrive at a management decision consistent with the patient's values and preferences. Decision aids may be useful in helping individuals make decisions consistent with their individual risks, values, and preferences.
- For policy makers: Policy-making will require substantial debate and involvement of various stakeholders. Performance measures about the suggested course of action should focus on whether an appropriate decision-making process is duly documented.
- For researchers: This recommendation is likely to be strengthened (for future updates or adaptation) by additional research. An evaluation of the conditions and criteria (and the related judgments, research evidence, and additional considerations) that determined the conditional (rather than strong) recommendation will help identify possible research gaps.

Empfehlungen

Primary stroke prevention for children with SCD living in low-middle- and high-income settings

Recommendation 1.2.

For children who have compound heterozygous SCD other than HbSC and have evidence of hemolysis in the same range as those with HbSS, the ASH guideline panel suggests TCD screening

(conditional recommendation based on very low certainty in the evidence about effects ⊕○○○).

Recommendation 2.2.

For children who have compound heterozygous SCD other than HbSC, who have evidence of hemolysis in the same range as those with HbSS, an abnormal TCD velocity, and live in a high-income setting (where regular blood transfusion therapy is feasible), the ASH guideline panel suggests regular blood transfusion for at least a year (vs no transfusion) with the goal of keeping maximum HbS levels below 30% to reduce the risk of stroke (conditional recommendation based on very low certainty in the evidence about effects ⊕○○○).

Recommendation 2.3.

For children with SCD (ages 2-16 years) and abnormal TCD results who have been receiving transfusion therapy for at least 1 year and are interested in stopping transfusion, according to the clinical trial risk stratification with an MRI and magnetic resonance angiography (MRA) of the brain, the ASH guideline panel suggests that hydroxyurea treatment at the maximum tolerated dose can be considered to substitute for regular blood transfusions. (conditional recommendation based on low certainty in the evidence about effects ⊕⊕○○).

EtD criteria and implementation consideration.

We combined HbSS and HbSβ0 thalassemia phenotypes because of the clinical challenges of distinguishing HbSS from HbSβ0 thalassemia based on clinical laboratory values⁴² and the fact that both diagnoses were eligible for primary stroke prevention trials.^{38,41}

Transfusion is more feasible in high-income settings than in low-middle-income settings. Despite the lack of adequate cost-effectiveness studies, preventing strokes in children will always be less expensive than the long-term direct and indirect consequences of stroke and stroke-related death and disability, regardless of whether stroke prevention treatment is performed with transfusion and chelation therapy or hydroxyurea. The decision criteria are likely the same for children with other SCD compound heterozygotes at increased risk for stroke.

Hydroxyurea therapy requires at least the same health care system resources in a low-middle-income setting as those in high-income settings, including laboratory surveillance at the same interval as in a high-income setting (initially every 2 weeks and eventually every 2 or 3 months). Most likely, hydroxyurea therapy is more acceptable than transfusion for primary stroke prevention for patients and families. Health equity for stroke prevention in children living with SCD in low-middle- and high-income settings can potentially reduce the existing health disparities in childhood stroke prevalence between children with and without SCD.

After 1 year of regular blood transfusion therapy, a gradual transition from transfusion to hydroxyurea can be considered. This involves a period of both hydroxyurea therapy and transfusion therapy, with eventual discontinuation of transfusion therapy. The transition may occur provided that the patient does not have intracranial MRA-defined vasculopathy as per TWITCH.⁴⁴ Prior to consideration of transitioning from regular blood transfusion therapy to maximum-tolerated-dose hydroxyurea, MRI of the brain should be undertaken to exclude silent cerebral ischemic lesions (see Table 1 PICO #10) and intracranial MRA to determine the presence and extent of cerebral vasculopathy. Children with cerebral vasculopathy were excluded from TWITCH; therefore, transition from blood transfusion therapy to hydroxyurea is not recommended for these children. A discussion with the family should include whether hydroxyurea at the maximum tolerated dose is preferable to regular blood transfusion with chelation therapy to attenuate excessive stores of iron.⁴⁴

Acute and timely treatment of suspected or confirmed ischemic stroke or TIA

Recommendation 4.1.

For children or adults with SCD and acute neurological deficits, including TIA, the ASH guideline panel recommends prompt blood transfusion. The transfusion should be given immediately upon recognition of symptoms without delay beyond 2 hours of acute

neurological symptom presentation. The type of transfusion (simple, modified exchange, or apheresis) is dependent on individual patient factors and local transfusion resources (strong recommendation based on high certainty in the evidence about effects ⊕⊕⊕⊕).

Recommendation 4.2.

For children or adults with SCD and acute neurological deficits including TIA, the ASH guideline panel suggests exchange transfusion vs simple transfusion. When exchange transfusion is not available within 2 hours of presentation for medical care and hemoglobin is ≤ 8.5 g/dL, simple transfusion can be performed to avoid delays in treatment while a manual exchange transfusion or an automated apheresis is planned (conditional recommendation based on low certainty in the evidence about effects ⊕⊕○○).

For children and adults presenting with a focal neurological deficit suggestive of an ischemic event, including a TIA, increasing the hemoglobin level with a red blood cell transfusion is the best option to achieve the goal of improving oxygen delivery to the brain.

The preponderance of evidence supporting the recommendation for transfusion for acute ischemic stroke is from detailed cerebral hemodynamic studies in children and adults with SCD.^{72,73} In SCD, cerebral blood flow is increased compared with that in the general population,^{74,75} and flow is inversely related to arterial oxygen content (flow increases as oxygen content decreases).⁷⁵ Oxygen delivery to the brain is the product of cardiac output and arterial oxygen content, which is primarily determined by the product of hemoglobin concentration and hemoglobin oxygen saturation. Both children and adults with SCD have altered cerebral hemodynamics resulting from the unique properties of sickled red blood cells, acute and chronic anemia,^{1,74,76} and cerebral vasculopathy.⁷⁷ Concomitant complications of SCD such as acute chest syndrome can also reduce oxygen delivery, and cerebral metabolic demand is increased in conditions such as fever and seizures.⁷⁶ Both overt ischemic strokes and silent cerebral infarcts in SCD typically occur in areas between cerebral large vessel vascular territories, also called the cerebral border zone, with the lowest cerebral blood flow.⁷⁸

EtD criteria and implementation considerations.

Prevention of recurrent stroke or extension of stroke will decrease the magnitude of stroke-related disability and mortality in children and adults with SCD, improving health equity. In terms of feasibility and acceptability, exchange transfusion often requires admission to an intensive care unit (ICU) and central line placement; however, the procedure can also be done in a non-ICU setting and with peripheral venous access if peripheral veins are adequate. Management of central line thrombosis or infection is challenging. Exchange transfusion by automated apheresis is not always immediately available. If apheresis is not available within 2 hours, strong consideration should be given to manual exchange or transfer to a center where automated apheresis can be performed.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 8 of 12, August 2022)
am 10.08.2022

#	Suchfrage
1	[mh "Anemia, Sickle Cell"]
2	(HbS OR "Hemoglobin S" OR "Haemoglobin S" OR (sickle NEXT cell*) OR Sickling):ti,ab,kw
3	(disease* OR anemi* OR anaemi* OR disorder*):ti,ab,kw
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	#4 with Cochrane Library publication date from Aug 2017 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 10.08.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	Anemia, Sickle Cell[mh]
2	HbS[tiab] OR (Hemoglobin S[tiab]) OR (Haemoglobin S[tiab]) OR (sickle[tiab] AND cell*[tiab]) OR Sickling[tiab]
3	disease*[tiab] OR anemi*[tiab] OR anaemi*[tiab] OR disorder*[tiab]
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	(#4) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta] OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR

#	Suchfrage
	datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp] OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab]))) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))))))
6	(#5) AND ("2017/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 10.08.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	Anemia, Sickle Cell[mh]
2	HbS[tiab] OR (Hemoglobin S[tiab]) OR (Haemoglobin S[tiab]) OR (sickle[tiab] AND cell*[tiab]) OR Sickling[tiab]
3	disease*[tiab] OR anemi*[tiab] OR anaemi*[tiab] OR disorder*[tiab]
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
6	(#5) AND ("2017/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 11.08.2022

