



# Zusammenfassende Dokumentation

über die Einstellung eines Beratungsverfahrens nach § 35a  
Abs. 3b des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Exagamglogen Autotemcel (Beta-Thalassämie)  
Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung  
und von Auswertungen

Vom 1. Februar 2024

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Beschreibung des Verfahrensablaufs.....</b>	<b>2</b>
<b>B.</b>	<b>Beurteilung der Erforderlichkeit und Entscheidung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen .....</b>	<b>3</b>
<b>C.</b>	<b>Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen .....</b>	<b>4</b>
1.	Konzept des IQWiG .....	4
2.	Dokumentation des Beteiligungsverfahrens .....	4
2.1	Unterlagen des Beteiligungsverfahrens.....	6
2.2	Übersicht der Beteiligungen.....	13
2.3	Wortprotokoll des Fachaustausches .....	16
2.4	Würdigung der Beteiligungen (schriftlich und mündlich) .....	32
<b>D.</b>	<b>Einstellung des Beratungsverfahrens nach § 35a Abs. 3b SGB V.....</b>	<b>53</b>
1.	Rechtsgrundlage .....	53
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	53
3.	Bürokratiekostenermittlung .....	56
4.	Verfahrensablauf .....	56
5.	Beschluss .....	59
<b>E.</b>	<b>Anhang der Zusammenfassende Dokumentation .....</b>	<b>60</b>

## A. Beschreibung des Verfahrensablaufs

Sitzung	Datum	Thema / Beratungsgegenstand
AG AbD	6. April 2023 4. Mai 2023 1. Juni 2023 19. Juni 2023	Beratung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL), Einbindung der Bundesoberbehörde
Unterausschuss Arzneimittel	27. Juni 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. Juli 2023	Beschlussfassung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL)
/	6. Oktober 2023	Übermittlung des Konzepts vom IQWiG an den G-BA
/	9. Oktober 2023	Übermittlung des Konzepts vom G-BA an die sachverständigen Stellen (inkl. AWMF)
/	6. November 2023	Fristende für die schriftliche Beteiligung der sachverständigen Stellen
AG AbD	20. November 2023	Auswertung der schriftlichen Beteiligung
Unterausschuss Arzneimittel	27. November 2023	Durchführung Fachaustausch
AG AbD	7. Dezember 2023 5. Januar 2024 15. Januar 2024	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	23. Januar 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. Februar 2024	Beschlussfassung über die Einstellung des Beratungsverfahrens über die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung

## **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 das Zulassungsverfahren berücksichtigten laufenden oder abgeschlossenen Studien zu Exagamglogen Autotemcel. 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 27. Juni 2023 einen Beschlusssentwurf mit Tragenden Gründen zur Entscheidung vorgelegt. Der G-BA hat in seiner Sitzung am 6. Juli 2023 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 Exagamglogen Autotemcel 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 6. Oktober 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
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Birkenstr. 67	10559 Berlin
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH	Sonnenstr. 19	80331 München
Register für seltene Anämien	Im Neuenheimer Feld 430	69120 Heidelberg
RADeep: Rare Anaemia Disorders European Epidemiological Platform	Service d'hématologie séniors Trèfle 4 (head Prof Pierre Fenaux)	75010 Paris, France

Sachverständige Stellen	Straße	Ort
	Hôpital Saint Louis 1 Avenue Claude Vellefaux	
EHR: European Haemoglobinopathy Registry	54 Station Road	NW10 4UA London
TIF's: Thalassaemia International Federation's	31 Ifigenias Street	2007 Strovolos (Cyprus)
Bristol-Myers Squibb	Arnulfstraße 29	80636 München
Agios Netherlands B.V.	Zuidplein 36 Regus Amster	1077 XV Amsterdam

## **2.1 Unterlagen des Beteiligungsverfahrens**

### **2.1.1 Schriftliche Beteiligung**



## Gemeinsamer Bundesausschuss

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:**  
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:**  
9. Oktober 2023

### **Beteiligungsverfahren an dem Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b SGB V Exagamglogen Autotemcel zur Behandlung der Beta-Thalassämie**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 6. Juli 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 Beta-Thalassämie 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 gegenüber

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 · Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln

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

**6. November 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-002\_Exagamglogen: Beteiligungsverfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung“:

[nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto: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-002\_Exagamglogen
- für die Stellungnahme: SN\_2023-AbD-002\_Exagamglogen
- für die Literatur: Nummerierung\_Autor\_JJJJ

Über die schriftliche Beteiligung hinaus ist ein Fachaustausch im Rahmen der Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel voraussichtlich am **27. November 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 9. Oktober 2023

Mit freundlichen Grüßen

### **2.1.2 Fachaustausch**

Mit Datum vom 08.11.2023 wurden die sachverständigen Stellen zum Fachaustausch eingeladen.



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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:**  
Justus Garve  
Abteilung Arzneimittel

**Telefon:**  
030 275838210

**Telefax:**  
030 275838205

**E-Mail:**  
nutzenbewertung35a@g-ba.de

**Internet:**  
www.g-ba.de

**Unser Zeichen:**  
GaJ

**Datum:**  
8. November 2023

**Fachaustausch für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen nach  
§ 35a Absatz 3b SGB V  
Exagamglogen Autotemcel zur Behandlung der  $\beta$ -Thalassämie**

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 transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämie bei Patienten  $\geq 12$  Jahre, für die kein HLA-kompatibler, verwandter hämatopoetischer Stammzellspender verfügbar ist**

einen Fachaustausch anberaunt.

Der Fachaustausch findet statt:

**am 27. November 2023  
um 15.30 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 **17. November 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.  
i. A.

Referent  
Abteilung Arzneimittel

## 2.2 Übersicht der Beteiligungen

### 2.2.1. Übersicht des schriftlichen Beteiligungsverfahrens

Organisation	Beteiligung	Posteingang
Paul-Ehrlich-Institut	Ja	07.11.2023
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)	Nein	----
Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH	Ja	06.11.2023
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA	Ja	06.11.2023
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V.	Ja	06.11.2023
Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie e.V. und Arbeitsgemeinschaft für Stammzelltransplantation und Zelltherapie	Ja	06.11.2023
Universitätsklinikum Regensburg; Prof. Dr. Selim Corbacioglu	Ja	31.10.2023

## 2.2.2. Übersicht der Anmeldung zum Fachaustausch

Organisation	Name
Paul-Ehrlich-Institut	Fr. Schüssler-Lenz; Fr. Rau
Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH	Hr. Dr. Stemmer Fr. Dr. Wöhling Hr. Dr. Dr. Patchev Hr. Petry
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA	Fr. Böhm Fr. Land
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V.	Hr. Prof. Dr. Kulozik
Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie e.V. und Arbeitsgemeinschaft für Stammzelltransplantation und Zelltherapie	Hr. PD Dr. Kunz Hr. Prof. Dr. Meisel Hr. Prof. Dr. Wörmann
Universitätsklinikum Regensburg	Hr. Prof. Dr. Corbacioglu

## 2.2.3. Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH						
Hr. Dr. Stemmer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
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
Paul-Ehrlich-Institut						
Nicht zutreffend						
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA						
Fr. Böhm	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Land	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V.						
Hr. Prof. Dr. Kulozik	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie e. und Arbeitsgemeinschaft für Stammzelltransplantation und Zelltherapieja						
Hr. PD Dr. Kunz	nein	ja	nein	ja	nein	nein

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Hr. Prof. Dr. Meisel	ja	ja	ja	ja	nein	nein
Hr. Proi. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Universitätsklinikum Regensburg						
Hr. Prof. Dr. Corbacioglu	nein	ja	ja	nein	nein	nein



# Fachaustausch

Beteiligungsverfahren an der Erstellung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35 a Absatz 3 b SGB V: Fachaustausch

## **des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**2023-AbD-002 Exagamglogen Autotemcel (Thalassämie)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 27. November 2023

von 15:30 Uhr bis 16:45 Uhr

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Vertex Pharma 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 e. V. (DGHO)**:

Herr Hr. Prof. Dr. Meisel

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender der **Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie e. V. (GPOH)**:

Herr Prof. Dr. Kunz

Angemeldeter Teilnehmender des **Universitätsklinikums Regensburg**:

Herr Prof. Dr. Corbacioglu

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers-Squibb (BMS)**:

Frau Böhm

Frau Land

Angemeldete Teilnehmende des **Paul-Ehrlich-Instituts (PEI)**:

Frau Rau

Frau Schüssler-Lenz

Beginn der Anhörung: 15:30 Uhr

**Herr Thara:** Herr Professor Hecken, ich habe den falschen Link verschickt und jetzt den richtigen an alle Teilnehmer gesendet. Die stehen schon in der Pipeline. Ich hoffe, es geht gleich los. Entschuldigung für die Verzögerung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Hallo, Herr Professor Meisel, wir sind noch etwas derangiert, aber wir schaffen das.

**Herr Prof. Dr. Meisel (DGHO):** Hallo, Herr Professor Hecken. Hallo, Herr Thara. Ich glaube, die Eingeladenen hatten genau wie ich einen anderen Link. Wir waren gerade in einer anderen Sitzung und haben gemerkt, dass es bei uns nicht um Kombinationspräparate geht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Genau, das kommt danach.

**Herr Prof. Dr. Meisel (DGHO):** Ich glaube, wir müssen jetzt etwas warten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Die Kombinationen machen wir bis 18 Uhr, 18:30 Uhr heute Abend. – Jetzt kommen einige.

**Herr Prof. Dr. Meisel (DGHO):** Ich habe in dem anderen Warteraum 24 Kolleginnen und Kollegen gesehen. Es müssten noch einige kommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wir haben immerhin schon acht. Wir warten noch etwas. – Ich glaube, wir können mit den Formalia beginnen. Mittlerweile sind 19 eingewählt. Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen mit dieser leichten Verzögerung im Unterausschusses Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Entschuldigung dafür, dass Sie den Link zu den Kombinationspräparaten bekommen haben. Schade, dass Sie der Anhörung, die der jetzigen folgt, nicht auch beiwohnen möchten, sonst hätten wir das auch noch gemacht. Sie sehen, wir haben heute ein breites Spektrum.

Wir sind jetzt bei der Beschlussfassung G-BA-Einleitung eines Verfahrens zur Implementation einer Anwendungsbegleitenden Datenerhebung für Exagamglogen zur Behandlung der Beta-Thalassämie. Das ist ein Beschluss vom 6. Juli 2023. Wir möchten heute gerne mit Ihnen einen Fachaustausch darüber durchführen, ob und inwieweit das, was Ihnen bekannt ist, nämlich die Eckpunkte des IQWiG-Konzeptes vom 6. Oktober 2023, insgesamt geeignet sein könnte, eine Anwendungsbegleitende Datenerhebung am Ende des Tages erfolgreich durchzuführen.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Vertex Pharma Germany müssten anwesend sein Herr Dr. Stemmer, Frau Dr. Wöhling, Herr Dr. Dr. Patchev und Herr Petry, für die DGKJ Herr Professor Dr. Kulozik – er fehlt noch –, für die DGHO Herr Professor Dr. Meisel und Herr Professor Dr. Wörmann, für die GPOH Herr Professor Dr. Kunz, für das Universitätsklinikum Regensburg Herr Professor Dr. Corbacioglu – Fragezeichen –, für BMS Frau Böhm und Frau Land und für das PEI Frau Rau und Frau Schüssler-Lenz. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, zu dem Ansinnen des G-BA grundsätzlich Stellung zu nehmen. Danach arbeiten wir die einzelnen aufgeworfenen Fragen an die Registerbetreiber, Kliniker ab. Aber zunächst wäre uns sehr daran gelegen, eine grundsätzliche Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers zu bekommen. Wer macht das?

**Herr Dr. Stemmer (Vertex):** Das übernehme ich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann haben Sie wieder das Wort, Herr Stemmer.

**Herr Dr. Stemmer (Vertex):** Vielen Dank für die Gelegenheit einer Einleitung. Wie im letzten Fachaustausch zum Anwendungsgebiet Sichelzellerkrankheit würde ich Ihnen einleitend ExaCel kurz vorstellen wollen. Mit Ihrem Einverständnis wird Herr Petry anschließend unsere

Stellungnahme zusammenfassen. Herr Petry ist bei Market Access zuständig für ExaCel. Uns begleiten wiederum Frau Dr. Wöhling aus der Statistik und Herr Dr. Dr. Patchev aus der Medizin.

Die Beta-Thalassämie ist eine vererbte Synthesestörung des Hämoglobins. Diese führt zu einer ineffektiven Bildung und kürzeren Lebensdauer der roten Blutzellen. Die transfusionsabhängige Beta-Thalassämie ist dabei der schwerste Phänotyp. Die Patienten leiden unter lebensbedrohlichen Anämien und benötigen lebenslang Bluttransfusionen, meist bereits ab dem ketalem Kindesalter. In verschiedenen Phasen der Entwicklung werden verschiedene Formen des Hämoglobins gebildet. Bei Patienten mit Beta-Thalassämie treten die Störungen oder die Symptome mit dem Wechsel vom fötalen zum adulten Hämoglobin nach der Geburt auf.

Jetzt kennt man eine sehr seltene, natürlich auftretende Mutation, die dazu führt, dass das fötale Hämoglobin bei einigen Patienten dauerhaft über das Kleinkindalter hinaus gebildet wird. Das Interessante daran ist, dass diese genetische Variante zu einer ewigen Verringerung oder fast zum Ausbleiben von Symptomen der Beta-Thalassämie führt.

Mit ExaCel replizieren wir dieses natürliche Phänomen. ExaCel nutzt dazu die CRISPR/Cas-Technologie, um das fötale Hämoglobin zu reaktivieren. Zur Reaktivierung werden die Blutstammzellen des Patienten isoliert und im Labor mittels CRISPR/Cas editiert. Nach einer vorbereitenden Chemotherapie werden diese Stammzellen als autologe Stammzelltransplantation wieder infundiert.

In der Zulassungsstudie erreichten zum aktuellen Datenstand von 42 Patienten 39, also 93 Prozent, der mit ExaCel behandelten Patienten eine Transfusionsfreiheit für die Dauer von mindestens zwölf Monaten. Drei Patienten erreichten zum Zeitpunkt des Datenschnitts keine Transfusionsfreiheit. Allerdings profitierten sie von einer erheblichen Reduktion des benötigten Transfusionsvolumens von 74 bis 96 Prozent.

ExaCel selbst ist sehr gut verträglich. Die beobachteten unerwünschten Ereignisse waren im Wesentlichen der Chemotherapie und der Stammzelltransplantation zuzuordnen. Alle Patienten werden im Zeitraum von bis zu 15 Jahren nachbeobachtet. Zusätzlich stellt sich ExaCel in einer post-authorisation safety study, PASS, dem vergleichenden gegenwärtigen Goldstandard der kurativen Therapie der allogenen Stammzelltransplantation bei diesen Patienten.

Wir erwarten die Urzulassung für das erste Quartal 2024. Vertex hat sich entschieden, ExaCel vorerst nicht auf den deutschen Markt zu bringen. Wir gehen jedoch davon aus, dass es sich dabei lediglich um eine Verzögerung handelt und bitten darum, die Verfahren zu ExaCel wie geplant fortzusetzen.

Mit Ihrer Erlaubnis, Herr Vorsitzender, wird nun Herr Petry unsere Stellungnahme zusammenfassen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, gerne. Danke schön, Herr Stemmer.

**Herr Petry (Vertex):** Danke schön, Herr Professor Hecken. Vielen Dank, Herr Stemmer. Ich möchte im Folgenden gerne auf zwei Kernaspekte der anwendungsbegleitenden Datenerhebung in der Beta-Thalassämie eingehen. Erstens ist sie notwendig, und zweitens ist sie realistisch durchführbar. Zur ersten Frage der Notwendigkeit: Das Erreichen der Transfusionsfreiheit ist der primäre Endpunkt in der pivotalen Studie von ExaCel in der Beta-Thalassämie und auch der wesentliche patientenrelevante Parameter. Wie vom IQWiG bestätigt und für die Fallzahlabeschätzung herangezogen, ist das Erreichen einer Transfusionsfreiheit unter einer Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten nicht möglich. Sie ist lediglich mit einer allogenen Stammzelltransplantation erreichbar.

Hierfür gibt es drei Möglichkeiten: Erstens, die Spende von einem HLA-identischen verwandten Stammzellspender. Diese Patienten sind aber im voraussichtlichen

Anwendungsgebiet von ExaCel ausgeschlossen. Zweitens, die Spende von einem haploidentischen Spender. Diese werden jedoch in den Leitlinien aufgrund hoher Morbidität und Mortalität aktuell als experimentell eingestuft. Drittens, die Spende eines HLA-identischen Fremdspenders. Diese ist jedoch lediglich als episodisch zu betrachten, weil es eine sehr seltene Fallkonstellation ist.

Das führt dazu, dass alle Patienten, für die ExaCel infrage kommt, mit Transfusionen behandelt werden, sodass für den Endpunkt Transfusionsfreiheit von einer Responserate im Komparatorarm von nahezu 0 Prozent auszugehen ist. Mit einer solchen Responserate im Komparatorarm ist bei einer vergleichenden Datenerhebung unserer Meinung nach kein zusätzlicher Informationsgewinn zu erreichen und die AbD daher aus Sicht von Vertex nicht zielführend.

Aus diesem Grund haben wir die einarmigen Studien und betrachten diese als geeignet, um einen Vorteil von ExaCel hinsichtlich des wesentlichen patientenrelevanten Endpunktes Transfusionsfreiheit zu zeigen. Das erfolgt, wie Herr Stemmer ausgeführt hat, in der pivotalen Studie und auch in der Verlängerungsstudie über 15 Jahre sowie der post-authorisation safety study, oder kurz PASS, versus Stammzelltransplantation.

Zur zweiten Frage, der Durchführbarkeit: Wir hatten bei der SCD schon besprochen, dass die Umsetzbarkeit und Erhebung patientenberichteter Endpunkte, sogenannter PROs, sowie unerwünschter Ereignisse, wie vom IQWiG gefordert, im Rahmen einer routinenahen Beobachtungsstudie nicht möglich sind. Die Forderung nach Visiten in standardisierten Intervallen entspricht einem Eingriff in die klinische Praxis und steht unserer Meinung nach im Konflikt mit dem nicht-interventionellen Charakter der Studie. PROs werden im Versorgungsalltag bei diesen Patienten nicht erhoben. Die arzneimittelrechtlichen Konsequenzen für die Studie sind dadurch fraglich. Wir gehen davon aus, dass es nicht mit dem nicht-interventionellen Design der Studie vereinbart ist.

Abschließend zum unserer Meinung nach wesentlichen Punkt, der Patientenzahl: Das IQWiG schätzt eine Patientenzahl von circa 160 bis 212 Patienten im Studienkonzept, berücksichtigt dabei aber nicht die Einschränkung der Zulassung auf diejenigen Patienten, die überhaupt für eine Stammzelltransplantation infrage kommen, sodass hier eine deutliche Überschätzung vorliegt. In einem früheren Bericht vom Mai dieses Jahres nimmt das IQWiG diese Einschränkung aber mit dem Ergebnis vor, dass maximal 72 Patienten für die Behandlung mit ExaCel infrage kommen. Damit liegt die Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet deutlich unter der Schwelle von 100 Patienten, die für eine adäquate Durchführung der AbD nötig ist.

Hinzu kommen ganz praktisch gesprochen Herausforderungen in der Rekrutierung. Bei neuartigen Gen- und Zelltherapien wie ExaCel ist davon auszugehen, dass in den ersten Jahren nur eine begrenzte Anzahl von Patienten behandelt werden kann. Das führt in Verbindung mit der von vornherein schon niedrigen Patientenzahl dazu, dass eine sachgerechte Durchführung der AbD somit nicht möglich ist. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Stemmer, Herr Petry, für diese Einführung. Ich habe vorweg zwei, drei Fragen, bevor wir in die allgemeine Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Die erste Frage geht an die GPOH, die das Register für seltene Anämien betreibt. Herr Professor Kunz, können Sie einschätzen, wie viele der im GPOH-Register für seltene Anämien erfassten Patientinnen und Patienten in das derzeit geplante Anwendungsgebiet von ExaCel passen würden, also für die Gruppe der transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie-Patienten und Eignung für Stammzelltransplantation, aber kein HLA-identer Familienspender? Wie schätzen Sie, wenn Sie das einschätzen können, das Verhältnis zwischen Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen im Register ein? Wie schätzen Sie die Vollständigkeit der Registerdaten des Registers ein? Denken Sie, dass eine Erhöhung der Patientenzahl im Register möglich ist? Das ist eine ganz wichtige Frage, die als *Conditio sine qua non* zunächst einmal beantwortet werden müsste.

**Herr Prof. Dr. Kunz (GPOH):** Ich kann es .... (akustisch unverständlich)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Man versteht fast nichts, das ist so verzerrt. Vielleicht machen Sie das Bild aus, vielleicht wird es dann besser.

**Herr Prof. Dr. Kunz (GPOH):** Ich versuche es noch einmal. Verstehen Sie mich jetzt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, ist ein bisschen besser.

**Herr Prof. Dr. Kunz (GPOH):** Das Register selbst .... (akustisch unverständlich)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Kunz, man hört es nur ganz verzerrt. Könnten Sie vielleicht noch einmal herausgehen und versuchen, wieder hereinzukommen, weil das eine ganz wichtige Frage ist, die wir sauber protokollieren müssten.

**Herr Prof. Dr. Kulozik (DGKJ):** Funktioniert denn der Telefonzugang, wenn ich hineingrätschen darf? Kulozik ist mein Name.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Der geht eigentlich.

**Herr Prof. Dr. Kulozik (DGKJ):** Ich habe keinen Zugang über das Videosystem bekommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Man hört Sie gut, Herr Professor Kulozik.

**Herr Prof. Dr. Kulozik (DGKJ):** Okay, gut. Jetzt kommt hier Meeting-Kennnummer, Passwort, Gastgeberkennnummer. Sagen Sie einfach, welches Passwort man eingeben soll, Herr Thara. Es kommen vier verschiedene Nummern. Ich habe drei davon versucht, die offenbar falsch waren, und dann hat man mein System gesperrt. Man fragt nach einem Passwort.

**Herr Thara:** Mit dem Telefon funktioniert es?

**Herr Prof. Dr. Kulozik (DGKJ):** Ja, Telefon funktioniert. Wir können dabei bleiben, wenn Sie möchten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das geht wunderbar. Sie müssen sich einfach bemerkbar machen, Herr Professor Kulozik. Ich schaue, ob Herr Kunz mittlerweile wiederkommt. – Er ist noch nicht da. Dann frage ich in der Zwischenzeit die Kliniker. In Ihren schriftlichen Bewertungen haben wir sehr unterschiedliche Einschätzungen zum Stellenwert der haploidenten Stammzelltransplantation in der derzeitigen Versorgungspraxis gefunden. Seitens der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, also auch von Ihnen, Herr Kulozik, wurde diese als experimentell eingestuft.

Das Uniklinikum Regensburg hat demgegenüber ausgeführt, dass eine haploidente Stammzelltransplantation einer Transplantation von einem Geschwisterspender nicht unterlegen sei und in Bezug auf eine Graft-versus-host-Erkrankung sogar Vorteile bieten könnte. Wie schätzen Sie den zukünftigen Stellenwert dieser haploidenten Stammzelltransplantation in der klinischen Versorgungspraxis ein, auch angesichts dieser doch relativ deutlich auseinandergelassenen Stellungnahmen? Wer möchte dazu etwas sagen? – Vielleicht beginnen wir mit Herrn Kulozik, der per Telefon zugeschaltet ist.

**Herr Prof. Dr. Kulozik (DGKJ):** Es kommt darauf an, was ich als experimentelle Therapie definiere. Ich definiere das einmal so, dass das zunächst eine nicht leitliniengerechte Therapie ist, die sich noch in der Phase der Erprobung befindet. Das ist meine Definition der experimentellen Therapie. In der Leitlinie der Fachgesellschaften, die hier beteiligt gewesen sind, also die GPOH und die DGHO, ist die haploidentische Stammzelltransplantation als eine Therapie erwähnt, die in klinischen Studien an den die klinische Studien durchführenden Zentren durchgeführt werden sollte.

Es ist tatsächlich so, dass in unterschiedlichen Ländern, zum Beispiel in Thailand – es gibt auch kleinere Studien von woanders –, haploidentische Stammzelltransplantationen mit wechselndem Erfolg durchgeführt worden sind. Wenn man sich die größeren Zahlen von Patienten anschaut, die über die EBMT dokumentiert gewesen sind, findet man eine

Mortalitätsziffer von etwa 30 Prozent nach haploidentischer Stammzelltransplantation. Das ist für eine nicht maligne Erkrankung in meinen Augen eine nicht akzeptable Größe.

Jetzt kann man sagen, und ich kenne die Argumente von Kollegen Corbacioglu aus Regensburg, dass es aus Studien, die er organisiert, jetzt bessere Zahlen gebe. Diese Daten sind aber nicht oder noch nicht publiziert. Ich denke, solange das nicht der Fall und bestätigt ist, muss man Status heute hier von einer experimentellen Therapie ausgehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Kulozik. Ich habe gerade gehört, der angesprochene Professor Corbacioglu ist jetzt auch zugeschaltet. Herr Corbacioglu, möchten Sie replizieren, weil ich vorgetragen habe, dass Sie das in Ihrer Stellungnahme anders sehen? – Er ist doch nicht da. Er antwortet nicht. Ist Professor Kunz wieder zurück? Herr Kunz?

**Herr Prof. Dr. Kunz (GPOH):** Ich habe mich neu gewählt. Ist es besser?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wir können es noch einmal probieren, Herr Kunz.

**Herr Prof. Dr. Kunz (GPOH):** Sie haben nach der Anzahl der Patienten .... (akustisch unverständlich)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kunz, Sie sind jetzt ganz weg. – Herr Corbacioglu, bitte.

**Herr Prof. Dr. Corbacioglu (Universitätsklinikum Regensburg):** Können Sie mich hören?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja.

**Herr Prof. Dr. Corbacioglu (Universitätsklinikum Regensburg):** Wunderbar. Erst einmal herzlichen Dank für die Einladung und einen guten Tag in die Runde. Was man zur haploidenten Transfusion sagen kann, ist, dass sie seit über 20 Jahren praktiziert wird und keine Erfindung ist, die speziell für die Hämoglobinopathien implementiert wurde. Man kann auch sagen, dass die Therapieoptionen in der Hand von Experten – ich denke, das trifft für jede Art von Stammzelltransplantation zu – sicher und vergleichbar mit der Matched Sibling Donor Transplantation sind.

Dafür gibt es für die Sichelzellerkrankung momentan eine große Studie, die wir in Europa aufgelegt haben. Für die Thalassämie gibt es erste Daten, die in eine Transplantationsstudie überführt werden. Nichtsdestotrotz ist es kein sine qua non, sondern ich denke, das Entscheidende ist, dass wir das Therapie-Spektrum für diese Patienten schlichtweg erweitern müssen. Wir wissen zum Beispiel, dass die Matched Sibling Donor Transplantation bei Thalassämie im EBMT-Register, die dort und in allen Leitlinien quasi als Standardtherapie geführt wird, in nur 85 Prozent der Fälle zu einem Disease-Free-Survival führt. Diese Patienten haben interessanterweise ein sehr hohes Risiko, abzustoßen und einen Graft zu verlieren, sodass für diese Patienten nach Ersttransplantation zum Beispiel keine weitere Therapieoptionen zur Verfügung stehen.

Ich denke, dass der Punkt sehr wichtig ist, dass wir unterschiedliche Konstellationen von Patienten haben, die sehr jung sind, und Patienten, die sehr alt sind, sodass eine erweiterte Therapie mit haploidenter Transplantation und Gentherapie für diese Populationen, die bis dato über die Matched Sibling Donor Transplantation hinaus keine Therapieoptionen hatten, eine wichtige Erweiterung des kurativen Therapiespektrums darstellen muss.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. Möchte jemand von den Klinikern darauf replizieren, dazu Stellung nehmen? Bitte schön, Herr Professor Meisel.

**Herr Prof. Dr. Meisel (DGHO):** Ich stimme zu, dass die haploidentische Transplantation als Verfahren an sich, also der Einsatz von nur halb bezüglich der Gewebemerkmale passenden Spendern zur Transplantation, in den vergangenen 20 Jahren für viele Indikationen überprüft und für einige, insbesondere maligne Indikationen, bereits zu einem Ergebnis geführt hat, von dem man sagen kann, das ist mit der Verwendung anderer Spender, zum Beispiel HLA-identischer Geschwisterspender oder HLA-gematchter Fremdspender vergleichbar.

Wir reden aber heute über die Indikation der Beta-Thalassämie. Das ist heute die Fragestellung. Zumindest meine Sicht der Literaturlage würde nicht hergeben, dass wir hier ausreichend viele Daten haben, um für die Thalassämie sagen zu können, dass eine haploidentische Stammzelltransplantation bezüglich der patientenrelevanten Outcome-Parameter ein Thalassämie-freies Überleben ohne schwere immunologische Komplikation gleichwertig wäre.

Herr Corbacioglu hat völlig zu Recht gesagt, das ist ein ganz interessantes Verfahren. Es wird auch für die Indikation Thalassämie in seinem Zentrum eingesetzt. Er wird auf dem kommenden ASH-Kongress über eine Handvoll von Patienten berichten. Ich habe in den Abstracts, glaube ich, zehn Patienten gefunden. Das ist sicher interessant, aber eine Datenlage, die, sagen wir, beweisen oder nahelegen würde, dass dieses Verfahren gleichwertig ist, kann ich in der Literatur aktuell nicht erkennen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Meisel. – Herr Professor Kulozik hat sich gemeldet. Nach Herrn Kulozik gebe ich Herrn Corbacioglu noch einmal das Wort geben.

**Herr Prof. Dr. Kulozik (DGKJ):** Ich habe auch eine direkte Frage an Dich, Selim. An mich war die Frage richtet worden: Ist die haploidentische Stammzelltransplantation bei der Beta-Thalassämie eine experimentelle Therapie oder nicht, also eine Standardtherapie? Dazu habe ich, Du warst vielleicht schon drin, gesagt, ich halte es nicht für eine Standardtherapie, auch letztendlich so begründet, wie das Roland Meisel gesagt hat, und zusätzlich ist das eine leitliniengerechte Therapie. Würdest Du sagen, Du hältst die haploidentische Stammzelltransplantation bei der Thalassämie für eine Standardtherapie, oder hältst Du es für eine experimentelle Therapie?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Herr Professor Corbacioglu, bitte.

**Herr Prof. Dr. Corbacioglu (Universitätsklinikum Regensburg):** Die Definition einer Standardtherapie ist hier entscheidend; denn nur das, was wir lang genug betrieben haben, ist ein Standard, oder das, was in einer prospektiven Studie definiert wurde, ist ein Standard. Ich glaube, hier müssen wir Schärfe herstellen; denn wenn es danach ginge, müssten wir den Großteil der Transplantationen bei nicht passenden Spendern einstellen. Es ist sehr gefährlich, wenn man das so formuliert. Ich denke, wir haben genug Erfahrung mit der haploidenten Transplantation, dass diese Verfahren auch in der Hämoglobinopathie eingesetzt werden, in beiden Erkrankungen eingesetzt werden, was von uns entsprechend geprüft wird, sodass ich diesen Begriff nicht in dieser Weise formulieren würde; denn dazu fehlt uns wirklich die Grundlage.

Die Mortalitäten kann ich nicht nachvollziehen. Es sind 14 Patienten, die bei uns transplantiert wurden, und zwar Kinder und Erwachsene. Da gibt es keine Mortalität, auch keine GvHD, und bis dato ein gutes Gesamtüberleben dieser Patienten. Dennoch gibt es, das muss ich betonen, nicht, dass man mich falsch versteht, selbstverständlich Patienten in dieser Population, die man nicht haploident transplantieren kann. Das ist sehr wichtig. Ich denke, wir werden weder das eine noch das andere Verfahren als primäre Therapie bei diesen Patienten einsetzen können, sondern wir müssen für die Patienten situationsadaptierte Therapieoptionen anbieten können, die vom Risiko her vertretbar sind. Eine haploidente Transplantation in erfahrenen Händen, sage ich einmal, ist eine Therapieoption, die für diese Patienten sehr wohl als akzeptabel angesehen werden kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Corbacioglu. Jetzt hat sich Herr Jantschak dazu gemeldet. Herr Kunz, ich komme gleich auf Sie zurück. Wir wollen den Komplex hier abarbeiten. Herr Jantschak, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

**Herr Dr. Jantschak:** Danke. Ich habe gleich zu diesem Komplex eine Frage: Die Gentherapie ist letzten Endes ein autologes Verfahren. Die AbD soll prospektiv angelegt werden. Hat die

haploidente Stammzelltransplantation auch nach der Verfügbarkeit der Gentherapie noch den Stellenwert, über den man jetzt sicherlich diskutieren kann?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Wer möchte dazu? – Ich sehe eine Wortmeldung von Herrn Corbacioglu.

**Herr Prof. Dr. Corbacioglu (Universitätsklinikum Regensburg):** Ich denke durchaus, dass wir nicht alle Patienten, die keinen passenden Geschwisterspender haben, unbedingt gentherapieren sollten oder müssten. Es werden sicher viele Patienten gentherapiert, aber ich denke, auch hier ist ein Eins-zu-eins-Ersatz der Therapie zum jetzigen Zeitpunkt noch verfrüht. Dafür sind die Zahlen nicht so ausgewertet, dass ich sagen kann, in zehn Jahren habe ich keine Sekundär malignome, ich habe keine Patienten, die ihr Graft verloren haben. Ich glaube, da ist die Aussagekraft der Daten, die wir haben, noch zu rudimentär.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Vielleicht noch die Nachfrage an die anderen Kliniker. Wir beginnen mit Ihnen, Herr Kulozik, dann Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Kulozik (DGKJ):** Das geht wieder in das Thema, ob es sich um eine experimentelle Therapie handelt oder nicht. In der Tat haben wir für beide Therapieverfahren noch keine langfristigen Beobachtungszeiträume, bzw. die langfristigen Beobachtungszeiträume, die wir für die haploidentische Transplantation aus den EBMT-Daten haben, sind nicht günstig. Es bleibt der konzeptionelle Unterschied. Ich habe den Namen des Kassenvertreters leider nicht gut genug gehört, der gerade gesagt hat, es handelt sich um ein autologes Therapieverfahren, und bei einem autologen Therapieverfahren habe ich systemimmanent kein Risiko für eine GvHD, was bei jeder allogenen Transplantation und grundsätzlich bei allogenen Transplantationen über immunologische Grenzen hinweg eine sicher zu berücksichtigende Komplikation und Nebenwirkung ist, bei der wir im Einzelfall nicht vorhersehen können, wie schwer ausgeprägt sie ist.