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **DeBaun MR, Jordan LC, King AA, Schatz J, Vichinsky E, Fox CK, et al.** American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: prevention, diagnosis, and treatment of cerebrovascular disease in children and adults. *Blood Adv* 2020;4(8):1554-1588.
2. **Dick MH, Abdelgadir A, Kulkarni VV, Akram H, Chatterjee A, Pokhrel S, et al.** Comparing the safety and efficacy of L-glutamine, voxelotor, and crizanlizumab for reducing the frequency of vaso-occlusive crisis in sickle cell disease: a systematic review. *Cureus* 2022;14(5):e24920.
3. **Han J, Saraf SL, Gordeuk VR.** Systematic review of crizanlizumab: a new parenteral option to reduce vaso-occlusive pain crises in patients with sickle cell disease. *Pharmacotherapy* 2020;40(6):535-543.
4. **Hasson C, Veling L, Rico J, Mhaskar R.** The role of hydroxyurea to prevent silent stroke in sickle cell disease: systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(51):e18225.
5. **Kanter J, Liem RI, Bernaudin F, Bolaños-Meade J, Fitzhugh CD, Hankins JS, et al.** American Society of Hematology 2021 guidelines for sickle cell disease: stem cell transplantation. *Blood Adv* 2021;5(18):3668-3689.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2023-B-179-z

Kontaktdaten

Fachgesellschaften:

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Sichelzellenkrankheit

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Zusammenfassung

Bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit Sichelzellkrankheit wird zwischen kausaler und Symptom-orientierter Behandlung differenziert. Einzig kurative Option ist derzeit die allogene Stammzelltransplantation. Arzneimittel zur Beeinflussung des Krankheitsverlaufs sind

- Hydroxycarbamid
- Crizanlizumab
- Voxelotor.

Darüber hinaus werden einzelne oder regelmäßige Erythrozytentransfusionen zur Behandlung akuter Komplikationen, schwerer chronischer Beschwerden oder Prävention cerebrovaskulärer Ereignisse eingesetzt.

Im Vordergrund der „täglichen“ Betreuung von Pat. mit Sichelzellkrankheit steht die optimale Prävention und Behandlung von Komplikationen der Grundkrankheit.

Fragestellung

Die Fragestellung ist sehr weit gefasst und wird der Heterogenität der Behandlung von Pat. mit Sichelzellkrankheit in den verschiedenen Krankheitssituationen nicht gerecht.

Stand des Wissens

Der Begriff Sichelzellkrankheit umfasst alle Hämoglobinopathien, die durch das Hämoglobin S - allein oder in Kombination mit einer anderen β -Globin-Mutation - verursacht werden [1, 2]. Das HbS bildet dabei mit mindestens 50% (zumeist weit mehr) den Hauptanteil des roten Blutfarbstoffs. Häufige Genotypen sind die homozygote HbSS-Sichelzellkrankheit, die compound heterozygoten HbS- β -Thalassämien (HbS- β^+ bzw. HbS- β^0 -Thalassämie) und die HbSC-Krankheit. Seltener sind andere Kombinationsformen wie HbSD, und HbS OArab, HbS Lepore und HbSE.

Kontaktdaten

Fachgesellschaften:

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Sichelzellenkrankheit

Die Sichelzellerkrankung ist in Deutschland eine seltene Erkrankung. Inzidenz und Prävalenz haben aber in den letzten Jahren durch die Migration deutlich zugenommen. In Deutschland lebten 2017 schätzungsweise mindestens 3.000 Kinder und Erwachsene mit Sichelzellkrankheiten [3]. Unter Berücksichtigung aktueller Daten, ist jedoch von einer erhöhten Patientenpopulation in Deutschland auszugehen [4].

Die Prognose von Pat. mit Sichelzellerkrankung hat sich in den letzten Jahrzehnten langsam verbessert. In Ländern mit Neugeborenen-Screening erreichen heute 85 bis 90% aller Kinder mit Sichelzellkrankheiten das Erwachsenenalter [5]. Idealerweise wird die Diagnose durch das Neonatal-Screening gestellt, das jetzt auch in Deutschland eingeführt wurde. Bei asymptomatischem Krankheitsverlauf oder bei Immigranten aus Ländern mit ungenügendem medizinischem Standard kann sich die Diagnosestellung bis ins Erwachsenenalter verzögern.

3. Stand des Wissens

Das Krankheitsbild bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen wird von zwei Symptomenkomplexen bestimmt:

- vaskuläre Komplikationen mit akuten vaso-okklusiven Krisen und zunehmenden, chronischen Organschäden
- hämolytische Anämie

Formal wird zwischen Basismaßnahmen und spezifischen Maßnahmen unterschieden. Zu den Basismaßnahmen gehören Beratungen zur Lebensführung, einschl. Infektionsprophylaxe und Impfungen. Zu den spezifischen Maßnahmen gehören

- Allogene Stammzelltransplantation als kurative Option (primär bei Vorliegen eines HLA-identischen Familienspenders) [6-8]
- Medikamentöse und Transfusionstherapie:
 - Transfusion von Erythrozytenkonzentraten bzw. Austauschtransfusionen [9, 10]
 - Hydroxycarbamid
 - Crizanlizumab [11]
 - Voxelotor [12, 13]

Kontaktdaten

Fachgesellschaften:

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Sichelzellenkrankheit

- Management von akuten und chronischen Komplikationen, v. a.
 - Akute Schmerzkrisen
 - Akutes Thorax-Syndrom (ATS)
 - Splenische Komplikationen
 - Chronisch-hämolytische Anämie
 - Hepatobiliäre Komplikationen
 - Akute neurologische Ereignisse
 - Priapismus
 - Infektionen
 - Chronische Schmerzen
 - Osteonekrosen (avaskuläre Nekrosen / chronische) / Osteomyelitis
 - Thrombophilie
 - Kardiopulmonale Komplikationen (z. B. Herzinsuffizienz, PAH)
 - Unterschenkelulzera
 - Nephropathien
 - Retinopathien

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung der „Sichelzellenkrankheit“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Abhängig von Alter und Verlauf der Erkrankungen ergeben sich für Pat. unterschiedliche Behandlungsoptionen. Dies müsste gegebenenfalls in der Fragestellung präzisiert werden.

Generell können jenseits kurativer Therapieansätze eine Basisbehandlung und indikationsabhängige Behandlungen unterschieden werden.

Basisbehandlung für Patienten mit (symptomatischer) Sichelzellkrankheit ist die Behandlung mit Hydroxycarbamid, die bei etwa zwei Drittel der Pat. erfolgreich ist. Es ist davon auszugehen, dass neben der Reduktion der Akutmorbidität und -mortalität durch Reduktion vaso-okklusiver Krisen und Linderung der

Kontaktdaten

Fachgesellschaften:

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Sichelzellenkrankheit

Anämie auch die durch beide Prozesse entscheidend beeinflusste Entwicklung von Langzeitkomplikationen reduziert wird.

Indikationsabhängige Behandlungen, häufig im Kontext einer unzureichenden Wirksamkeit der Basisbehandlung sind:

Crizanlizumab – Indikation: Prävention wiederkehrender vaso-okklusiver Krisen bei Patienten ab 16 Jahren mit Sichelzellkrankheit. Auch hier ist von einem Langzeiteffekt bzgl. der Verhinderung chronischer Organschäden durch Beeinflussung eines der wichtigen pathogenetischen Prozesse auszugehen.

Voxelotor – Indikation: Patienten ab dem Alter von 12 Jahren zur Behandlung von hämolytischer Anämie infolge der Sichelzellkrankheit. Zugleich ebenfalls Reduktion des Risikos für Langzeitkomplikationen durch Beeinflussung der pathogenetischen Faktoren: chronische Hämolyse (→ Vaskulopathie) und Hypoxie (→ Organschädigung, Vaskulopathie) zu erwarten.

Regelmäßige (Austausch-)Transfusionstherapie: Indikation: Primäre und Sekundäre Schlaganfallprophylaxe. Seltener: auf medikamentöse Therapie nicht ansprechende sowie schwere klinische Verläufe mit häufigen, bedrohlichen vaso-okklusiven Krisen. Durch die damit verbundene Aufrechterhaltung eines stabilen Basis-Hb-Gehaltes und zugleich Reduktion des HbS-Anteils im Blut ist ebenfalls eine Beeinflussung des Risikos für Langzeitkomplikationen zu erwarten.

Zusätzlich zu diesen auf die Behandlung der Grunderkrankung gerichteten Therapien kommen situationsabhängige symptomatische Therapien im Kontext der Behandlung von Komplikationen zum Einsatz (z.B. Schmerztherapie, Antibiotika, Transfusionen, Antihypertonika).

Literatur / Referenzen

1. Sichelzellkrankheit. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMÖ und SGH+SSH, Status März 2021. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/sichelzellkrankheiten/@_@guideline/html/index.html
2. Sichelzellkrankheit. S2k Leitlinie der AWMF, Status Juli 2020. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/025-016.html>
3. Kunz, J: Sickle cell disease in Germany: Results from a national registry. Pediatric blood & cancer 67:e28130, 2020. DOI:10.1002/pbc.28130
4. Aramayo-Singelmann C, Halimeh S, Proske P et al.: Screening and diagnosis of hemoglobinopathies in Germany: Current state and future perspectives. Sci Rep 12:9762, 2022. DOI:10.1038/s41598-022-13751-8

Kontaktdaten <i>Fachgesellschaften:</i> Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)
Indikation gemäß Beratungsantrag Sichelzellenkrankheit
<ol style="list-style-type: none">5. Quinn CT, Rogers ZR, McCavit TL, Buchanan GR: Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease. Blood 115:3447-3452, 2010. DOI:10.1182/blood-2009-07-2337006. Eapen M, Brazauskas R, Walters MC, et al.: Effect of donor type and conditioning regimen intensity on allogeneic transplantation outcomes in patients with sickle cell disease: a retrospective multicentre, cohort study. Lancet Haematol 6:e585-e596, 2019. DOI:10.1016/S2352-3026(19)30154-17. Cappelli B, Volt F, Tozatto-Maio K, et al.: Risk factors and outcomes according to age at transplantation with an HLA-identical sibling for sickle cell disease. Haematologica 104:e543-e546, 2019. DOI:10.3324/haematol.2019.2167888. Foell J, Schulte JH, Pfirstinger B, et al.: Haploidentical CD3 or α/β T-cell depleted HSCT in advanced stage sickle cell disease. Bone Marrow Transplant 54:1859-1867, 2019. DOI:10.1038/s41409-019-0550-09. Davis BA, Allard S, Qureshi A, et al.: Guidelines on red cell transfusion in sickle cell disease Part II: indications for transfusion. Br J Haematol 176(2):192-209, 2017. DOI:10.1111/bjh.1438310. Howard J.: Sickle cell disease: when and how to transfuse. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2016, 625-631, 2016. DOI:10.1182/asheducation-2016.1.62511. Ataga KI, Kutlar A, Kanter J, et al.: Crizanlizumab for the Prevention of Pain Crises in Sickle Cell Disease. N Engl J Med 376:429-439, 2017. DOI:10.1056/NEJMoa161177012. Vichinsky E, Hoppe CC, Ataga KI, et al.: A Phase 3 Randomized Trial of Voxelotor in Sickle Cell Disease. N Engl J Med 381:509-519, 2019. DOI:10.1056/NEJMoa190321213. Howard J, Ataga KI, Brown RC et al.: Voxelotor in adolescents and adults with sickle cell disease (HOPE): long-term follow-up results of an international, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Haematol 8:e323-333, 2021. DOI: 10.1016/S2352-3026(21)00059-4

Abteilung Fachberatung Medizin

Studienrecherche zum Auftrag: 2023-AbD-001 und 2023- AbD-002 (Exagamglogene autotemcel)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 27. März 2023

Inhaltsverzeichnis

Tabellen- & Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Sachverhalt	5
2 Informationsbeschaffung	5
3 Ergebnisse.....	5
4 Zusammenfassung.....	17
Referenzen	18
Studienregisterrecherchen.....	19

Tabellen- & Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1: Studien aus der Studienregistersuche.....	6
Tabelle 2: Ergebnisse der relevanten Studien.....	15

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse event
AADC	Aromatischem-L-Aminosäure-Decarboxylase
ASCQ-Me	Adult sickle cell quality of life measurement system
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EQ-5D-5L	EuroQol quality of life scale
FACT-BMT	Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant
HRQoL	Health related quality of Life
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
ISRCTN	International Standard Randomised Controlled Trial Number Registry
NRS	Numerical rating scale
OS	Overall Survival
PedsQL	Pediatric quality of life inventory
SAE	Serious adverse events
SCD	Schwere Sichelzellenanämie
TDT	Transfusionsabhängige β -Thalassämie
WHO	World Health Organization

1 Sachverhalt

Zur Beurteilung der Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (VerfO Kapitel 5, 4. Abschnitt), wurde eine Recherche nach klinischen Studien zum Wirkstoff Exagamglogene autotemcel durchgeführt.

Das relevante Anwendungsgebiet für die Recherche bezieht sich auf

- Behandlung der Sichelzellanämie bei Patienten ≥ 12 Jahre
- Behandlung von transfusionsabhängiger β -Thalassämie bei Patienten ≥ 12 Jahre

2 Informationsbeschaffung

Für die Informationsbeschaffung wurden Recherchen in Studienregistern zu oben genanntem Sachverhalt durchgeführt. Die Suche nach Primärstudien erfolgte in folgenden Studienregistern: The Cochrane Library (Cochrane Central Register of Controlled Trials), U.S. National Institutes of Health (Clinicaltrials.gov), WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), International Standard Randomised Controlled Trial Number Registry (ISRCTN registry), EU Clinical Trials Register (EU-CTR), Clinical trials in the European Union (CTIS) und Deutsches Register Klinischer Studien (DRKS). Der Suchzeitraum wurde nicht eingeschränkt, jedoch wurden nur Studieneinträge ab Phase 2 berücksichtigt. Die Recherche wurde am 07.03.2023 abgeschlossen. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die detaillierte Dokumentation ist unter Studienregisterrecherche aufgeführt.

Die Recherche ergab 14 Primärstudien und zugehörige Publikationen. Die identifizierten Studieneinträge aus der Studienregisterrecherche einschließlich der zugehörigen Publikationen wurden hinsichtlich Population und Intervention auf Relevanz geprüft. Es werden insgesamt 7 Studien und zugehörige Publikationen als relevant bewertet. Eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Primärstudien ist im Kapitel Ergebnisse tabellarisch aufbereitet.

3 Ergebnisse

Die Ergebnisse aus den Registerrecherchen sind in Tabelle 1 und Tabelle 2 dargestellt. Tabelle 1 beinhaltet Informationen zu den identifizierten Studieneinträgen. Die Darstellung erfolgt in Anlehnung an das PICO(S)-Schema und umfasst die folgenden Aspekte:

- Design der Studie,
- Population,
- Intervention / ggf. Kontrolle(n), Dosierung,
- Endpunkte (primäre, weitere Endpunkte),
- Relevante Angaben zum Studienablauf (z.B. Status der Rekrutierung; Studienbeginn, geplanter Studienabschluss; geplante Zwischenanalyse)

In Tabelle 2 sind Ergebnisse aus den entsprechenden Publikationen der relevanten Studien dargestellt.

Tabelle 1: Studien aus der Studienregistersuche

Studie/Status	Studiendesign/ Dauer/Ort	Population (N) (relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Interventionen (N)/ Dosierung	Endpunkte (primär; weitere Endpunkte)	geplante Datenauswertung/ Studienbeginn/ Abschluss der Studie	Publikation (ja/nein)
<p>CLIMB SCD-121, CTX001-121 [4,6]. [NCT03745287 und/oder ECT-Nummer: CTX001-121] A Phase 1/2/3 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 [Active, not recruiting; Last Update posted: 06.12.2022]</p>	<p><u>Studiendesign</u> Single-arm, open-label, multi-site, single-dose Phase 1/2/3 study in subjects with severe sickle cell disease (SCD). The study will evaluate the safety and efficacy of autologous CRISPRCas9 Modified CD34+ Human Hematopoietic Stem and Progenitor Cells (hHSPCs) using CTX001. <u>Beobachtungsdauer:</u> From 60 days after last RBC transfusion up to 2 years after CTX001 infusion <u>Ort:</u></p>	<p>N = 45 participants (Child, Adults, 12 Years to 35 Years) <u>Einschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnosis of severe sickle cell disease as defined by: • Documented severe sickle cell disease genotype • History of at least two severe vaso-occlusive crisis events per year for the previous two years prior to enrollment • Eligible for autologous stem cell transplant as per investigators judgment <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • An available 10/10 human leukocyte 	<p><u>Intervention:</u> Biological: CTX001 (Administered by IV infusion following myeloablative conditioning with busulfan) <u>Kontrolle:</u> /</p>	<p><u>Primäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Proportion of subjects who have not experienced any severe vaso-occlusive crisis (VOC) for at least 12 consecutive months (VF12) • Proportion of subjects with engraftment • Time to engraftment • adverse events (AEs) • Incidence of transplant-related mortality (TRM) 	<p><u>Studienbeginn:</u> 2018-11-27 <u>Planmäßig letzte Datenerhebung für den primären Endpunkt (estimated):</u> 2024-10 <u>(Geplantes) Studienende (estimated):</u> 2024-10</p>	<p>Frangoul H 2021 [1]</p>