Darüber hinaus haben wir bei der allogenen Transplantation und insbesondere bei der haploidenten das grundsätzliche Risiko der verzögerten Immunrekonstitution, die insbesondere mit Virusinfekten einhergehen kann. Insofern gibt es bei diesen beiden Verfahren schon konzeptionelle Unterschiede. Da wir bei beiden Therapieverfahren, wenn man die neueren Konzepte einer haploidentischen damit umfasst, noch nicht über langfristige Nachbeobachtungszeiten verfügen, ist es eine aktuell nicht beantwortbare Frage, ob sich die eine Methode gegenüber der anderen durchsetzen wird. Das ist eine Situation, die wir, glaube ich, alle heute nicht – – Wir können spekulieren, aber wir können keine sicheren Erwartungen haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Kulozik. Das war Herr Jantschak von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, der gerade die Frage gestellt hat, nur damit dass das auch akustisch herüberkommt. – Jetzt habe ich Herrn Wörmann, Herrn Meisel und Herrn Patchev vom pharmazeutischen Unternehmer. Herr Professor Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Diese Diskussion führen wir eigentlich nur deshalb vor Ihnen, damit Sie einmal erleben, warum viele von uns das Wort „Leitlinie“ mit D schreiben und nicht mit T. Die Diskussion ist, glaube ich, für mich ziemlich deutlich. So haben wir es auch in der *Onkopedia* formuliert. Ich glaube nicht, dass wir jetzt schon die haploidente Transplantation als Standard definieren können und deshalb, Herr Jantschak, können wir nicht so weit gehen, zu sagen, wir brauchen die überhaupt nicht, weil wir schon wissen, dass die Gentherapie sinnvoll oder vielleicht hilfreicher wäre. Ich glaube, wenn wir zum jetzigen Zeitpunkt über ein Register mit präspezifizierten Endpunkten reden, dass wir im Moment nur die „normale“ allogene Stammzelltransplantation nehmen können, aber dass die haploidenten Patienten mit ihren Daten zur Verfügung stehen müssen, damit wir nach vorne schauen. So wäre im Moment mein Versuch einer salomonischen Lösung, dass, wenn die Präspezifizierung ... (akustisch unverständlich) im Vergleich mit allogener Stammzelltransplantation mit den bisher definierten Spendern, zusätzlich Erhebung der Daten

haploident, aber nicht Formulierung einer Hypothese auf der Basis der haploidenten Patienten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. Anderenorts wird wahrscheinlich die Verwendung des Begriffes „Leidlinie“ mit D Betroffenheit und Mitleid auslösen. Nach fast zwölf Jahren G-BA ist das bei mir nicht mehr der Fall. Insofern nehme ich das einfach so zu Protokoll und zur Kenntnis. Dann können wir uns mal austauschen, was „Leid“ und „Leit“ ist. – Jetzt Herr Professor Meisel, dann Herr Dr. Patchev.

**Herr Prof. Dr. Meisel (DGHO):** Ich kann bezüglich der Frage der Einordnung der verschiedenen Transplantationsmodalitäten nur das, was Herr Wörmann und Herr Kulozik gesagt haben, bestärken. Ich denke auch, es ist wichtig, welche Therapien, die in den nächsten Jahren verfügbar werden, konkurrieren oder am Ende zukünftig Therapieoptionen sind, die wir den Patienten in einer gemeinsamen Entscheidung für oder wider einer Gentherapie anbieten wollen. Ich habe versucht, das in meiner Stellungnahme auszuformulieren. Ob die Anwendungsbeobachtung mit all ihren Limitationen und Möglichkeiten der geeignete Weg wird, weiß ich nicht. Aber ich finde, man sollte unbedingt prospektiv die wesentlichen patientenrelevanten Outcome-Parameter für Patienten erfassen, die die verschiedenen kurativ intendierten Therapieoptionen erhalten.

Natürlich haben wir mit ExaCel im Moment eine limitierte Datenlage, was die Beobachtungsdauer angeht, aber wenn man den Daten der englischen Zulassungsbehörde glaubt, sind nach deren Datensätzen inzwischen 54 Patienten mit ExaCel in der Indikation Thalassämie behandelt. Von denen sind laut der Pressemitteilung der MHRA 39 von 42 transfusionsfrei. Das ist der vom IQWiG-Konzept genannte patientenrelevante Endpunkt. Ich glaube, es ist wichtig, konzeptuell zu verstehen, dass das eine Behandlungsoption ist, die die immunologisch bedingten Komplikationen und die aktive Immunsuppression, die jeder Patient braucht, wenn er eine allogene Stammzelltransplantation hat, nicht umfasst. Das ist ein Standalone-Feature, bei dem sich am Ende zeigen muss, ob sich das über die Zeit hält, und wir sagen können, diese Patienten bleiben transfusionsfrei. Das sieht bis jetzt so aus. Die profitieren auch bezüglich der weiteren Endpunkte wie Eisenüberladung. Vielleicht kann Herr Kulozik noch etwas dazu sagen, in welchen zeitlichen Perspektiven man die erfassen kann.

Ich glaube, wir wissen alle und wir machen alle allogene Transplantation, was es bedeutet, eine GvHD zu erleben. Selbst wenn ich in die Berichte schaue, jetzt eine Datenserie von 13 Thalassämie-Patienten, die 14 haploidentische Transplantationen in Regensburg bekommen haben – dazu gibt es einen ASH-Abstract –, auch da sind einige Patienten, die eine milde, akute GvHD erleben. Teilweise bekommen die ein Verfahren wie eine extrakorporale Photopherese. Es gibt einen Patienten mit einer milden chronischen GvHD. Das soll zeigen, die allogene Stammzelltransplantation bleibt ein Verfahren, das unwiederbringlich mit einem Risiko für GvHD verbunden ist. GvHD ist in einer chronischen Form eine katastrophale Erkrankung. Wir haben alle gelernt, vermutlich müssen wir diese Therapien zu Patienten bringen, die möglichst jung sind, um die präexistierenden Organschäden zu minimieren.

Deshalb ist mein Plädoyer: Ja, die Ergebnisse aller dieser Verfahren sollen prospektiv erfasst werden. Ob dies allerdings in einer Anwendungsbegleitenden Datenerhebung adäquat ist oder ob man besser ein Register wählt, das insbesondere die zelltherapeutischen Verfahren mit all ihren Endpunkten perfekt erfasst, bin ich noch etwas skeptisch.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Meisel. – Herr Dr. Patchev vom pharmazeutischen Unternehmer.

**Herr Dr. Dr. Patchev (Vertex):** Vielen Dank. Ich bin froh, dass ich erst jetzt zu Wort gekommen bin, weil es genau darauf aufbaut, was gerade gesagt wurde. Im Kontext dieser Erfassung der prospektiven Daten der kurativen Therapien, ExaCel, aber auch aller verschiedenen Formen der allogenen Stammzelltransplantation, planen wir eine post-authorisation safety study, die von der EMA mandatiert wird. In dieser sollen mindestens 100 Thalassämie-Patienten mit

ExaCel behandelt werden und entsprechend wahrscheinlich mindestens genauso viele mit der allogenen Stammzelltransplantation. Dabei sind die Match-Sibling-Donor, also die mit den identischen Geschwisterkindern, dabei sind die mit den Fremdspendern, hoffentlich auch mehr als 14 haploidentische, alle in diesem EBMT-Register. Das EBMT-Register wird für den Zweck dieser Studie erweitert, dass es nicht nur die transplantationsrelevanten Daten erfasst, sondern auch patientenrelevante Daten zu der Erkrankung und vor allem insbesondere zur Transfusionsfreiheit. Diese Studie wird 15 Jahre laufen.

Dementsprechend werden wahrscheinlich die meisten der gerade gestellten Fragen im Zuge dieser Studie beantwortet. Weil das über alle Länder geht, in denen wir die Vermarktung vorgenommen haben, werden wir wahrscheinlich viel schneller relevante Daten aus dieser Studie bekommen. Wenn ich mir Daten aus dem pädiatrischen Register für Stammzelltransplantationen anschau, wurden im letzten Jahr mit der Indikation Thalassämie 29 Patienten behandelt. Davon waren wahrscheinlich 70 Prozent mit dem HLA-identischen Geschwister, dann bleiben acht für die Fremdspender und haploidentischen Patienten. Wie würde man im Rahmen einer rein deutschen Studie auf eine relevante Zielgröße bei dieser Fragestellung kommen? – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Patchev. – Ich gehe zu Herrn Jantschak zurück. Herr Jantschak, war Ihre Frage beantwortet? – Herr Jantschak nickt. Dann würde ich zu Herrn Professor Kunz zurückgehen, der jetzt geschrieben hat, dass er sowohl über Telefonen als auch über PC eingewählt ist. Herr Kunz, machen wir noch einen Versuch, um die gestellte Frage zu beantworten?

**Herr Prof. Dr. Kunz (GPOH):** Vielen Dank für die Geduld. Verstehen Sie mich jetzt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Super.

**Herr Prof. Dr. Kunz (GPOH):** Trotzdem kann ich die Frage nicht abschließend beantworten. Ich bitte um Entschuldigung dafür. Das Register für seltene Anämien hat im Augenblick knapp 70 Patienten mit Thalassämie rekrutiert. Das ist der Stand von vor vier Wochen, als wir zum letzten Mal nachgeschaut haben. Davon waren allerdings die meisten unter 12 Jahre alt, und es waren etwa 10 Patienten, die über 12 Jahre alt waren, mit einer transfusionsabhängigen Thalassämie. Davon müsste man diejenigen abziehen, die für eine Genterapie aufgrund von Morbiditäten nicht infrage kommen, sodass man im Augenblick sicher sagen könnte, das Register für seltene Anämien kann Stand heute nicht wirklich sinnvoll eine AbD durchführen.

Allerdings muss man dazu sagen, dass das Register für seltene Anämien im Aufbau begriffen ist und sich die Zahl der rekrutierenden Zentren in den letzten 12 Monaten verdoppelt hat, also von 20 auf ungefähr 40, sodass wir erwarten, dass in den nächsten 12 Monaten, in den nächsten 24 Monaten weitere Patienten in nennenswerter Zahl dazukommen, sodass möglicherweise in einem Jahr schon die Zahlen erreicht werden, die für eine AbD ausreichen würden. Ob es wirklich die 100 sind, ist völlig spekulativ, das kann ich nicht vorhersagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön.

**Herr Prof. Dr. Kulozik (DGKJ):** Darf ich etwas Ergänzendes sagen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte.

**Herr Prof. Dr. Kulozik (DGKJ):** Darüber hinaus muss man sich die Frage stellen, was man in einer AbD vergleichen möchte. Bei der Thalassämie ist es so, dass die Transfusionsfreiheit der wesentliche primäre Erfolgsparameter ist und man deshalb keine zwei Therapieverfahren vergleichen kann, hier in dem Falle einen der kurativen Vergleiche mit den nicht-kurativen Methoden, sprich: die konventionelle Behandlung, die inhärent, also mit Transfusionen einhergeht, und den kurativen Verfahren einer allogenen Transplantation oder einer Genterapie. Man wird dann Äpfel mit Birnen vergleichen; denn man wird bei den nicht-kurativen, also bei den weiterhin konventionell mit Transfusion und alten Eliminationen behandelten Patienten den Endpunkt der Transfusionsfreiheit nicht erreichen. Das ist nie der

Fall. Bei den kurativen Behandlungsverfahren der allogenen Transplantation und der Gentherapie wird man bei einem überwiegenden Anteil der Patienten diese Transfusionsfreiheit erreichen.

Das heißt: Wenn man hier einen sinnvollen Vergleich zur Gentherapie durchführen wollte, müsste man diesen Vergleich zu der allogenen Transplantation nehmen. Wenn man in dem erwarteten Label bleiben möchte, wären das Patienten, die entweder eine Matched Unrelated oder eine haploidente Transplantation bekommen haben. Alles andere würde im direkten Vergleich keinen wissenschaftlichen Sinn ergeben.

Es erscheint mir sinnvoll, wenn man den Erfolg einer kurativen Therapie erproben oder evaluieren möchte, dass man die verschiedenen Confounder, die man bei dem Vergleich verschiedener Menschen haben wird, dadurch ausschließen kann, dass man einen Vorher- und Nachher-Vergleich hat. Bei dieser genetischen Erkrankung, wo diese Patienten bei dem erwarteten Label von einer Behandlung frühestens mit 12 Jahren, haben diese Kinder mindestens 11 Jahre vorher Transfusionen gehabt. Man kann dann bei demselben Patienten sehr einfach sehen, ob die Behandlung einen Erfolg gebracht hat oder nicht, ohne dass man die interindividuellen Unterschiede berücksichtigen müsste. Wenn man das bei einer ausreichenden Zahl von Patienten tut, wird man, glaube ich, gute und valide Informationen darüber bekommen, ob die Therapie eine wirksame gewesen ist.

Wenn man andere kurative Therapien damit vergleichen möchte, kann man dasselbe mit den anderen Therapien durchführen. Dann wird man zu einem sehr schönen Vergleich kommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Kulozik. Gibt es dazu weitere Anmerkungen, Bemerkungen, Hinweise seitens der Kliniker? – Ich sehe im Moment keine Wortmeldungen mehr. Gibt es Fragen der Bänke? – Ich habe Frau Aenderl von der DKG, dann Herrn Jantschak von der KBV, Frau Göppel von der GKV und Herrn Patchev vom pU. Frau Aenderl, bitte.

**Frau Aenderl:** Genau dazu habe ich eine Frage. Wir nehmen diese Vergleichsgruppe der Patienten, die aktuell Erythrozytenkonzentrate erhalten. Können wir von den Klinikern eine Aussage bekommen, wie konstant dieser Bedarf über die Zeit ist?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kulozik, bitte.

**Herr Prof. Dr. Kulozik (DGKJ):** Ja, das kann man bei jedem einzelnen Patienten tun. Der Bedarf ist bei einem transfusionsbedürftigen Patienten individuell festgelegt, hängt von einigen Parametern wie zum Beispiel seinem Genotyp der Beta-Thalassämie-Mutation ab. Darüber gibt es genaue Informationen über Jahre, wie diese Patienten eine Therapie auch vor einer kurativen Therapie erhalten haben.

**Frau Aenderl:** Kurze Rückfrage. Ist das eher konstant oder im Individuum über die Zeit gesehen sehr variabel?

**Herr Prof. Dr. Kulozik (DGKJ):** Bei den meisten Patienten ist das konstant. Die Ausnahme sind die Patienten mit einer heute als nicht transfusionsbedürftige Thalassämie bezeichneten Erkrankung – früher hat man das Thalassämia intermedia genannt –, die früh in ihrem Leben vergleichsweise wenige Transfusionen benötigen und dann eine zunehmende Häufigkeit von Transfusionen haben. Das ist eine kleine Subgruppe von Patienten. Ansonsten braucht ein Thalassämia major oder ein transfusionsbedürftiger Thalassämie-Patient Bluttransfusionen im Abstand von drei bis vier Wochen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Frau Aenderl, Frage beantwortet?

**Frau Aenderl:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. Gibt es dazu Ergänzungen der anderen Kliniker? Das sehe ich nicht. Ich sehe keine Wortmeldung. – Herr Jantschak, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe eine weitere Frage an die vertretenen Kliniker. Das IQWiG ist im Konzept auf der Basis des, sagen wir, noch alten Anwendungsgebietes davon ausgegangen, dass das round about 160 bis 210 Patienten seien, die in das Anwendungsgebiet in Deutschland fallen würden. Das IQWiG ist davon ausgegangen, dass von denen ungefähr nur 5 Prozent tatsächlich allogene transplantiert werden. Jetzt von dem neuen Anwendungsgebiet ausgehend, das möglicherweise kommt, also die Eignung für die Transplantation mit in die Erwägung einbezogen, wie viele werden von diesen Patienten tatsächlich transplantiert? Nur die können theoretisch die Transfusionsfreiheit erreichen. Wie viele werden tatsächlich praktisch transplantiert?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Jantschak. Wer möchte dazu von den Klinikern etwas sagen? – Ich sehe Herrn Professor Corbacioglu.

**Herr Prof. Dr. Corbacioglu (Universitätsklinikum Regensburg):** Wenn man sich die Gesamtheit der Patienten mit der Diagnose Thalassämie anschaut, dann haben alle, wie wir festgehalten haben, grundsätzlich die Indikation für einen kurativen Ansatz. Die Transplantationsfähigkeit außerhalb der Gentherapie hängt sehr davon ab, wie alt die Patienten sind. Irgendwann haben sie ein Alter erreicht, in dem sie aufgrund der Organschäden bedingt durch die Eisenüberladung und die Entzündungsreaktion nicht mehr therapiert werden können. Ich glaube, dazu kommen auch die Gentherapiezellen, die unabhängig von der autologen Transplantation ähnliche Komplikationen haben wie die Transplantation.

Nimmt man diese Patienten heraus, kann man grundsätzlich davon ausgehen, dass man wahrscheinlich 80 Prozent der Thalassämie-Patienten zum jetzigen Zeitpunkt heilen kann. Diese Zahlen werden besser, wenn diese „älteren“ Patienten ausgeschlossen oder transplantiert wurden, sodass man weiß, dass diese Therapie, sei es die Gentherapie oder die Transplantation, als Standard of Care dazu führt, dass diese Patienten risikoabhängig deutlich früher transplantiert werden. Das senkt die transplantationsassoziierte Morbidität und Mortalität. Die GvHD tritt fast ausschließlich bei Patienten über 18 Jahren auf.

Die weiteren Komplikationen bei beiden Therapieoptionen sind auf die Patienten fokussiert, die aufgrund der Eisenüberladung eine vorgeschädigte Leber haben. Ich denke, das ist der entscheidende Punkt. Man muss sie früher therapieren, um die Outcomezahlen bei fast 100 Prozent halten zu können. Das kann man aber machen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Corbacioglu. Gibt es dazu Anmerkungen? – Ich sehe Herrn Professor Meisel.

**Herr Prof. Dr. Meisel (DGHO):** Ich glaube, die Frage, die Herr Jantschak gestellt hat, ist insofern komplex zu beantworten, als dass verschiedene Gesundheitssysteme und erfahrene Transplantationszentren in Deutschland bisher die allogene Transplantation von jungen Erwachsenen im Nutzen-Risiko-Verhältnis mit dem Strauß der Nebenwirkungen als zu giftig angesehen haben. Es gibt Transplantationszentren in Deutschland, die eine Altersgrenze für die allogene Transplantation sowohl für Geschwisterspender als auch für Fremdspender im jugendlichen Alter oder im jungen Erwachsenenalter sehen. In Großbritannien gibt es keine allogenen Stammzelltransplantationen bei Thalassämie bei Erwachsenen außerhalb klinischer Prüfungen. Das zeigt, wie es Herr Corbacioglu gesagt hat, dass die Morbidität mit dem Alter zunimmt.

Natürlich sind Patienten, die in einer klinischen Studie behandelt werden, hier in der ExaCel Studie für die Thalassämie, auf Ein- und Ausschlusskriterien selektioniert. Ich sage jetzt nicht, ExaCel funktioniert auch bei solchen jungen Erwachsenen, denen man keine allogene Transplantation anbieten kann. Das sage ich nicht. Aber in den Kohorten, die jetzt publiziert werden, sind zwei Drittel der Patienten Erwachsene, das heißt junge Erwachsene. Ja, die hatten Einschlusskriterien zu erfüllen, was die Leberfunktion, was die Organfunktion anging,

aber in dieser Studie ist prospektiv untersucht worden, welche Toxizität der autologe Ansatz mit der Gentherapie bei diesen Patienten hat.

Was ich sagen möchte, ist: Es kann auch sein, dass sich mit dem Aufkommen und der Etablierung neuer Therapiemodalitäten wie ExaCel die Grenzen verschieben. Es kann genauso sein, dass sich, wenn die haploidentische Transplantation bei jungen Erwachsenen gut funktioniert und sicher ist, die Anzahl der Patienten verschiebt, denen man in Zukunft die Transplantation anbieten wird. Bisher ist das Angebot zumindest für eine allogene Stammzelltransplantation bei Erwachsenen sehr zurückhaltend erfolgt. – Herr Wörmann, wie sehen Sie das?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Meisel. – Herr Wörmann, Sie sind direkt angesprochen.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir bekommen im Rahmen dieser Transition eine Reihe von Patienten aus der Pädiatrie, bei denen die allogene Transplantation vor allem aus persönlichen Gründen frühzeitig abgelehnt wurde, von den Familien zum Beispiel oder später migriert nach Deutschland. Wir haben Patienten, die wir bis 25 Jahre transplantieren, aber wir achten strikt auf die Komorbiditäten. Das ist vor allem die Eisenüberladung. Das ist sicher ein selektioniertes Patientengut.

Wir sind aber nicht mehr so strikt wie früher. Früher waren unsere Transplanteure an der Charité sehr zurückhaltend. Inzwischen sind wir großzügiger und transplantieren junge Erwachsene, aber mit der Selektion, die Sie angesprochen haben, die wir genauso praktizieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Jantschak, Frage beantwortet?

**Herr Dr. Jantschak:** Na ja, es ist nicht wirklich klar. Wir müssen diskutieren, wie viele Patienten in Deutschland in diesem Anwendungsgebiet ungefähr existieren, wie viele davon praktisch transplantiert werden und wie viele mit den Konzentraten behandelt werden. Das sind relevante Fragestellungen, die diskutiert werden müssen, wenn man die Umsetzbarkeit der AbD vor Augen hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Kulozik und dann Herr Patchev, weil er gerade geschrieben hat „dazu“. Herr Kulozik, dann Herr Patchev und danach Frau Göppel.

**Herr Prof. Dr. Kulozik (DGKJ):** Herr Jantschak, diese Frage ist deshalb letztendlich nicht zu beantworten, sondern nur schätzbar, weil wir über kein vollständiges Register über Thalassämie-Patienten in Deutschland verfügen, sodass wir nicht wissen, welcher Anteil davon allogene transplantiert wird oder in der Vergangenheit wurde. Was das PRST-Register hergibt, wie viele Patienten transplantiert worden sind und das kann man – jetzt komme ich wieder zu der Schätzung zurück – ins Verhältnis zu der geschätzten Zahl von Thalassämie-Patienten in Deutschland setzen, die ungefähr bei 800 oder so liegen wird. Daraus kann man einen ungefähren Anteil abschätzen.

Als Spezifikum: Die meisten Transplantationszentren werden Thalassämie-Patienten insbesondere dann transplantieren wollen, wenn es ein HLA-passendes Geschwister als Spender gibt. Das ist von der Familiengröße abhängig. Das liegt irgendwo zwischen 10 und 20 Prozent der Patienten, die einen solchen Spender haben. Jetzt kommt die zusätzliche Zahl von Patienten dazu, die mit Matched Unrelated Donors und haploidentisch transplantiert worden sind. Da haben wir im Verlauf der Diskussion schon einige Zahlen gehört. Daraus ergibt sich, dass das nur ein kleiner Teil der Gesamtzahl aller Patienten ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Kulozik. – Herr Patchev, bitte.

**Herr Dr. Dr. Patchev (Vertex):** Nur eine kurze Ergänzung dazu: Ich glaube, das Hauptproblem ist, dass wir diese zeitliche Dynamik haben, wo die Präferenz, möglichst früh im Kindesalter zu

transplantieren, uns das Leben ein wenig schwer macht, genau abzuschätzen, wie viele Patienten es im Anwendungsgebiet gibt. Da tut sich, je nachdem, wie man das Label bei dieser Populationsdefinition anwendet, selbst das IQWiG nicht ganz leicht. Zusätzlich sind viele dieser 29 Patienten, die im Jahr 2022 mit der Diagnose Beta-Thalassämie transplantiert worden sind, laut dem PRST wahrscheinlich jünger als 12 Jahre gewesen, nach dem, was wir gerade gehört haben, sodass es hier schwierig ist, genau abzuschätzen, wie viele Patienten im Anwendungsgebiet, das wir heute diskutieren, tatsächlich wie auch immer geartet transplantiert werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Patchev. – Jetzt gehe ich zu Frau Göppel, GKV SV, weiter. Frau Göppel, bitte.

**Frau Göppel:** Vielen Dank. Das hat sich mittlerweile erledigt. Unsere Fragen wurden schon von den Vorrednern gestellt. Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wunderbar. Danke schön. Dann schaue ich in die Runde. Gibt es weitere Fragen? – Herr Jantschak, bitte.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe zwei technische Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer und die Kliniker, die vielleicht schon Erfahrung mit dem Produkt haben. Wie lange dauert es, bis nach der Transplantation die Blutbildung adäquat einsetzt, bis dieses fetale Hämoglobin gebildet wird und die Transfusionsfreiheit einsetzt? Wie lange dauert das?

Die zweite Frage, die ich habe, ist: Ersetzen die modifizierten Zellen das Knochenmark vollständig?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Jantschak. – Herr Patchev hat sich als Erster gemeldet, dann würde ich zu den Klinikern übergehen.

**Herr Dr. Dr. Patchev (Vertex):** In der klinischen Studie, die wir vorlegen, schaut man sich die Transfusionsfreiheit, die endogene Blutbildung sofort nach der Infusion an. Es dauert aber, wie Sie gesagt haben, eine Zeit, bis die Patienten eigene Blutplättchen, eigene weiße Blutzellen bilden. Das sind circa 22 Tage, bis diese Funktionen ersetzt werden. Deshalb schauen wir die Wirksamkeit in der Studie erst 60 Tage nach der letzten Bluttransfusion, die die Patienten bekommen haben, an. Nach der Transfusion brauchen die eine gewisse Zeit, bis die eigene Blutbildung ansetzt, weil, genau wie Sie sagen, das endogene Knochenmark vollständig abladiert wird, und die gesamte Blutbildung basiert dann auf den infundierten editierten Standzellen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Patchev. – Herr Professor Meisel, bitte.

**Herr Prof. Dr. Meisel (DGHO):** Einmal zu der direkten Frage: Nach der klinischen Erfahrung setzt die Produktion von Erythrozyten circa ein bis zwei Monate nach der Infusion des autologen Gentherapiepräparates ein. Das ist die eigene Erfahrung, und das zeigen auch die Studien. Man muss dann formal warten, genau wie Herr Patchev das geäußert hat, bis man Begriffe wie Transfusionsunabhängigkeit, Transfusionsfreiheit definiert. Aber bei den Patienten, bei denen es am Ende funktioniert, und das scheinen im Moment etwas über 90 Prozent der Patienten zu sein, sieht man das relativ früh. Das ist der Punkt.

Der Anteil der Zellen, die genverändert sind, wird in den Studien im Knochenmark verfolgt, indem man schaut, wie viel Prozent der DNA-Abschnitte in diesen Zellen genverändert sind. Das schwankt etwas bei den Patienten, liegt irgendwo zwischen 60 und 90 Prozent und ist insbesondere über die Zeit nach den Daten, die ich vom EHA-Kongress kenne, stabil. Es ist auch eine wichtige Aussage, wenn man den individuellen Patienten über die Zeit anschaut, was bei dem sehr stabil ist, was vielleicht ein Surrogatparameter auch für eine Langfristigkeit ist.

Ich hatte noch eine Idee, als wir etwas intensiver diskutierten, wie alt die Patienten sind, die im Moment transplantiert werden. Ein Vorschlag wäre: über das DRST, das Deutsche Register für Stammzelltransplantation, das PRST, einmal die Altersverteilung der in den vergangenen

drei Jahren transplantierten Thalassämie-Patienten anzuschauen. Was ich aus dem Register und aus den Berichten weiß, ist, es waren im Jahr 2020 22 Thalassämie-Patienten, im Jahr 2021 33 und im Jahr 2022 37. Diese Patienten wurden jeweils zu mehr als 95 Prozent in pädiatrischen Zentren transplantiert. Das heißt aber nicht, was genau der Alterssplit war. Man könnte für die einmal genau schauen, wie viele davon 0 bis 11 Jahre alt waren, wie viele 11 bis 17 Jahre und wie viele älter. Das sind Zahlen, die man als G-BA durch eine direkte Anfrage beim DRST und PRST, glaube ich, in einer Woche erheben können, um bezüglich der aktuellen Transplantationsaktivität abschätzen zu können, wie viele dieser Patienten wir für eine AbD bekommen würden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Meisel. Gibt es dazu Anmerkungen oder weitergehende Fragen? Ich frage noch einmal Frau Göppel: Frau Göppel, war Ihre Frage beantwortet? – Herr Patchev hat sich gemeldet.

**Herr Dr. Dr. Patchev (Vertex):** Ich habe nur eine kurze Ergänzung zu dem, was ich gesagt habe. Ich hatte mich vertan. Es sind bei den Blutplättchen im Median 44 Tage, bis die eigene Produktion anläuft, und bei den neutrophilen Granulozyten sind es 29 Tage, bis dieses Engraftment stattgefunden hat und die Patienten das Krankenhaus verlassen können. Wie Professor Meisel gesagt hat, irgendwann ist dann der Zeitpunkt, an dem die Transfusionsfreiheit feststeht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. Also jetzt 44 versus 29. Okay, dann haben wir das. Weitere Fragen? Anmerkungen? Beschwerden? – Keine. Ich sitze noch etwas unzufrieden hier, aber ich weiß auch nicht, wie ich es ändern kann. Dann würde ich, wenn es gewünscht ist, dem pU noch einmal die Gelegenheit geben, zwei, drei Takte zum Abschluss zu sagen. Sie haben Notwendigkeit und Durchführbarkeit in den Fokus Ihrer Ausführungen gestellt. Wie ist Ihr Fazit nach der vergangenen Stunde mit den technischen Ausfallprozessen, die wir abziehen? – Herr Stemmer.

**Herr Dr. Stemmer (Vertex):** Vielen Dank für die Möglichkeit, abschließende Worte zu sagen. Ich denke, die Diskussion hat einige Klarheit in puncto Stammzelltransplantation und Patientenzahlen gebracht. Grundsätzlich, obwohl wir sehen, dass eine anwendungsbegleitende Datenerhebung eine erhebliche Chance für einen pharmazeutischen Unternehmer sein kann, eine bessere Bewertung zu bekommen, sehen wir im vorliegenden Fall, bei der Beta-Thalassämie im Besonderen, aber auch bei der Sichelzellerkrankheit, verschiedene Limitationen bei der Realisierbarkeit, die die Chancen doch erheblich mindern, in einem angemessenen Zeitraum verwertbare Ergebnisse aus der Versorgung zu gewinnen. Aufgrund dieser geringen Erfolgchancen sehen wir die anwendungsbegleitende Datenerhebung kritisch und bitten darum, das bei der Prüfung besonders zu berücksichtigen. Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Stemmer, an Sie und Ihr Team, an Herrn Kulozik, Herrn Meisel, Herrn Wörmann, Herrn Kunz und Herrn Corbacioglu, dafür, dass Sie uns mit Ihrer Expertise zur Seite gestanden haben. Wir werden das im Nachgang noch einmal sehr intensiv diskutieren, wie das weitere Vorgehen hier auszusehen hat. Wir haben zur Kenntnis genommen, Herr Dr. Stemmer, dass Sie ausdrücklich darauf hingewiesen haben, dass Sie zwar nicht unmittelbar nach Zulassung den deutschen Markt betreten, aber darum bitten, die operativen Vorbereitungen so oder so fortzuführen, damit wir, sofern dort irgendwelche Veranlassungen sind, das Ganze just in time durchführen können. Ich bedanke ich mich und schließe diese Anhörung. Danke schön und bis zum nächsten Mal.

Schluss der Anhörung: 16:46 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. Die HSZT mit einem HLA-identischen verwandten Spender ist [...] zwar kein Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie, stellt jedoch den gegenwärtigen Goldstandard in der TDT-Therapie dar. [...] Vertex schlägt daher vor, die Ergebnisse der PASS in die Gesamtbetrachtung der Evidenz zu Exa-cel einzubeziehen.