Studie/Status	Studiendesign/ Dauer/Ort	Population (N) (relevante Ein- und Ausschlusskriterien)	Interventionen (N)/ Dosierung	Endpunkte (primär; weitere Endpunkte)	geplante Datenauswertung/ Studienbeginn/ Abschluss der Studie	Publikation (ja/nein)
	Belgium, Canada, France, Germany, Italy, United Kingdom, United States	antigen (HLA)- matched related donor <ul style="list-style-type: none"> • Prior hematopoietic stem cell transplant (HSCT) • Clinically significant and active bacterial, viral, fungal, or parasitic infection 		<ul style="list-style-type: none"> • All-cause mortality <p>Weitere Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Proportion of subjects free from inpatient hospitalization for severe VOCs sustained for at least 12 months <p>Change in patient-reported outcome (PRO):</p> <ul style="list-style-type: none"> • weekly pain-scale (11-point numerical rating scale [NRS]) • EQ-5D-5L • EQ-5D-Y • FACT-BMT • ASCQ-Me • PedsQL 		

Studie/Status	Studiendesign/ Dauer/Ort	Population (N) (relevante Ein- und Ausschlusskriterien)	Interventionen (N)/ Dosierung	Endpunkte (primär; weitere Endpunkte)	geplante Datenauswertung/ Studienbeginn/ Abschluss der Studie	Publikation (ja/nein)
				<ul style="list-style-type: none"> PedsQL sickle cell disease module 		
<p>CLIMB THAL-111, CTX001-111 [3,7]. [NCT03655678 und/oder CTX001-111] A Phase 1/2/3 Study of the Safety and Efficacy of a Single Dose of Autologous CRISPR-Cas9 Modified CD34+ Human Hematopoietic Stem and Progenitor Cells (hHSPCs) in Subjects With Transfusion-Dependent β-Thalassemia</p>	<p><u>Studiendesign</u> Single-arm, open-label, multi-site, single-dose Phase 1/2/3 study in subjects with transfusion-dependent β-thalassemia (TDT). The study will evaluate the safety and efficacy of autologous CRISPR-Cas9 Modified CD34+ Human Hematopoietic Stem and Progenitor Cells (hHSPCs) using CTX001. Stem and Progenitor Cells (hHSPCs) using CTX001. <u>Beobachtungsdauer:</u> 60 days after last RBC transfusion up to 24 months post-CTX001 infusion</p>	<p>N = 45 participants (Child, Adults, 12 Years to 35 Years) <u>Einschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Diagnosis of transfusion-dependent β-thalassemia (TDT) as defined by: Documented homozygous β-thalassemia or compound heterozygous β-thalassemia including β-thalassemia/hemoglobin E (HbE). Subjects can be enrolled based on historical data, but a confirmation of the genotype 	<p><u>Intervention:</u> CTX001 (Administered by IV infusion following myeloablative conditioning with busulfan) <u>Kontrolle:</u> /</p>	<p><u>Primäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Proportion of subjects achieving transfusion independence for at least 12 consecutive months (TI12) Proportion of subjects with engraftment (first day of 3 consecutive measurements of absolute neutrophil count [ANC] $\geq 500/\mu\text{L}$ on three different days) Time to neutrophil and 	<p><u>Studienbeginn:</u> 2018-09-14 <u>Planmäßig letzte Datenerhebung für den primären Endpunkt (estimated):</u> 2024-08 <u>(Geplantes) Studienende (estimated):</u> 2024-08</p>	<p>Frangoul H 2021 [1]</p>

Studie/Status	Studiendesign/ Dauer/Ort	Population (N) (relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Interventionen (N)/ Dosierung	Endpunkte (primär; weitere Endpunkte)	geplante Datenauswertung/ Studienbeginn/ Abschluss der Studie	Publikation (ja/nein)
<p>[Active, not recruiting; Last Update posted: 01.12.2022]</p>	<p><u>Ort:</u> Canada, Germany, Italy, United Kingdom, United States</p>	<p>using the study central laboratory will be required before busulfan conditioning.</p> <ul style="list-style-type: none"> History of at least 100 mL/kg/year or ≥10 units/year of packed RBC transfusions in the prior 2 years before signing the consent or the last rescreening for patients going through re-screening. Eligible for autologous stem cell transplant as per investigator's judgment. <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> A willing and healthy 10/10 Human Leukocyte Antigen 		<p>platelet engraftment</p> <ul style="list-style-type: none"> Frequency and severity of collected adverse events (AEs) Incidence of transplant-related mortality (TRM) All-cause mortality <p><u>Weitere Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Proportion of subjects achieving transfusion independence for at least 6 consecutive months Proportion of subjects achieving at 		

Studie/Status	Studiendesign/ Dauer/Ort	Population (N) (relevante Ein- und Ausschlusskriterien)	Interventionen (N)/ Dosierung	Endpunkte (primär; weitere Endpunkte)	geplante Datenauswertung/ Studienbeginn/ Abschluss der Studie	Publikation (ja/nein)
		<p>(HLA)-matched related donor is available per investigator's judgement.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prior allo-HSCT. • Subjects with associated α-thalassemia and >1 alpha deletion or alpha multiplications. • Subjects with sickle cell beta thalassemia variant. • Clinically significant and active bacterial, viral, fungal, or parasitic infection as determined by the investigator. <p>White blood cell (WBC) count $<3 \times 10^9/L$ or platelet count $<50 \times 10^9/L$ not related to hypersplenism.</p>		<p>least 95 percent (%), 90%, 85%, 75%, and 50% reduction from baseline in annualized transfusions 60 days after CTX001 infusion</p> <ul style="list-style-type: none"> • Duration of transfusion free in subjects who have achieved TI12 <p>Change in patient-reported outcome (PRO):</p> <ul style="list-style-type: none"> • EQ-5D-5L • EQ-5D-Y • FACT-BMT • PedsQL 		

Studie/Status	Studiendesign/ Dauer/Ort	Population (N) (relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Interventionen (N)/ Dosierung	Endpunkte (primär; weitere Endpunkte)	geplante Datenauswertung/ Studienbeginn/ Abschluss der Studie	Publikation (ja/nein)
<p>NCT05477563 [2,5]. [NCT-Nummer: NCT05477563; EudraCT-Nummer: 2021-006390-37] 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 β- Thalassemia or Severe Sickle Cell Disease</p>	<p><u>Studiendesign</u> single-dose, open- label study in participants with transfusion- dependent β- thalassemia (TDT) or severe sickle cell disease (SCD). The study will evaluate the safety and efficacy of autologous CRISPR- Cas9 modified CD34+ human hematopoietic stem and progenitor cells (hHSPCs) using CTX001 <u>Beobachtungsdauer:</u> Up to 12 Months After CTX001 Infusion <u>Ort:</u> Italy, United States</p>	<p>N = 12 participants (Child, Adult; 12 Years to 35 Years) <u>Einschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Participants with TDT and SCD: • Eligible for autologous stem cell transplant as per investigator's judgment. • Participants with TDT: • Diagnosis of TDT as defined by: • Documented homozygous β- thalassemia or compound heterozygous β- thalassemia including β- thalassemia/hemoglob in E (HbE). Participants can be enrolled based on historical data, but a confirmation of the 	<p><u>Intervention:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • CTX001 (Administered by intravenous (IV) infusion following myeloablative conditioning with busulfan.) <p><u>Kontrolle:</u> /</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fetal Hemoglobin (HbF) Concentration Over Time • Total Hemoglobin (HbF) Concentration Over Time <p><u>Weitere Endpunkte:</u> TDT and SCD:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Number of Participants With Adverse Events (AEs) and Serious Adverse Events (SAEs) • Proportion of Participants With Engraftment (First day of 3 Consecutive 	<p><u>Studienbeginn:</u> 2022-08-02 <u>Planmäßig letzte Datenerhebung für den primären Endpunkt (estimated):</u> 2025-02 <u>(Geplantes) Studien- ende (estimated):</u> 2025-02</p>	nein

Studie/Status	Studiendesign/ Dauer/Ort	Population (N) (relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Interventionen (N)/ Dosierung	Endpunkte (primär; weitere Endpunkte)	geplante Datenauswertung/ Studienbeginn/ Abschluss der Studie	Publikation (ja/nein)
<p>[Recruiting; Last Update posted: 25.01.2023]</p>		<p>genotype using the study central laboratory will be required before busulfan conditioning</p> <ul style="list-style-type: none"> • History of at least 100 milliliter (mL)/kilograms (kg)/year or 10 units/year of packed red blood cells (RBC) transfusions in the prior 2 years before signing the consent or the last rescreening for patients going through re-screening • Participants with SCD: • Diagnosis of severe SCD as defined by: • Documented SCD genotypes • History of at least two severe VOCs events per year for 		<p>Measurements of Absolute Neutrophil Count (ANC) ≥ 500 per Microliter [mcg/L] on 3 Different Days)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Time to Engraftment • Incidence of Transplant-Related Mortality (TRM) Within 100 Days After CTX001 Infusion • Incidence of TRM Within 12 Months After CTX001 Infusion • Incidence of All-cause Mortality • Relative Change in Annualized 		

Studie/Status	Studiendesign/ Dauer/Ort	Population (N) (relevante Ein- und Ausschlusskriterien)	Interventionen (N)/ Dosierung	Endpunkte (primär; weitere Endpunkte)	geplante Datenauswertung/ Studienbeginn/ Abschluss der Studie	Publikation (ja/nein)
		<p>the previous two years prior to enrollment</p> <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Participants with TDT and SCD: <ul style="list-style-type: none"> • A willing and healthy 10/10 human leukocyte antigen (HLA)-matched related donor is available per investigator's judgement • Prior hematopoietic stem cell transplant (HSCT) • Clinically significant and active bacterial, viral, fungal, or parasitic infection as determined by the investigator 		volume of Transfusions		

Studie/Status	Studiendesign/ Dauer/Ort	Population (N) (relevante Ein- und Ausschlusskriterien)	Interventionen (N)/ Dosierung	Endpunkte (primär; weitere Endpunkte)	geplante Datenauswertung/ Studienbeginn/ Abschluss der Studie	Publikation (ja/nein)
		<ul style="list-style-type: none"> • Participants with TDT: <ul style="list-style-type: none"> • Participants with associated α-thalassemia and >1 alpha deletion, or alpha multiplications • Participants with sickle cell β-thalassemia variant • Participants with SCD: <ul style="list-style-type: none"> • History of untreated moyamoya syndrome or presence of moyamoya syndrome at screening 				

Tabelle 2: Ergebnisse der relevanten Studien

Publikation	Ergebnis
<p>Frangoul et al., 2021 [1]. CRISPR-Cas9 gene editing for sickle cell disease and beta-thalassemia [NCT03655678 for CLIMB THAL-111 and NCT03745287 for CLIMB SCD-121.]</p>	<p>In the CLIMB THAL-111 and CLIMB SCD-121 trials, patients with TDT and SCD, respectively, received a single intravenous infusion of CTX001.</p> <p><u>Patient 1</u> <u>Wirksamkeit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient 1 underwent myeloablative conditioning and was infused with CTX001 (16.6×10⁶ CD34+ cells per kilogram) on day 1; neutrophil engraftment was reported on day 33 and platelet engraftment on day 37. The CTX001 drug product had an allelic editing frequency of 68.9%. After the administration of CTX001, high levels of edited alleles in bone marrow CD34+ cells and nucleated peripheral-blood cells were maintained. • Levels of fetal hemoglobin increased rapidly from 0.3 g per deciliter at baseline to 8.4 g per deciliter at month 3, 12.4 g per deciliter at month 12, and 13.1 g per deciliter at month 18 (Fig. 2A). F-cell expression increased from 10.1% at baseline to 99.7% at month 6 and was maintained through month 18. <p><u>Unerwünschte Ereignisse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • During the 21.5 months after receiving CTX001, Patient 1 had 32 adverse events, most of which were considered to be grade 1 or 2 in severity. • Study investigators classified 2 adverse events as serious: pneumonia in the presence of neutropenia and veno-occlusive liver disease with sinusoidal obstruction syndrome (VOD–SOS), both of which began on study day 13. Pneumonia in the presence of neutropenia had resolved by study day 28. The VOD–SOS reached a severity of grade 3, despite defibrotide prophylaxis. Defibrotide was continued with therapeutic intent along with supportive care, and the VOD–SOS resolved on study day 39. <p><u>Patient 2</u> <u>Wirksamkeit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • After myeloablative conditioning, Patient 2 was infused with CTX001 (3.1×10⁶ CD34+ cells per kilogram) and had evidence of neutrophil and platelet engraftment on day 30. The CTX001 infusion, which consisted of two manufacturing lots, had allelic editing frequencies of 82.6% and 78.7%, respectively. After the administration

Publikation	Ergebnis
	<p>of CTX001 and over time, high levels of edited alleles in bone marrow CD34+ cells and nucleated peripheral blood cells were maintained.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Her baseline hemoglobin level was 7.2 g per deciliter, which increased to 10.1 g per deciliter at month 3 and 12 g per deciliter at month 15 without transfusion. At baseline, the fetal hemoglobin level was 9.1% and the sickle hemoglobin level was 74.1%. At month 3, the fetal hemoglobin level rose to 37.2% and the sickle hemoglobin level was 32.6%. At month 15, the fetal hemoglobin level rose to 43.2% and the sickle hemoglobin increased to 52.3% (Fig. 2D). F-cell expression was 99.9% at month 5 and was maintained at nearly 100% through month 15, her most recent study visit. <p><u>Unerwünschte Ereignisse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient 2 had 114 adverse events during the 16.6 months after receipt of the CTX001 infusion. • Study investigators classified 3 adverse events as serious: sepsis in the presence of neutropenia (on day 16), cholelithiasis (on day 49), and abdominal pain (on day 56). • All 3 adverse events resolved with treatment. Study investigators observed intermittent, nonserious lymphopenia, which they considered to be probably due to a delay in T-cell recovery after the infusion of CTX001 and which had resolved by study day 351. • Patient 2 had no vasoocclusive episodes during the 16.6 months after the infusion of CTX001, and the last transfusion of packed red cells was 19 days after infusion.

4 Zusammenfassung

Es wurden insgesamt drei relevante Studien im Anwendungsgebiet identifiziert:

Bei der Studie CLIMB SCD-121 handelt es sich um eine einarmige unverblindete Phase-1/2/3-Studie bei Personen mit schwerer Sichelzellenanämie (SCD). Es ist geplant 45 Personen mit diagnostizierter schwerer Sichelzellenanämie in die Studie aufzunehmen. Das geplante Studienende ist für Oktober 2024 vorgesehen.

Bei der Studie CLIMB THAL-111 handelt es sich um eine einarmige unverblindete Phase-1/2/3-Studie bei Personen mit transfusionsabhängiger β -Thalassämie (TDT). Es ist geplant 45 Personen mit diagnostizierter transfusionsabhängiger β -Thalassämie in die Studie aufzunehmen. Das geplante Studienende ist für August 2024 angegeben.

Darüber hinaus wurde eine Phase-3b-Studie (NCT05477563) zur Wirksamkeit und Sicherheit einer Einzeldosis CTX001 bei Personen mit transfusionsabhängiger β -Thalassämie und schwerer Sichelzellkrankheit identifiziert. Das geplante Studienende ist für Februar 2025 vorgesehen.

In den Studien CLIMB SCD-121, CLIMB THAL-111 und NCT05477563 erhielten die eingeschlossenen Personen mit TDT bzw. SCD eine einzelne intravenöse Infusion von CTX001. In allen Studien wurden Personen im Alter von 12 bis 35 Jahren eingeschlossen.

Weitere Informationen zu den genannten Studien finden sich in Tabelle 1.

Zu den drei Studien CLIMB SCD-121 und CLIMB THAL-111 liegen Publikationen der Studienergebnisse vor (siehe Tabelle 2).