[...] 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, für die bisher nur ein erster Protokollentwurf vorliegt“

#### **Bewertung des G-BA**

*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. Im Rahmen der PASS sollen mit Exagamglogen Autotemcel behandelte Personen bis zu 15*

*Jahre lang nachbeobachtet werden. Den Vergleichsarm bilden Personen, die eine allogene Stammzelltransplantation erhalten. Das Konzept der PASS war zum Zeitpunkt des Fachaustausches noch nicht final, die Fragestellung der PASS soll jedoch gemäß Angaben des pharmazeutischen Unternehmers sowohl Endpunkte zur Langzeitsicherheit als auch Langzeitwirksamkeit der Therapie umfassen.*

*Patientinnen und Patienten, für die ein HLA-kompatibler, verwandter Spender verfügbar ist, sind vom Anwendungsgebiet von Exagamglogen Autotemcel, für welches eine positive Zulassungsempfehlung seitens der EMA ausgesprochen wurde, ausgeschlossen. Entsprechend kommt für einen Großteil der für die anwendungsbegleitende Datenerhebung relevanten Patientenpopulation eine kurativ intendierte allogene Stammzelltransplantation nicht als Vergleichstherapie in Betracht, sondern nicht-kurativ intendierte Therapieoptionen (z.B. eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie).*

*Der Vergleichsarm der geplanten PASS spiegelt somit nicht alle relevanten Therapieoptionen für die vom laufenden Zulassungsverfahren umfasste Patientenpopulation wider. Außerdem ist unklar, inwieweit aus der PASS Informationen zu allen relevanten Confoundern für einen nicht-randomisierten Vergleich vorliegen und ob alle 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 bestehenden Evidenzlücken für die von der beantragten Zulassung umfassten Patientenpopulation für den Zweck der Nutzenbewertung hinreichend zu adressieren*

*Unabhängig davon wird im vorliegenden Fall die Generierung anwendungsbegleitender Daten, die die bestehende Evidenzgrundlage hinreichend und für den Zweck der Nutzenbewertung verbessern, als nicht umsetzbar erachtet. Dies ist durch folgende Aspekte begründet:*

*Für eine adäquate Confounder-Kontrolle der anwendungsbegleitenden Daten werden grundsätzlich mindestens 100 Patientinnen und Patienten benötigt, die in eine anwendungsbegleitende Datenerhebung rekrutiert werden können.*

*Eine Einschätzung der Patientenzahlen des IQWiG für das vom Zulassungsantrag des pharmazeutischen Unternehmers umfasste Anwendungsgebiet ergab eine mögliche Fallzahl von über 100 Patientinnen und Patienten.<sup>1</sup> Darauf basierend wurde unter Berücksichtigung der obigen Aspekte mit Beschluss vom 6. Juli 2023 ein Beratungsverfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen eingeleitet.*

*Im Rahmen des Beteiligungsverfahrens wies das Paul-Ehrlich-Institut darauf hin, dass das derzeit im Zulassungsverfahren diskutierte Anwendungsgebiet die Einschränkung aufweist, dass die Patientinnen und Patienten für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation geeignet sein müssen. Dies spiegelt sich entsprechend in dem Anwendungsgebiet wider, für welches die EMA am 14. Dezember 2023 eine positive Zulassungsempfehlung ausgesprochen hat. Basierend auf einer Einschätzung des IQWiG zu den Patientenzahlen bei einer Einschränkung auf Patientinnen und Patienten, die für eine hämatopoetische*

---

<sup>1</sup> Exagamglogen Autotemcel (transfusionsabhängige  $\beta$ -Thalassämie); G23-11; Einschätzung der Patientenzahlen; IQWiG, 30. Mai 2023

*Stammzelltransplantation geeignet sein müssen, ergibt sich eine mögliche Fallzahl von unter 100 Patientinnen und Patienten.<sup>2</sup>*

*Entsprechend ist basierend auf dem der Zulassungsempfehlung zugrundeliegenden Anwendungsgebiet anzunehmen, dass die erforderliche Fallzahl für eine adäquate Confounder-Kontrolle nicht erreichbar ist.*

*Zudem ist unklar, inwieweit zu dem im Konzept definierten Morbiditätsendpunkt (Folgeerkrankungen der Grunderkrankung bzw. der sekundären Hämochromatose) im vorliegenden Anwendungsgebiet hinreichend aussagekräftige Daten in einer anwendungsbegleitenden Studie erhoben werden können. Es ist zu erwarten, dass für eine valide Erfassung von Folgeerkrankungen der Grunderkrankung bzw. der sekundären Hämochromatose eine Beobachtungszeit von wesentlich mehr als drei Jahren erforderlich ist, beispielsweise wie in der oben beschriebenen PASS von 15 Jahren. Dies hätte jedoch eine unverhältnismäßig lange Dauer der anwendungsbegleitenden Datenerhebung zur Folge.*

*In der Gesamtschau erscheint im konkret vorliegenden Fall, maßgeblich aufgrund der anzunehmenden Fallzahl von unter 100 Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet und der erforderlichen Beobachtungsdauer für eine hinreichend aussagekräftige Datenerhebung der relevanten Morbiditätsendpunkte, die Durchführung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung in einem angemessenen Studienzeitraum nicht realisierbar. Daher stellt der G-BA die Beratung zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen für den Wirkstoff Exagamglogen Autotemcel in der Behandlung der transfusionsabhängigen  $\beta$ -Thalassämie bei Patientinnen und Patienten von 12 Jahren und älter ein.*

#### **2.4.2 Einwände zur Fragestellung (PICO-Schema)**

##### **Population**

##### **Vertex**

„Die vom IQWiG geschätzte Patientenzahl von 161 – 212 im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt eine deutliche Überschätzung dar, da die Eignung der Patienten für eine HSZT in der Berechnung nicht berücksichtigt wurde. Dieses Vorgehen entspricht nicht dem vorläufig angenommenen Label von Exa-cel, welches eine Einschränkung auf Patienten, die für eine HSZT infrage kommen, vorsieht. Es ist zudem fraglich ob diese Einschränkung bei der Angabe der Patientenzahl im Register für seltene Anämien (100 Patienten) berücksichtigt wurde. Vertex bittet daher um eine Richtigstellung der Patientenzahlen.“

##### **PEI**

„Im bisherigen Zulassungsverfahren erfolgte bereits eine Modifikation des Anwendungsgebietes; aktuell lautet dieses:

Casgevy is indicated for the treatment of transfusion dependent  $\beta$  thalassemia (TDT) in patients 12 years of age and older for whom haemopoietic stem cell (HSC) transplantation is

---

<sup>2</sup> Exagamglogen Autotemcel (transfusionsabhängige  $\beta$ -Thalassämie); G23-07; Einschätzung der Patientenzahlen; IQWiG, 2. Mai 2023

appropriate and a human leukocyte antigen (HLA) matched related haematopoietic stem cell (HSC) donor is not available “

### **GPOH**

„Die zu betrachtende Population soll die Population sein, bei der eine Indikation zur Therapie mit Exagamglogen Autotemcel besteht (TDT ohne HLA-identischen verwandten Stammzellspender). Wir schlagen darüber hinaus vor, dass Patienten, bei denen ein HLA-identischer nicht verwandter Spender zur Verfügung steht, von der AbD ausgeschlossen werden. Hintergrund für diesen Vorschlag ist, dass [...] in größerer Zahl Daten zur Effektivität dieser Therapieform in Bezug auf Erreichen von Transfusionsfreiheit vorliegen. Um dem die Effektivität einer Therapie von Exagamglogen Autotemcel gegenüberzustellen, ist keine parallele prospektive AbD in beiden Gruppen erforderlich. Bei anzunehmender gleicher oder ähnlicher Effektivität wäre ein Vergleich der beiden Therapieformen insbesondere in Bezug auf Nebenwirkungen und Komplikationen der Therapie selbst sinnvoll und zu begrüßen. Dieser wiederum kann u.a. aus regulatorischen Gründen jedoch nicht im Rahmen einer AbD, sondern nur im Kontext einer klinischen Studie erfolgen, die aufgrund des dafür notwendigen Studienplans das Ausmaß einer sogenannten minimal-invasiven Studie überschreiten würde.

Des Weiteren kommen Patienten, bei denen eine Kontraindikation für eine myeloablative Konditionierung (u.a. fortgeschrittene Leberfibrose, siderosebedingte Kardiomyopathie) besteht, weder für eine allogene Stammzelltransplantation noch für die Therapie mit Exagamglogen Autotemcel in Frage (2). Sie sollten von der AbD ausgeschlossen werden und weder in die Interventionsgruppe noch in die Comparatorgruppe eingeschlossen werden.“

### **GPOH-PASZT**

„Das IQWIG-Konzept sieht im Rahmen der Fallzahlkalkulation vor, alle Vergleichstherapien (konservative EK-Transfusion sowie allogenen SZT-Verfahren) in einer Gruppe zusammen zu fassen und schätzt für diese Gruppe ab, dass deren Wahrscheinlichkeit für das Erreichen einer Transfusions-Freiheit bei 5 % liegt. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht, da diese Annahme einzig von der Prävalenz von allogenen Stammzelltransplantationen in der Vergleichsgruppe bestimmt wird, die in keiner Weise für die tatsächliche AbD-Erhebung vorhersagbar ist.

## **BMS**

„[...] ergibt sich die Frage, ob und inwieweit eine separate Betrachtung von pädiatrischen und adulten Patient:innen im Anwendungsgebiet sinnvoll wäre (sowohl in Hinblick auf die Fragestellung der Nutzenbewertung als auch hinsichtlich der Voraussetzungen für die Durchführung der AbD), zumal sich Therapieziele und Therapieentscheidungen in Abhängigkeit des Alters der Patient:innen unterscheiden können.“

„Für seine Berechnungen beziffert das IQWiG den Anteil transfusionsfreier Patient:innen unter der zVT stets auf 5 % ohne weitere Szenarien zu untersuchen. Für BMS ist jedoch nicht ersichtlich, auf welcher Basis diese Annahme getroffen wurde.“

### **Bewertung des G-BA**

*Aus Sicht des G-BA wird die Generierung anwendungsbegleitender Daten, die die bestehende Evidenzgrundlage hinreichend und für den Zweck der Nutzenbewertung verbessern, als nicht umsetzbar erachtet. Dies ist durch folgende Aspekte begründet:*

*Für eine adäquate Confounder-Kontrolle der anwendungsbegleitenden Daten werden grundsätzlich mindestens 100 Patientinnen und Patienten benötigt, die in eine anwendungsbegleitende Datenerhebung rekrutiert werden können.*

*Eine Einschätzung der Patientenzahlen des IQWiG für das vom Zulassungsantrag des pharmazeutischen Unternehmers umfasste Anwendungsgebiet ergab eine mögliche Fallzahl von über 100 Patientinnen und Patienten.<sup>3</sup> Darauf basierend wurde unter Berücksichtigung der obigen Aspekte mit Beschluss vom 6. Juli 2023 ein Beratungsverfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen eingeleitet.*

*Im Rahmen des Beteiligungsverfahrens wies das Paul-Ehrlich-Institut darauf hin, dass das derzeit im Zulassungsverfahren diskutierte Anwendungsgebiet die Einschränkung aufweist, dass die Patientinnen und Patienten für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation geeignet sein müssen. Dies spiegelt sich entsprechend in dem Anwendungsgebiet wider, für welches die EMA am 14. Dezember 2023 eine positive Zulassungsempfehlung ausgesprochen hat. Basierend auf einer Einschätzung des IQWiG zu den Patientenzahlen bei einer Einschränkung auf Patientinnen und Patienten, die für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation geeignet sein müssen, ergibt sich eine mögliche Fallzahl von unter 100 Patientinnen und Patienten.<sup>4</sup>*

*Entsprechend ist basierend auf dem der Zulassungsempfehlung zugrundeliegenden Anwendungsgebiet anzunehmen, dass die erforderliche Fallzahl für eine adäquate Confounder-Kontrolle nicht erreichbar ist.*

*Zudem ist unklar, inwieweit zu dem im Konzept definierten Morbiditätspunkt (Folgeerkrankungen der Grunderkrankung bzw. der sekundären Hämochromatose) im vorliegenden Anwendungsgebiet hinreichend aussagekräftige Daten in einer anwendungsbegleitenden Studie erhoben werden können. Es ist zu erwarten, dass für eine*

---

<sup>3</sup> Exagamglogen Autotemcel (transfusionsabhängige  $\beta$ -Thalassämie); G23-11; Einschätzung der Patientenzahlen; IQWiG, 30. Mai 2023

<sup>4</sup> Exagamglogen Autotemcel (transfusionsabhängige  $\beta$ -Thalassämie); G23-07; Einschätzung der Patientenzahlen; IQWiG, 2. Mai 2023

*valide Erfassung von Folgeerkrankungen der Grunderkrankung bzw. der sekundären Hämochromatose eine Beobachtungszeit von wesentlich mehr als drei Jahren erforderlich ist, beispielsweise wie in der oben beschriebenen PASS von 15 Jahren. Dies hätte jedoch eine unverhältnismäßig lange Dauer der anwendungsbegleitenden Datenerhebung zur Folge.*

*In der Gesamtschau erscheint im konkret vorliegenden Fall, maßgeblich aufgrund der anzunehmenden Fallzahl von unter 100 Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet und der erforderlichen Beobachtungsdauer für eine hinreichend aussagekräftige Datenerhebung der relevanten Morbiditätsendpunkte, die Durchführung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung in einem angemessenen Studienzeitraum nicht realisierbar. Daher stellt der G-BA die Beratung zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen für den Wirkstoff Exagamglogen Autotemcel in der Behandlung der transfusionsabhängigen  $\beta$ -Thalassämie bei Patientinnen und Patienten von 12 Jahren und älter ein.*

## **Komparator**

### **Vertex**

„Im Rahmen einer möglichen AbD kann die allogene HSZT nicht vollumfänglich als Komparator für Patienten im voraussichtlichen Anwendungsgebiet von Exa-cel herangezogen werden. Lediglich die allogene HSZT mit HLA-identischen Fremdspendern kommt für die Behandlung der betrachteten Patientenpopulation prinzipiell in Betracht, wird jedoch in der deutschen Versorgungsrealität, insbesondere in der vorliegenden Altersgruppe, nur sehr selten tatsächlich durchgeführt. Ein Vergleich von Exa-cel mit der allogenen HSZT – sowohl von HLA-identischen Fremdspendern als auch von HLA-identischen verwandten Spendern – ist innerhalb der von Vertex geplanten PASS sinnvoller umzusetzen.“

### **GPOH**

„[...] schlagen wir vor, Patienten, für die ein nicht verwandter, HLA-identischer Stammzellspender zur Verfügung steht, von der AbD auszuschließen und die allogene SZT nicht als Comparator zu betrachten. Die Stammzelltransplantation vom verwandten haploidentischen Spender ist aufgrund des hohen Risikos therapiebedingter Morbidität und Mortalität keine zweckmäßige Vergleichstherapie. Die Aufnahme der allogenen Stammzelltransplantation als Comparator wäre dann sinnvoll, wenn die betrachtete Population auch die Patienten mit kompatibelem Spender einschließen würde. Ein direkter Vergleich der allogenen Stammzelltransplantation vom HLA-identischen Spender mit Exagamglogen Autotemcel wäre von großem Interesse, da er mögliche Vor- und Nachteile beider kurativer Behandlungen aufzeigen könnte. Er ist jedoch im Rahmen einer Anwendungsbeobachtung nicht möglich und müsste im Rahmen einer klinischen Prüfung angestellt werden.

Die „zweckmäßigen Vergleichstherapien“ sollten sich nicht auf die in den PICO-Tabellen aufgeführten Therapien beschränken, sondern auch neuartige, möglicherweise in den kommenden Jahren verfügbar werdende Therapien beinhalten. Insbesondere die Behandlung mit dem auch aktuell schon zugelassenen Luspatercept darf nicht zum Ausschluss aus der Beobachtungspopulation führen.“

## **GPOH-PASZT**

„Das Erreichen dieses primären, patienten-relevanten Endpunktes sollte zwischen folgenden Behandlungsgruppen in getrennten Analysen verglichen werden:

- exa-cel vs. EK-Transfusion plus Chelierung
- exa-cel vs. EK-Transfusion plus Chelierung plus innovative medikamentöse Therapie (z.B. Luspatercept oder in Zukunft PK-Induktoren)
- exa-cel vs. allogene SZT vom HLA-identischen Geschwister-Spender
- exa-cel vs. allogene SZT von einem HLA-gematchten Fremdspender
- exa-cel vs. allogene SZT von einem HLA-haploidentischen Familien-Spender.“

## **BMS**

Kritisch ist aus Sicht von BMS, dass die vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) benannte „patientenindividuelle Therapie“ mit der „Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie“ eine Option umfasst, die ein anderes Therapieziel verfolgt als Exa-Cel. Bei Therapieansätzen mit unterschiedlichen Zielen ist von vorneherein zu befürchten, dass zwischen den korrespondierenden Patientenkohorten systematische Unterschiede vorliegen, die zu einer relevanten Verzerrung führen können. Ein fairer Vergleich ist in dieser Situation trotz methodischer Verfahren zur Balancierung der Vergleichskohorten bzgl. der Verteilung potenzieller Confounder möglicherweise nicht durchführbar (z. B. bei fehlender Positivität oder bei einer zu geringen Überlappung der Propensity Scores)

## **DGKJ**

„Insgesamt ist die Kombination einer Erythrozytentransfusionstherapie mit einer Eisenelimination daher keine kurative, sondern eine symptomatische Therapie mit erheblichen Limitationen bezüglich sowohl der Lebenserwartung als auch der Lebensqualität.

Alternativ steht die allogene Stammzelltransplantation als aktuell einzig mögliche kurative Therapie zur Verfügung. Optimal ist für die allogene Stammzelltransplantation die Verwendung eines HLA-identischen Stammzellspenders, der jedoch nur bei ca. 30 % aller Patienten zur Verfügung steht. In diesen Fällen ist ein event-free survival (EFS) zwischen 80 und 90 % und ein overall survival (OS) in der Größenordnung von 90 % zu erwarten, wobei die Heilungsaussichten sehr stark vom Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Durchführung der allogenen Stammzelltransplantation abhängen. Bei Patienten über 16 Jahre findet sich, vermutlich bedingt durch die in diesem Lebensalter häufig bereits ausgeprägte sekundäre Hämochromatose, ein EFS von nur ca. 60 % und ein OS von nur ca. 70 % (6). Bei Verwendung von haploidentischen Spendern zeigt sich eine Mortalität in der Größenordnung von 30 %. Die Verwendung eines haploidentischen Spenders wird in den nationalen Leitlinien und auch international als experimentell eingestuft und daher nicht als Standardtherapie eingestuft. Somit ergeben sich insbesondere für eine nicht-maligne Erkrankung substantielle Limitationen der allogenen Stammzelltransplantation.“

## **Bewertung des G-BA**

*Aus Sicht des G-BA wird die Generierung anwendungsbegleitender Daten, die die bestehende Evidenzgrundlage hinreichend und für den Zweck der Nutzenbewertung verbessern, als nicht umsetzbar erachtet. Dies ist durch folgende Aspekte begründet:*

*Für eine adäquate Confounder-Kontrolle der anwendungsbegleitenden Daten werden grundsätzlich mindestens 100 Patientinnen und Patienten benötigt, die in eine anwendungsbegleitende Datenerhebung rekrutiert werden können.*

*Eine Einschätzung der Patientenzahlen des IQWiG für das vom Zulassungsantrag des pharmazeutischen Unternehmers umfasste Anwendungsgebiet ergab eine mögliche Fallzahl von über 100 Patientinnen und Patienten.<sup>5</sup> Darauf basierend wurde unter Berücksichtigung der obigen Aspekte mit Beschluss vom 6. Juli 2023 ein Beratungsverfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen eingeleitet.*

*Im Rahmen des Beteiligungsverfahrens wies das Paul-Ehrlich-Institut darauf hin, dass das derzeit im Zulassungsverfahren diskutierte Anwendungsgebiet die Einschränkung aufweist, dass die Patientinnen und Patienten für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation geeignet sein müssen. Dies spiegelt sich entsprechend in dem Anwendungsgebiet wider, für welches die EMA am 14. Dezember 2023 eine positive Zulassungsempfehlung ausgesprochen hat. Basierend auf einer Einschätzung des IQWiG zu den Patientenzahlen bei einer Einschränkung auf Patientinnen und Patienten, die für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation geeignet sein müssen, ergibt sich eine mögliche Fallzahl von unter 100 Patientinnen und Patienten.<sup>6</sup>*

*Entsprechend ist basierend auf dem der Zulassungsempfehlung zugrundeliegenden Anwendungsgebiet anzunehmen, dass die erforderliche Fallzahl für eine adäquate Confounder-Kontrolle nicht erreichbar ist.*

*Zudem ist unklar, inwieweit zu dem im Konzept definierten Morbiditätsendpunkt (Folgeerkrankungen der Grunderkrankung bzw. der sekundären Hämochromatose) im vorliegenden Anwendungsgebiet hinreichend aussagekräftige Daten in einer anwendungsbegleitenden Studie erhoben werden können. Es ist zu erwarten, dass für eine valide Erfassung von Folgeerkrankungen der Grunderkrankung bzw. der sekundären Hämochromatose eine Beobachtungszeit von wesentlich mehr als drei Jahren erforderlich ist, beispielweise wie in der oben beschriebenen PASS von 15 Jahren. Dies hätte jedoch eine unverhältnismäßig lange Dauer der anwendungsbegleitenden Datenerhebung zur Folge.*

*In der Gesamtschau erscheint im konkret vorliegenden Fall, maßgeblich aufgrund der anzunehmenden Fallzahl von unter 100 Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet und der erforderlichen Beobachtungsdauer für eine hinreichend aussagekräftige Datenerhebung der relevanten Morbiditätsendpunkte, die Durchführung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung in einem angemessenen Studienzeitraum nicht realisierbar. Daher stellt der G-BA die Beratung zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen für den Wirkstoff Exagamglogen Autotemcel in der Behandlung der*

---

<sup>5</sup> Exagamglogen Autotemcel (transfusionsabhängige  $\beta$ -Thalassämie); G23-11; Einschätzung der Patientenzahlen; IQWiG, 30. Mai 2023

<sup>6</sup> Exagamglogen Autotemcel (transfusionsabhängige  $\beta$ -Thalassämie); G23-07; Einschätzung der Patientenzahlen; IQWiG, 2. Mai 2023

*transfusionsabhängigen  $\beta$ -Thalassämie bei Patientinnen und Patienten von 12 Jahren und älter ein.*

## **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 TDT 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. [...] Auch die Forderung von festen Erhebungszeitpunkten für UE steht im Widerspruch zur. 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  $\geq 3$ . Die Registerbetreibenden des Registers für seltene Anämien beschreiben

[...] dass bisher nur Komplikationen der HSZT und immunologische Reaktionen nach Transfusionen dokumentiert 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**

„Die vom IQWIG vorgeschlagenen Endpunkte Mortalität und Morbidität, insbesondere Transfusionsbedarf und Folgen der transfusionsbedingten Siderose, sind sinnvoll.

Für die Erfassung patientenberichteter Endpunkte wäre ein enges Visitschema erforderlich, um einer Verzerrung durch den „recall bias“ vorzubeugen. Beides, engmaschige Vorstellungen und das Ausfüllen von Fragebögen zu Schmerzereignissen und zur Lebensqualität, sind als „über die normale klinische Praxis hinausgehende Überwachungsverfahren“ nicht mit einer Anwendungsbeobachtung vereinbar. 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.

Die Erfassung unerwünschter Ereignisse ist auch in einer registerbasierten Anwendungsbeobachtung möglich, setzt jedoch voraus, dass die unerwünschten Ereignisse so definiert werden, dass sie aus Krankenakten erfassbar sind. Wichtig ist, dass zur Erfassung unerwünschter Ereignisse keine über die klinische Praxis hinausgehenden Untersuchungen (Laborparameter, Bildgebung) vorgeschrieben werden dürfen. 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 transfusionsbedingten Siderose, 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. Der drohende Verlust der Fertilität, die Möglichkeit der Durchführung fertilitätserhaltender Maßnahmen bzw. die Notwendigkeit, Methoden der künstlichen Reproduktion in Anspruch zu nehmen, ist für manche Patienten

bzw. Sorgeberechtigte maßgeblich für die Entscheidung für oder gegen eine kurative Therapie mittels allogener Stammzelltransplantation und mutmaßlich auch eine Gentherapie. Eine AbD, die auch die Häufigkeit von Schwangerschaften bzw. Vaterschaften erfasst, könnte dazu beitragen, die Wissenslücke, die bezüglich der Höhe des Risikos der Infertilität besteht, zu schließen.“

Vorschlag für Outcome:

- Mortalität
- Morbidität
  - Transfusionsfreiheit
  - Folgeerkrankungen der Grunderkrankung
  - Folgeerkrankungen der sekundären Hämochromatose
  - Krankenhausaufenthalte
- Fertilität: Schwangerschaften, Vaterschaften
- Nebenwirkungen

### **GPOH-PASZT**

„[...] Es ist zu berücksichtigen, dass sich Hämosiderose-bedingte Organschäden eher im Zeitraum von Dekaden als von wenigen Jahren klinisch manifestieren und schlussendlich auch in Morbidität und Mortalität niederschlagen. Daher sind potentielle Unterschiede der oben gelisteten Therapiemodalitäten bzgl. dieser Endpunkte in einem Zeitraum von 3 bis 5 Jahren kaum zu erfassen.“

## **Bewertung des G-BA**

*Aus Sicht des G-BA wird die Generierung anwendungsbegleitender Daten, die die bestehende Evidenzgrundlage hinreichend und für den Zweck der Nutzenbewertung verbessern, als nicht umsetzbar erachtet. Dies ist durch folgende Aspekte begründet:*

*Für eine adäquate Confounder-Kontrolle der anwendungsbegleitenden Daten werden grundsätzlich mindestens 100 Patientinnen und Patienten benötigt, die in eine anwendungsbegleitende Datenerhebung rekrutiert werden können.*

*Eine Einschätzung der Patientenzahlen des IQWiG für das vom Zulassungsantrag des pharmazeutischen Unternehmers umfasste Anwendungsgebiet ergab eine mögliche Fallzahl von über 100 Patientinnen und Patienten.<sup>7</sup> Darauf basierend wurde unter Berücksichtigung der obigen Aspekte mit Beschluss vom 6. Juli 2023 ein Beratungsverfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen eingeleitet.*

*Im Rahmen des Beteiligungsverfahrens wies das Paul-Ehrlich-Institut darauf hin, dass das derzeit im Zulassungsverfahren diskutierte Anwendungsgebiet die Einschränkung aufweist, dass die Patientinnen und Patienten für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation geeignet sein müssen. Dies spiegelt sich entsprechend in dem Anwendungsgebiet wider, für welches die EMA am 14. Dezember 2023 eine positive Zulassungsempfehlung ausgesprochen hat. Basierend auf einer Einschätzung des IQWiG zu den Patientenzahlen bei einer Einschränkung auf Patientinnen und Patienten, die für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation geeignet sein müssen, ergibt sich eine mögliche Fallzahl von unter 100 Patientinnen und Patienten.<sup>8</sup>*

*Entsprechend ist basierend auf dem der Zulassungsempfehlung zugrundeliegenden Anwendungsgebiet anzunehmen, dass die erforderliche Fallzahl für eine adäquate Confounder-Kontrolle nicht erreichbar ist.*

*Zudem ist unklar, inwieweit zu dem im Konzept definierten Morbiditätspunkt (Folgeerkrankungen der Grunderkrankung bzw. der sekundären Hämochromatose) im vorliegenden Anwendungsgebiet hinreichend aussagekräftige Daten in einer anwendungsbegleitenden Studie erhoben werden können. Es ist zu erwarten, dass für eine valide Erfassung von Folgeerkrankungen der Grunderkrankung bzw. der sekundären Hämochromatose eine Beobachtungszeit von wesentlich mehr als drei Jahren erforderlich ist, beispielweise wie in der oben beschriebenen PASS von 15 Jahren. Dies hätte jedoch eine unverhältnismäßig lange Dauer der anwendungsbegleitenden Datenerhebung zur Folge.*

*In der Gesamtschau erscheint im konkret vorliegenden Fall, maßgeblich aufgrund der anzunehmenden Fallzahl von unter 100 Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet und der erforderlichen Beobachtungsdauer für eine hinreichend aussagekräftige Datenerhebung der relevanten Morbiditätspunkte, die Durchführung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung in einem angemessenen Studienzeitraum nicht realisierbar. Daher stellt der G-*

---

<sup>7</sup> Exagamglogen Autotemcel (transfusionsabhängige  $\beta$ -Thalassämie); G23-11; Einschätzung der Patientenzahlen; IQWiG, 30. Mai 2023

<sup>8</sup> Exagamglogen Autotemcel (transfusionsabhängige  $\beta$ -Thalassämie); G23-07; Einschätzung der Patientenzahlen; IQWiG, 2. Mai 2023

*BA die Beratung zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen für den Wirkstoff Exagamglogen Autotemcel in der Behandlung der transfusionsabhängigen  $\beta$ -Thalassämie bei Patientinnen und Patienten von 12 Jahren und älter ein.*

### **2.4.3 Einwände zur Art und Methodik der Datenerhebung**

#### **Vertex**

„Im Fall einer Forderung der Erhebung von zusätzlichen Endpunkten zu festgelegten Erhebungszeitpunkten muss der arzneimittelrechtliche Charakter (nicht-interventionelle Studie vs. klinische Prüfung) einer möglichen AbD 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 TDT sind sowohl vom Verlauf der Erkrankung und der Entwicklung von Folgeerkrankungen, als auch von der Therapie abhängig. [...] 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**

„Für die Erfassung patientenberichteter Endpunkte wäre ein enges Visitenchema erforderlich, um einer Verzerrung durch den „recall bias“ vorzubeugen. Beides, engmaschige Vorstellungen und das Ausfüllen von Fragebögen zu Schmerzereignissen und zur Lebensqualität, sind als „über die normale klinische Praxis hinausgehende Überwachungsverfahren“ nicht mit einer Anwendungsbeobachtung vereinbar (3). 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.

Die Erfassung unerwünschter Ereignisse ist auch in einer registerbasierten Anwendungsbeobachtung möglich, setzt jedoch voraus, dass die unerwünschten Ereignisse so definiert werden, dass sie aus Krankenakten erfassbar sind. Wichtig ist, dass zur Erfassung unerwünschter Ereignisse keine über die klinische Praxis hinausgehenden Untersuchungen (Laborparameter, Bildgebung) vorgeschrieben werden dürfen. Ein unmittelbares Berichten sicherheitsrelevanter unerwünschter Ereignisse wie in klinischen Prüfungen ist bei einer Anwendungsbeobachtung nicht möglich.

- Wir empfehlen für die AbD einen nicht randomisierten Vergleich von Exagamglogen Autotemcel mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als vergleichende Registerstudie. Dabei soll primär die Häufigkeit von Transfusionsfreiheit und siderosebedingten Komplikationen nach Therapie mit Exagamglogen Autotemcel mit der Häufigkeit von Transfusionsfreiheit und siderosebedingten Komplikationen bei Patienten unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen werden. Sekundäre Endpunkte sollen chronische Organschäden, Mortalität und Fertilität umfassen.
- Das Register Seltene Anämien kann aus unserer Sicht als primäre Datenquelle für die AbD dienen. Es erfasst die relevanten Endpunkte. Stichprobenhafter Quelldatenabgleich und Unterstützung der dokumentierenden Zentren durch einen „clinical research associate“ könnten Vollständigkeit und Richtigkeit der Daten sicherstellen.
- Die AbD zu Exagamglogen Autotemcel 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 „Seltene Anämien“ [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 „Seltene Anämien“ 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 „Seltene Anämien“ als nicht-interventionelle Studie nicht vereinbar.

[...] Angesichts der Beteiligung der Vielzahl von am GPOH-Register „Seltene Anämien“ beteiligten Zentren in Deutschland mit mehr als 100 Patienten wäre diese Umkonzeptionierung mit einem so erheblichen Aufwand verbunden, dass eine AbD mit einem realistischen Zeithorizont nicht möglich wäre.

[...] 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 Transfusions/Chelat- Therapie, 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 „Seltene Anämien“ in seiner aktuellen Konzeption als nicht-interventionelle Studie mit der oben genannten EU-Regulation nicht vereinbar. [...] Die Anzahl der im GPOH-Register „Seltene Anämien“ erfassten Patienten lässt erwarten, dass in einem Fall-Kontrolldesign Daten einer ausreichenden Zahl von Patienten mit einer Transfusions/Chelat-Therapie bzw. allogenen Transplantationsbehandlung 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 „Seltene Anämien“ 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.“

### **BMS**

„[Es] ergibt sich die Frage, ob und inwieweit eine separate Betrachtung von pädiatrischen und adulten Patient:innen im Anwendungsgebiet sinnvoll wäre [...]“

### **Bewertung des G-BA**

*Aus Sicht des G-BA wird die Generierung anwendungsbegleitender Daten, die die bestehende Evidenzgrundlage hinreichend und für den Zweck der Nutzenbewertung verbessern, als nicht umsetzbar erachtet. Dies ist durch folgende Aspekte begründet:*

*Für eine adäquate Confounder-Kontrolle der anwendungsbegleitenden Daten werden grundsätzlich mindestens 100 Patientinnen und Patienten benötigt, die in eine anwendungsbegleitende Datenerhebung rekrutiert werden können.*

*Eine Einschätzung der Patientenzahlen des IQWiG für das vom Zulassungsantrag des pharmazeutischen Unternehmers umfasste Anwendungsgebiet ergab eine mögliche Fallzahl von über 100 Patientinnen und Patienten.<sup>9</sup> Darauf basierend wurde unter Berücksichtigung der obigen Aspekte mit Beschluss vom 6. Juli 2023 ein Beratungsverfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen eingeleitet.*

*Im Rahmen des Beteiligungsverfahrens wies das Paul-Ehrlich-Institut darauf hin, dass das derzeit im Zulassungsverfahren diskutierte Anwendungsgebiet die Einschränkung aufweist, dass die Patientinnen und Patienten für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation geeignet sein müssen. Dies spiegelt sich entsprechend in dem Anwendungsgebiet wider, für welches die EMA am 14. Dezember 2023 eine positive Zulassungsempfehlung ausgesprochen hat. Basierend auf einer Einschätzung des IQWiG zu den Patientenzahlen bei einer Einschränkung auf Patientinnen und Patienten, die für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation geeignet sein müssen, ergibt sich eine mögliche Fallzahl von unter 100 Patientinnen und Patienten.<sup>10</sup>*

*Entsprechend ist basierend auf dem der Zulassungsempfehlung zugrundeliegenden Anwendungsgebiet anzunehmen, dass die erforderliche Fallzahl für eine adäquate Confounder-Kontrolle nicht erreichbar ist.*

*Zudem ist unklar, inwieweit zu dem im Konzept definierten Morbiditätspunkt (Folgeerkrankungen der Grunderkrankung bzw. der sekundären Hämochromatose) im vorliegenden Anwendungsgebiet hinreichend aussagekräftige Daten in einer anwendungsbegleitenden Studie erhoben werden können. Es ist zu erwarten, dass für eine valide Erfassung von Folgeerkrankungen der Grunderkrankung bzw. der sekundären Hämochromatose eine Beobachtungszeit von wesentlich mehr als drei Jahren erforderlich ist,*

---

<sup>9</sup> Exagamglogen Autotemcel (transfusionsabhängige  $\beta$ -Thalassämie); G23-11; Einschätzung der Patientenzahlen; IQWiG, 30. Mai 2023

<sup>10</sup> Exagamglogen Autotemcel (transfusionsabhängige  $\beta$ -Thalassämie); G23-07; Einschätzung der Patientenzahlen; IQWiG, 2. Mai 2023

*beispielweise wie in der oben beschriebenen PASS von 15 Jahren. Dies hätte jedoch eine unverhältnismäßig lange Dauer der anwendungsbegleitenden Datenerhebung zur Folge.*

*In der Gesamtschau erscheint im konkret vorliegenden Fall, maßgeblich aufgrund der anzunehmenden Fallzahl von unter 100 Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet und der erforderlichen Beobachtungsdauer für eine hinreichend aussagekräftige Datenerhebung der relevanten Morbiditätsendpunkte, die Durchführung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung in einem angemessenen Studienzeitraum nicht realisierbar. Daher stellt der G-BA die Beratung zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen für den Wirkstoff Exagamglogen Autotemcel in der Behandlung der transfusionsabhängigen  $\beta$ -Thalassämie bei Patientinnen und Patienten von 12 Jahren und älter ein.*

#### **2.4.4 Einwände zu Dauer und dem Umfang der Datenerhebung**

##### **Vertex**

„[...] Die vom IQWiG genannte Anzahl von 161 – 212 Patienten im Anwendungsgebiet eine deutliche Überschätzung dar. [...] Insbesondere berücksichtigt das IQWiG in seiner Abschätzung der Patientenzahlen nicht die Eignung der Patienten für eine HSZT.

[...] 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.

[...] Der Anteil der Patienten, für die kein HLA-identischer, verwandter hämatopoetischer Stammzellspender verfügbar ist [...] wird auf 70,0 – 81,5% (24 – 72 Patienten) geschätzt. Demnach liegt die Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet [...] unter der Schwelle von 100 Patienten, die für die Durchführung der AbD notwendig ist, um eine adäquate Confounder-Adjustierung zu gewährleisten.

[...] Aus Sicht von Vertex ist jedoch fraglich, ob bei der Angabe von 100 Patienten im Register für seltene Anämien die Eignung dieser Patienten für eine HSZT und deren Spenderstatus entsprechend dem voraussichtlichen Anwendungsgebiet von Exa-cel berücksichtigt wurden.

##### **GPOH**

„Wir schlagen [...] vor, dass Patienten, bei denen ein HLA-identischer nicht verwandter Spender zur Verfügung steht, von der AbD ausgeschlossen werden. Hintergrund für diesen Vorschlag ist, dass [...] in größerer Zahl Daten zur Effektivität dieser Therapieform in Bezug auf Erreichen von Transfusionsfreiheit vorliegen. Um dem die Effektivität einer Therapie von Exagamglogen Autotemcel gegenüberzustellen, ist keine parallele prospektive AbD in beiden Gruppen erforderlich. Bei anzunehmender gleicher oder ähnlicher Effektivität wäre ein Vergleich der beiden Therapieformen insbesondere in Bezug auf Nebenwirkungen und

Komplikationen der Therapie selbst sinnvoll und zu begrüßen. Dieser wiederum kann u.a. aus regulatorischen Gründen jedoch nicht im Rahmen einer AbD, sondern nur im Kontext einer klinischen Studie erfolgen, die aufgrund des dafür notwendigen Studienplans das Ausmaß einer sogenannten minimal-invasiven Studie überschreiten würde.

[...] Die für eine AbD verfügbare Fallzahl hängt entscheidend davon ab, wie viele Patienten die Therapie mit Exagamglogen Autotemcel erhalten werden. Aufgrund des aufwändigen Herstellungsprozess ist davon auszugehen, dass der pharmazeutische Unternehmer nur eine begrenzte Anzahl von Zellprodukten herstellen kann und damit die Anzahl der behandelbaren Patienten limitiert ist.

[...] Die günstigen Auswirkungen einer Therapie mit Exagamglogen Autotemcel auf die Eisenüberladung werden voraussichtlich erst nach Monaten bis Jahren objektivierbar. Auch die mögliche Spätfolge einer wie bei der Thalassaemia intermedia ineffektiv gesteigerten Erythropoese mit Splenomegalie, Skelettveränderungen und extramedullärer Erythropoese tritt typischerweise erst nach Jahren oder gar Jahrzehnten einer unzureichenden Transfusionstherapie auf. Eine weitere spät apparent werdende Folge der Therapie mit Exagamglogen Autotemcel bzw. der Konditionierung mit Busulfan ist die Einschränkung der Fertilität.

[...] Dauer und Umfang werden bestimmt von der notwendigen Beobachtungszeit pro Patientin bzw. Patient und dem Rekrutierungsverlauf. [...]

- Beobachtungszeit 10 Jahre, eine zeitlich unbefristete Beobachtung ist anzustreben
- Die Schätzungen zur benötigten Stichprobengröße sollten sich an der zu erwartenden Häufigkeit des Erreichens von Transfusionsfreiheit nach Exagamglogen Autotemcel orientieren.
- Eine Erweiterung des GPOH-Registers Seltene Anämien um Daten weiterer Patientinnen und Patienten (insbesondere Daten erwachsener Patientinnen und Patienten) aus Deutschland oder ggf. anderer europäischer Register sollte angestrebt werden“

## **BMS**

„BMS sieht die ungenügende Vollzähligkeit des Registers als limitierenden Faktor der AbD auch im Hinblick auf den Zeitpunkt ihrer Initiierung („window of opportunity“). Die Ergänzung um erwachsene Patient:innen ist jedoch notwendig, um die Fragestellung der Nutzenbewertung vollständig zu adressieren.“

## **Bewertung des G-BA**

*Aus Sicht des G-BA wird die Generierung anwendungsbegleitender Daten, die die bestehende Evidenzgrundlage hinreichend und für den Zweck der Nutzenbewertung verbessern, als nicht umsetzbar erachtet. Dies ist durch folgende Aspekte begründet:*

*Für eine adäquate Confounder-Kontrolle der anwendungsbegleitenden Daten werden grundsätzlich mindestens 100 Patientinnen und Patienten benötigt, die in eine anwendungsbegleitende Datenerhebung rekrutiert werden können.*

*Eine Einschätzung der Patientenzahlen des IQWiG für das vom Zulassungsantrag des pharmazeutischen Unternehmers umfasste Anwendungsgebiet ergab eine mögliche Fallzahl von über 100 Patientinnen und Patienten.<sup>11</sup> Darauf basierend wurde unter Berücksichtigung der obigen Aspekte mit Beschluss vom 6. Juli 2023 ein Beratungsverfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen eingeleitet.*

*Im Rahmen des Beteiligungsverfahrens wies das Paul-Ehrlich-Institut darauf hin, dass das derzeit im Zulassungsverfahren diskutierte Anwendungsgebiet die Einschränkung aufweist, dass die Patientinnen und Patienten für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation geeignet sein müssen. Dies spiegelt sich entsprechend in dem Anwendungsgebiet wider, für welches die EMA am 14. Dezember 2023 eine positive Zulassungsempfehlung ausgesprochen hat. Basierend auf einer Einschätzung des IQWiG zu den Patientenzahlen bei einer Einschränkung auf Patientinnen und Patienten, die für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation geeignet sein müssen, ergibt sich eine mögliche Fallzahl von unter 100 Patientinnen und Patienten.<sup>12</sup>*

*Entsprechend ist basierend auf dem der Zulassungsempfehlung zugrundeliegenden Anwendungsgebiet anzunehmen, dass die erforderliche Fallzahl für eine adäquate Confounder-Kontrolle nicht erreichbar ist.*

*Zudem ist unklar, inwieweit zu dem im Konzept definierten Morbiditätsendpunkt (Folgeerkrankungen der Grunderkrankung bzw. der sekundären Hämochromatose) im vorliegenden Anwendungsgebiet hinreichend aussagekräftige Daten in einer anwendungsbegleitenden Studie erhoben werden können. Es ist zu erwarten, dass für eine valide Erfassung von Folgeerkrankungen der Grunderkrankung bzw. der sekundären Hämochromatose eine Beobachtungszeit von wesentlich mehr als drei Jahren erforderlich ist, beispielweise wie in der oben beschriebenen PASS von 15 Jahren. Dies hätte jedoch eine unverhältnismäßig lange Dauer der anwendungsbegleitenden Datenerhebung zur Folge.*

*In der Gesamtschau erscheint im konkret vorliegenden Fall, maßgeblich aufgrund der anzunehmenden Fallzahl von unter 100 Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet und der erforderlichen Beobachtungsdauer für eine hinreichend aussagekräftige Datenerhebung der relevanten Morbiditätsendpunkte, die Durchführung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung in einem angemessenen Studienzeitraum nicht realisierbar. Daher stellt der G-BA die Beratung zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen für den Wirkstoff Exagamglogen Autotemcel in der Behandlung der transfusionsabhängigen  $\beta$ -Thalassämie bei Patientinnen und Patienten von 12 Jahren und älter ein.*

#### **2.4.5 Einwände zur Auswertung der Datenerhebung**

##### **GPHO**

„Die vom IQWiG vorgeschlagenen Endpunkte Mortalität und Morbidität, insbesondere Transfusionsbedarf und Folgen der transfusionsbedingten Siderose, sind sinnvoll.“

---

<sup>11</sup> Exagamglogen Autotemcel (transfusionsabhängige  $\beta$ -Thalassämie); G23-11; Einschätzung der Patientenzahlen; IQWiG, 30. Mai 2023

<sup>12</sup> Exagamglogen Autotemcel (transfusionsabhängige  $\beta$ -Thalassämie); G23-07; Einschätzung der Patientenzahlen; IQWiG, 2. Mai 2023

Für die Erfassung patientenberichteter Endpunkte wäre ein enges Visitschema erforderlich, um einer Verzerrung durch den „recall bias“ vorzubeugen. Beides, engmaschige Vorstellungen und das Ausfüllen von Fragebögen zu Schmerzereignissen und zur Lebensqualität, sind als „über die normale klinische Praxis hinausgehende Überwachungsverfahren“ nicht mit einer Anwendungsbeobachtung vereinbar. 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.

Die Erfassung unerwünschter Ereignisse ist auch in einer registerbasierten Anwendungsbeobachtung möglich, setzt jedoch voraus, dass die unerwünschten Ereignisse so definiert werden, dass sie aus Krankenakten erfassbar sind. Wichtig ist, dass zur Erfassung unerwünschter Ereignisse keine über die klinische Praxis hinausgehenden Untersuchungen (Laborparameter, Bildgebung) vorgeschrieben werden dürfen. 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 transfusionsbedingten Siderose, 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. Der drohende Verlust der Fertilität, die Möglichkeit der Durchführung fertilitätserhaltender Maßnahmen bzw. die Notwendigkeit, Methoden der künstlichen Reproduktion in Anspruch zu nehmen, ist für manche Patienten bzw. Sorgeberechtigte maßgeblich für die Entscheidung für oder gegen eine kurative Therapie mittels allogener Stammzelltransplantation und mutmaßlich auch eine Gentherapie. Eine AbD, die auch die Häufigkeit von Schwangerschaften bzw. Vaterschaften erfasst, könnte dazu beitragen, die Wissenslücke, die bezüglich der Höhe des Risikos der Infertilität besteht, zu schließen.“

### **Bewertung des G-BA**

*Aus Sicht des G-BA wird die Generierung anwendungsbegleitender Daten, die die bestehende Evidenzgrundlage hinreichend und für den Zweck der Nutzenbewertung verbessern, als nicht umsetzbar erachtet. Dies ist durch folgende Aspekte begründet:*

*Für eine adäquate Confounder-Kontrolle der anwendungsbegleitenden Daten werden grundsätzlich mindestens 100 Patientinnen und Patienten benötigt, die in eine anwendungsbegleitende Datenerhebung rekrutiert werden können.*

*Eine Einschätzung der Patientenzahlen des IQWiG für das vom Zulassungsantrag des pharmazeutischen Unternehmers umfasste Anwendungsgebiet ergab eine mögliche Fallzahl von über 100 Patientinnen und Patienten.<sup>13</sup> Darauf basierend wurde unter Berücksichtigung der obigen Aspekte mit Beschluss vom 6. Juli 2023 ein Beratungsverfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen eingeleitet.*

*Im Rahmen des Beteiligungsverfahrens wies das Paul-Ehrlich-Institut darauf hin, dass das derzeit im Zulassungsverfahren diskutierte Anwendungsgebiet die Einschränkung aufweist, dass die Patientinnen und Patienten für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation*

---

13 Exagamglogen Autotemcel (transfusionsabhängige  $\beta$ -Thalassämie); G23-11; Einschätzung der Patientenzahlen; IQWiG, 30. Mai 2023

*geeignet sein müssen. Dies spiegelt sich entsprechend in dem Anwendungsgebiet wider, für welches die EMA am 14. Dezember 2023 eine positive Zulassungsempfehlung ausgesprochen hat. Basierend auf einer Einschätzung des IQWiG zu den Patientenzahlen bei einer Einschränkung auf Patientinnen und Patienten, die für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation geeignet sein müssen, ergibt sich eine mögliche Fallzahl von unter 100 Patientinnen und Patienten.<sup>14</sup>*

*Entsprechend ist basierend auf dem der Zulassungsempfehlung zugrundeliegenden Anwendungsgebiet anzunehmen, dass die erforderliche Fallzahl für eine adäquate Confounder-Kontrolle nicht erreichbar ist.*

*Zudem ist unklar, inwieweit zu dem im Konzept definierten Morbiditätsendpunkt (Folgeerkrankungen der Grunderkrankung bzw. der sekundären Hämochromatose) im vorliegenden Anwendungsgebiet hinreichend aussagekräftige Daten in einer anwendungsbegleitenden Studie erhoben werden können. Es ist zu erwarten, dass für eine valide Erfassung von Folgeerkrankungen der Grunderkrankung bzw. der sekundären Hämochromatose eine Beobachtungszeit von wesentlich mehr als drei Jahren erforderlich ist, beispielweise wie in der oben beschriebenen PASS von 15 Jahren. Dies hätte jedoch eine unverhältnismäßig lange Dauer der anwendungsbegleitenden Datenerhebung zur Folge.*

*In der Gesamtschau erscheint im konkret vorliegenden Fall, maßgeblich aufgrund der anzunehmenden Fallzahl von unter 100 Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet und der erforderlichen Beobachtungsdauer für eine hinreichend aussagekräftige Datenerhebung der relevanten Morbiditätsendpunkte, die Durchführung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung in einem angemessenen Studienzeitraum nicht realisierbar. Daher stellt der G-BA die Beratung zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen für den Wirkstoff Exagamglogen Autotemcel in der Behandlung der transfusionsabhängigen  $\beta$ -Thalassämie bei Patientinnen und Patienten von 12 Jahren und älter ein.*

---

14 Exagamglogen Autotemcel (transfusionsabhängige  $\beta$ -Thalassämie); G23-07; Einschätzung der Patientenzahlen; IQWiG, 2. Mai 2023

## **D. Einstellung des Beratungsverfahrens nach § 35a Abs. 3b SGB V**

### **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 17. Oktober 2019 (EU/3/19/2210) vor.

Die Zulassung sowie die erstmalige Listung in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V stand zum Zeitpunkt der Beschlussfassung noch aus. Am 14. Dezember 2023 hat Exagamglogen Autotemcel eine positive Empfehlung der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) für die bedingte Zulassung für folgendes Anwendungsgebiet erhalten: Behandlung der transfusionsabhängigen  $\beta$ -Thalassämie bei Patientinnen und Patienten von 12 Jahre und älter, für die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation infrage kommt und für die kein humanes Leukozyten-Antigen (HLA)-identischer, verwandter hämatopoetischer Stammzellenspender zur Verfügung steht.

Auf Basis der für das Zulassungsverfahren berücksichtigten 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 SGB V 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 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 Studienplanungen keine Verbesserung der Evidenzlage erwartet werden kann. Daher hielt der G-BA es für erforderlich, durch 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.

Mit Beschluss vom 6. Juli 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 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Im vorliegenden Fall hat der G-BA das 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.

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 über die Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen beraten.

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 transplantationspezifischen Prozedurenregister der European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) durchgeführt werden soll. Im Rahmen der PASS sollen mit Exagamglogen Autotemcel behandelte Personen bis zu 15 Jahre lang nachbeobachtet werden. Den Vergleichsarm bilden Personen, die eine allogene Stammzelltransplantation erhalten. Das Konzept der PASS war zum Zeitpunkt des Fachaustausches noch nicht final, die Fragestellung der PASS soll jedoch gemäß Angaben des pharmazeutischen Unternehmers sowohl Endpunkte zur Langzeitsicherheit als auch Langzeitwirksamkeit der Therapie umfassen.

Patientinnen und Patienten, für die ein HLA-kompatibler, verwandter Spender verfügbar ist, sind vom Anwendungsgebiet von Exagamglogen Autotemcel, für welches eine positive Zulassungsempfehlung seitens der EMA ausgesprochen wurde, ausgeschlossen. Entsprechend kommt für einen Großteil der für die anwendungsbegleitende Datenerhebung relevanten Patientenpopulation eine kurativ intendierte allogene Stammzelltransplantation nicht als Vergleichstherapie in Betracht, sondern nicht-kurativ intendierte Therapieoptionen (z.B. eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie).

Der Vergleichsarm der geplanten PASS spiegelt somit nicht alle relevanten Therapieoptionen für die vom laufenden Zulassungsverfahren umfasste Patientenpopulation wider. Außerdem ist unklar, inwieweit aus der PASS Informationen zu allen relevanten Confoundern für einen nicht-randomisierten Vergleich vorliegen und ob alle 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 bestehenden Evidenzlücken für die von der beantragten Zulassung umfassten Patientenpopulation für den Zweck der Nutzenbewertung hinreichend zu adressieren.

Unabhängig davon wird im vorliegenden Fall die Generierung anwendungsbegleitender Daten, die die bestehende Evidenzgrundlage hinreichend und für den Zweck der Nutzenbewertung verbessern, als nicht umsetzbar erachtet. Dies ist durch folgende Aspekte begründet:

Für eine adäquate Confounder-Kontrolle der anwendungsbegleitenden Daten werden grundsätzlich mindestens 100 Patientinnen und Patienten benötigt, die in eine anwendungsbegleitende Datenerhebung rekrutiert werden können.

Eine Einschätzung der Patientenzahlen des IQWiG für das vom Zulassungsantrag des pharmazeutischen Unternehmers umfasste Anwendungsgebiet ergab eine mögliche Fallzahl von über 100 Patientinnen und Patienten.<sup>15</sup> Darauf basierend wurde unter Berücksichtigung der obigen Aspekte mit Beschluss vom 6. Juli 2023 ein Beratungsverfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen eingeleitet.

---

15 Exagamglogen Autotemcel (transfusionsabhängige  $\beta$ -Thalassämie); G23-11; Einschätzung der Patientenzahlen; IQWiG, 30. Mai 2023

Im Rahmen des Beteiligungsverfahrens wies das Paul-Ehrlich-Institut darauf hin, dass das derzeit im Zulassungsverfahren diskutierte Anwendungsgebiet die Einschränkung aufweist, dass die Patientinnen und Patienten für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation geeignet sein müssen. Dies spiegelt sich entsprechend in dem Anwendungsgebiet wider, für welches die EMA am 14. Dezember 2023 eine positive Zulassungsempfehlung ausgesprochen hat. Basierend auf einer Einschätzung des IQWiG zu den Patientenzahlen bei einer Einschränkung auf Patientinnen und Patienten, die für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation geeignet sein müssen, ergibt sich eine mögliche Fallzahl von unter 100 Patientinnen und Patienten.<sup>16</sup>

Entsprechend ist basierend auf dem der Zulassungsempfehlung zugrundeliegenden Anwendungsgebiet anzunehmen, dass die erforderliche Fallzahl für eine adäquate Confounder-Kontrolle nicht erreichbar ist.

Zudem ist unklar, inwieweit zu dem im Konzept definierten Morbiditätsendpunkt (Folgeerkrankungen der Grunderkrankung bzw. der sekundären Hämochromatose) im vorliegenden Anwendungsgebiet hinreichend aussagekräftige Daten in einer anwendungsbegleitenden Studie erhoben werden können. Es ist zu erwarten, dass für eine valide Erfassung von Folgeerkrankungen der Grunderkrankung bzw. der sekundären Hämochromatose eine Beobachtungszeit von wesentlich mehr als drei Jahren erforderlich ist, beispielweise wie in der oben beschriebenen PASS von 15 Jahren. Dies hätte jedoch eine unverhältnismäßig lange Dauer der anwendungsbegleitenden Datenerhebung zur Folge.

In der Gesamtschau erscheint im konkret vorliegenden Fall, maßgeblich aufgrund der anzunehmenden Fallzahl von unter 100 Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet und der erforderlichen Beobachtungsdauer für eine hinreichend aussagekräftige Datenerhebung der relevanten Morbiditätsendpunkte, die Durchführung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung in einem angemessenen Studienzeitraum nicht realisierbar. Daher stellt der G-BA die Beratung zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen für den Wirkstoff Exagamglogen Autotemcel in der Behandlung der transfusionsabhängigen  $\beta$ -Thalassämie bei Patientinnen und Patienten von 12 Jahren und älter ein.

### **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

---

<sup>16</sup> Exagamglogen Autotemcel (transfusionsabhängige  $\beta$ -Thalassämie); G23-07; Einschätzung der Patientenzahlen; IQWiG, 2. Mai 2023

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 27. Juni 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. Juli 2023 die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung beschlossen.

Der G-BA hat das IQWiG, in Verbindung mit dem Beschluss vom 6. Juli 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 6. Oktober 2023 übermittelt. Am 9. Oktober 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 6. November 2023.

Der Fachaustausch im Rahmen der Beteiligung der sachverständigen Stellen fand am 27. November 2023 statt.

Die Auswertung der eingegangenen schriftlichen Beteiligungen sowie des Fachaustausch wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 23. Januar 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. Februar 2024 über die Einstellung der Beratungen zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG AbD	6. April 2023 4. Mai 2023 1. Juni 2023 19. Juni 2023	Beratung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL), Einbindung der Bundesoberbehörde
Unterausschuss Arzneimittel	27. Juni 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. Juli 2023	Beschlussfassung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL)
AG AbD	20. November 2023	Information über eingegangene schriftliche Beteiligungen, Vorbereitung des Fachaustausches
Unterausschuss Arzneimittel	27. November 2023	Durchführung des Fachaustausches
AG AbD	7. Dezember 2023 5. Januar 2024 15. Januar 2024	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	23. Januar 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. Februar 2024	Beschlussfassung über die Einstellung des Beratungsverfahrens über die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Berlin, den 1. Februar 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. Beschluss



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

### **Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**über die Einstellung eines Beratungsverfahrens nach § 35a Abs. 3b des Fünften Buches  
Sozialgesetzbuch (SGB V):**

**Exagamglogen Autotemcel ( $\beta$ -Thalassämie);**

**Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen**

Vom 1. Februar 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. Februar 2024 Folgendes beschlossen:

- I. Das Beratungsverfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen gemäß § 35a Absatz 3b SGB V zum Wirkstoff Exagamglogen Autotemcel für die Behandlung von  
  
„Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämie, für die kein humanes Leukozyten-Antigen (HLA)-identischer, verwandter hämatopoetischer Stammzellenspender zur Verfügung steht.“  
  
wird eingestellt.
- II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 1. Februar 2024 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 1. Februar 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **E. Anhang der Zusammenfassende Dokumentation**

1. *Verfahrenseinleitung zur Forderung*
2. *Konzept des IQWiG*
3. *Bewertung und Evidenz zur Vergleichstherapie*
4. *Studien- und Registerrecherche*
5. *Einschätzung der Patientenzahlen*

# Beschluss

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

Vom 6. Juli 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. Juli 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 transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämie, für die kein humanes Leukozyten-Antigen (HLA)-identischer, verwandter hämatopoetischer Stammzellenspender zur Verfügung steht.“

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](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 6. Juli 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 (Beta-Thalassämie)

Vom 6. Juli 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 in der Indikation  $\beta$ -Thalassämie 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 17. Oktober 2019 (EU/3/19/2210) 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 „ $\beta$ -Thalassämie“ durchgeführt.

In die für den Zulassungsantrag bei der EMA maßgebliche einarmige Studie CTX001-111 wurden Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit der Diagnose einer transfusionsabhängigen  $\beta$ -Thalassämie eingeschlossen. Die Transfusionsabhängigkeit ist per Einschlusskriterien definiert worden als homozygote oder compound heterozygote  $\beta$ -Thalassämie einschließlich der  $\beta$ -Thalassämie/Hämoglobin E (HbE) und einer Vorgeschichte von mindestens 100 mL/kg/Jahr oder 10 Einheiten/Jahr Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten in den zwei Jahren vor Studieneinschluss.<sup>1,2,3</sup> Daher sieht der G-BA Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämie als relevante Patientenpopulation für die vorliegende Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertung an. Gemäß den Einschlusskriterien der Studie CTX001-111 waren Patientinnen und Patienten mit einem humanes Leukozyten-Antigen (HLA)-identischen, verwandten Spender von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Daher beschränkt der G-BA die vorliegende Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien der Studie CTX001-111 auf Patientinnen und Patienten, für die kein HLA-identischer, verwandter hämatopoetischer Stammzellenspender zur Verfügung steht.<sup>1,2,4</sup>

In der Gesamtschau der öffentlich verfügbaren Informationen legt der G-BA folgende Patientenpopulation für die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer

---

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

2 <https://ashpublications.org/blood/article/140/Supplement%201/4899/490594/Efficacy-and-Safety-of-a-Single-Dose-of>

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

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

anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen für den Wirkstoff Exagamglogen Autotemcel fest:

„Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämie, für die kein humanes Leukozyten-Antigen (HLA)-identischer, verwandter hämatopoetischer Stammzellenspender zur Verfügung steht“

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 27. Juni 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. Juli 2023 die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung gemäß § 35a Absatz 3b SGB V beschlossen.

#### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
AG AbD	6. April 2023 4. Mai 2023 1. Juni 2023 19. Juni 2023	Beratung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen
Unterausschuss Arzneimittel	27. Juni 2023	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	6. Juli 2023	Beschlussfassung

Berlin, den 6. Juli 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **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 (Beta-Thalassämie)

Vom 6. Juli 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 91 SGB V hat in seiner Sitzung vom 6. Juli 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 transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämie, für die kein humanes Leukozyten-Antigen (HLA)-identischer, verwandter hämatopoetischer Stammzellenspender zur Verfügung steht.“

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 6. Juli 2023
- Studienrecherche für den Wirkstoff Exagamglogen Autotemcel vom 27. März 2023
- Schriftliche Ausarbeitung des IQWiG über eine systematische Recherche nach Indikationsregistern im Indikationsgebiet:  $\beta$ -Thalassämie bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahre (Stand: 28.03.2023)

#### **IV. Abgabetermin**

Für die Übermittlung der schriftlichen Ausarbeitung des Konzepts an den G-BA ist als spätester Zeitpunkt der 6. Oktober 2023 vorgesehen.

# Exagamglogen Autotemcel (Beta-Thalassämie)

Bewertung gemäß § 35a SGB V

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

**ABD-KONZEPT**

Projekt: A23-67

Version: 1.0

Stand: 06.10.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1652

DOI: 10.60584/A23-67

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

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

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

06.07.2023

## Interne Projektnummer

A23-67

## DOI-URL

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

## Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

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

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

**ISSN: 1864-2500**

### **Zitiervorschlag**

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

### **Schlagwörter**

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

### **Keywords**

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

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Helmut Ostermann

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

### **Beteiligung von Betroffenen**

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

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

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

# Inhaltsverzeichnis

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

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

## Tabellenverzeichnis

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

## Abbildungsverzeichnis

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

**Abkürzungsverzeichnis**

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

## **Kurzfassung**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 06.07.2023 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Erstellung eines Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) und Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Abs. 3b SGB V zu Exagamglogen Autotemcel beauftragt.

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

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

Das Konzept soll der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Abs. 3b SGB V dienen und insbesondere Anforderungen enthalten an:

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

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

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

Der G-BA hat hierfür folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

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

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

Der G-BA macht dabei folgende Hinweise:

- Es wird davon ausgegangen, dass Erythrozytentransfusionen und Chelattherapie, sofern indiziert, in beiden Armen der Studie durchgeführt werden. Die Kriterien sind zu dokumentieren.
- Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie im Rahmen einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung wird erwartet, dass dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht. Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.

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

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

### **Methoden**

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

- Recherche nach laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen zu Exagamglogen Autotemcel
- Recherche nach Indikationsregistern
  - Für das Konzept zur AbD gelten folgende Einschlusskriterien für potenziell geeignete Indikationsregister:
    - Das Indikationsregister ist funktionsfähig und erfasst aktuell Daten von Patienten der zu untersuchenden Patientenpopulation.
    - In dem Indikationsregister werden auch Daten von Patienten aus Deutschland dokumentiert.

- Einschätzung der Eignung der laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen für die Beantwortung der Fragestellung der AbD
- Einschätzung der Eignung der Indikationsregister für die AbD
  - Beurteilung der Qualität der Indikationsregister auf Basis der Kriterien des Rapid Reports „Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“ (A19-43)
  - Abgleich der Datenerhebung in den Indikationsregistern mit der Fragestellung der AbD

## **Ergebnisse**

### *Laufende, geplante und abgeschlossene Datenerhebungen*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Indikationsregister*

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Studiendesign und Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung*

Für die Fragestellung der AbD ist die Erhebung vergleichender Daten notwendig. Unter der Einschränkung von § 35a SGB V Abs. 3b auf indikationsbezogene Datenerhebungen kommt dafür nur eine Datenerhebung ohne Randomisierung infrage.

Da der nicht randomisierte Vergleich zweier Arzneimittel ohnehin potenziell hoch verzerrt ist, sollten zusätzliche potenziell verzerrende Faktoren vermieden werden. Dazu gehört z. B. die Verwendung unterschiedlicher Datenquellen für die Vergleichsgruppen, aber auch die Verwendung von Daten unterschiedlicher Qualität innerhalb einer Datenquelle. Das Register für seltene Anämien kann sich nach Erweiterung des Datensatzes (Dokumentation von UE-Endpunkten und patientenberichteten Endpunkten, einheitliche Erhebungszeitpunkte, Confounder) als primäre Datenquelle für eine AbD zu Exagamglogen Autotemcel eignen. Unter der Annahme, dass das Register für seltene Anämien nach entsprechender Anpassung die primäre Datenquelle für die AbD darstellt, kann die AbD durch die Einbindung weiterer (internationaler) Register unterstützt werden. Voraussetzung hierfür ist, dass die im jeweiligen Register erhobenen Daten von Umfang und Qualität den Anforderungen an die AbD entsprechen und eine Auswertung gemäß den Anforderungen an die AbD durchgeführt und für die Nutzenbewertung bereitgestellt werden kann. Eine weitere Voraussetzung ist, dass die Versorgung in dem Land, in dem die Daten erhoben werden, der Versorgung in Deutschland ausreichend ähnlich ist bzw. die aus diesem Register gewonnenen Erkenntnisse auf die Situation in Deutschland übertragbar sind. Im vorliegenden Fall kann die Einbindung von

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

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

Der Umfang der AbD ergibt sich aus den zu dokumentierenden Endpunkten (siehe PICO unten), der erwarteten Effektstärke und der empfohlenen Beobachtungsdauer. Da derzeit keine Daten zur Nachhaltigkeit des Therapieeffekts von Exagamglogen Autotemcel vorliegen, wird empfohlen die Patientinnen und Patienten im Rahmen der AbD mindestens 3 Jahre zu beobachten.

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Auswertung der Daten*

Im Rapid Report A19-43 sind die allgemeinen Anforderungen an die Auswertung vergleichender Studien ohne Randomisierung beschrieben. Zur Planung der Auswertung für solche Studien und damit auch für die Registerstudie für die AbD zu Exagamglogen Autotemcel gehört ein detaillierter statistischer Analyseplan (SAP), in dem insbesondere die statistischen Methoden und Modelle, der Umgang mit fehlenden Daten und die Durchführung von Sensitivitätsanalysen beschrieben werden.

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

Für die Einbindung weiterer Register sollten das Protokoll und der SAP für die Registerstudie zur AbD den Ausgangspunkt darstellen. Die Auswertung kann für jedes Register separat erfolgen, die gemeinsame Auswertung ist als Metaanalyse der einzelnen Registerergebnisse möglich. Für die Auswertung innerhalb des jeweiligen Registers gelten die zuvor beschriebenen Grundsätze gleichermaßen. Bei der Interpretation der Ergebnisse der AbD ist die mögliche Verzerrung aufgrund des nicht randomisierten Vergleichs zu beachten. Insbesondere ist die Verwendung von Schwellenwerten für Konfidenzintervalle (Test auf verschobene Nullhypothese) unter Berücksichtigung der konkreten Datenqualität erforderlich.

### **Fazit**

Das Konzept zur AbD für Exagamglogen Autotemcel hat folgende Komponenten:

PICO

Tabelle 1: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

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

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

- Für die AbD wird ein nicht randomisierter Vergleich von Exagamglogen Autotemcel mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als vergleichende Registerstudie empfohlen.
- Das Register für seltene Anämien kann potenziell als primäre Datenquelle für die AbD dienen, sofern die bestehenden Limitationen behoben werden. Hierfür wären insbesondere eine Erweiterung des Datensatzes (Endpunkte, Confounder), der Erhebungsstruktur (feste Erhebungszeitpunkte, verpflichtende Erhebung der relevanten Daten) sowie Maßnahmen zur Gewährleistung von Vollständigkeit und Richtigkeit der Daten (u. a. stichprobenhafte Source Data Verification) erforderlich.
- Die AbD zu Exagamglogen Autotemcel sollte primär mittels prospektiver Datenerhebung durchgeführt werden.

### **Dauer und Umfang der Datenerhebung**

- Dauer und Umfang werden bestimmt von der notwendigen Beobachtungszeit pro Patientin bzw. Patient und dem Rekrutierungsverlauf
  - Beobachtungszeit mindestens 3 Jahre
  - Die Schätzungen zur benötigten Stichprobengröße für den Endpunkt Transusionsfreiheit ergeben unter den getroffenen Annahmen weniger als 100 Patientinnen und Patienten. Für die Durchführung der AbD sind aufgrund der Notwendigkeit einer Adjustierung für Confounder mindestens 100 Patientinnen und Patienten in die Studie einzuschließen.
  - Die geschätzte Patientenzahl für Deutschland liegt im Anwendungsgebiet zwischen 161 bis 212 Patientinnen und Patienten. Eine Erweiterung des Registers für seltene Anämien um Daten weiterer Patientinnen und Patienten (insbesondere Daten erwachsener Patientinnen und Patienten) aus Deutschland oder ggf. anderer europäischer Register sollte geprüft werden. Darüber hinaus kann auch eine Erweiterung um eine studienindividuelle Datenerhebung in Erwägung gezogen werden.

### **Auswertung der Datenerhebung**

- Auswertung mit adäquater, ausreichend prä-spezifizierter Adjustierung für Confounder
- Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung der möglichen Verzerrung aufgrund des nicht randomisierten Vergleichs; insbesondere Verwendung von Schwellenwerten für Konfidenzintervalle (Test auf verschobene Nullhypothese) unter Berücksichtigung der konkreten Datenqualität

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

### *Registerbasierte RCT als inhaltlich sinnvolle Option*

AbDs sind gemäß derzeitiger gesetzlicher Vorgaben als Studien ohne Randomisierung durchzuführen. Daraus ergeben sich erhöhte Anforderungen an den Umfang der Datenerhebung, zum einen wegen der erforderlichen zusätzlichen Erhebung der relevanten Confounder, zum anderen wegen der höheren Fallzahl, damit ein ausreichend großer Effekt beobachtet werden kann. Im vorliegenden Fall basieren die Schätzungen zum Umfang der AbD auf dem Endpunkt Transfusionsfreiheit. Es ist davon auszugehen, dass die erforderliche Stichprobengröße für weitere patientenrelevante Endpunkte deutlich höher liegen kann. Die Durchführung einer randomisierten Studie könnte die erforderliche Fallzahl deutlich reduzieren und die Machbarkeit der AbD somit erhöhen.

## 1 Hintergrund

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

Anwendungsbegleitende Datenerhebungen (AbDs) können gemäß § 35a Abs. 3b vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) für Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drugs) sowie für Arzneimittel mit bedingter Zulassung oder Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen beauftragt werden. Ziel einer AbD ist es, die Evidenzgrundlage für die Bewertung des Zusatznutzens zu verbessern [1]. Hierfür sind vergleichende Untersuchungen erforderlich [2]. Dem entsprechend kann der G-BA zum einen indikationsbezogene Datenerhebungen ohne Randomisierung fordern (§ 35a Abs. 3b Satz 6 SGB V). Zum anderen ist im Falle der Forderung einer AbD auch für Orphan Drugs ein Dossier zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie vorzulegen (§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V).