Referenzen

1. **Frangoul H, Altshuler D, Cappellini MD, Chen YS, Domm J, Eustace BK, et al.** CRISPR-Cas9 gene editing for sickle cell disease and beta-thalassemia. *N Engl J Med* 2021;384(3):252-260.
2. **Vertex Pharmaceuticals.** Evaluation of efficacy and safety of a single dose of CTX001 in participants with Transfusion-Dependent β -Thalassemia and severe Sickle Cell disease [online]. NCT05477563. In: *ClinicalTrials.gov*. 25.01.2023. 2022. [Zugriff: 06.03.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05477563>.
3. **Vertex Pharmaceuticals.** A phase 1/2/3 study of the safety and efficacy of a single dose of autologous CRISPR-Cas9 modified CD34+ human hematopoietic stem and progenitor cells (hHSPCs) in subjects with transfusion-dependen [online]. EUCTR 2017-003351-003338. In: *European Union Clinical Trials Register*. 2018. [Zugriff. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003351-38].
4. **Vertex Pharmaceuticals.** A phase 1/2/3 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 sick [online]. EUCTR 2018-001320-001319. In: *European Union Clinical Trials Register*. 2018. [Zugriff: 06.03.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001320-19.
5. **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-Depend [online]. EUCTR 2021-006390-006337. In: *European Union Clinical Trials Register*. 2021. [Zugriff: 06.03.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006390-37.
6. **Vertex Pharmaceuticals.** A safety and efficacy study evaluating CTX001 in subjects with severe Sickle Cell Disease [online]. NCT03745287. In: *ClinicalTrials.gov*. 06.12.2022. 2018. [Zugriff: 06.03.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03745287>.
7. **Vertex Pharmaceuticals.** A safety and efficacy study evaluating CTX001 in subjects with Transfusion-Dependent β -Thalassemia [online]. NCT03655678. In: *ClinicalTrials.gov*. 01.12.2023. 2018. [Zugriff: 06.03.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03655678>.

Studienregisterrecherchen

Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) der Cochrane Collaboration (Issue 03 of 12, March 2023) am 06.03.2023(N=1)

URL: <https://www.cochranelibrary.com>

Suchoberfläche: Advanced Search

#	Suchfrage
1	(CTX-001 OR CTX001):ti,ab,kw
2	"CRISPR-Cas9-based-therapy":ti,ab,kw
3	(Exa-cel OR Exagamglogene autotemcel):ti,ab,kw
4	"Autologous CRISPR-Cas9 modified CD34+":ti,ab,kw

ClinicalTrials.gov von U.S. National Institutes of Health am 06.03.2023 (N=5)

URL: <https://clinicaltrials.gov/>

Suchoberfläche: BasicSearch

Suchstrategie: CTX-001 OR CTX001 OR Exagamglogene autotemcel OR Exa-cel | Phase 2, 3, 4

International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) der World Health Organization (WHO) am 06.03.2023 (N=3)

URL: <https://trialsearch.who.int/AdvSearch.aspx>

Suchoberfläche: Basic Search

Suchstrategie: Int: CTX-001 OR CTX001 OR Exagamglogene autotemcel OR Exa-cel

International Standard Randomised Controlled Trial Number Registry (ISRCTN registry) von BioMedical Center (BMC) am 07.03.2023 (N=0)

Suchoberfläche: Search

Suchstrategie: CTX001; CTX-001

EU Clinical Trials Register (EU-CTR) der Europäischen Union 07.03.2023 (N=6)

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

Suchoberfläche: Search

Suchstrategie: CTX001 OR CTX-001

Clinical trials in the European Union (CTIS) 07.03.2023 (N=0)

URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>

Suchoberfläche: Basic Criteria

Suchstrategie: Contain all of these terms: CTX001; CTX-001

Deutsches Register Klinischer Studien (DRKS) vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) am 07.03.2023 (N=0)

URL: <https://www.drks.de>

Suchoberfläche: Einfache Studiensuche

Suchstrategie: CTX001, CTX-001, Exagamglogene autotemcel, Exa-cel

Exagamglogen (Sichelzellkrankheit bei Patientinnen und Patienten ≥ 12 Jahre)

Bewertung gemäß § 35a SGB V

A decorative horizontal bar composed of 18 squares of varying shades of blue and grey. The text 'RECHERCHE NACH INDIKATIONSREGISTERN' is centered in white on a dark blue background.

RECHERCHE NACH INDIKATIONSREGISTERN

Projekt: I23-02

Version: 1.0

Stand: 29.03.2023

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Exagamglogen (Sichelzellerkrankheit bei Patientinnen und Patienten ≥ 12 Jahre) – Bewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

21.02.2023

Interne Projektnummer

I23-02

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Ulrike Lampert
- Elke Hausner
- Tatjana Hermanns
- Siw Waffenschmidt

Schlagwörter

Exagamglogen, Anämie – Sichelzellen, Adolescent, Register, Produktüberwachung nach Markteinführung, Informationsspeicherung und -Retrieval

Keywords

Exagamglogene, Anemia – Sickle Cell, Adolescent, Registries, Product Surveillance – Postmarketing, Information Storage and Retrieval

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Fragestellung.....	2
3 Projektverlauf.....	3
4 Methoden	4
4.1 Kriterien für den Einschluss von Indikationsregistern	4
4.2 Informationsbeschaffung.....	4
4.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung.....	4
4.2.2 Selektion relevanter Dokumente aus der Informationsbeschaffung.....	5
4.3 Informationsbewertung.....	5
5 Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	6
6 Literatur	9
Anhang A Dokumentation der Informationsbeschaffung	11
Anhang B Suchstrategien	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Indikationsregistern.....	4
Tabelle 2: Ergebnisse der Recherche nach Indikationsregistern	6
Tabelle 3: Charakterisierung der Indikationsregister.....	7
Tabelle 4: Register ohne Zentrum in Deutschland.....	8
Tabelle 5: Dokumentation der Informationsbeschaffung.....	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AbD	anwendungsbegleitende Datenerhebung
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
DRST	Deutsche Register für Stammzelltransplantation
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
EnCEPP	European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GSAV	Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRDiRC	International Rare Diseases Research Consortium
PRSZT	Pädiatrisches Register für Stammzelltransplantation und Zelltherapie

1 Hintergrund

Mit dem Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) wurde 2019 die anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) im Kontext der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln in § 35a SGB V ergänzt [1]. AbDs können demnach vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) für Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drugs) sowie für Arzneimittel mit bedingter Zulassung oder Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen beauftragt werden. Ziel einer AbD ist es, eine valide Quantifizierung des Zusatznutzens zu erreichen [2].

Bei der Beurteilung, ob eine AbD bei neuen Arzneimitteln erforderlich ist, wird vom G-BA auch die Realisierbarkeit und Angemessenheit einer Datenerhebung geprüft (5. Kapitel § 54 Absatz 2 Nummer 3 Verfahrensordnung des G-BA [3]). Eine systematische Recherche zu Registern im jeweiligen zu prüfenden Indikationsgebiet ergänzt die Informationsbeschaffung, sodass eine möglichst umfassende Grundlage für die Entscheidungsfindung des G-BA hinsichtlich der Realisierbarkeit und Angemessenheit einer Datenerhebung ermöglicht wird.

1-mal pro Monat wählt der G-BA ein Indikationsgebiet für die systematische Recherche zu Registern aus und beauftragt das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Die Verantwortung für das Rechercheergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Begriffsdefinition

Ein Register im medizinisch-wissenschaftlichen Bereich ist ein organisiertes System, in welchem prospektiv standardisiert Beobachtungsdaten zu einer festgelegten Population definiert über eine bestimmte Fragestellung erhoben werden [4-7]. Es können krankheitsbezogene Register oder prozedur- oder produktspezifische Register unterschieden werden [7]. Oftmals wird insbesondere im englischsprachigen Bereich der Begriff „register“ bzw. „registry“ benutzt. Dieser Begriff ist allerdings oftmals irreführend, da beispielsweise auch Studienregister wie ClinicalTrials.gov als „registry“ bzw. „study registry“ bezeichnet werden. Im Folgenden wird zur Klarstellung der Begriff „Indikationsregister“ benutzt. Darunter werden aber beispielsweise auch prozedur- oder produktspezifische Register (z. B. das EBMT Patient Registry) verstanden, die als Quasi-Indikationsregister (durch Öffnung für alle Prozeduren) unter den Indikationsregistern zu subsumieren sind. Falls aber beispielsweise keine geeigneten Register in einer bestimmten Indikation gefunden werden, können in Ausnahmefällen aber auch reine prozedur- oder produktspezifische Register aufgeführt werden.