Mit Beschluss vom 06.07.2023 hat der G-BA ein Verfahren zur Forderung einer AbD und von Auswertungen nach § 35a Abs. 3b Satz 6 SGB V für den Wirkstoff Exagamglogen Autotemcel zur Behandlung von Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie, für die kein humanes Leukozytenantigen (HLA)-identischer, verwandter hämatopoetischer Stammzellspender zur Verfügung steht, eingeleitet [3]. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde in diesem Zusammenhang mit der Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertungen beauftragt.

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

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

## 2 Fragestellung des Berichts

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

Das Konzept soll der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Abs. 3b SGB V dienen und insbesondere Anforderungen enthalten an:

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

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

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

Der G-BA hat hierfür folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

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

Der G-BA macht dabei folgende Hinweise:

- Es wird davon ausgegangen, dass Erythrozytentransfusionen und Chelattherapie, sofern indiziert, in beiden Armen der Studie durchgeführt werden. Die Kriterien sind zu dokumentieren.
- Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie im Rahmen einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung wird erwartet, dass dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht. Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.

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

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

### **3 Projektverlauf**

Der G-BA hat am 06.07.2023 das IQWiG mit der Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Abs. 3b SGB V zu Exagamglogen Autotemcel beauftragt.

Die Erarbeitung des AbD-Konzepts wurde auf Basis einer internen Projektskizze vorgenommen. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und mit dem Beschluss des G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

## 4 Methoden

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

### **Fokussierte Informationsbeschaffung**

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

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

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

In der folgenden Quelle wurde nach abgeschlossenen Datenerhebungen zu Exagamglogen Autotemcel gesucht:

- Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register und ICTRP
- Website des G-BA zur Nutzenbewertung des Wirkstoffs nach § 35a SGB V

#### ***Recherche nach Indikationsregistern***

Als Basis für die Recherche nach Indikationsregistern wird das Rechercheergebnis des IQWiG Auftrags I23-03 Exagamglogen (β-Thalassämie bei Patientinnen und Patienten ≥ 12 Jahre); Bewertung gemäß § 35a SGB V; Recherche nach Indikationsregistern, Stand März 2023) [4] herangezogen.

In folgenden Quellen wurde nach Indikationsregistern gesucht:

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

Darüber hinaus wurden weitere Informationsquellen herangezogen:

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

- Orphanet
- European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (EnCEPP)
- International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC)
- Befragung von Expertinnen und Experten zu Registern um Informationen zu vervollständigen oder offene Fragen zu klären
- gezielte Websuche

Für das Konzept zur AbD gelten folgende Einschlusskriterien für potenziell geeignete Indikationsregister:

- Das Indikationsregister ist funktionsfähig und erfasst aktuell Daten von Patientinnen und Patienten der zu untersuchenden Patientenpopulation.
- In dem Indikationsregister werden auch Daten von Patientinnen und Patienten aus Deutschland dokumentiert.

Zu den potenziell geeigneten Indikationsregistern wurden von den Registerbetreibenden weitere Informationen per Fragebogen abgefragt.

### **Informationsbewertung**

#### ***Einschätzung der Eignung der laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen für die Beantwortung der Fragestellung der AbD***

- Abgleich und Darstellung der Charakteristika der abgeschlossenen, laufenden und geplanten Datenerhebungen mit der Fragestellung der AbD; Beschreibung der Teile der Fragestellung, die von diesen Datenerhebungen adressiert werden und der Teile, für die aus diesen Erhebungen keine Information zu erwarten ist.

#### ***Einschätzung der Eignung der Indikationsregister für die AbD***

- Beurteilung der Qualität der Indikationsregister auf Basis der Kriterien des Rapid Reports „Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“ (A19-43 [2]).
- Abgleich der Datenerhebung in den Indikationsregistern mit der Fragestellung der AbD.

### **Konzeptentwicklung**

Basierend auf der Eignungsprüfung der Indikationsregister und unter Berücksichtigung der abgeschlossenen, laufenden und geplanten Datenerhebungen werden Art, Dauer und Umfang sowie die Datenauswertung der AbD konzeptionell beschrieben. Dem Konzept werden die im Rapid Report A19-43 beschriebenen inhaltlichen und methodischen Anforderungen an eine versorgungsnaher Datenerhebung zugrunde gelegt.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Informationsbedarf für die Nutzenbewertung von Exagamglogen Autotemcel

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

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

### 5.2 Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Aus dem bestehenden Informationsbedarf ergibt sich folgende Fragestellung, die mit der AbD adressiert werden soll:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 2: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

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

### 5.3 Verfügbare Datenquellen

Ob die Durchführung einer AbD sinnvoll ist, ist unter anderem davon abhängig, welche der bestehenden Informationslücken zur Quantifizierung des Zusatznutzens ggf. durch bereits abgeschlossene sowie laufende oder geplante Datenerhebungen geschlossen werden können. Bei der Planung einer AbD ist zudem relevant, ob diese Datenerhebung durch Änderung oder Erweiterung einer laufenden oder geplanten Datenerhebung erfolgen kann. Dabei sind gemäß § 35a SGB V insbesondere die Datenerhebungen von Bedeutung, die sich

aus Vorgaben der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden ergeben. Darüber hinaus ist relevant, ob für die AbD bereits geeignete Indikationsregister für die Datenerhebung zur Verfügung stehen, denn dies kann die Zeit bis zum Beginn der AbD deutlich verkürzen.

Im Folgenden wird daher zunächst das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen beschrieben und analysiert (Abschnitt 5.3.1 bis 5.3.3). Im Anschluss werden Indikationsregister beschrieben und deren Eignung für die AbD beurteilt (Abschnitt 5.4).

### 5.3.1 Informationsbeschaffung

#### 5.3.1.1 Laufende, geplante und abgeschlossene Datenerhebungen zu Exagamglogen Autotemcel

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

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

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

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

#### 5.3.1.2 Zusammenfassung der Datenerhebungen

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

Tabelle 3: Identifizierte Datenerhebungen für Exagamglogen Autotemcel

Studie	Verfügbare Dokumente		
	Zulassungsunterlagen der EMA / FDA	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern	G-BA-Unterlagen
<b>Laufende und geplante Datenerhebungen</b>			
CTX001-111	nein	ja [11,12] / nein	nein
VX21-CTX001-161	nein	ja [13,14] / nein	nein
VX18-CTX001-131	nein	Ja [15,16] / nein	nein
EMA: European Medicines Agency; FDA: Food and Drug Administration; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss			

### 5.3.2 Charakterisierung der Datenerhebungen

#### **Laufende und geplante Datenerhebungen zu Exagamglogen Autotemcel aus Vorgaben der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Das Studienende wird für August 2024 erwartet.

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

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

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

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

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

## **Abgeschlossene Datenerhebungen**

Durch die Recherche wurden keine abgeschlossenen Datenerhebungen im für die AbD relevanten Anwendungsgebiet identifiziert.

### **5.3.3 Konsequenzen aus den vorliegenden Datenerhebungen**

Zusammenfassend wurden durch die Registerrecherche 3 laufende Datenerhebungen identifiziert.

Keine der Studien ist vergleichend angelegt, sie sind somit nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet, sodass diese Studien für sich allein keine geeignete Datenquelle für die AbD darstellen.

Insgesamt sind die derzeit laufenden Studien einschließlich der zugehörigen Extensionsstudie nicht geeignet, die bestehenden Evidenzlücken zu beheben.

#### **5.4 Register als potenzielle Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung**

Die im Rapid Report A19-43 des IQWiG dargestellte Analyse der Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V hat ergeben, dass neben der studienindividuellen Datenerhebung insbesondere Register eine geeignete Datenquelle für eine AbD darstellen können [2]. Voraussetzung hierfür ist, dass das jeweilige Register die notwendigen Daten in ausreichender Qualität zur Verfügung stellen kann. Dies umfasst neben der Datenerhebung u. a. die Planung, Auswertung und Publikation der Ergebnisse der zugehörigen Registerstudie. Eine Registerstudie in einem geeigneten Register stellt eine strukturierte Umsetzung der AbD dar.

Nachfolgend wird zunächst das Ergebnis der Suche nach potenziell geeigneten Registern für die AbD beschrieben (Abschnitt 5.4.1). Die so identifizierten Register werden in Abschnitt 5.4.2 charakterisiert. Die Prüfung der identifizierten Register hinsichtlich ihrer Eignung für eine AbD zu Exagamglogen Autotemcel zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3b SGB V ist in Abschnitt 5.4.3 beschrieben.

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

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

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

Tabelle 4: Ergebnisse der Recherche nach Indikationsregistern

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

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

#### 5.4.2 Charakterisierung der Register

##### Register für seltene Anämien

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

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

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

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

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

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

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

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

Für die Beurteilung der Register hinsichtlich ihrer Eignung als Datenquelle für eine AbD wurden zunächst die öffentlich verfügbaren Informationen gesichtet. Daraufhin wurden die Registerbetreibenden des Registers für seltene Anämien sowie die Koordinierungsgruppe von RADeep kontaktiert und mittels Fragebogen um weiterführende Informationen gebeten. Der Fragebogen bestand aus insgesamt 3 Teilen. Abgefragt wurden Angaben zu allgemeinen Dateninhalten und Prozessen, zur Qualitätssicherung sowie spezifische Punkte für die Bearbeitung der vorliegenden Fragestellung.

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

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

### **5.4.3.2 Eignungsprüfung unter Berücksichtigung national und international verwendeter Qualitätskriterien für Register**

Gemäß Rapid Report A19-43 des IQWiG lassen sich national und international weitgehend übereinstimmende Qualitätskriterien für Register ableiten [2]. Diese Qualitätskriterien wurden der Eignungsprüfung der potenziell geeigneten Indikationsregister zugrunde gelegt. Darüber hinaus wurde geprüft, ob der in den Registern erhobene Datenbestand in Umfang, Inhalt und Qualität ausreichend für die geplante AbD zu Exagamglogen Autotemcel ist. In Anhang C ist eine Einschätzung zur Erfüllung dieser Qualitätskriterien für das Register für seltene Anämien dargestellt.

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

#### **Register für seltene Anämien**

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

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

Im Hinblick auf eine AbD zu Exagamglogen Autotemcel bestehen noch Limitationen, die vor der Nutzung des Registers als primäre Datenquelle für die AbD behoben werden sollten. Die für die AbD erforderlichen Anpassungen werden nachfolgend beschrieben.

### ***Vollständigkeit***

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Pflichtfelder zur Erhebung relevanter Confounder*

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

#### **Einheitliche Meldezeitpunkte**

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

Für die Durchführung der AbD und zur Generierung aussagekräftiger Daten über den Verlauf der Erkrankung unter Therapie ist es notwendig, die Erhebungs- und Meldezeitpunkte zu vereinheitlichen. Erhebungen sollten mehrfach im Jahr, idealerweise gekoppelt an Visiten und damit in standardisierten Intervallen, erfolgen. Eine Meldeverzögerung von 1 Jahr ist prinzipiell ungeeignet für eine zeitnahe Auswertung der Registerdaten zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Die bereits bestehenden Erhebungszeitpunkte sollten um Erhebungen zu anderen relevanten Endpunkten beispielsweise UEs und patientenberichteten Endpunkten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptomen erweitert werden (siehe unten).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Für die Durchführung eines nicht randomisierten Vergleichs ist es erforderlich, vorab die wichtigen Confounder (inklusive wichtiger Wechselwirkungen) zu identifizieren und in angemessener Form im Modell zu berücksichtigen. Eine vollständige Erhebung der relevanten Confounder ist daher in der geplanten Registerstudie zu gewährleisten (siehe Abschnitt 5.5.3).

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

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

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

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

Die Registerbetreibenden geben an, teilweise eine Source Data Verification durchzuführen, weitere Angaben dazu liegen allerdings nicht vor. Zur Sicherstellung der Richtigkeit der Daten wäre eine Source Data Verification anhand einer Stichprobe von z. B. 10 % der Datensätze sinnvoll [2]. Die Überprüfung kann sich mit Blick auf die AbD auf die für die AbD relevanten Datenfelder beschränken. Eine solche Überprüfung sollte idealerweise vor Beginn der prospektiven Datenerhebung stattfinden, z. B. parallel zur Entwicklung des SP und des SAP für die Registerstudie, da dann etwaige systematische Fehler vorab identifiziert und behoben werden können. Sollte dies nicht möglich sein, wäre eine Überprüfung parallel zur Datenerhebung sinnvoll, da damit die Qualität der später resultierenden Daten abgeschätzt werden kann.

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

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

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

### **Plattform RADeep**

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

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

## **5.5 Anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Abs. 3b SGB V**

### **5.5.1 Art der anwendungsbegleitenden Datenerhebung**

#### **5.5.1.1 Studiendesign der anwendungsbegleitenden Datenerhebung**

Für die Fragestellung der AbD ist die Erhebung vergleichender Daten notwendig. Der Nutzen und Schaden von Exagamglogen Autotemcel soll mit dem einer patientenindividuellen Therapie verglichen werden. Unter der Einschränkung von § 35a SGB V Abs. 3b auf indikationsbezogene Datenerhebungen kommt dafür nur eine Datenerhebung ohne Randomisierung infrage [2].

Da der nicht randomisierte Vergleich zweier Arzneimittel ohnehin potenziell hoch verzerrt ist, sollten zusätzliche potenziell verzerrende Faktoren vermieden werden. Dazu gehört z. B. die

Verwendung unterschiedlicher Datenquellen für die Vergleichsgruppen, aber auch die Verwendung von Daten unterschiedlicher Qualität innerhalb einer Datenquelle. Letzteres könnte sich z. B. ergeben, wenn für die Vergleichsgruppe auf (unzureichende) retrospektive Daten zurückgegriffen wird, während für den Wirkstoff qualitativ hochwertige prospektive Daten herangezogen werden.

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

Auch bei einer vergleichenden Studie ohne Randomisierung muss die Vergleichbarkeit der Studienpopulationen bzw. die Erfüllung der Positivität für die zu vergleichenden Therapieoptionen gegeben sein. Das bedeutet, dass sowohl die Behandlung mit Exagamglogen Autotemcel als auch die Behandlung mit einer der Therapieoptionen, die im Rahmen der patientenindividuellen Therapie zur Verfügung stehen, prinzipiell für alle in die AbD eingeschlossenen Patientinnen und Patienten geeignet sein müssen. Für die AbD erscheint es aufgrund der vorab notwendigen myoablative Therapie vor der Applikation von Exagamglogen Autotemcel daher insbesondere wichtig, die Kriterien für die Eignung einer Behandlung mit Exagamglogen Autotemcel zu operationalisieren. Diese Kriterien sind dann bei den Ein- und Ausschlusskriterien für die Registerstudie insgesamt, d. h. auch für die Vergleichsgruppe, anzuwenden.

### **5.5.1.2 Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung**

#### **Primäre Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung**

Für eine zeitnahe anwendungsbegleitende Datenerhebung ist das Register für seltene Anämien die einzige bereits bestehende potenziell geeignete Datenquelle (siehe Abschnitt 5.4.3.2). Voraussetzung ist allerdings, dass die in Abschnitt 5.4.3.2 beschriebenen Erweiterungen zeitnah umgesetzt werden und dass eine ausreichende Zahl insbesondere an erwachsenen Patientinnen und Patienten für die AbD zur Verfügung steht. Alternativ ist eine spezifisch für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung aufzusetzende Datenplattform als primäre Datenquelle denkbar.

#### **Einbindung weiterer Register**

Die anwendungsbegleitende Datenerhebung kann durch die Einbindung weiterer (internationaler) Register unterstützt werden.

Voraussetzung hierfür ist, dass die im jeweiligen Register erhobenen Daten von Umfang und Qualität den Anforderungen an die AbD entsprechen und eine Auswertung gemäß den Anforderungen an die AbD durchgeführt und für die Nutzenbewertung bereitgestellt werden kann. Eine weitere Voraussetzung ist, dass die Versorgung in dem Land, in dem die Daten

erhoben werden, der Versorgung in Deutschland ausreichend ähnlich ist bzw. die aus diesem Register gewonnenen Erkenntnisse auf die Situation in Deutschland übertragbar sind.

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

### ***Datenerhebung und Datenauswertung***

Ausgangspunkt für die Datenerhebung und Datenauswertung sollten auch für Register, die als zusätzliche Datenquellen herangezogen werden, das finalisierte Protokoll und der finalisierte SAP für die Registerstudie zum Zwecke der AbD sein.

Dies umfasst insbesondere

- die im Register erhobenen Daten (Basisdaten, Endpunkte, Confounder) einschließlich der Erhebungszeitpunkte,
- die allgemeinen und spezifischen Qualitätskriterien für Register einschließlich Schulung, Plausibilisierung und Querys zur Erreichung einer hohen Datenqualität,
- etwaige Einschlusskriterien für die rekrutierenden Zentren sowie
- die Möglichkeit einer zeitnahen und den Vorgaben des SAP folgenden Auswertung der Daten.

Um die Einbindung internationaler Register zu erleichtern, kann auf die Übermittlung von Individualdaten aus diesen Registern verzichtet werden. Stattdessen können die Auswertungen aus unterschiedlichen Registern metaanalytisch zusammengefasst werden [35]. Die Auswertung sollte für das jeweilige Register anhand des SAP zur Registerstudie für die AbD durchgeführt werden. Die Auswertung soll die Fragestellung(en) der AbD (Vergleich von Exagamglogen Autotemcel mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie) adressieren. Die alleinige Bereitstellung von Verlaufsdaten zu einzelnen Therapieoptionen (z. B. nur zu Exagamglogen Autotemcel) ist nicht sinnvoll.

Zur Unterstützung des Prozesses der Datenharmonisierung sowohl bei der Datenerhebung als auch bei der Datenauswertung erscheint es sinnvoll, die in Fortier 2017 beschriebenen Maelstrom Guidelines für die Harmonisierung retrospektiver Daten analog anzuwenden [36].

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

Unter der Annahme, dass das Register für seltene Anämien nach entsprechender Anpassung die primäre Datenquelle für die AbD darstellt, werden nachfolgend allgemeine Aspekte beschrieben, die bei einer Planung einer AbD für Exagamglogen Autotemcel beachtet werden sollten.

#### **Dauer der anwendungsbegleitenden Datenerhebung**

Die Dauer der AbD umfasst 2 Aspekte. Zum einen geht es um die Dauer der Beobachtung der einzelnen Patientinnen und Patienten, die sicherstellen soll, dass relevante Merkmale in der vorliegenden Indikation und Anwendungssituation beurteilt werden können. Dies umfasst z. B. die Notwendigkeit von Transfusionen und die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität während und nach der jeweiligen Therapie. Zum anderen geht es um die generelle Dauer der Datenerhebung in der Patientenpopulation, die notwendig ist, um genügend Patientinnen und Patienten bzw. Ereignisse (die notwendige Fallzahl) einzuschließen bzw. zu beobachten und so aussagekräftige Daten für eine Quantifizierung des Zusatznutzens zu sammeln.

Die Anforderung an die patientenbezogene Beobachtungsdauer hängt von der jeweiligen Fragestellung ab, die mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung adressiert werden soll. So kann die Frage, ob eine (vorübergehende) Transfusionsfreiheit unter den Therapiealternativen erreicht werden kann, mit einer kürzeren individuellen Beobachtungsdauer beantwortet werden als die, ob sich die Nachhaltigkeit dieses Effekts zwischen den Therapiealternativen unterscheidet und Folgeerkrankungen der Grunderkrankung sowie der sekundären Hämochromatose reduziert bzw. vermieden werden.

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

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

Zur Beobachtung der Nachhaltigkeit des Therapieeffekts von Exagamglogen Autotemcel sollten die Patientinnen und Patienten daher mindestens 3 Jahre nachbeobachtet werden.

### **Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung**

Aus einer nicht randomisierten Studie kann aufgrund potenziell unbekannter Confounder aus den in der Studie beobachteten Effekten erst ab einer bestimmten Effektstärke eine Aussage zum Nutzen oder Schaden einer Intervention abgeleitet werden. Eine (positive oder negative) Aussage zum Nutzen oder Schaden ergibt sich dann, wenn das Konfidenzintervall für den beobachteten Effekt ober- bzw. unterhalb einer zu definierenden Schwelle liegt (Test auf verschobene Nullhypothese). Da für die AbD die Erfüllung umfangreicher Qualitätsanforderungen Voraussetzung für die Betrachtung der Effekte ist, sollte dieser Schwellenwert deutlich unterhalb des Wertes für den „dramatischen Effekt“ (relatives Risiko [RR] von 5 bis 10 [37]) liegen, z. B. in einem Bereich von 2 bis 5 für das relative Risiko (bzw. 0,2 bis 0,5 z. B. bei mortalitätssenkenden Interventionen). Die konkrete Schwelle ergibt sich durch die Qualität der Daten im Einzelfall, u. a. durch das Wissen über relevante Confounder. Je nach Datenlage ist eine solche Schwelle auch endpunktspezifisch, z. B. aufgrund fehlender Verblindung der Therapien oder unterschiedliche Verzerrungsrichtung für positive bzw. negative Effekte, anzuwenden.

### ***Annahmen für die Schätzungen zum Umfang der AbD für den Endpunkt Transfusionsfreiheit***

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

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

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

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

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

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

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

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

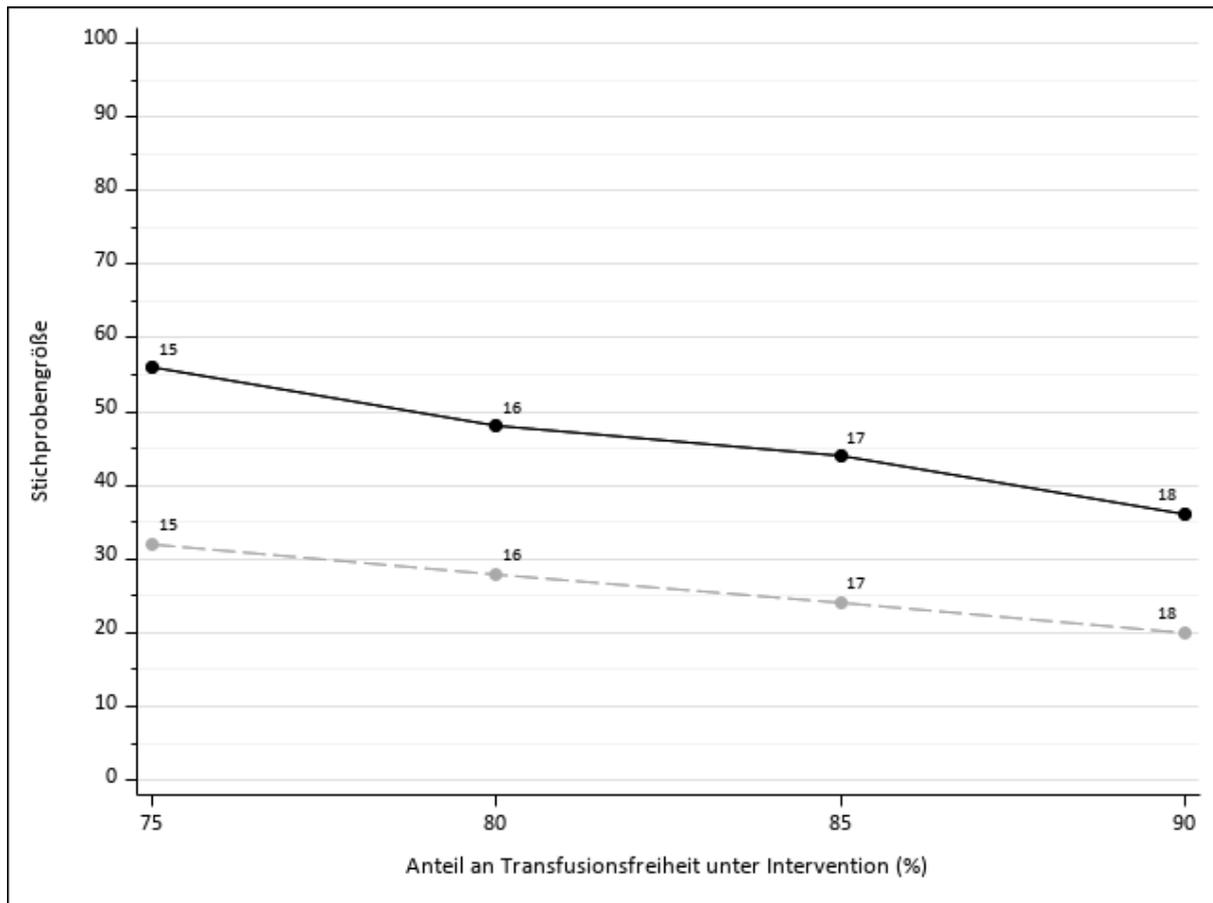


Abbildung 1: Stichprobengrößen bei einer 3:1-Rekrutierung (schwarz) und 1:1-Rekrutierung (grau). Anteil an Patientinnen und Patienten mit Transfusionsfreiheit unter Vergleichstherapie von 5 %. Die Datenpunkte stellen das jeweilige RR dar. Signifikanzniveau  $\alpha = 5\%$ ; 2-seitiger Test; Power mindestens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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **5.5.3 Auswertung der Daten**

Im Rapid Report A19-43 (Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V) sind die allgemeinen Anforderungen an die Auswertung vergleichender Studien ohne Randomisierung beschrieben [2].

#### **Erstellung eines statistischen Analyseplans (SAP)**

Die Planung der Auswertung für solche Studien und damit auch für die Registerstudie für die AbD zu Exagamglogen Autotemcel soll der Planung der Auswertung von vergleichenden Studien mit Randomisierung entsprechen [38]. Dazu gehört ein detaillierter SAP, in dem insbesondere vorab festgelegt wird,

- welche statistischen Methoden und Modelle zur Anwendung kommen,
- welche Verfahren und Kriterien bei der Modellauswahl und -anpassung verwendet werden,
- in welchem Umfang und aus welchen Gründen fehlende Daten zu erwarten sind,
- welche Maßnahmen zur Vermeidung fehlender Daten getroffen werden,
- welche Auswertungsstrategien zum Umgang mit fehlenden Daten gewählt werden,
- wie mit unplausiblen Daten und Ausreißern umgegangen wird und
- mit welchen Sensitivitätsanalysen die Robustheit der Ergebnisse überprüft wird.

## **Allgemeine Anforderungen an die Adjustierung für Confounder**

Einen zentralen Aspekt bei vergleichenden Studien ohne Randomisierung stellt die adäquate Adjustierung für Confounder dar, um interpretierbare Schätzungen des interessierenden Effekts zu erhalten. Für eine adäquate Kontrolle für Confounder ist es, unabhängig von der verwendeten Methodik, insbesondere notwendig [39-41],

- vorab alle wichtigen Confounder (inklusive wichtiger Wechselwirkungen) zu identifizieren und in angemessener Form im Modell zu berücksichtigen,
- diese wichtigen Confounder in der Registerstudie vollständig zu erheben,
- die Registerstudie mit einem ausreichenden Stichprobenumfang zu planen, um auch alle wichtigen Confounder modellmäßig verarbeiten zu können,
- das kausale Modell exakt zu beschreiben, z. B. mithilfe kausaler Grafiken,
- die Annahmen des kausalen Modells darzustellen und
- fundiert, z. B. anhand wissenschaftlicher Literatur, zu begründen, warum diese Annahmen im konkreten Anwendungsfall zu rechtfertigen sind.

Falls einer oder mehrere dieser wichtigen Confounder im Datenbestand nicht enthalten sind, sollten diese ergänzt werden, da sonst die Auswertungsergebnisse potenziell nicht für eine Nutzenbewertung geeignet sind.

Die für die Fragestellungen der AbD relevanten Confounder sollten vorab im Zuge der Erstellung des Protokolls und des SAP der Registerstudie mittels Literaturrecherche und Einbindung von Experten identifiziert werden [2,33]. Ein entsprechendes Vorgehen ist in Pufulete 2022 beschrieben [33]. Die sich daraus für die potenziell geeigneten Indikationsregister ergebenden Konsequenzen sind in Abschnitt 5.4.3.2 beschrieben.

Der minimal benötigte Stichprobenumfang hängt, wie oben angegeben, auch von der Zahl der Confounder ab, für die im Modell adjustiert werden soll. Als Anhaltspunkt sind in der Literatur für Regressionsanalysen bei stetigen Daten mindestens 10 Personen pro Confounder erforderlich [42], bei binären Daten und Überlebenszeitanalysen mindestens 10 Ereignisse pro Confounder [43]. Auf Basis des in Abschnitt 5.5.2 beschriebenen Umfangs der Datenerhebung ist zu erwarten, dass Fallzahl und Ereigniszahl für eine angemessene Confounderadjustierung ausreichend groß sein werden.

## **Methodisches Vorgehen bei der Adjustierung für Confounder**

Von den im Rapid Report A19-43 beschriebenen methodischen Ansätzen erscheint die Propensity-Score-Methode aufgrund der in A19-43 beschriebenen Eigenschaften im vorliegenden Fall die am besten geeignete Methode für die Adjustierung für Confounder zu

sein. Dabei sind unter anderem die Aspekte Positivität, Überlappung und Balanciertheit zu beachten [2].

- Für die Positivität müssen die Einschlusskriterien der Registerstudie für alle Patientinnen und Patienten sowohl die Anwendungsvoraussetzungen für Exagamglogen Autotemcel als auch für die Vergleichstherapie umfassen. Denn dies ist die Mindestanforderung dafür, dass beide Therapieoptionen zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung eine potenzielle Therapieoption darstellen.
- Wie stark die Überlappung und die Balanciertheit der Gruppen nach Anwendung der Propensity Score Methode sind, hängt zunächst von dem gewählten Modell zur Bildung des Propensity Scores ab. Sie kann aber auch durch „Trimmen“ (Ausschluss von Patientinnen und Patienten in sich nicht überlappenden Bereichen des Propensity Scores) und die Methodik zur Adjustierung beeinflusst werden. Die sich ausreichend überlappende und ausreichend balancierte Patientenpopulation ist letztlich diejenige Population, für die die geschätzten Effekte unter Anwendung des Propensity Scores gelten. Daher ist diese Population genau zu beschreiben und es ist zu untersuchen, ob diese die für die ursprüngliche Fragestellung gewählte Population ausreichend abbildet.
- Welche Methode im vorliegenden Anwendungsfall die am besten geeignete ist, lässt sich vermutlich erst anhand der konkreten Datensituation entscheiden, da unterschiedliche Methoden zu unterschiedlich starker Überlappung oder Balanciertheit führen können [44]. Allerdings kann und sollte im SAP die Entscheidungsstruktur für die Auswahl des Verfahrens beschrieben werden. Dazu gehören z. B. das notwendige Mindestmaß der Überlappung und der Balanciertheit. Darüber hinaus sollten Sensitivitätsanalysen mit unterschiedlichen Propensity-Score-Methoden durchgeführt werden, sofern diese ebenfalls das notwendige Mindestmaß der Überlappung und Balanciertheit erfüllen.
- Es besteht die Möglichkeit, dass kein Propensity-Score-Verfahren gefunden werden kann, mit dem eine ausreichende Überlappung und eine ausreichende Balanciertheit der zu vergleichenden Gruppen erreicht werden kann. In einem solchen Fall ist der Versuch einer Effektschätzung mithilfe von Propensity Scores – oder auch anderen Regressionsmodellen – nicht sinnvoll. Die Fragestellung muss dann überdacht werden. Ggf. muss dabei festgestellt werden, dass der Datensatz für die geplante Analyse (d. h. im vorliegenden Fall die [Teil-]Fragestellung der AbD) nicht geeignet ist [45].

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

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

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

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

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

### **Zusammenführung der Ergebnisse aus verschiedenen Registern**

Wie in Abschnitt 5.5.1.2 beschrieben, sollten das Protokoll und der SAP für die Registerstudie zur AbD den Ausgangspunkt für die Einbindung weiterer Register darstellen. Die Auswertung kann für jedes Register separat erfolgen, die gemeinsame Auswertung ist als Metaanalyse der einzelnen Registerergebnisse möglich.

Für die Auswertung innerhalb des jeweiligen Registers gelten die in diesem Abschnitt beschriebenen Grundsätze gleichermaßen.

## 6 Fazit

Das Konzept zur AbD für Exagamglogen Autotemcel hat folgende Komponenten:

### PICO

Tabelle 5: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

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

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

- Für die AbD wird ein nicht randomisierter Vergleich von Exagamglogen Autotemcel mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als vergleichende Registerstudie empfohlen.
- Das Register für seltene Anämien kann potenziell als primäre Datenquelle für die AbD dienen, sofern die bestehenden Limitationen behoben werden. Hierfür wären insbesondere eine Erweiterung des Datensatzes (Endpunkte, Confounder), der Erhebungsstruktur (feste Erhebungszeitpunkte, verpflichtende Erhebung der relevanten Daten) sowie Maßnahmen zur Gewährleistung von Vollständigkeit und Richtigkeit der Daten (u. a. stichprobenhafte Source Data Verification) erforderlich.
- Die AbD zu Exagamglogen Autotemcel sollte primär mittels prospektiver Datenerhebung durchgeführt werden.

### **Dauer und Umfang der Datenerhebung**

- Dauer und Umfang werden bestimmt von der notwendigen Beobachtungszeit pro Patientin bzw. Patient und dem Rekrutierungsverlauf
  - Beobachtungszeit mindestens 3 Jahre
  - Die Schätzungen zur benötigten Stichprobengröße für den Endpunkt Transusionsfreiheit ergeben unter den getroffenen Annahmen weniger als 100 Patientinnen und Patienten. Für die Durchführung der AbD sind aufgrund der Notwendigkeit einer Adjustierung für Confounder mindestens 100 Patientinnen und Patienten in die Studie einzuschließen.
  - Die geschätzte Patientenzahl für Deutschland liegt im Anwendungsgebiet zwischen 161 bis 212 Patientinnen und Patienten. Eine Erweiterung des Registers für seltene Anämien um Daten weiterer Patientinnen und Patienten (insbesondere Daten erwachsener Patientinnen und Patienten) aus Deutschland oder ggf. anderer europäischer Register sollte geprüft werden. Darüber hinaus kann auch eine Erweiterung um eine studienindividuelle Datenerhebung in Erwägung gezogen werden.

### **Auswertung der Datenerhebung**

- Auswertung mit adäquater, ausreichend prä-spezifizierter Adjustierung für Confounder
- Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung der möglichen Verzerrung aufgrund des nicht randomisierten Vergleichs; insbesondere Verwendung von Schwellenwerten für Konfidenzintervalle (Test auf verschobene Nullhypothese) unter Berücksichtigung der konkreten Datenqualität
- Zur Vereinheitlichung des Beobachtungsstarts der vergleichenden Datenerhebung ist es erforderlich entsprechende Maßnahmen, z. B. mittels Target Trial Emulation, im Register zu etablieren.

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

AbDs sind gemäß derzeitiger gesetzlicher Vorgaben als Studien ohne Randomisierung durchzuführen [51]. Daraus ergeben sich erhöhte Anforderungen an den Umfang der Datenerhebung, zum einen wegen der erforderlichen zusätzlichen Erhebung der relevanten Confounder, zum anderen wegen der höheren Fallzahl, damit ein ausreichend großer Effekt beobachtet werden kann. Im vorliegenden Fall basieren die Schätzungen zum Umfang der AbD auf dem Endpunkt Transfusionsfreiheit. Es ist davon auszugehen, dass die erforderliche Stichprobengröße für weitere patientenrelevante Endpunkte deutlich höher liegen kann. Die Durchführung einer randomisierten Studie könnte die erforderliche Fallzahl deutlich reduzieren und die Machbarkeit der AbD somit erhöhen.

## 7 Literatur

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

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

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

28. Sickle Cell Society. European Haemoglobinopathy Registry [online]. [Zugriff: 06.03.2023]. URL: <https://www.sicklecellsociety.org/resource/european-haemoglobinopathy-registry/>.
29. Farmakis D, Angastiniotis M, El Ghouli MM et al. Thalassaemia Registries: A Call for Action. A Position Statement from the Thalassaemia International Federation. Hemoglobin 2022; 46(4): 225-232. <https://dx.doi.org/10.1080/03630269.2022.2099285>.
30. Thalassaemia International Federation. TIF's e-registry for patients with thalassaemia is ready for piloting [online]. [Zugriff: 07.03.2023]. URL: <https://thalassaemia.org.cy/news/tifs-electronic-health-record-for-patients-with-thalassaemia-is-ready-for-piloting/>.
31. Taher AT, Bou-Fakhredin R, Kattamis A et al. Improving outcomes and quality of life for patients with transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia: recommendations for best clinical practice and the use of novel treatment strategies. Expert Rev Hematol 2021; 14(10): 897-909. <https://dx.doi.org/10.1080/17474086.2021.1977116>.
32. Paramore C, Levine L, Bagshaw E et al. Patient- and Caregiver-Reported Burden of Transfusion-Dependent  $\beta$ -Thalassemia Measured Using a Digital Application. Patient 2021; 14(2): 197-208. <https://dx.doi.org/10.1007/s40271-020-00473-0>.
33. Pufulete M, Mahadevan K, Johnson TW et al. Confounders and co-interventions identified in non-randomized studies of interventions. J Clin Epidemiol 2022; 148: 115-123. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2022.03.018>.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b des Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V): Exagamglogen Autotemcel (Sichelzellerkrankheit) [online]. 2023 [Zugriff: 01.06.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6037/2023-06-01\\_AM-RI-XII\\_Einleitung-AbD\\_Exagamglogen-SCD\\_2023-AbD-001.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6037/2023-06-01_AM-RI-XII_Einleitung-AbD_Exagamglogen-SCD_2023-AbD-001.pdf).
35. Scotti L, Rea F, Corrao G. One-stage and two-stage meta-analysis of individual participant data led to consistent summarized evidence: lessons learned from combining multiple databases. J Clin Epidemiol 2018; 95: 19-27. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.11.020>.
36. Fortier I, Raina P, Van den Heuvel ER et al. Maelstrom Research guidelines for rigorous retrospective data harmonization. Int J Epidemiol 2017; 46(1): 103-105. <https://dx.doi.org/10.1093/ije/dyw075>.
37. Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M et al. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. BMJ 2007; 334(7589): 349-351. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.39070.527986.68>.

38. Rubin DB. The design versus the analysis of observational studies for causal effects: parallels with the design of randomized trials. *Stat Med* 2007; 26(1): 20-36. <https://dx.doi.org/10.1002/sim.2739>.
39. Berger ML, Mamdani M, Atkins D et al. Good research practices for comparative effectiveness research: defining, reporting and interpreting nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the ISPOR Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report—Part I. *Value Health* 2009; 12(8): 1044-1052. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00600.x>.
40. Cox E, Martin BC, Van Staa T et al. Good research practices for comparative effectiveness research: approaches to mitigate bias and confounding in the design of nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report—Part II. *Value Health* 2009; 12(8): 1053-1061. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00601.x>.
41. Johnson ML, Crown W, Martin BC et al. Good research practices for comparative effectiveness research: analytic methods to improve causal inference from nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the ISPOR Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report—Part III. *Value Health* 2009; 12(8): 1062-1073. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00602.x>.
42. Harrell FE Jr. *Regression Modeling Strategies; with Applications to Linear Models, Logistic and Ordinal Regression, and Survival Analysis*. New York: Springer; 2001.
43. Peduzzi P, Concato J, Kemper E et al. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol* 1996; 49(12): 1373-1379. [https://dx.doi.org/10.1016/s0895-4356\(96\)00236-3](https://dx.doi.org/10.1016/s0895-4356(96)00236-3).
44. Desai RJ, Franklin JM. Alternative approaches for confounding adjustment in observational studies using weighting based on the propensity score: a primer for practitioners. *BMJ* 2019; 367: l5657. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.l5657>.
45. Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behav Res* 2011; 46(3): 399-424. <https://dx.doi.org/10.1080/00273171.2011.568786>.
46. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung – Valoctocogen Roxaparvovec; Rapid Report [online]. 2023 [Zugriff: 07.02.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a22-20\\_anwendungsbegleitende-datenerhebung-valoctocogen-roxaparvovec\\_rapid-report\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a22-20_anwendungsbegleitende-datenerhebung-valoctocogen-roxaparvovec_rapid-report_v1-0.pdf).

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

## Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### 1. ClinicalTrials.gov

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

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

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

#### 2. EU Clinical Trials Register

**Anbieter: European Medicines Agency**

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

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

#### 3. Clinical Trials Information System

**Anbieter: European Medicines Agency**

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

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

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

**Anbieter: World Health Organization**

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

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

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

## Fragebogen für Patientenregister

### Hintergrund

Das IQWiG ist vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) mit der Entwicklung eines Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) nach §35a Abs. 3b SGB V für den Wirkstoff Exagamglogen Autotemcel beauftragt worden. Die Patientenzielgruppe sind Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie, für die kein humanes Leukozyten-Antigen (HLA)-identischer, verwandter hämatopoetischer Stammzellenspender zur Verfügung steht. Zur vereinfachten Darstellung bezeichnen wir die beschriebene Patientenpopulation im Folgenden als „interessierende Patientenpopulation“.

Die nachfolgende Frageliste dient dem Zweck, mithilfe Ihrer Antworten zu einer ersten Einschätzung zu kommen, ob Ihr Patientenregister aktuell oder perspektivisch als primäre Datenquelle für die AbD zu Exagamglogen Autotemcel geeignet sein könnte.

Bitte beachten Sie, dass der ausgefüllte Fragebogen im Anhang unseres Berichts an den G-BA dargestellt und somit veröffentlicht wird. Ein Beispiel dazu finden Sie im veröffentlichten AbD-Konzept zum Wirkstoff Brexucabtagen autoleucel (Indikation 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 ab 2024\_\_

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

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

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

nein  ja

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

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

nein  ja

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

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

7. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation molekulargenetische Befunde dokumentiert?

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

Falls ja oder geplant, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird bzw. werden soll:  
β-Globingenotyp, alpha-Globingenotyp

8. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Labordaten dokumentiert?

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

Falls ja oder geplant, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird bzw. werden soll:  
Insbesondere Parameter der Eisenüberladung und dessen Folgen

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

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

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

10. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Bildgebungsbefunde dokumentiert?

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

Falls ja oder geplant, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird bzw. werden soll:  
Ferriscan u.a.

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

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

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

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

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

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

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

13. Werden unerwünschte Ereignisse systematisch erfasst?

nein                       ja                       teilweise

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

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

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

Data Dictionary

14. Werden unerwünschte Ereignisse mit der Standardterminologie MedDRA erfasst?

nein                       ja

15. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Daten zu klinischen Untersuchungen dokumentiert?

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

Falls ja oder geplant, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird bzw. werden soll:

Siehe oben (Data Dictionary)

16. Erheben Sie im Datensatz des Registers die Erstdiagnose sowie das Datum dieser Diagnose?

nein                       ja                       teilweise (mit der Bitte um eine kurze Erläuterung):

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

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

Data Dictionary

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

nein

teilweise

ja:

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

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

Siehe oben

18. Enthält das Patientenregister detaillierte Informationen zu weiteren Arzneimitteltherapien (Wirkstoff, Dosis, Dosisänderung, inkl. Datumsangaben)?

nein

ja

teilweise

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

Siehe

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

Data Dictionary

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

19. Erheben Sie die Komorbiditäten der registrierten Patientinnen und Patienten?

nein  ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz, in welcher Form die Komorbiditäten dokumentiert werden (z.B. unbegrenzt / auf spezifische Komorbiditäten begrenzt, mittels ICD-10 Kodierung etc.) Erfasst werden insbesondere Komorbiditäten, die als Folge der Erkrankung oder der Behandlung entstehen

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

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

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:  
Data Dictionary

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

1 x jährlich

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:  
Data Dictionary

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

nein  ja

Falls nein, beschreiben Sie kurz die Unterschiede:

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

24. Welche Daten erheben Sie im Patientenregister als potenzielle Confounder (z. B. Krankheitsdauer, Indikatoren der Krankheitsschwere, Alter, Komorbidität), um in Auswertungen z. B. zu Therapievergleichen Verzerrungseinflüsse adressieren zu können?  
Siehe Data Dictionary

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

nein

ja

Beschreiben Sie kurz das Vorgehen zur Confounderidentifikation:

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

---

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

**Teil 2: Registerprozesse und Qualitätssicherung**

26. Wer gibt Daten in das Register ein (Mehrfachantwort möglich)?

- Patientinnen und Patienten/Angehörige       Ärztinnen und Ärzte/Therapeutinnen  
und Therapeuten       Dokumentarinnen/Dokumentare

Geben Sie eine kurze Erläuterung bei kombinierter Dateneingabe:

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

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

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

28. Gibt es für die Expositionen, klinischen Ereignisse, Endpunkte und Confounder, zu denen Sie Daten in Ihrem Register erheben, exakte Definitionen und Operationalisierungen?

- nein       ja

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

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

- nein       ja, Datenplan       ja, Kodierhandbuch  
 ja, SOP

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

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

- nein       ja

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

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

nein  ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz das Vorgehen:

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

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

nein  ja

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

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

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

nein  teilweise

ja

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

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

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

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

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

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

nein  ja  teilweise

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

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

ja  nein

37. Werden in Ihrem Patientenregister Prozess- und Definitionsänderungen systematisch dokumentiert (Documentation Trail)?

nein  ja  teilweise

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

38. Wie wird die wissenschaftliche Unabhängigkeit des Registers gewahrt?

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

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

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

nein  ja  unklar

40. Gibt es die Möglichkeit, dass Dritte (z. B. pharmazeutische Unternehmen eines im Indikationsgebiet eingesetzten Arzneimittels) vergleichende Studien in Ihrem Register durchführen können?

nein  ja  unter folgenden Voraussetzungen:

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

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

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

41. Wie schnell können in der jetzigen Struktur Ihres Patientenregisters benötigte  
 a) Auswertungen aktueller Daten bzw. b) anonymisierte Individualdatensätze zur Auswertung durch Dritte verfügbar gemacht werden?

Je nach gewünschtem Datensatz

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

42. Hat Ihr Patientenregister die technische und organisatorische Flexibilität, dass Datensatzerweiterungen durch z. B. weitere Erhebungszeitpunkte und/oder den Einsatz zusätzlicher Erhebungsinstrumente für spezifische Auswertungszwecke in kürzerer Frist realisierbar sind?

nein  ja  ja, unter bestimmten Voraussetzungen, und zwar (bitte kurz erläutern):  
 Limitiert durch Dokumentationsaufwand, Verträge mit den teilnehmenden Kliniken sowie ggf andere gesetzliche Bestimmungen z.B. GenDG

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

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

nein  ja  unter folgenden Voraussetzungen:  
Kompatibilität der Datensätze

Falls ja:

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

Kommt auf die Fragestellung an

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

nein  ja

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

Falls ja:

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

Aufwändig aber letztlich möglich

44. Wie beurteilen Sie die Vollständigkeit der Daten für die interessierende Patientenpopulation in Hinsicht auf einen Loss-to-Follow-up bzw. den Drop-out?

sehr gut  ausreichend  ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

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

45. Wie beurteilen Sie die Vollständigkeit der einzelnen Datensätze, die je Erfassungszeitpunkt für die interessierende Patientenpopulation entstehen?

sehr gut  ausreichend  ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

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

sehr gut    ausreichend    ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

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

47. Wie beurteilen Sie die Konsistenz der in Ihrem Register für die interessierende Patientenpopulation erhobenen Daten über die Zeit?

sehr gut    ausreichend    ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

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

nein    ja, und zwar folgendes Verfahren:

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

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

49. Haben Sie ein wirksames Verfahren zur Vermeidung von Doppel- oder Mehrfachregistrierungen von Patientinnen und Patienten in Ihrem Register eingerichtet?

nein    ja, und zwar folgendes Verfahren:

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

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

nein  ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz die Filtermöglichkeiten:

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

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

Falls ja, führen Sie bitte die zugehörigen Publikationen auf (inkl. Verweis auf Studienprotokolle / statistische Analysepläne, sofern diese veröffentlicht wurden).

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

nein  ja

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

Geplant ist der Einsatz von Patienten Matching nach relevanten Kriterien

---

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

**Teil 3: Registrierte Patientinnen und Patienten**

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

54. Wie schätzen Sie jeweils die Vollständigkeit der Zentren und Versorgungsebenen in Deutschland ein, die Daten zu diesen Patientinnen und Patienten dokumentieren:

sehr gut    ausreichend    ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung und geben Sie möglichst den Anteil der Zentren in den verschiedenen Versorgungsebenen an, die an dem Register teilnehmen:

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

55. Ist das Datum der jeweiligen Therapieentscheidung dokumentiert?

nein                       ja

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

nein  ja

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

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

sehr gut  ausreichend  ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Insbesondere erwachsene Patienten sind unzureichend registriert

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

nein  ja  unklar

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Repräsentativ für Kinder und Jugendliche; nicht repräsentativ für Erwachsene

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

In der nachfolgenden Tabelle ist dargestellt, inwieweit das identifizierte Register für seltene Anämien auf Basis der vorliegenden Informationen national und international verwendete Qualitätskriterien erfüllt. Die Liste der Qualitätskriterien ist dem Rapid Report A19-43 entnommen (Tabelle 7 aus A19-43 exklusive der Kriterien 35 bis 45, die sich auf spezifische Registerstudien beziehen).

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

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

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

Nr.	Qualitätskriterium	Register für seltene Anämien
	<b>Validität der Datenerhebung</b>	
15	Vollständigkeit der Daten je Erhebungszeitpunkt	unklar
16	Vollständigkeit der Erhebungszeitpunkte (loss-to-follow-up, drop-outs)	unklar
17	Richtigkeit der Daten (accuracy)	mit Einschränkung (Plausibilitätsprüfungen)
18	Datenkonsistenz über die Zeit	unklar
19	Source data verification (z. B. für 10 % zufällig ausgewählter Patienten je Erhebungszentrum)	nein
20	Registermonitoring durch interne audits	nein
21	Registermonitoring durch externe audits	nein
22	QM-System (gfs. mit regelmäßiger Erhebung von Qualitätsindikatoren)	nein
23	SOPs (Standard Operating Procedures) zur Datenerhebung	nein
	<b>Übergeordnete Qualitätskriterien</b>	
24	Transparenz eines Registers (u. a. Finanzierung, Entscheidungswege, Interessenkonflikte)	ja
25	Wissenschaftliche Unabhängigkeit	ja
26	Sichere Finanzierung (für geplanten Erhebungszeitraum)	unklar
27	Steering committee, Leitungsgremium	unklar
28	Aktualität der Registerdokumente (z. B. Protokoll, Datenplan, SAP, Einwilligungserklärung etc.)	ja
29	Wahrung von Patientenrechten und Datenschutz, Berücksichtigung ethischer Aspekte	ja
30	Timeliness (Aktualität / schnelle Verfügbarkeit / Pünktlichkeit der benötigten Ergebnisse)	teilweise
31	Flexibilität und Anpassungsfähigkeit (z. B. zur Einbettung von Studien, für weitere Datenerhebung, bei veränderter Versorgungssituation)	teilweise
32	Documentation trail – Dokumentation aller Prozess- und Definitionsänderungen im Register	nein
33	Audit trail – Dokumentation und Attribuierbarkeit aller Datentransaktionen	nein
34	Verknüpfbarkeit mit anderen Datenquellen	teilweise
	<b>Weitere mögliche Kriterien aus regulatorischer Sicht</b>	
46	Erhebung und Handling unerwünschter Ereignisse (UEs) gemäß regulatorischer Anforderungen	nein

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

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

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

## Anhang E Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**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-165-z Exagamglogen Autotemcel**

Stand: Juni 2023

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

### Exagamglogen Autotemcel [Behandlung von transfusionsabhängiger $\beta$ -Thalassämie bei Patienten $\geq 12$ Jahre]

#### 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 Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	<ul style="list-style-type: none"><li>• Die allogene Stammzelltransplantation kommt grundsätzlich als nicht-medikamentöse Behandlung im vorliegenden Anwendungsgebiet in Betracht.<sup>1</sup></li></ul>
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: <ul style="list-style-type: none"><li>• Luspatercept: Beschluss vom 21. Januar 2021</li><li>• Betibeglogene autotemcel: Beschluss vom 14. Mai 2020 (<i>Zulassung erloschen</i>)</li></ul>
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

<sup>1</sup> Zu dieser Behandlungsmethode wurde bisher keine Methodenbewertung durchgeführt.

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Exagamglogen Autotemcel N.N. N.N.	Anwendungsgebiet gemäß Zulassungsantrag: Behandlung der transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie bei Patienten ab 12 Jahren, für die kein humanes Leukozyten-Antigen (HLA)-identischer, verwandter hämatopoetischer Stammzellenspender zur Verfügung steht.
Deferasirox V03AC03 Exjade®	<p>EXJADE ist angezeigt zur Behandlung der chronischen Eisenüberladung auf Grund häufiger Transfusionen (<math>\geq 7</math> ml/kg/Monat Erythrozytenkonzentrat) bei Patienten mit Beta-Thalassämia major im Alter von 6 Jahren und älter.</p> <p>EXJADE ist auch angezeigt zur Behandlung der chronischen, transfusionsbedingten Eisenüberladung, wenn eine Deferoxamin-Therapie bei folgenden Patientengruppen kontraindiziert oder unangemessen ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– bei Kindern im Alter zwischen 2 und 5 Jahren mit Beta-Thalassämia major mit Eisenüberladung auf Grund häufiger Transfusionen (<math>\geq 7</math> ml/kg/Monat Erythrozytenkonzentrat),</li> <li>– bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 Jahren oder älter mit Beta-Thalassämia major mit Eisenüberladung auf Grund seltener Transfusionen Transfusionen (<math>&lt; 7</math> ml/kg/Monat Erythrozytenkonzentrat),</li> <li>– bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 Jahren und älter mit anderen Anämien.</li> </ul> <p>EXJADE ist auch angezeigt zur Behandlung der chronischen Eisenüberladung, wenn eine Deferoxamin-Therapie bei Patienten mit nicht-transfusionsabhängigen Thalassämie-Syndromen im Alter von 10 Jahren und älter, die eine Chelat-Therapie benötigen, kontraindiziert oder unangemessen ist.</p>
Deferipron V03AC02 Deferipron Lipomed	<p>Die Monotherapie mit Deferipron Lipomed ist zur Therapie der Eisenüberlast bei Patienten mit Thalassaemia major indiziert, wenn eine aktuelle Chelattherapie kontraindiziert oder ungeeignet ist.</p> <p>Deferipron Lipomed in Kombination mit einem anderen Chelatbildner (siehe Abschnitt 4.4) ist bei Patienten mit Thalassaemia major indiziert, wenn eine Monotherapie mit einem Eisenchelatabbildner ineffektiv ist oder wenn die Verhinderung oder Behandlung lebensbedrohender Eisenüberlast (vor allem des Herzens) eine schnelle oder intensive Korrektur rechtfertigt (siehe Abschnitt 4.2).</p>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Deferoxamin V03AC01 Desferal®</p>	<p>Behandlung der chronischen Eisenüberladung, z. B.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Transfusionshämosiderosen, insbesondere bei Thalassemia major, sideroblastischer Anämie, autoimmunhämolytischer Anämie und anderen chronischen Anämien;</li> <li>– primärer (idiopathischer) Hämochromatose bei Patienten, deren Begleiterkrankungen (z. B. schwere Anämie, Herzerkrankungen, Hypoproteinämie) einen Aderlass ausschließen;</li> <li>– Eisenüberladung bei Patienten mit Porphyria cutanea tarda;</li> </ul> <p>Behandlung der akuten Eisenvergiftung.</p>
<p>Luspatercept B03XA06 Reblozyl®</p>	<p>Reblozyl wird bei Erwachsenen angewendet für die Behandlung von Anämie, die mit transfusionsabhängiger und nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist (siehe Abschnitt 5.1).</p>
<p>Diverse Erythrozytenkonzentrate N.N. Beispielsweise: - Erythrozytenkonzentrat DRK-Blutspendedienst, - Erythrozytapheresekonzentrat DRK-Blutspendedienst - Erythrozytenkonzentrat / Apherese / bestrahlt DRK-Blutspendedienst</p>	<p>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 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.</p>

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

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

**Vorgang: 2023-B-165-z (Exagamglogen Autotemcel)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 16. November 2021

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	8
3.3 Leitlinien.....	13
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	16
Referenzen.....	19

## **Abkürzungsverzeichnis**

AEs	Adverse events
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CT	computerized tomography
DFO	desferrioxamine
DFP	deferiprone
DFX	deferasirox
DM	Diabetes Mellitus
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IGT	Impaired Glucose Tolerance
KI	Konfidenzintervall
LIC	liver iron concentration
LoE	Level of Evidence
LVEF	left ventricular ejection fraction
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SCT	stem cell transplantation
SD	standard deviations
SF	serum ferritin
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TM	thalassemia major
TRIP	Turn Research into Practice Database
UIE	urine iron excretion
WHO	World Health Organization

## 1 Indikation

Behandlung der  $\beta$ -Thalassämie bei Patienten  $\geq 12$  Jahre.

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Thalassämie* 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), MEDLINE (PubMed). Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.startpage.com>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 17.09.2021 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 170 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 4 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Cochrane Reviews

---

**Bollig C et al., 2017 [1].**

Deferasirox for managing iron overload in people with thalassaemia.

#### **Fragestellung**

To assess the effectiveness and safety of oral deferasirox in people with thalassaemia and iron overload.

#### **Methodik**

##### Population:

- People with thalassaemia regardless of age, type of thalassaemia (e.g. thalassaemia major, thalassaemia intermedia) and setting (e.g. country, primary or secondary care), who have developed iron overload (defined as ferritin levels of over 1000 ng/mL on at least two occasions in individuals with transfusion-dependent thalassaemia and over 300 ng/mL in those with non-transfusion-dependent thalassaemia). People with thalassaemia who have undergone stem cell transplantation (SCT) are excluded.

##### Intervention/Komparator:

- For oral deferasirox (all schedules and doses) the following comparisons were considered:
  - deferasirox compared with no therapy or placebo in people with transfusion-dependent thalassaemia;
  - deferasirox compared with no therapy or placebo in people with non-transfusion-dependent thalassaemia;
  - deferasirox compared with another iron-chelating treatment (i.e. deferoxamine or deferiprone or any combination thereof) in people with transfusion-dependent thalassaemia;
  - deferasirox compared with another iron-chelating treatment (i.e. deferoxamine or deferiprone or any combination thereof) in people with non-transfusion-dependent thalassaemia.

##### Endpunkte:

- primär: overall mortality
- sekundär: Reduced end-organ damage due to iron deposition; Measures of iron overload; Measures of iron excretion; AEs; Participant satisfaction

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Bis 2015

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

## Ergebnisse

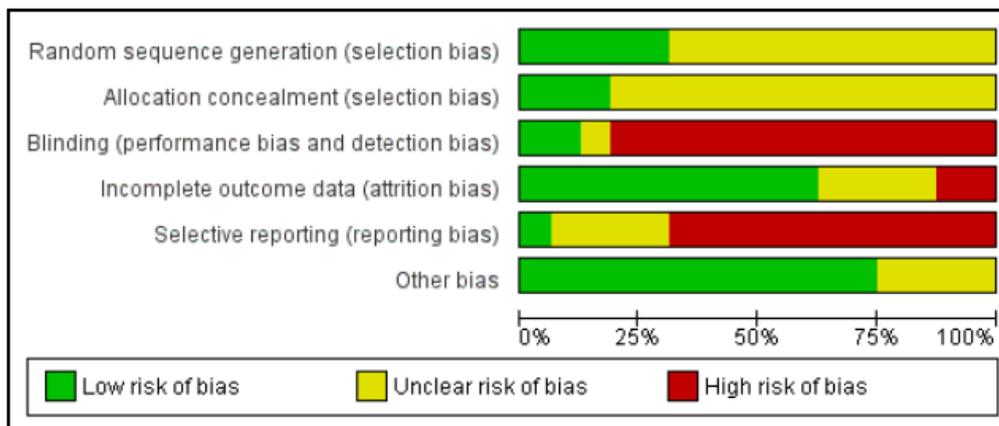
### Anzahl eingeschlossener Studien:

- Sixteen studies involving 1807 randomised participants
- Twelve two-arm studies compared deferasirox to placebo (two studies) or deferoxamine (seven studies) or deferiprone (one study) or the combination of deferasirox and deferoxamine to deferoxamine alone (one study). One study compared the combination of deferasirox and deferiprone to deferiprone in combination with deferoxamine. Three three-arm studies compared deferasirox to deferoxamine and deferiprone (two studies) or the combination of deferasirox and deferiprone to deferiprone and deferasirox monotherapy respectively (one study). One four-arm study compared two different doses of deferasirox to matching placebo groups.

### Qualität der Studien:

- The quality of included studies comparing deferasirox to deferoxamine in people with transfusion-dependent thalassaemia was moderate to low, mainly due to the fact that the investigators and participants knew which interventions had been assigned to which participants, the small number of participants included in the studies and the use of surrogate markers (measures used in place of a hard clinical end point) instead of patient-important outcomes. For the comparison of deferasirox to placebo in people with non-transfusion-dependent thalassaemia, the quality of the evidence was moderate to very low based on only one small study. For the other comparisons, the quality of the evidence was low to very low, mainly due to the inclusion of even fewer participants. Ideally, further randomised studies looking at patient-important, long-term outcomes and rarer adverse events, should be conducted.

**Figure 2. Risk of bias graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies.**



### Studienergebnisse:

- Nine studies (1251 participants) provided data for deferasirox versus standard treatment with deferoxamine. Data suggest that a similar efficacy can be achieved depending on the ratio of doses of deferoxamine and deferasirox being compared. In the phase III study, similar or superior efficacy for the intermediate markers ferritin and liver iron concentration (LIC) could only be achieved in the highly iron overloaded subgroup at a mean ratio of 1 mg of deferasirox to 1.8 mg of deferoxamine corresponding to a mean dose of 28.2 mg per day and 51.6 mg per day respectively.
- The pooled effects across the different dosing ratios are: serum ferritin, mean difference (MD) 454.42 ng/mL (95% confidence interval (CI) 337.13 to 571.71) (moderate quality)

evidence); LIC evaluated by biopsy or SQUID, MD 2.37 mg Fe/g dry weight (95% CI 1.68 to 3.07) (moderate quality evidence) and responder analysis, LIC 1 to < 7 mg Fe/g dry weight, risk ratio (RR) 0.80 (95% CI 0.69 to 0.92) (moderate quality evidence). The substantial heterogeneity observed could be explained by the different dosing ratios.

- Data on mortality (low quality evidence) and on safety at the presumably required doses for effective chelation therapy are limited.
- Patient satisfaction was better with deferasirox among those who had previously received deferoxamine treatment, RR 2.20 (95% CI 1.89 to 2.57) (moderate quality evidence).
- The rate of discontinuations was similar for both drugs (low quality evidence).
- For the remaining comparisons in people with transfusion-dependent thalassaemia, the quality of the evidence for outcomes assessed was low to very low, mainly due to the very small number of participants included.
- Four studies (205 participants) compared deferasirox to deferiprone; one of which (41 participants) revealed a higher number of participants experiencing arthralgia in the deferiprone group, but due to the large number of different types of adverse events reported and compared this result is uncertain.
- One study (96 participants) compared deferasirox combined with deferiprone to deferiprone with deferoxamine. Participants treated with the combination of the oral iron chelators had a higher adherence compared to those treated with deferiprone and deferoxamine, but no participants discontinued the study.
- In the comparisons of deferasirox versus combined deferasirox and deferiprone and that of deferiprone versus combined deferasirox and deferiprone (one study, 40 participants), and deferasirox and deferoxamine versus deferoxamine alone (one study, 94 participants), only a few patient-relevant outcomes were reported and no significant differences were observed.
- One study (166 participants) included people with non-transfusion dependent thalassaemia and compared two different doses of deferasirox to placebo. Deferasirox treatment reduced serum ferritin, MD -306.74 ng/mL (95% CI -398.23 to -215.24) (moderate quality evidence) and LIC, MD -3.27 mg Fe/g dry weight (95% CI -4.44 to -2.09) (moderate quality evidence), while the number of participants experiencing adverse events and rate of discontinuations (low quality evidence) was similar in both groups.
- No participant died, but data on mortality were limited due to a follow-up period of only one year (moderate quality evidence).

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Deferasirox offers an important treatment option for people with thalassaemia and secondary iron overload. Based on the available data, deferasirox does not seem to be superior to deferoxamine at the usually recommended ratio of 1 mg of deferasirox to 2 mg of deferoxamine. However, similar efficacy seems to be achievable depending on the dose and ratio of deferasirox compared to deferoxamine. Whether this will result in similar efficacy and will translate to similar benefits in the long term, as has been shown for deferoxamine, needs to be confirmed. Data from randomised controlled trials on rare toxicities and long-term safety are still limited. However, after a detailed discussion of the potential benefits and risks, deferasirox could be offered as the first-line option to individuals who show a strong preference for deferasirox, and may be a reasonable treatment option for people showing an intolerance or poor adherence to deferoxamine.

## 3.2 Systematische Reviews

---

**Dou H et al., 2019 [3].**

Effectiveness and Safety of Deferasirox in Thalassemia with Iron Overload: A Meta-Analysis

### **Fragestellung**

to carry out an up-to-date meta-analysis to include recently published works and comprehensively assess the efficacy and safety of DFX in thalassemia with iron overload.

### **Methodik**

#### Population:

- thalassemia patients with iron overload (defined as serum ferritin [SF] levels above 1,000 µg/L on at least 2 occasions) regardless of age, gender, or race;

#### Intervention:

- DFX

#### Komparator:

- DFO or placebo

#### Endpunkte:

- overall mortality, any AEs

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Embase, Medline, Cochrane, and Chinese Biomedical Literature (CBM) databases from January 1990 to May 2018

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Approach

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- Six articles reporting RCTs with a total of 1,102 included patients were eligible for inclusion

## Charakteristika der Population:

**Table 1.** Baseline characteristics of the included studies

First author [ref.], year	Experimental participants	Control treatment	Control patients	Duration, weeks	Dosage form (DFX)	Criteria for adverse events	
						standard of serum creatinine increases	standard of ALT increases
Nisbet-Brown [20], 2003	17	placebo	5	2	Exjade	not mentioned	not mentioned
Cappellini [21], 2006	296	DFO	290	52	Exjade	> 1× ULN	twice the ULN
Piga [16], 2006	48	DFO	23	48	Exjade	above the ULN	ALT >250 U/L
Taher [19], 2012	110	placebo	56	52	Exjade	>33% above baseline and above the ULN	ALT >5× ULN and >2× baseline
Pennell [18], 2014	98	DFO	99	52	Exjade	33% above baseline and above the ULN	>5× ULN and 2× baseline
Hassan [17], 2016	30	DFO	30	52	Exjade	33% above baseline, not above the ULN	not mentioned

DFO, deferoxamine; DFX, deferasirox; ULN, upper limit of normal; ALT, alanine aminotransferase.

## Qualität der Studien:

- Five of the 6 RCTs clearly described the randomization methods used, and 2 RCTs described the process of allocation concealment. Double-blinding was mentioned in 4 RCTs, and the blinding methods used were described. Meanwhile, 2 RCTs used an open-label design. Incomplete outcome data were reported in 2 RCTs, and 1 study revealed a withdrawal rate of more than 20%. Only 1 study reported all the outcomes described in the Methods section. The included RCTs were not defined regarding other biases.

**Table 2.** Risk of bias for each study

First author [ref.], year	Sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective outcome reporting	Other bias
Nisbet-Brown [20], 2003	L	L	L	L	L	U	U
Piga [16], 2006	L	U	L	L	H	H	U
Cappellini [21], 2006	U	U	H	L	U	U	U
Taher [19], 2012	L	L	L	L	L	U	U
Pennell [18], 2014	L	U	L	L	U	L	U
Hassan [17], 2016	L	U	H	U	U	L	U

L, low risk; U, unclear; H, high risk.

## Studienergebnisse:

- No differences in mortality.
- DFX was not better than DFO in lowering SF and LIC, with an exception that high DFX dose (> 30 mg/kg/day) was superior to DFO in LIC.
- AEs such as gastrointestinal problems appeared to be more common with DFX. DFX does not seem to be superior to DFO at low dose. Similar efficacy seems to be achievable depending on dose. However, the convenient oral administration of DFX has a higher compliance rate.

## Anmerkung/Fazit der Autoren

Overall, based on the above data, DFX does not seem to be superior to DFO at low dose. However, similar efficacy as with DFO is achievable depending on DFX dose (≥30 mg/kg/day). Actually, DFX could be offered as first-line option to individuals with intolerance or poor adherence to DFO or a strong preference for DFX.

### *Kommentare zum Review*

- only 6 RCT were included / some results were based on very few studies
- heterogeneity might be present, affecting the results of this meta-analysis

---

### **Sridharan K et al., 2018 [4].**

Efficacy and safety of iron chelators in thalassemia and sickle cell disease: a multiple treatment comparison network meta-analysis and trial sequential analysis

#### **Fragestellung**

To compare the efficacy and safety of desferrioxamine (DFO), deferiprone (DFP), deferasirox (DFX) and silymarin in patients with either thalassemia or sickle cell disorder through network meta-analysis.

#### **Methodik**

##### Population:

- patients with either thalassemia or sickle cell disorder with iron overload

##### Intervention:

- any of the iron chelator

##### Komparator:

- any other iron-chelating agent or placebo
  - Agents included: DFO, DFP, DFX, DFP/DFO, DFX/DFO, DFP/DFO sequential therapy, DFO/Silymarin, DFX/Silymarin, and DFP/Silymarin

##### Endpunkte:

- Primary: end of treatment serum ferritin values.
- Secondary: Liver iron concentrations (LICs), mortality, left ventricular ejection fraction (LVEF), urine iron excretion (UIE), adverse events, neutropenia, agranulocytosis, changes in serum ferritin, and number of patients discontinuing treatment

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Medline (through PubMed) and Cochrane CENTRAL were searched for the clinical studies with the below-mentioned criteria and the literature search was completed on August 5, 2017.