2 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Durchführung und Aufarbeitung einer systematischen Recherche nach Indikationsregistern im Indikationsgebiet Sichelzellkrankheit bei Patientinnen und Patienten ≥ 12 Jahre.

3 Projektverlauf

Im Rahmen der Vorbereitung der Beratung zur Beurteilung der Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Kandidatenauswahl) hat der G-BA am 21.02.2023 das IQWiG mit einer systematischen Recherche zu Registern im Indikationsgebiet Sichelzellkrankheit bei Patientinnen und Patienten ≥ 12 Jahre beauftragt.

Auf Basis einer internen Projektskizze wurde eine Recherche nach Indikationsregistern erstellt. Dieser Bericht wurde an den G-BA übermittelt und mit dem Beschluss des G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Indikationsregistern

In der folgenden Tabelle 1 sind die Kriterien aufgelistet, die Indikationsregister erfüllen mussten, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Indikationsregistern

Einschlusskriterien	
E1	Indikationsregister dokumentiert Daten von Patientinnen und Patienten mit der relevanten Indikation
E2	Indikationsregister enthält mindestens 1 Zentrum in Deutschland
E3	Es sind bereits Patientinnen und Patienten in das Indikationsregister eingeschlossen und es ist noch nicht beendet.

Register, die international angelegt sind, aber noch kein Zentrum in Deutschland eingeschlossen haben sowie geplante Patientenregister, werden genannt und ggf. knapp skizziert.

In erster Linie werden Methodendokumente dargestellt, die inhaltlich das Indikationsregister beschreiben. Übersichtsartikel wurden hinsichtlich Patientenregister gesichtet, aber nicht aufgeführt.

4.2 Informationsbeschaffung

Zur Identifizierung geeigneter Indikationsregister sowie Informationen zu Indikationsregistern wurde eine systematische Recherche in folgenden Informationsquellen durchgeführt:

4.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung

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

Darüber hinaus wurden weitere Informationsquellen herangezogen:

- Portale mit Angaben zu Indikationsregistern
 - Verzeichnis der medizinischen Register in Deutschland
 - Orphanet
 - European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (EnCEPP)

- International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC)
- weitere indikationsspezifische Portale
- Befragung von Expertinnen und Experten zu Registern um Informationen zu vervollständigen oder offene Fragen zu klären
- gezielte Websuche

4.2.2 Selektion relevanter Dokumente aus der Informationsbeschaffung

Die Rechercheergebnisse aus den berücksichtigten Informationsquellen wurden von 1 Person gesichtet. Die identifizierten Dokumente wurden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wurde anschließend von einer 2. Person überprüft. Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftraten, wurden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

4.3 Informationsbewertung

Datenextraktion

Alle für die Darstellung der Indikationsregister notwendigen Informationen wurden aus den eingeschlossenen Dokumenten in standardisierte Tabellen extrahiert.

In diesen Tabellen werden sowohl die identifizierten Indikationsregister mit den zugehörigen Dokumenten als auch deren Charakterisierung dargestellt.

5 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Durch die Suche wurden 2 Indikationsregister identifiziert (Tabelle 2). Die Charakterisierung der identifizierten Indikationsregister findet sich in Tabelle 3. Zudem wurde ein Indikationsregister ohne Zentrum in Deutschland identifiziert. Dieses wird in Tabelle 4 dargestellt.

Darüber hinaus erfüllen auch das Indikationsregister der European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) [8], sowie das Deutsche Register für Stammzelltransplantation (DRST) [9] und das Pädiatrische Register für Stammzelltransplantation und Zelltherapie (PRSZT) [10] grundsätzlich die Einschlusskriterien. Da es sich hier um Prozedurenregister handelt und diese die Therapieoptionen nicht vollständig abdecken, werden sie nicht weiter dargestellt.

Die Dokumentation der Informationsbeschaffung sowie die Suchstrategien für die Suchen in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern finden sich in Anhang A und Anhang B.

Tabelle 2: Ergebnisse der Recherche nach Indikationsregistern

	Verfügbare Dokumente		
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Eintrag in Studienregister	Sonstige Dokumente
Identifizierte Indikationsregister			
GPOH-Register Sichelzellkrankheit	ja [11]	ja [12]	ja [13]
RADeep	nein	nein	ja [14-16]
Register ohne Zentrum in Deutschland			
EHR	ja [17]	nein	ja [18]
EHR: European Haemoglobinopathy Registry; GPOH: Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie; RADeep: Rare Anaemia Disorders European Epidemiological Platform			

Tabelle 3: Charakterisierung der Indikationsregister^a (mehreseitige Tabelle)

Name	GPOH-Register Sichelzellkrankheit	RADeep
URL	https://www.sichelzellkrankheit.info/patientenregister/	https://www.radeep.eu/
Art des Registers	multizentrisches, nationales, klinisches und epidemiologisches Register	Europäisches Patientenregister für seltene Anämieerkrankungen, das Daten von neuen und bereits bestehenden Registern in der gesamten Europäischen Union sowie von einzelnen Gesundheitsdienstleistern sammelt.
initiiert bzw. betrieben von	GPOH-Konsortium Sichelzellkrankheit /Universitätsklinikum Heidelberg, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie	Konsortium bestehend aus dem Universitätsklinikum Vall d'Hebrón (Spanien), dem Krankenhaus Hôpital Erasme (Belgien) und der Cyprus Institute of Neurology and Genetics (Zypern)
Sponsor / Finanzierung	GPOH-Konsortium Sichelzellkrankheit, Deutsche Kinderkrebsstiftung	RADeep wird aus öffentlichen Geldern sowie über die EuroBloodNet Association von privaten Geldern verschiedener Pharmaunternehmen (Bristol Myers Squibb, Novartis AG, Agios Pharmaceuticals Inc) kofinanziert.
Population	Alle Patienten, die in Deutschland wegen einer Sichelzellkrankheit behandelt werden. Als Sichelzellkrankheit im Sinne des Registers gelten die folgenden Syndrome: 1. Homozygote Sichelzellkrankheit (HbSS) 2. HbSC-Krankheit 3. Sichelzellkrankheit HbS/ β 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	Patienten mit seltenen Anämieerkrankungen, darunter Sichelzellkrankheit und verwandte Krankheiten
Registerprotokoll	ja [13]	k. A.
Fragestellungen	Erfassung der Art, Komplikationen und Behandlung der Sichelzellkrankheit und Bereitstellung der Daten für wissenschaftliche Auswertung; Verbesserung der Versorgung von Sichelzellpatienten durch Anpassung der Behandlungsleitlinie auf Grundlage der Ergebnisse der Registerevaluation	Es zielt darauf ab, die diagnostischen Methoden, die Demografie, die Überlebensrate, die wichtigsten klinischen Merkmale und Behandlungen von Patientinnen und Patienten mit seltenen Anämieerkrankungen auf europäischer Ebene abzubilden.
Patientenzahlen	geplant: 500 (Aktuell: 982, davon 61 ausgeschieden oder verstorben)	20 627 Patienten; 9413 Kinder (nur Sichelzellkrankheit, Stand: März 2023)
Umfang	aktuell: 40 Zentren in Deutschland	15 Länder, 126 Zentren (nur Sichelzellkrankheit, Stand: März 2023)

Tabelle 3: Charakterisierung der Indikationsregister^a (mehreseitige Tabelle)

Name	GPOH-Register Sichelzellkrankheit	RADeep
Start (bzw. Start der Rekrutierung)	2015 (Start der Rekrutierung)	k. A.
Laufzeit / Studienende	keine zeitliche Beschränkung vorgesehen	k. A.
a. Angaben stammen aus den identifizierten Quellen		
GPOH: Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie; k. A.: keine Angabe; RADeep: Rare Anaemia Disorders European Epidemiological Platform		