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Approach /GRADE

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 32 were included in the systematic review and meta-analysis
- Studies compared the following interventions: DFP with DFO (n = 7); DFX with DFO (n = 5); DFP/DFO with DFO (n = 6); DFX with placebo (n = 3); DFO/Silymarin with DFO (n = 3); and one each compared DFP/DFO sequential therapy with DFO, DFP/DFO with DFP, DFP/DFO with DFX/DFO, DFX/Silymarin with DFX, DFP/Silymarin with DFP, and DFP/DFO sequential with DFP. Two studies had three arms comparing DFP/DFO with DFP and DFO.

### Qualität der Studien:

- Risk of bias assessment revealed a high risk of bias in at least one domain for most of the included studies

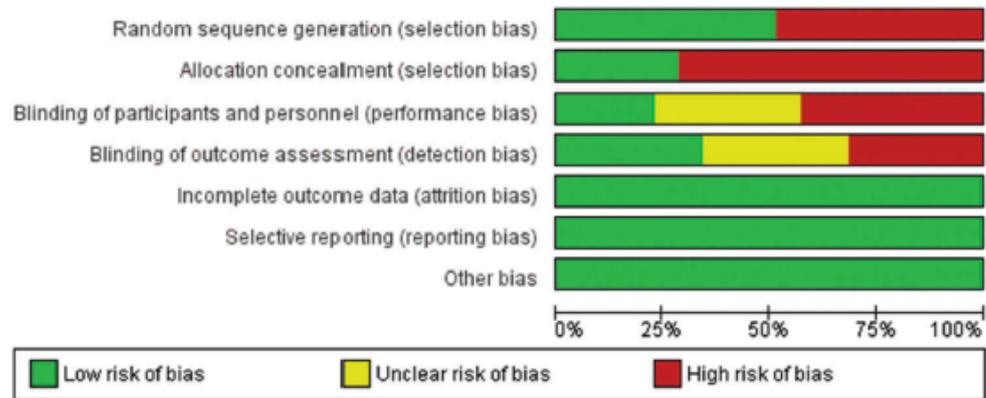


Figure 2. Network plot of the comparisons for end of treatment serum ferritin.

Large majority of the included studies compared DFP, DFX, and DFP/DFO with DFO.

- Grading the evidence: Grading of the evidence for key comparisons was carried out based on imprecision, indirectness, publication bias, and risk of bias of the included studies. Due to serious limitations in the imprecision, publication bias and risk of bias, the strength of evidence was observed to be very low for most of the comparisons.

### Studienergebnisse:

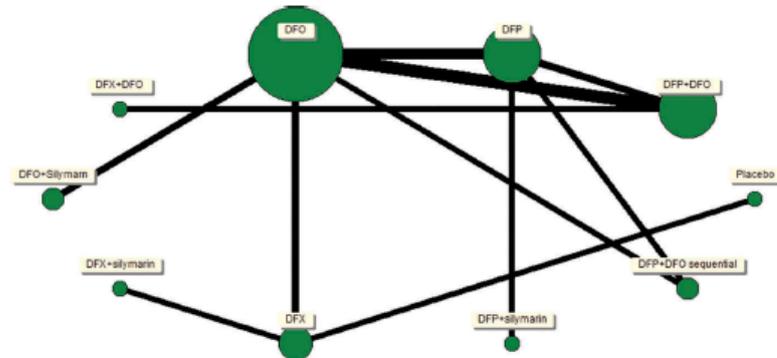


Figure 3. Summary of risk of bias of the included studies.

Red circle with minus symbol indicates absence of reporting of that specific domain, green circle with plus symbol indicates reporting, and yellow circle with question mark indicates an unclear risk.

- Primary endpoint:
  - Nineteen studies (with 1229 participants) were analyzed for any significant differences in the end of treatment serum ferritin. MTC estimates revealed no significant differences in the serum ferritin levels for any of the iron chelators with placebo.
  - However, DFX/DFO was associated with significantly lower serum ferritin levels than DFO (WMD = -1232 [-1948, -516]), DFX (WMD = -3064 [-5560, -567]), DFO/DFP (WMD = -406 [-756, -55]), and DFO/Silymarin (WMD = -1164 [-2001, -327])
  - Similarly, DFP/Silymarin was observed with lower serum ferritin levels than DFP {WMD = -271 [-356, -185]}, DFX/Silymarin was associated with better serum ferritin levels than DFX (-728 [-1003, -453]) and DFO (WMD = -596 [-1156, -35]). DFO/DFP with better serum ferritin levels than DFX (WMD = -958 [-1751, -166]).

- Secondary endpoints:
  - The direct comparison pooled estimates revealed significantly lower serum ferritin levels with DFP/DFO compared to DFO (WMD = -826 [-1450, -201.7]).
  - MTC estimates for the secondary outcome measures were compared against DFO for all other interventions. DFX/DFO was associated with lower LIC than DFO but DFO was observed with better LIC than DFO/Silymarin. LVEF was significantly better with DFO/DFP and DFO/DFP sequential therapy than DFO alone.
  - In addition, DFO/DFP was observed with lower adverse event rates compared to DFO. Due to clinical heterogeneity and lack of appropriate clinical trials, pooled estimates could not be generated for differences in the cardiac iron status between the interventions.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

To conclude, we have generated pooled estimates through both MTCs between various iron chelators. However, evaluation of combined chelator therapy has largely been experimental so far and more caution should be placed with the interpretation of this meta-analysis. The results might change with the advent of randomized clinical trials in the future.

### *Kommentare zum Review*

- No literature from EMBASE
- although the effect on serum ferritin has been considered as the primary outcome, it is also an acute phase reactant; dose differences between the interventions were not analyzed;
- effect of chelator on the cardiac iron status could not be analyzed;
- publication bias could not be tested for most of the interventions;
- Risk of bias of the large majority of the studies was observed to be high in most of the domains and TSA could not be performed for any other iron chelator except for DFP/DFO-combined therapy.

### 3.3 Leitlinien

---

#### **De Sanctis V et al., 2016 [2].**

*International Network of Clinicians for Endocrinopathies in Thalassemia and Adolescence Medicine (ICET-A)*

The ICET-A Recommendations for the Diagnosis and Management of Disturbances of Glucose Homeostasis in Thalassemia Major Patients.

#### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

The International Network of Clinicians for Endocrinopathies in Thalassemia and Adolescent Medicine (ICET-A) planned the current project to formulate recommendations for accurate diagnosis and effective management of abnormalities of glucose homeostasis in patients with TM.

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie

- A group of endocrinologists, haematologists and paediatricians, members of the International Network of Clinicians for Endocrinopathies in Thalassemia and Adolescence Medicine (ICET-A) convened to formulate recommendations for the diagnosis and management of abnormalities of glucose homeostasis in thalassemia major patients on the basis of available evidence from clinical and laboratory data and consensus practice.
  - systematic search of PubMed and Google Scholar from May 2006 through September 2016
  - Two chairmen (VDS and ATS) appointed an expert panel of pediatricians, endocrinologists, and haematologists, selected for their expertise in research and the clinical treatment of thalassemia. This advisory committee, chaired by nine clinicians to support the systematic review of the literature and to guarantee the accuracy of the process, suggested the use of a unified system called the Strength of Recommendation Taxonomy (SORT) developed by editors of the US family medicine and primary care journals (ie, American Family Physician, Family Medicine, Journal of Family Practice, and BMJ USA).
  - Evidence was graded using a 3-point scale based on the quality of methodology (e.g., randomized control trial, case control, prospective/retrospective cohort, case series, etc.) and the overall focus of the study as follows:
    - I. Good-quality patient-oriented
    - II. Limited-quality patient-oriented evidence
    - III. Other evidence, including consensus guidelines, opinion, case studies, or disease oriented evidence.The strength of recommendation was ranked as follows:
    - A. Recommendation based on consistent and good-quality patient-oriented evidence.
    - B. Recommendation based on inconsistent or limited-quality patient-oriented evidence.
    - C. Recommendation based on consensus, opinion, case studies, or disease-oriented evidence.

## Recommendations

### Management of $\beta$ -Thalassemia Major:

- Current practice is to start chelation therapy after transfusion of 5-10 units of blood (approximately 1-2 gr/Fe), or when the ferritin level rises above 1,000  $\mu\text{g/l}$ . (I,C)
- Serum ferritin has been used to start, formulate and monitor chelation therapy, but it is now known to be an imprecise indicator of total body iron burden since it can yield inappropriate results in the presence of inflammation, abnormal liver function or ascorbate deficiency. Despite these reservations, trends in serum ferritin concentrations serve as a reasonable, cost efficient and readily applicable surrogate marker for the iron load. (I,C)
- LIC estimation using MRI shows excellent correlation with that obtained from liver biopsy and is an accurate method to assess liver iron content and proportional iron stores. (I,A)
- Pancreatic imaging has a potential role in the assessment of iron deposition and for the prediction of the development of glycemic abnormalities. (I,B)
- Prospective data are needed to prove the validity of pancreatic MRI imaging for the assessment of effects of different chelators as well as their doses; more evaluation is required before this measurement can be recommended for routine use. (II,C)

### Management of IGT and DM in Thalassemia Major:

- Intensive iron-chelation therapy and prevention and treatment of chronic hepatitis C are now the most important issues in managing impairment of glucose homeostasis in patients with transfusion dependent  $\beta$ -thalassemia. (II,A)
- Management of DM should be individualised. (II,C)
- During initiation of insulin, blood glucose monitoring both pre- and post-prandially as well as at bedtime and overnight may help to determine dosage requirements. (II,A)
- Patients with diabetes who are on insulin should perform self-monitored blood glucose testing at least three times a day. (II,A)
- Continuous glucose monitoring (CGMS) is under investigation as a potential new measure of prandial glucose control, especially in the more difficult cases. (II,A)
- Patients with TM should strive to attain plasma glucose goals as per the ADA recommendations for all people with diabetes. (I,A)
- There is limited published data on the efficacy and safety of oral antidiabetic agents. (II,A)
- Glycated hemoglobin A1c reflects a mean glycemia over the preceding 3 months (erythrocyte life span). In diabetes management, the target value is set below 6.5%, to reduce the risk of chronic complications. However, HbA1c is a poor marker in subjects with diabetes and hemoglobinopathies. (I,A) Fructosamine determination is useful for monitoring diabetes in these patients. (I,A)
- TM women with normal glucose tolerance pre-pregnancy should still be advised that they may develop glucose intolerance later in pregnancy, and that repeat OGTT should be performed at both 12–16 and 24–28 weeks gestation with measures at 0, 1 and 2 h using the specific gestational diabetes criteria. (I,A)
- Women with diabetes who are planning to become pregnant should be informed that establishing good glycaemic control before conception and continuing this throughout pregnancy will reduce the risk of miscarriage, congenital malformation, stillbirth and

neonatal death. It is important to explain that risks can be reduced but not eliminated. (I,A)

- TM women with pre-existing diabetes should have pre-pregnancy counselling and planning to aim for optimal glycemic control before and throughout pregnancy to minimize adverse pregnancy outcomes. (I,A)
- All pregnant patients with DM should regularly be monitored for the development of complications. (I,A)
- Plasma glucose levels should be monitored closely during the peri-partum period and until hospital discharge. (II,C)
- Chelation treatment should be interrupted during pregnancy.(I,C)
- Diabetic patients with TM should regularly be seen by a specialized multidisciplinary team with expertise in both diabetes and TM, including ongoing diabetes self-management education.(I,A) The team should include an endocrinologist and dietician with experience in TM. (I,C)

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 09 of 12, September 2021) am 17.09.2021

#	Suchfrage
1	[mh Thalassemia]
2	*thalass*mi*:ti,ab,kw
3	((mediterranean OR cooley OR erythroblastic) AND an*mia*):ti,ab,kw
4	{OR #1-#3}
5	#4 with Cochrane Library publication date from Sep 2016 to present

### Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 17.09.2021

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

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

#	Suchfrage
1	Thalassemia[mh]
2	thalassemi*[tiab] OR thalassaemi*[tiab]
3	(mediterranean[tiab] OR cooley[tiab] OR erythroblastic[tiab]) AND (anemi*[tiab] OR anaemi*[tiab])
4	#1 OR #2 OR #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]

#	Suchfrage
	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 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 ("2016/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 17.09.2021

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

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

#	Suchfrage
1	Thalassemia[mh]
2	thalassemi*[tiab] OR thalassaemi*[tiab]
3	(mediterranean[tiab] OR cooley[tiab] OR erythroblastic[tiab]) AND (anemi*[tiab] OR anaemi*[tiab])
4	#1 OR #2 OR #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 <i>recommendation*[ti]</i> )
6	(((#5) AND ("2016/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp] OR letter[ptyp]))
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

### Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 17.09.2021

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
  
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)
  
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

## Referenzen

1. **Bollig C, Schell LK, Rücker G, Allert R, Motschall E, Niemeyer CM, et al.** Deferasirox for managing iron overload in people with thalassaemia. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2017(8):Cd007476. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007476.pub3>.
2. **De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, Yaarubi SA, Skordis N, Khater D, et al.** The ICET-A recommendations for the diagnosis and management of disturbances of glucose homeostasis in thalassemia major patients. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2016;8(1):e2016058.
3. **Dou H, Qin Y, Chen G, Zhao Y.** Effectiveness and safety of deferasirox in thalassemia with iron overload: a meta-analysis. *Acta Haematol* 2019;141(1):32-42.
4. **Sridharan K, Sivaramakrishnan G.** Efficacy and safety of iron chelators in thalassemia and sickle cell disease: a multiple treatment comparison network meta-analysis and trial sequential analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2018;11(6):641-650.

- 
- [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-165-z

#### Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämie bei Patientinnen und Patienten  $\geq 12$  Jahre

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

#### Zusammenfassung

Standard der Behandlung von Patient\*innen  $\geq 12$  Jahre mit transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämie (TDT) ist bei Vorhandensein einer HLA-identischen, verwandten Spender\*in die Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation. Eine Risikoabwägung findet statt, wenn kein geeigneter Familienspender zur Verfügung steht. Dabei wird das Risiko der Stammzelltransplantation gegenüber den Risiken einer Fortführung der Transfusionstherapie mit Eisen-Chelattherapie, medikamentösen Optionen (Hydroxycarbamid, Luspatercept) oder einer Gentherapie (derzeit nicht verfügbar) abgewogen.

#### **Grundlagen und Klassifikation**

---

Thalassämien gehören zu den Hämoglobinopathien. Sie sind eine klinisch und pathophysiologisch heterogene Gruppe meist autosomal rezessiv vererbter Erkrankungen, bei denen die Produktion des normalen Hämoglobins aufgrund einer reduzierten oder fehlenden Globinkettensynthese gestört ist. Je nach den involvierten Globingenen werden die Erkrankungen als  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Thalassämien bezeichnet. In Deutschland und Mitteleuropa sind vor allem die  $\beta$ -Thalassämien von Bedeutung und klinischer Relevanz [1, 2].

Die  $\beta$ -Thalassämien gehören weltweit zu den häufigsten monogenetischen hereditären Erkrankungen. Zu den Ländern mit einer hohen Prävalenz der  $\beta$ -Thalassämien gehören die Mittelmeerländer (v.a. Italien,

<p><b>Kontaktdaten</b></p> <p>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)</p> <p>Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)</p>
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>Behandlung von transfusionsabhängiger <math>\beta</math>-Thalassämie bei Patientinnen und Patienten <math>\geq 12</math> Jahre</p>
<p>Griechenland, Türkei, Albanien), die Staaten des Nahen und Mittleren Ostens (z. B. Iran, Irak, Afghanistan), des indischen Subkontinents, Südostasiens und Afrikas [3]. Dort liegt die Prävalenz von Anlageträgern zwischen 5 und 30%, mit regionalen Schwankungen auch innerhalb der jeweiligen Staaten. In Mitteleuropa ist die Zahl von Patienten und Anlageträgern in den letzten Jahrzehnten durch Migration erheblich gestiegen. Das zeigt u. a. eine große retrospektive Analyse von Labordaten des Ulmer Hämoglobin-Labors, nach denen im Jahr 2010 bereits mehr als 400.000 Träger einer Hämoglobinopathie in Deutschland lebten [4, 5]. Zuverlässige Zahlen zur Prävalenz der behandlungsbedürftigen, transfusionsbedürftigen <math>\beta</math>-Thalassämie liegen in Deutschland jedoch nicht vor.</p> <p>Für die praktische Medizin erfolgt nach wie vor die Klassifizierung in die drei Grundtypen <math>\beta</math>-Thalassaemia minor (Trägerstatus), <math>\beta</math>-Thalassaemia intermedia (schwere Thalassämie ohne obligate Transfusionsnotwendigkeit) und <math>\beta</math>-Thalassaemia major (schwere Thalassämie mit regelmäßiger Transfusionsnotwendigkeit). Da einige Patienten mit einer Thalassaemia intermedia im Laufe ihres Lebens aus verschiedenen Gründen doch eine regelmäßige Transfusionstherapie unterschiedlichen Ausmaßes erhalten, wird in der aktuellen Literatur häufig zwischen Transfusions-abhängiger (<i>transfusion-dependent thalassaemia</i> = TDT) und Nicht-Transfusions-abhängiger Thalassämie (<i>non-transfusion-dependent thalassaemia</i> = NTD) unterschieden. TDT umfasst dabei sowohl die Thalassaemia major als auch die schwere Thalassaemia intermedia (mit Transfusionstherapie).</p> <p><b>Allogene Stammzelltransplantation</b></p> <p>Die Transplantation mit hämatopoetischen Stammzellen eines HLA-identischen Familienspenders stellt derzeit in der Regel die Therapie der Wahl bei Patient*innenn mit TDT dar [1, 2, 6, 7, 8]. Die Mehrzahl der Patient*innenn wird im Kindesalter transplantiert. Bei erwachsenen Patient*innen liegen oft schon relevante Organschäden vor, so dass die Komplikationsrate einschließlich der Transplantations-assoziierten Mortalität höher liegt.</p> <p><i>thalassaemia</i> = TDT) und Nicht-Transfusions-abhängiger Thalassämie (<i>non-transfusion-dependent</i>, 9, 10]. Eine Transplantation von HLA-haploidentischen Spendern ist möglich [11], aktuell jedoch noch als experimentell einzustufen und nicht generell zu empfehlen. Bei der Entscheidung für oder gegen eine SZT, insbesondere von einem nicht-verwandten, HLA-identischen Spender, mit den damit verbundenen Risiken müssen die Entwicklungen im Bereich der medikamentösen Therapie (Eisenelimination) und die damit verbundenen Verbesserungen der Prognose von Patienten mit TDT Thalassaemia major hinsichtlich der</p>

<b>Kontaktdaten</b>  Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)  Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)
Indikation gemäß Beratungsantrag  Behandlung von transfusionsabhängiger $\beta$ -Thalassämie bei Patientinnen und Patienten $\geq 12$ Jahre
<p>Langzeit-Morbidität und –Mortalität berücksichtigt werden. Unabhängig davon stellt die SZT vom nicht-verwandten HLA-identischen Spender, ggf. auch die von einem HLA-haploidentischen Spender für die Behandlung z.B. von Patienten mit Unmöglichkeit einer langfristigen Transfusionstherapie aufgrund schwerer Alloimmunisierung eine wichtige Behandlungsoption dar. <i>thalassemia = NTD</i>) unterschieden. TDT umfasst dabei sowohl die Thalassaemia major als auch die schwere Thalassaemia intermedia (mit Transfusionstherapie). Die Thalassaemia minor erfordert in der Regel keine Intervention. Bei der Thalassaemia intermedia sind regelmäßige und sorgfältige klinische Kontrollen erforderlich, um ggf. frühzeitig die Notwendigkeit einer Therapie analog zu der der Thalassaemia major erkennen zu können. Außerdem wird auch bei Thalassaemia intermedia im Verlauf häufig eine Chelattherapie zur Behandlung der resorptiv bedingten sekundären Eisenüberladung erforderlich. Die konservative Therapie der Thalassaemia major beinhaltet die regelmäßige Transfusionstherapie zur Aufrechterhaltung eines Basis-Hämoglobingehaltes von 9,5-10 g/dl sowie nach spätestens 10-15 Transfusionen eine regelmäßige Chelattherapie. Die Verwendung des Grenzwertes der Hb-Konzentration von 9 g/dl als Transfusionsgrenze leitet sich aus dem Ziel der Inhibition der ineffektiven Eigenerythropoese and dem Ziel der Verwendung eines möglichst geringen Transfusionsvolumens ab. Kurative Therapieansätze umfassen die Stammzelltransplantation sowie, derzeit noch in begrenzter Indikation, die additive Gentherapie. Medikamentöse Ansätze zur HbF-Induktion oder zur Steigerung der Effektivität der Erythropoese durch Blockade von Liganden der TGF-<math>\beta</math>-Familie können perspektivisch an Bedeutung gewinnen. Die publizierten Daten zur SZT von einem nicht-verwandten, HLA-identischen Spender zeigen, dass diese für Patient*innen ohne verwandten Spender eine geeignete Therapieoption sein kann, wobei zur Vermeidung transplantationsassoziiierter Komplikationen eine stringente Spenderauswahl erfolgen sollte [6, 9, 10]. Eine Transplantation von HLA-haploidentischen Spendern ist möglich [11], aktuell jedoch noch als experimentell einzustufen und nicht generell zu empfehlen. Bei der Entscheidung für oder gegen eine SZT, insbesondere von einem nicht-verwandten, HLA-identischen Spender, mit den damit verbundenen Risiken müssen die Entwicklungen im Bereich der medikamentösen Therapie (Eisenelimination) und die damit verbundenen Verbesserungen der Prognose von Patient*innen mit TDT Thalassaemia major hinsichtlich der Langzeit-Morbidität und –Mortalität berücksichtigt werden. Unabhängig davon stellt die SZT vom nicht-verwandten HLA-identischen Spender, ggf. auch die von einem HLA-haploidentischen Spender für die Behandlung z.B. von Patient*innen mit Unmöglichkeit einer langfristigen Transfusionstherapie aufgrund schwerer Alloimmunisierung eine wichtige Behandlungsoption dar.</p> <p>2016 publizierte die European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation (EBMT) Register-Daten von 1493 Patient*innen, die zwischen 2000 und 2010 transplantiert wurden. Das Gesamtüberleben (overall</p>

<b>Kontakt Daten</b>  Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)  Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)
Indikation gemäß Beratungsantrag  Behandlung von transfusionsabhängiger $\beta$ -Thalassämie bei Patientinnen und Patienten $\geq 12$ Jahre
<p>survival, OS) nach 2 Jahren war 88%, das Thalassämie-freie Überleben (Event free survival, EFS) 81% in der Gesamtpopulation. 91% der Transplantationen wurden an Patient*innen durchgeführt, die jünger als 18 Jahre waren. 1061 Patient*innen wurden von einem HLA-identen Geschwister transplantiert. Die Ergebnisse dieser Subgruppe war besser als die der Gesamtgruppe mit einem OS von 91%. Für das Outcome nach HSCT war das Alter ein sehr entscheidender Faktor. Patient*innen, die zum Zeitpunkt der HSCT <math>&lt;14</math> Jahre waren, zeigten ein OS von 90-96% und ein EFS von 83-93%. Zum Vergleich Patient*innen <math>&gt;14</math> Jahre hatte ein OS 82% und EFS 74%, Patient*innen <math>&gt;18</math> Jahre OS 80% und EFS 76% [7].</p> <p>Daraus ergeben folgende Empfehlungen bezüglich einer allogenen Stammzelltransplantation bei Thalassämie-Patient*innen, die von der Pediatric Diseases Working Party (PDWP) der EBMT im Jahr 2014 veröffentlichten wurden [12]:</p> <p>Patient*innen, die über eine HLA-identische Geschwister- oder Familienspender*in verfügen, sollten möglichst im frühen Kindesalter transplantiert werden, bevor eine Eisenüberladung und damit verbundene Organtoxizität entsteht.</p> <p><b>Gentherapie</b></p> <p>Eine neue Option für einen Teil der Patient*innen mit TDT ist die kausale Behandlung durch additive Gentherapie unter Verwendung selbst-inaktivierender Lentiviren [13]. Das erste zugelassene Präparat war Betibeglogene Autotemcel (Zynteglo®). Es war auch Gegenstand eines Verfahrens der frühen Nutzenbewertung durch den G-BA. Basis der frühen Nutzenbewertung waren die Daten aus HGB-207, sowie aus mehreren weiteren, internationalen, multizentrischen, einarmigen Studien bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen. Betibeglogene Autotemcel führt bei 11 von 14 Patient*innen, die keinen <math>\beta^0/\beta^0</math>-Genotyp aufwiesen, zur Transfusionsunabhängigkeit über mindestens 1 Jahr. Keine Patient*innen verstarb im Studienzeitraum [14, 15]. Bei Patient*innen mit <math>\beta^0</math>-Thalassämie wurde in den meisten Fällen zwar eine deutliche Reduktion des Transfusionsbedarfes, nicht aber eine Transfusionsfreiheit erreicht. Unter den Patient*innen mit <math>\beta^0</math>-Thalassämie, die als transfusionsfrei berichtet wurden, war bei mindestens einem dieser Patient*innen die Ineffektivität der Erythropoese nicht vollständig überwunden. In derzeit laufenden Folgestudien wird angestrebt, die Effizienz der Therapie durch Modifikation des Herstellungsprozesses zu erhöhen. Gegenwärtig ist die Therapie mit Betibeglogene Autotemcel (Zynteglo®) jedoch auch in der Indikation gemäß Zulassung nicht verfügbar.</p>

<p><b>Kontakt Daten</b></p> <p>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)</p> <p>Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)</p>
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>Behandlung von transfusionsabhängiger <math>\beta</math>-Thalassämie bei Patientinnen und Patienten <math>\geq 12</math> Jahre</p>
<p>Alternativ zum additiven Gentransfer werden derzeit Ansätze in klinischen Studien untersucht, bei denen durch CRISPR/Cas9 oder analoge Verfahren Regulatoren der HbF-Synthese verändert werden, z.B. die Inaktivierung von <i>BCL11A</i> [16]. Damit soll eine persistierend hohe HbF-Synthese zur Kompensation des <math>\beta</math>-Globinketten-Mangels erreicht werden.</p> <p>Für alle derzeit untersuchten gentherapeutischen Ansätze ist eine Konditionierung der Patient*innen, derzeit Busulfan-basiert, erforderlich.</p> <p><b>Medikamentöse Therapie</b></p> <p>Eine kritische Langzeitkomplikation von transfusionsabhängiger <math>\beta</math>-Thalassämie major oder intermedia ist die sekundäre Hämochromatose. Bei diesen Patient*innen ist regelhaft eine Eisenelemination mittels Chelattherapie erforderlich. Medikamentöse Strategien versuchen, die Transfusionsfrequenz zu reduzieren.</p> <p>Hydroxycarbamid (Hydroxyurea, Hydroxyharnstoff) ist ein oral verabreichbares Zytostatikum, das zusätzlich die Bildung von HbF und die Erhöhung des Anteils primär HbF produzierender Zellen induziert. Es war bislang das einzige Medikament, das bei einem signifikanten Anteil von Patient*innen mit Thalassaemia intermedia zu einem Anstieg des Hämoglobingehaltes führte [17]. Dabei wurden – verglichen mit dem Einsatz von Hydroxycarbamid zur Zytoreduktion - eher niedrige Dosierungen von 12-15 mg/kg KG/Tag eingesetzt, maximal 20 mg/kg KG/Tag.</p> <p>Ein Pathomechanismus in Knochenmarkszellen bei der <math>\beta</math>-Thalassämie ist die gesteigerte Aktivierung des SMAD2-SMAD3-Signalübertragungswegs. Luspatercept ist ein rekombinantes Fusionsprotein, das selektiv an Liganden der Transforming Growth Factor beta - (TGF beta)-Superfamilie bindet und dadurch den SMAD2-SMAD3-Signalübertragungsweg hemmt. Diese Hemmung fördert die Differenzierung erythroider Vorläuferzellen und steigert den Hämoglobingehalt im peripheren Blut. Luspatercept war auch Gegenstand eines Verfahrens der frühen Nutzenbewertung durch den G-BA. In der Zulassungsstudie führte Luspatercept bei etwa zwei Drittel der Patient*innen zur Reduktion der Transfusionslast um <math>\geq 33\%</math> [1]. Die Lebensqualität wurde durch Luspatercept nicht signifikant verbessert.</p> <p><b>Symptomatische Therapie</b></p>

<b>Kontaktdaten</b> Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)
Indikation gemäß Beratungsantrag Behandlung von transfusionsabhängiger $\beta$ -Thalassämie bei Patientinnen und Patienten $\geq 12$ Jahre
<p>Basis der symptomatischen Therapie ist die regelmäßige Gabe von Erythrozytentransfusionen. Die Transfusionstherapie bei Thalassaemia major oder intermedia verfolgt das Ziel der Behebung der Anämie und ihrer Folgen sowie die Unterdrückung der eigenen ineffektiven Erythropoese. Bei Patient*innen mit Thalassaemia major beginnt die Transfusionstherapie im Säuglingsalter, bei Patient*innen mit Thalassaemia intermedia in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf [1, 2]. Die Transfusionstherapie wird begleitet von einer Chelattherapie. Sie dient der Eisenelimination. Ziel ist eine Reduktion des Gesamtkörpereisens in einen Bereich, in dem ein möglichst geringes Risiko für Komplikationen der sekundären Hämochromatose besteht und zugleich Nebenwirkungen der Chelattherapie vermieden werden [1, 2].</p> <p><b>Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der „Behandlung von transfusionsabhängiger <math>\beta</math>-Thalassämie bei Patientinnen und Patienten <math>\geq 12</math> Jahre“, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?</b></p> <p>Ja, in Abhängigkeit von der Verfügbarkeit einer Familien- oder einer Fremdspender*in, siehe oben. Bei Nicht-Verfügbarkeit einer Familienspender*in spielen neben der Frage der möglichst weitgehenden (10/10) HLA-Identität einerseits Faktoren der Dringlichkeit (Alloimmunisierung, Unverträglichkeit von Medikamenten zur Chelattherapie), andererseits zusätzliche Risikofaktoren (Alter, Ausmaß und Folgen der sekundären Hämochromatose) eine Rolle in der Abwägung pro oder contra einer HSZT.</p> <p><b>Referenzen</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Cario H, Hoferer A, Schmutz M, Sillaber C, Wörmann B: Beta Thalassämie, Onkopedia Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Oktober 2019. <a href="https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/beta-thalassaemie/@_@guideline/html/index.html">https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/beta-thalassaemie/@_@guideline/html/index.html</a></li><li>2. Cario H, Kohne E. AWMF S1-Leitlinie: Thalassämien. AWMF online. 2016; <a href="http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/025-017.html">http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/025-017.html</a>.</li><li>3. Taher AT, Weatherall DJ, Cappellini MD: Thalassaemia. Lancet 391:155-167, 2018. <a href="https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31822-6">DOI:10.1016/S0140-6736(17)31822-6</a></li></ol>

<b>Kontakt Daten</b> Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)
Indikation gemäß Beratungsantrag Behandlung von transfusionsabhängiger $\beta$ -Thalassämie bei Patientinnen und Patienten $\geq 12$ Jahre
<ol style="list-style-type: none"><li>4. Cario H, Lobitz S. Hämoglobinopathien als Herausforderung der Migrantenmedizin. Monatschr Kinderheilkd. 166:968-976, 2018.</li><li>5. Kohne E, Kleihauer E: Hämoglobinopathien - eine Langzeitstudie über vier Jahrzehnte. Dtsch Arztebl Int 107:65-71, 2010. <a href="https://doi.org/10.3238/arztebl.2010.0065">DOI:10.3238/arztebl.2010.0065</a></li><li>6. Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD, Weatherall DJ. Optimal management of beta thalassaemia intermedia. Br J Haematol 152:512-523, 2011. <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21250971/">PMID:21250971</a></li><li>7. Baronciani D, Angelucci E, Potschger U et al.: Hemopoietic Stem Cell Transplantation in Thalassemia: A Report From the European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation Hemoglobinopathy Registry, 2000-2010. Bone Marrow Transplant 51:536-541, 2016. DOI: <a href="https://doi.org/10.1038/bmt.2015.293">10.1038/bmt.2015.293</a></li><li>8. King A, Shenoy S: Evidence-based focused review of the status of hematopoietic stem cell transplantation as treatment of sickle cell disease and thalassemia. Blood 123:3089-3094, 2014. <a href="https://doi.org/10.1182/blood-2013-01-435776">DOI:10.1182/blood-2013-01-435776</a></li><li>9. La Nasa G, Argiolu F, Giardini C, et al.: Unrelated bone marrow transplantation for beta-thalassemia patients: The experience of the Italian Bone Marrow Transplant Group. Ann N Y Acad Sci 1054:186-195, 2005. <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16339665/">PMID:16339665</a></li><li>10. Li C, Wu X, Feng X, He Y, et al.: A novel conditioning regimen improves outcomes in beta-thalassemia major patients using unrelated donor peripheral blood stem cell transplantation. Blood 120:3875-3881, 2012. <a href="https://doi.org/10.1182/blood-2012-03-417998">DOI:10.1182/blood-2012-03-417998</a></li><li>11. Sodani P, Isgro A, Gaziev J, et al.: Purified T-depleted, CD34+ peripheral blood and bone marrow cell transplantation from haploidentical mother to child with thalassemia. Blood 115:1296-1302, 2010. <a href="https://doi.org/10.1182/blood-2009-05-218982">DOI:10.1182/blood-2009-05-218982</a></li><li>12. Angelucci E, Matthes-Martin S, Baronciani D et al. EBMT Inborn Error and EBMT Paediatric Working Parties. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel. Haematologica 99:811-820, 2014. DOI: 10.3324/haematol.2013.099747.</li></ol>