Tabelle 4: Register ohne Zentrum in Deutschland^a

Name	EHR
URL	https://www.sicklecellsociety.org/resource/european-haemoglobinopathy-registry/#
Art des Registers	multinational
initiiert bzw. betrieben von	National Health Service (United Kingdom)
Population	Patientinnen und Patienten mit Hämoglobinopathien, darunter Sichelzellanämie
Umfang	k. A.
Start (bzw. Start der Rekrutierung)	2004
Anmerkungen	Register ohne Zentrum in Deutschland
a. Angaben stammen aus den identifizierten Quellen	
EHR: European Haemoglobinopathy Registry; k. A.: keine Angabe	

6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung. Bundesgesetzblatt Teil I 2019; (30): 1202-1220.
2. SGB V Handbuch; Sozialgesetzbuch V; Krankenversicherung. Altötting: KKF; 2020.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
4. Agency for Healthcare Research and Quality. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide [online]. 2020 [Zugriff: 21.02.2023]. URL: <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/sites/default/files/pdf/registries-evaluating-patient-outcomes-4th-edition.pdf>.
5. European Medicines Agency. Patient registries [online]. [Zugriff: 21.02.2023]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/patient-registries>.
6. Niemeyer A, Semler S, Veit C et al. Gutachten zur Weiterentwicklung medizinischer Register zur Verbesserung der Dateneinspeisung und -anschlussfähigkeit [online]. 2021 [Zugriff: 21.02.2023]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Gesundheit/Berichte/REG-GUT-2021_Registergutachten_BQS-TMF-Gutachtenteam_2021-10-29.pdf.
7. Windeler J, Lauterberg J, Wieseler B et al. Patientenregister für die Nutzenbewertung; kein Ersatz für randomisierte Studien. Dtsch Arztebl 2017; 114(16): A783–A786.
8. European Society for Blood and Marrow Transplantation. The EBMT Patient Registry [online]. 2018 [Zugriff: 14.02.2022]. URL: <https://www.ebmt.org/ebmt-patient-registry>.
9. Zentrales Knochenmarkspenderregister Deutschland. DRST Deutsches Register für Stammzelltransplantation [online]. 2023 [Zugriff: 08.03.2022]. URL: <https://www.zkrd.de/glossarliste/drst-deutsches-register-fuer-stammzelltransplantation-german-registry-for-stem-cell-transplantation/>.
10. Medizinische Hochschule Hannover. Pädiatrisches Register für Stammzelltransplantationen und Zelltherapien [online]. 2023 [Zugriff: 21.02.2023]. URL: <https://www.mhh.de/kliniken-der-mhh/der-mhh/der-mhh/der-mhh/klinik-fuer-paediatriche-haematologie-und-onkologie/forschung-und-lehre/paediatisches-register-stammzelltransplantation>.
11. 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>.
12. University Hospital Heidelberg. Sickle-cell Disease Registry of the GPOH [online]. 2022 [Zugriff: 08.03.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03327428>.

13. GPOH-Konsortium Sichelzellerkrankheit. Register Sichelzellerkrankheit [online]. 2014 [Zugriff: 07.03.2023]. URL: <https://www.sichelzellerkrankheit.info/app/download/8971045985/Studienprotokoll+mit+Informations+und+Einwilligungsschriften+17-12-2014....pdf?t=1528924355>.
14. EuroBloodNet. RAdEEP last press release is available! [online]. 2023 [Zugriff: 07.03.2023]. URL: <https://eurobloodnet.eu/news/409/radeep-last-press-release-is-available>.
15. Vall d'Hebron Research Institute, Hôpital ERASME, Cyprus Institute of Neurology and Genetics. RAdEEP [online]. [Zugriff: 03.03.2023]. URL: <https://www.radeepnetwork.eu/>.
16. Valle VG, Pereira MDMM, Kleanthous M et al. PB2285 Rare Anaemia Disorders European Epidemiological Platform. HemaSphere 2019; 3(S1): 1020-1021.
<https://dx.doi.org/10.1097/01.HS9.0000567608.96928.c9>.
17. 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>.
18. Sickle Cell Society. European Haemoglobinopathy Registry, [online]. 2022 [Zugriff: 06.03.2023]. URL: <https://www.sicklecellsociety.org/resource/european-haemoglobinopathy-registry/>.

Anhang A Dokumentation der Informationsbeschaffung

Tabelle 5: Dokumentation der Informationsbeschaffung (mehrseitige Tabelle)

Quelle	Suchdatum	Vorgehen
Übersichten von Registern		
Verzeichnis der medizinischen Register in Deutschland https://registersuche.bqs.de	13.03.2023	Suchbegriffe: Sichelzell, Anämie
Orphanet https://www.orpha.net/	23.02.2023	Suche unter Forschungsergebnisse und Register / Biobank: Suchbegriffe: sickle cell disease, Sichelzellkrankheit, Sichelzellenanämie
EnCEPP http://www.encepp.eu	27.02.2023	Type of resource: data source Suchbegriffe: sickle cell
IRDiRC https://irdirc.org/	27.02.2023	IRDiRC Regonized Resources: Browsen der Website Suchbegriff: sickle cell
Weitere indikationsspezifische Portale		
GPOH https://www.gpoh.de	23.02.2023	Browsen der Website
Sickle Cell Society https://www.sicklecellsociety.org	23.02.2023	Browsen der Website
EHA https://ehaweb.org	27.02.2023	Browsen der Website
Ausgewählte Websites		
Google https://www.google.de/	23.02.2023	Suchbegriffe: Sickle cell disease AND registry; sichelzell AND register
Bibliografische Datenbanken		
MEDLINE	27.02.2023	Suchstrategie siehe Anhang
Studienregister		
ClinicalTrials.gov	27.02.2023	Suchstrategie siehe Anhang
Deutsches Register Klinischer Studien	27.02.2023	Suchstrategie siehe Anhang

Tabelle 5: Dokumentation der Informationsbeschaffung (mehrseitige Tabelle)

Quelle	Suchdatum	Vorgehen
Expertenbefragung		
EHA	28.02.2023	Die Kontaktaufnahme hatte zum Ziel, Hinweise auf weitere relevante Register zu erhalten. Jedoch stand bis zur Finalisierung des vorliegenden Berichtes noch eine Antwort aus.
EHR	09.03.2023	Die Kontaktaufnahme hatte zum Ziel, offene Fragen zur Charakterisierung des Registers zu klären und Hinweise auf weitere relevante Register zu erhalten. Jedoch stand bis zur Finalisierung des vorliegenden Berichtes noch eine Antwort aus.
GPOH-Register Sichelzellkrankheit	03.03.2023	Die Kontaktaufnahme hatte zum Ziel, offene Fragen zur Charakterisierung des Registers zu klären und Hinweise auf weitere relevante Register zu erhalten.
PETER	02.03.2023	Die Kontaktaufnahme hatte zum Ziel, offene Fragen zur Charakterisierung des Registers zu klären und Hinweise auf weitere relevante Register zu erhalten. Ein Protokoll zum Register wurde übermittelt (Stand: November 2022)
RADeep	03.03.2023	Die Kontaktaufnahme hatte zum Ziel, offene Fragen zur Charakterisierung des Registers zu klären und Hinweise auf weitere relevante Register zu erhalten.
EHR: European Haemoglobinopathy Registry; EHA: European Hematology Association; ;EnCEPP: European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance ; GPOH: Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie; IRDiRC: International Rare Diseases Research Consortium; PETER: Paediatric Transplantation European Registry; RADeep: Rare Anaemia Disorders European Epidemiological Platform		

Anhang B Suchstrategien

Bibliografische Datenbanken

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to February 23, 2023

#	Searches
1	exp Anemia, Sickle Cell/
2	sickle cell*.ti,ab.
3	1 or 2
4	*Registries/
5	(registry or registries).ti,ab.
6	or/4-5
7	and/3,6
8	remove duplicates from 7
9	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
10	hi.fs. or case report.mp.
11	9 or 10
12	((Surveillance, Epidemiology and End Results) or SEER).ti,ab.
13	8 not (11 or 12)
14	Cochrane database of systematic reviews.jn.
15	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
16	meta analysis.pt.
17	14 or 15 or 16
18	8 and 17
19	13 or 18

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

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

Suchstrategie
AREA[PatientRegistry] EXPAND[Term] COVER[FullMatch] "Yes" AND AREA[StudyType] EXPAND[Term] COVER[FullMatch] "Observational" AND AREA[ConditionSearch] sickle cell

2. DRKS

Anbieter: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

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

Suchstrategie
Sichelzellkrankheit
D57