<b>Kontaktdaten</b> Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)
Indikation gemäß Beratungsantrag Behandlung von transfusionsabhängiger $\beta$ -Thalassämie bei Patientinnen und Patienten $\geq 12$ Jahre
<ol style="list-style-type: none"><li>13. Cavazzana-Calvo M, Payen E, Negre O, et al.: Transfusion independence and HMGA2 activation after gene therapy of human beta-thalassaemia. Nature 467:318-322, 2010. <a href="https://doi.org/10.1038/nature09328">DOI:10.1038/nature09328</a></li><li>14. Thompson AA, Walters MC, Kwiatkowski J, et al.: Gene Therapy in Patients with Transfusion-Dependent beta-Thalassemia. N Engl J Med 378:1479-1493, 2018. <a href="https://doi.org/10.1056/NEJMoa1705342">DOI:10.1056/NEJMoa1705342</a></li><li>15. Schneiderman J, Thompson AA, Walter MC et al.: Interim results from the phase 3 HGB-207 (Northstar-2) and HGB-212 (Northstar-3) studies of betibeglogene autotemcel gene therapy (LentiGlobin) for the treatment of transfusion-dependent <math>\beta</math>-thalassemia. Transplantation and Cellular Therapy (TCT) February 2020, Abstract 118.</li><li>16. Wienert B, Martyn GE, Funnell APW, Quinlan KGR, Crossley M: Wake-up Sleepy Gene: Reactivating Fetal Globin for beta-Hemoglobinopathies. Trends Genet 34:927-940, 2018. <a href="https://doi.org/10.1016/j.tig.2018.09.004">DOI:10.1016/j.tig.2018.09.004</a></li><li>17. Karimi M: Hydroxyurea in the management of thalassemia intermedia. Hemoglobin 33 Suppl 1:S177-182, 2009. <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20001623/">PMID:20001623</a></li><li>18. Cappellini MD, Viprakasit V, Taher AT et al.: A Phase 3 Trial of Luspatercept in Patients with Transfusion-Dependent <math>\beta</math>-Thalassemia. N Engl J Med 382:1219-1231, 2020. <a href="https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910182">DOI: 10.1056/NEJMoa1910182</a></li></ol>

## **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 $\beta$ -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  $\geq 12$  Jahre
- Behandlung von transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämie bei Patienten  $\geq 12$  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><b>CLIMB SCD-121, CTX001-121 [4,6].</b> [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"> <li>• Diagnosis of severe sickle cell disease as defined by:</li> <li>• Documented severe sickle cell disease genotype</li> <li>• History of at least two severe vaso-occlusive crisis events per year for the previous two years prior to enrollment</li> <li>• Eligible for autologous stem cell transplant as per investigators judgment</li> </ul> <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• An available 10/10 human leukocyte</li> </ul>	<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"> <li>• Proportion of subjects who have not experienced any severe vaso-occlusive crisis (VOC) for at least 12 consecutive months (VF12)</li> <li>• Proportion of subjects with engraftment</li> <li>• Time to engraftment</li> <li>• adverse events (AEs)</li> <li>• Incidence of transplant-related mortality (TRM)</li> </ul>	<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"> <li>• Prior hematopoietic stem cell transplant (HSCT)</li> <li>• Clinically significant and active bacterial, viral, fungal, or parasitic infection</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• All-cause mortality</li> </ul> <p><u>Weitere Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proportion of subjects free from inpatient hospitalization for severe VOCs sustained for at least 12 months</li> </ul> <p>Change in patient-reported outcome (PRO):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• weekly pain-scale (11-point numerical rating scale [NRS])</li> <li>• EQ-5D-5L</li> <li>• EQ-5D-Y</li> <li>• FACT-BMT</li> <li>• ASCQ-Me</li> <li>• PedsQL</li> </ul>		

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"> <li>PedsQL sickle cell disease module</li> </ul>		
<b>CLIMB THAL-111, CTX001-111 [3,7].</b> <i>[NCT03655678 und/oder CTX001-111]</i> 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 $\beta$ -Thalassemia	<u>Studiendesign</u> Single-arm, open-label, multi-site, single-dose Phase 1/2/3 study in subjects with transfusion-dependent $\beta$ -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	N = 45 participants (Child, Adults, 12 Years to 35 Years) <u>Einschlusskriterien</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Diagnosis of transfusion-dependent <math>\beta</math>-thalassemia (TDT) as defined by:</li> <li>Documented homozygous <math>\beta</math>-thalassemia or compound heterozygous <math>\beta</math>-thalassemia including <math>\beta</math>-thalassemia/hemoglobin E (HbE). Subjects can be enrolled based on historical data, but a confirmation of the genotype</li> </ul>	<u>Intervention:</u> CTX001 (Administered by IV infusion following myeloablative conditioning with busulfan) <u>Kontrolle:</u> /	<u>Primäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Proportion of subjects achieving transfusion independence for at least 12 consecutive months (TI12)</li> <li>Proportion of subjects with engraftment (first day of 3 consecutive measurements of absolute neutrophil count [ANC] <math>\geq 500/\mu\text{L}</math> on three different days)</li> <li>Time to neutrophil and</li> </ul>	<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	<i>Frangoul H 2021 [1]</i>

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)
[Active, not recruiting; Last Update posted: 01.12.2022]	<u>Ort:</u> Canada, Germany, Italy, United Kingdom, United States	<p>using the study central laboratory will be required before busulfan conditioning.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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.</li> <li>Eligible for autologous stem cell transplant as per investigator's judgment.</li> </ul> <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>A willing and healthy 10/10 Human Leukocyte Antigen</li> </ul>		<p>platelet engraftment</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Frequency and severity of collected adverse events (AEs)</li> <li>Incidence of transplant-related mortality (TRM)</li> <li>All-cause mortality</li> </ul> <p><u>Weitere Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Proportion of subjects achieving transfusion independence for at least 6 consecutive months</li> <li>Proportion of subjects achieving at</li> </ul>		

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"> <li>• Prior allo-HSCT.</li> <li>• Subjects with associated <math>\alpha</math>-thalassemia and &gt;1 alpha deletion or alpha multiplications.</li> <li>• Subjects with sickle cell beta thalassemia variant.</li> <li>• Clinically significant and active bacterial, viral, fungal, or parasitic infection as determined by the investigator.</li> </ul> <p>White blood cell (WBC) count <math>&lt;3 \times 10^9/L</math> or platelet count <math>&lt;50 \times 10^9/L</math> 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"> <li>• Duration of transfusion free in subjects who have achieved TI12</li> </ul> <p>Change in patient-reported outcome (PRO):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EQ-5D-5L</li> <li>• EQ-5D-Y</li> <li>• FACT-BMT</li> <li>• PedsQL</li> </ul>		

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><b>NCT05477563</b> <b>[2,5].</b> [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 <math>\beta</math>- Thalassemia or Severe Sickle Cell Disease</p>	<p><u>Studiendesign</u> single-dose, open- label study in participants with transfusion- dependent <math>\beta</math>- 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"> <li>• Participants with TDT and SCD:</li> <li>• Eligible for autologous stem cell transplant as per investigator's judgment.</li> <li>• Participants with TDT:</li> <li>• Diagnosis of TDT as defined by:</li> <li>• Documented homozygous <math>\beta</math>- thalassemia or compound heterozygous <math>\beta</math>- thalassemia including <math>\beta</math>- thalassemia/hemoglob in E (HbE). Participants can be enrolled based on historical data, but a confirmation of the</li> </ul>	<p><u>Intervention:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CTX001 (Administered by intravenous (IV) infusion following myeloablative conditioning with busulfan.)</li> </ul> <p><u>Kontrolle:</u> /</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fetal Hemoglobin (HbF) Concentration Over Time</li> <li>• Total Hemoglobin (HbF) Concentration Over Time</li> </ul> <p><u>Weitere Endpunkte:</u> TDT and SCD:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Number of Participants With Adverse Events (AEs) and Serious Adverse Events (SAEs)</li> <li>• Proportion of Participants With Engraftment (First day of 3 Consecutive</li> </ul>	<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"> <li>• 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</li> <li>• Participants with SCD:</li> <li>• Diagnosis of severe SCD as defined by:</li> <li>• Documented SCD genotypes</li> <li>• History of at least two severe VOCs events per year for</li> </ul>		<p>Measurements of Absolute Neutrophil Count (ANC) <math>\geq 500</math> per Microliter [mcg/L] on 3 Different Days)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Time to Engraftment</li> <li>• Incidence of Transplant-Related Mortality (TRM) Within 100 Days After CTX001 Infusion</li> <li>• Incidence of TRM Within 12 Months After CTX001 Infusion</li> <li>• Incidence of All-cause Mortality</li> <li>• Relative Change in Annualized</li> </ul>		

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"> <li>• Participants with TDT and SCD: <ul style="list-style-type: none"> <li>• A willing and healthy 10/10 human leukocyte antigen (HLA)-matched related donor is available per investigator's judgement</li> <li>• Prior hematopoietic stem cell transplant (HSCT)</li> <li>• Clinically significant and active bacterial, viral, fungal, or parasitic infection as determined by the investigator</li> </ul> </li> </ul>		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"> <li>• Participants with TDT:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Participants with associated <math>\alpha</math>-thalassemia and &gt;1 alpha deletion, or alpha multiplications</li> <li>• Participants with sickle cell <math>\beta</math>-thalassemia variant</li> </ul> </li> <li>• Participants with SCD:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• History of untreated moyamoya syndrome or presence of moyamoya syndrome at screening</li> </ul> </li> </ul>				

Tabelle 2: Ergebnisse der relevanten Studien

Publikation	Ergebnis
<p><b>Frangoul et al., 2021 [1].</b> 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"> <li>• Patient 1 underwent myeloablative conditioning and was infused with CTX001 (16.6×10<sup>6</sup> 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.</li> <li>• 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.</li> </ul> <p><u>Unerwünschte Ereignisse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• 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.</li> </ul> <p><u>Patient 2</u> <u>Wirksamkeit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• After myeloablative conditioning, Patient 2 was infused with CTX001 (3.1×10<sup>6</sup> 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</li> </ul>

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"> <li>• 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.</li> </ul> <p><u>Unerwünschte Ereignisse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patient 2 had 114 adverse events during the 16.6 months after receipt of the CTX001 infusion.</li> <li>• 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).</li> <li>• 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.</li> <li>• 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.</li> </ul>

## 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  $\beta$ -Thalassämie (TDT). Es ist geplant 45 Personen mit diagnostizierter transfusionsabhängiger  $\beta$ -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  $\beta$ -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  $\beta$ -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](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](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](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  $\beta$ -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 (β-Thalassämie bei Patientinnen und Patienten ≥ 12 Jahre)**

Bewertung gemäß § 35a SGB V

**RECHERCHE NACH INDIKATIONSREGISTERN**

Projekt: I23-03

Version: 1.0

Stand: 28.03.2023

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

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

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

21.02.2023

## **Interne Projektnummer**

I23-03

## **Anschrift des Herausgebers**

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

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

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

### **Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Annika Orland
- Elke Hausner
- Tatjana Hermanns
- Siw Waffenschmidt

### **Schlagwörter**

Exagamglogen, Beta-Thalassämie, Adolescent, Register, Produktüberwachung nach Markteinführung, Informationsspeicherung und -Retrieval

### **Keywords**

Exagamglogene, Beta-Thalassemia, Adolescent, Registries, Product Surveillance – Postmarketing, Information Storage and Retrieval

# Inhaltsverzeichnis

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

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
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 / Geplante Indikationsregister .....	8
Tabelle 5: Dokumentation der Informationsbeschaffung.....	11

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
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	Pädiatrische 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  $\beta$ -Thalassämie bei Patientinnen und Patienten  $\geq 12$  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  $\beta$ -Thalassämie bei Patientinnen und Patienten  $\geq 12$  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)
- 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 1 geplantes Indikationsregister sowie 1 Indikationsregister ohne Zentrum in Deutschland identifiziert. Diese werden 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
<b>Identifizierte Indikationsregister</b>			
Register für seltene Anämien <sup>a</sup>	nein	nein	ja [11-13]
RADeep	nein	nein	ja [14-16]
<b>Register ohne Zentrum in Deutschland</b>			
EHR	ja [17]	nein	ja [18]
<b>Geplante Indikationsregister</b>			
TIF's e-Registry	ja [19]	nein	ja [20]
a. Kooperation des Registers mit RADeep geplant (Stand Februar 2021) EHR: European Haemoglobinopathy Registry; RADeep: Rare Anaemia Disorders European Epidemiological Platform; TIF's: Thalassaemia International Federation's			

Tabelle 3: Charakterisierung der Indikationsregister<sup>a</sup> (mehreseitige Tabelle)

Name	Register für seltene Anämien	RADeep
URL	<a href="https://www.kitz-heidelberg.de/klinische-studien/nicht-maligne-blutkrankheiten">https://www.kitz-heidelberg.de/klinische-studien/nicht-maligne-blutkrankheiten</a>	<a href="https://www.radeep.eu/">https://www.radeep.eu/</a>
Art des Registers	multizentrisches, retro- und prospektives, nicht-interventionelles Register, Aufbau einer Biobank	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	Universitätsklinikum Heidelberg	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	Dietmar Hopp Stiftung (Projektmittel bis 2021, Stand Februar 2021)	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 Patientinnen und Patienten, die in Deutschland aufgrund einer seltenen oder ungeklärten, behandlungsbedürftigen Anämie betreut werden; darunter $\beta$ -Thalassaemia major und intermedia	Patienten mit seltenen Anämieerkrankungen, darunter - Thalassämie und verwandte Krankheiten
Registerprotokoll	ja [11]	k. A.
Fragestellungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Erfassung der Epidemiologie sowie des klinischen und hämatologischen Phänotyps</li> <li>▪ Dokumentation der Behandlung und der auftretenden Komplikationen</li> <li>▪ Verbesserung der Versorgung durch Beratung von Ärzten, die Patienten mit seltenen Anämien behandeln und durch Anpassung der Behandlungsleitlinien auf Grundlage der Ergebnisse der Registerauswertung</li> <li>▪ Identifikation der Ursachen seltener und noch ungeklärter Anämien</li> <li>▪ Aufbau einer Biobank</li> <li>▪ Bereitstellung der Daten zur wissenschaftlichen Auswertung und als Entscheidungshilfe bei gesundheitspolitischen Entscheidungen</li> </ul>	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.

Tabelle 3: Charakterisierung der Indikationsregister<sup>a</sup> (mehreseitige Tabelle)

Name	Register für seltene Anämien	RADeep
Patientenzahlen	geplant: 150 Patienten/Jahr, insgesamt 300 Patienten (alle Indikationen, Stand: Februar 2021)	8409 Patientinnen und Patienten; 2135 Kinder (für alle Thalassämien, Stand: März 2023)
Umfang	k. A.	15 Länder, 126 Zentren (für alle Thalassämien, Stand: März 2023)
Start (bzw. Start der Rekrutierung)	2019	k. A.
Laufzeit / Studienende	k. A.	k. A.
a. Angaben stammen aus den identifizierten Quellen		
k. A.: keine Angabe; RADeep: Rare Anaemia Disorders European Epidemiological Platform		

Tabelle 4: Register ohne Zentrum in Deutschland / Geplante Indikationsregister<sup>a</sup>

Name	EHR	TIF's e-Registry
URL	<a href="https://www.sicklecellsociety.org/resources/european-haemoglobinopathy-registry/">https://www.sicklecellsociety.org/resources/european-haemoglobinopathy-registry/</a>	k. A.
Art des Registers	multinational	elektronische, webbasierte Plattform zur Erstellung eines globalen Thalassämie-Registers
initiiert bzw. betrieben von	National Health Service (United Kingdom)	Thalassaemia International Federation, mit finanzieller Unterstützung des Unternehmens Celegene Corporation
Population	Patientinnen und Patienten mit Hämoglobinopathien, darunter $\beta$ -Thalassämie	Patientinnen und Patienten mit Thalassämien
Umfang	k. A.	In der Pilotphase bislang 3 Zentren (Zypern, Griechenland, Bulgarien)
Start (bzw. Start der Rekrutierung)	2004	Pilotphase ist gestartet (Stand: August 2022)
Anmerkungen	Register ohne Zentrum in Deutschland:	Geplantes Indikationsregister:
a. Angaben stammen aus den identifizierten Quellen		
EHR: European Haemoglobinopathy Registry; k. A.: keine Angabe; TIF's: Thalassaemia International Federation's		

## 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](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-paediatriische-haematologie-und-onkologie/forschung-und-lehre/paediatisches-register-stammzelltransplantation>.
11. KITZ Hopp-Kindertumorzentrum Heidelberg. Register für Seltene Anämien - Registerprotokoll [online]. 2021 [Zugriff: 03.03.2023]. URL: [https://www.kitz-heidelberg.de/fileadmin/media/kitz/PDFs/aerzte-fachkreise/Haematologie/Registerprotokoll\\_Seltene\\_Anaemien\\_Version\\_2.1\\_final.pdf](https://www.kitz-heidelberg.de/fileadmin/media/kitz/PDFs/aerzte-fachkreise/Haematologie/Registerprotokoll_Seltene_Anaemien_Version_2.1_final.pdf).

12. KITZ Hopp-Kindertumorzentrum Heidelberg. Register für seltene Anämien [online]. URL: <https://www.kitz-heidelberg.de/klinische-studien/register/register-fuer-seltene-anaemien>.
13. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. Register für seltene Anämien [online]. [Zugriff: 03.03.2023]. URL: <https://www.gpoh.de/studienportal/studien-und-register-der-gpoh-haematologie/register-fuer-seltene-anaemien/>.
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 Thalassaemia Registries: Challenges and Opportunities. Acta Inform Med 2019; 27(1): 58-63. <https://dx.doi.org/10.5455/aim.2019.27.58-63>.
18. Sick Cell Society. European Haemoglobinopathy Registry [online]. [Zugriff: 06.03.2023]. URL: <https://www.sicklecellsociety.org/resource/european-haemoglobinopathy-registry/>.
19. Farmakis D, Angastiniotis M, El Ghouli MM et al. Thalassaemia Registries: A Call for Action. A Position Statement from the Thalassaemia International Federation. Hemoglobin 2022; 46(4): 225-232. <https://dx.doi.org/10.1080/03630269.2022.2099285>.
20. Thalassaemia International Federation. TIF's e-registry for patients with thalassaemia is ready for piloting [online]. [Zugriff: 07.03.2023]. URL: <https://thalassaemia.org.cy/news/tifs-electronic-health-record-for-patients-with-thalassaemia-is-ready-for-piloting/>.

**Anhang A Dokumentation der Informationsbeschaffung**

Tabelle 5: Dokumentation der Informationsbeschaffung (mehrseitige Tabelle)

Quelle	Suchdatum	Vorgehen
<b>Übersichten von Registern</b>		
Verzeichnis der medizinischen Register in Deutschland <a href="https://registersuche.bqs.de">https://registersuche.bqs.de</a>	13.03.2023	Suchbegriffe: Thalassämie, Anämie
Orphanet <a href="https://www.orpha.net/">https://www.orpha.net/</a>	23.02.2023	Suche unter Forschungsergebnisse und Register / Biobank: Suchbegriff: Beta-Thalassämie (ORPHA:848)
EnCEPP <a href="http://www.encepp.eu">http://www.encepp.eu</a>	23.02.2023	Type of resource: data source Suchbegriff: thalassemia
IRDiRC <a href="https://irdirc.org/">https://irdirc.org/</a>	23.02.2023	IRDiRC Recognized Resources: Suchbegriff: thalassemia
<b>Ausgewählte Websites</b>		
Google <a href="https://www.google.de/">https://www.google.de/</a>	03.03.2023	thalassämie AND register, thalassemia AND register, thalassemia AND registry
<b>Bibliografische Datenbanken</b>		
MEDLINE	24.02.2023	Suchstrategie siehe Anhang
<b>Studienregister</b>		
ClinicalTrials.gov	24.02.2023	Suchstrategie siehe Anhang
Deutsches Register Klinischer Studien	28.02.2023	Suchstrategie siehe Anhang
<b>Expertenbefragung</b>		
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.
TIF	09.03.2023	Die Kontaktaufnahme hatte zum Ziel, Hinweise auf weitere relevante Register zu erhalten. Jedoch stand bis zur Finalisierung des vorliegenden Berichtes noch eine Antwort aus.

Tabelle 5: Dokumentation der Informationsbeschaffung (mehrseitige Tabelle)

Quelle	Suchdatum	Vorgehen
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.
Register für seltene Anämien	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 Thalassemia/
2	Thalassemia*.ti,ab.
3	1 or 2
4	Registries/
5	(register or registry or registries).ti,ab.
6	or/4-5
7	and/3,6
8	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
9	hi.fs. or case report.mp.
10	8 or 9
11	((Surveillance, Epidemiology and End Results) or SEER).ti,ab.
12	7 not (10 or 11)
13	Cochrane database of systematic reviews.jn.
14	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
15	meta analysis.pt.
16	13 or 14 or 15
17	7 and 16
18	12 or 17

### Studienregister

#### 1. *ClinicalTrials.gov*

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

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

Suchstrategie
thalassemia AND AREA[StudyType] EXPAND[Term] COVER[FullMatch] "Observational" AND AREA[PatientRegistry] EXPAND[Term] COVER[FullMatch] "Yes"

## 2. DRKS

**Anbieter: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte**

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

<b>Suchstrategie</b>
thalassämie
D56

# **Exagamglogen Autotemcel (transfusionsabhängige $\beta$ -Thalassämie)**

Bewertung gemäß § 35a SGB V



**EINSCHÄTZUNG DER PATIENTENZAHLEN**

Projekt: G23-07

Version: 1.0

Stand: 02.05.2023

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

Exagamglogen Autotemcel (transfusionsabhängige  $\beta$ -Thalassämie) – Bewertung gemäß § 35a SGB V

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

13.04.2023

## Interne Projektnummer

G23-07

## Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

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

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

### **Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Reza Fathollah-Nejad
- Tatjana Hermanns
- Anja Schwalm
- Pamela Wronski

### **Schlagwörter**

Exagamglogen, Beta-Thalassämie, Adolescent, Erwachsener, Krankenversicherung, Produktüberwachung nach Markteinführung

### **Keywords**

Exagamglogene, Beta-Thalassemia, Adolescent, Adult, Epidemiology, Insurance – Health, Product Surveillance – Postmarketing

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>iv</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Fragestellung.....</b>	<b>2</b>
<b>3 Projektverlauf.....</b>	<b>3</b>
<b>4 Methoden .....</b>	<b>4</b>
<b>4.1 Projektvorbereitung .....</b>	<b>4</b>
<b>4.2 Kriterien für die Informationsbeschaffung .....</b>	<b>4</b>
<b>4.3 Informationsbeschaffung.....</b>	<b>4</b>
4.3.1 Orientierende Recherche .....	4
4.3.2 Selektion relevanter Dokumente aus der Informationsbeschaffung.....	5
<b>4.4 Extraktion der benötigten epidemiologischen Angaben .....</b>	<b>5</b>
<b>4.5 Einschätzung der Patientenzahlen .....</b>	<b>5</b>
<b>5 Ergebnisse .....</b>	<b>6</b>
<b>5.1 Angaben zu den epidemiologischen Kriterien.....</b>	<b>6</b>
<b>5.2 Schätzung der Patientenzahlen.....</b>	<b>6</b>
<b>6 Diskussion und Zusammenfassung.....</b>	<b>12</b>
<b>6.1 Annahmen und Limitationen .....</b>	<b>12</b>
<b>6.2 Zusammenfassung der geschätzten Patientenzahlen.....</b>	<b>13</b>
<b>7 Literatur .....</b>	<b>15</b>
<b>Anhang A Dokumentation der Informationsbeschaffung .....</b>	<b>17</b>
<b>Anhang B Suchstrategien .....</b>	<b>19</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Quellen .....	4
Tabelle 2: Quellen zu den epidemiologischen Kriterien auf Grundlage der orientierenden Recherche .....	6
Tabelle 3: Dokumentation der Informationsbeschaffung.....	17

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Schätzung der Patientenzahlen auf Grundlage der einbezogenen epidemiologischen Kriterien.....	7

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AbD	anwendungsbegleitende Datenerhebung
DGKJ	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
GSAV	Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung
HLA	humanes Leukozytenantigen
hSZT	hämatopoetische Stammzelltransplantation
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PZN	Pharmazentralnummer
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

## 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 § 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, die Evidenzgrundlage für die Bewertung des Zusatznutzens zu verbessern [2].

Bei der Beurteilung, ob eine AbD bei einem bestimmten Arzneimitteln durchgeführt wird, wird vom G-BA auch die Realisierbarkeit und Angemessenheit einer Datenerhebung geprüft (5. Kapitel § 54 Absatz 2 Nummer 3 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) [2]). In diesem Kontext kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit einer Einschätzung der Patientenzahlen im zu beratenden Anwendungsgebiet beauftragt werden.

## 2 Fragestellung

Das Ziel dieses Projekts ist eine Einschätzung der Patientenzahlen zu Exagamglogen Autotemcel durchzuführen. Folgendes Anwendungsgebiet wurde im Auftrag spezifiziert:

Behandlung von transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämie bei Patientinnen und Patienten  $\geq 12$  Jahre, die für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation infrage kommen.

Hierbei soll bestimmt werden, ob die Patientenzahl im vorliegenden Anwendungsgebiet mindestens 100 Patientinnen und Patienten in Deutschland umfasst.

Gemäß Auftragskonkretisierung soll im Rahmen der Berechnung zwischen Patientinnen und Patienten unterschieden werden, für die ein oder für die kein verwandter, humanes Leukozyten-Antigen(HLA)-identischer Stammzellspender zur Verfügung steht.

### **3 Projektverlauf**

Im Rahmen der Vorbereitung der Beratung zur Beurteilung der Erforderlichkeit einer AbD (Kandidatenauswahl) hat der G-BA das IQWiG mit einer Einschätzung der Patientenzahlen des im Auftragschreiben spezifizierten Anwendungsgebiets beauftragt.

Der vorliegende Bericht wurde auf Basis einer internen Projektskizze erstellt und an den G-BA übermittelt. Bei Entscheidung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer AbD und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b SGB V wird dieser Bericht mit dem Beschluss des G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

## 4 Methoden

### 4.1 Projektvorbereitung

Auf Grundlage des im Auftrag benannten Anwendungsgebiets wurden die zur Einschätzung der Patientenzahlen erforderlichen epidemiologischen Kriterien abgeleitet (siehe Kapitel 5).

### 4.2 Kriterien für die Informationsbeschaffung

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

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

Einschlusskriterien	
E1	Daten zu Prävalenz sowie zu spezifischen epidemiologischen Kriterien von Patientinnen und Patienten im beauftragten Anwendungsgebiet
E2	Bevorzugt werden Auswertungen von Registern mit epidemiologischen Angaben, Leitlinien, Dossiers von Herstellern für Nutzenbewertungen gemäß § 35a SGB V, Health-Technology-Assessment(HTA)-Berichte, systematische Übersichten von Beobachtungsstudien oder Overviews of Reviews.
E3	Patientenangaben beziehen sich primär auf Deutschland

Für den Fall, dass die Evidenz zu einem Thema zu umfangreich ist oder es zu einem Thema mehrere inhaltlich redundante Quellen gibt, wurden die heranzuziehenden Quellen vorrangig nach Aktualität (Publikationsdatum) bzw. nach Qualität ausgewählt sowie nach Versorgungsrelevanz. Unter Versorgungsrelevanz wird die Bedeutung von Therapieoptionen in der Gesundheitsversorgung in Deutschland verstanden. Waren keine suffizienten Angaben für Deutschland verfügbar, wurden auch Angaben mit Bezug auf andere europäische oder außereuropäische Länder berücksichtigt.

### 4.3 Informationsbeschaffung

#### 4.3.1 Orientierende Recherche

Zur Identifizierung epidemiologischer Angaben wurde eine orientierende Recherche in den unten genannten Informationsquellen durchgeführt:

- offizielle Quellen (z. B. Orphanet, Datensammlungen des Robert Koch-Instituts, des Statistischen Bundesamtes)
- G-BA-Website und IQWiG-Website
- klinische Informationssysteme
- Leitliniendatenbanken sowie ggf. bei fachübergreifenden und fachspezifischen Leitlinienanbietern

- bibliografische Datenbanken, wie z. B. MEDLINE
- Sichten von Referenzlisten
- gezielte Websuche
- Anfrage bei Registern um Informationen zu epidemiologischen Kriterien zu erhalten

Es handelt sich dabei um ein iteratives Vorgehen. Die Suche wurde beendet, sobald ausreichend aussagekräftige Informationen vorlagen.

#### **4.3.2 Selektion relevanter Dokumente aus der Informationsbeschaffung**

Die Rechercheergebnisse wurden von 1 Person gesichtet und die identifizierten Dokumente 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.

#### **4.4 Extraktion der benötigten epidemiologischen Angaben**

Den als relevant beurteilten Quellen wurden die epidemiologischen Angaben zu den relevanten Kriterien entnommen (z. B. Prävalenz und Schweregrad einer Erkrankung). Variierende Angaben zu einzelnen Kriterien wurden dabei in Form von Spannen [minimale Angabe; maximale Angabe] berücksichtigt, um die Unsicherheit epidemiologischer Angaben zu berücksichtigen.

#### **4.5 Einschätzung der Patientenzahlen**

Auf Grundlage der recherchierten Angaben zu epidemiologischen Kriterien des Anwendungsgebietes wurde eine Spanne aus minimaler und maximaler Anzahl der Patientinnen und Patienten berechnet. Dies ermöglicht eine Einschätzung dazu, ob die Patientenzahlen für die beauftragte Fragestellung unter- oder oberhalb der im Auftrag benannten Schwelle liegen. Bei der Berechnung der Patientenzahlen wurden Kriterien des Anwendungsgebiets nur so weit einbezogen, wie es für die Einschätzung zur Unter- bzw. Überschreitung der Schwelle erforderlich war. Die berichteten Patientenzahlen können somit gegebenenfalls von den Patientenzahlen abweichen, die sich bei vollständiger Berücksichtigung aller relevanten Kriterien des Anwendungsgebiets ergeben würden. Ergänzend werden wesentliche zugrunde liegende Annahmen und Limitationen zur Einschätzung der Patientenzahlen dargelegt.

## 5 Ergebnisse

Eine Übersicht zu verwendeten Informationsquellen findet sich in Anhang A.

### 5.1 Angaben zu den epidemiologischen Kriterien

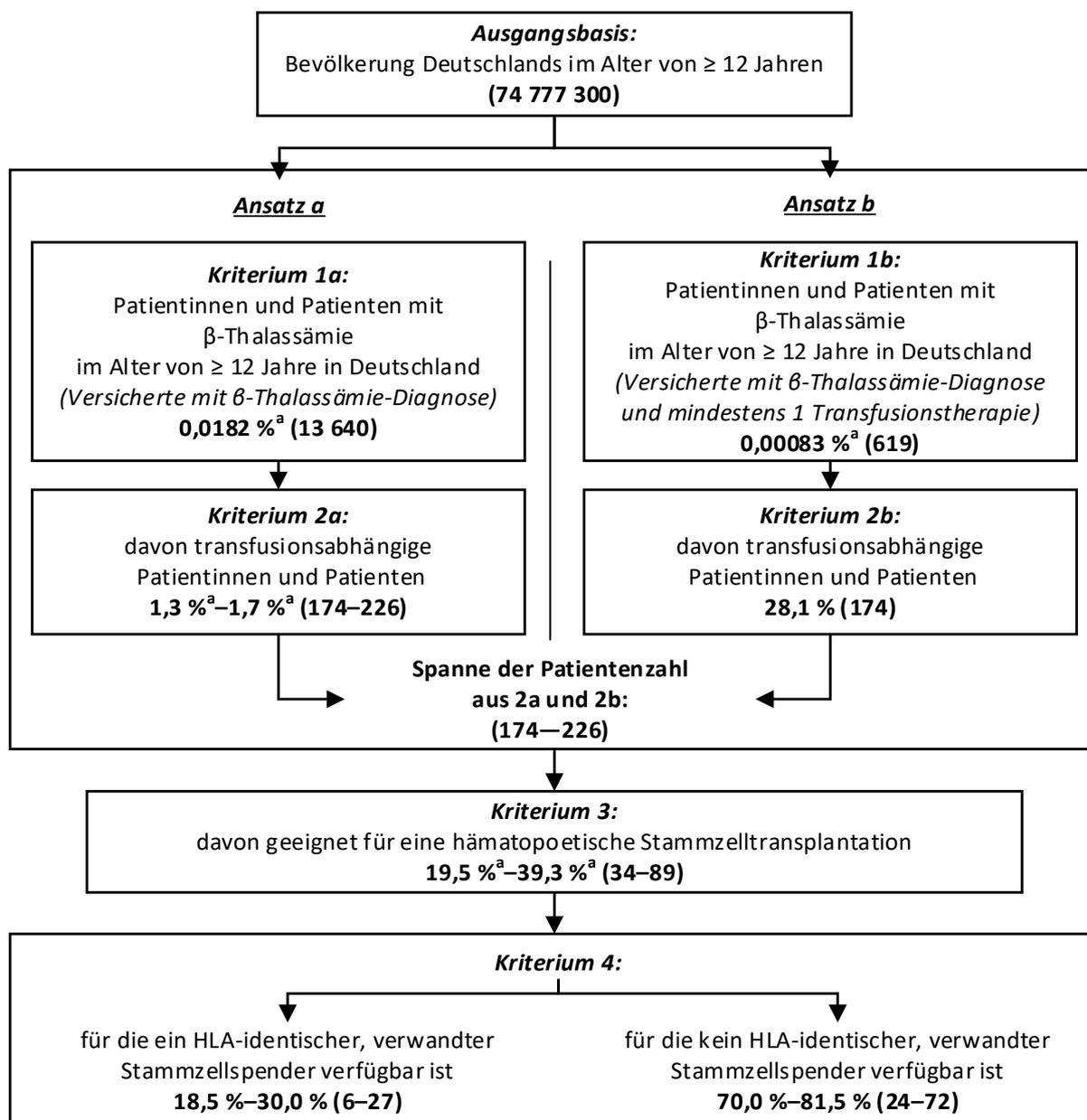
Zur Einschätzung der Patientenzahlen im Rahmen der vorliegenden Fragestellung (siehe Kapitel 2) wurden Angaben zu folgenden epidemiologischen Kriterien recherchiert und auf Grundlage der orientierenden Recherche, die zur Einschätzung der Patientenzahlen herangezogenen Quellen gefunden. Diese werden nachfolgend in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Quellen zu den epidemiologischen Kriterien auf Grundlage der orientierenden Recherche

Kriterium	Quelle
1) $\beta$ -Thalassämie im Alter von $\geq 12$ Jahre in Deutschland	Dossier (Modul 3 A) zum Nutzenbewertungsverfahren zu Betibeglogene Autotemcel [3], IQWiG-Nutzenbewertung zu Betibeglogene Autotemcel (G19-19) [4]; Borchert et al. (2018) [5]; Statistisches Bundesamt [6]
2) transfusionsabhängige $\beta$ -Thalassämie	Borchert et al. (2018) [5]; Jobanputra et al. (2020) [7]; Haines et al. (2013) [8]; Betts et al. (2020) [9]
3) Eignung für hämatopoetische Stammzelltransplantation (hSZT)	Thuret et al. (2010) [10]; Cappellini et al. (2021) [11]; Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) & Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) (2023) [12]; Angelucci et al. (2014) [13]; Dossier (Modul 3 A) zum Nutzenbewertungsverfahren zu Betibeglogene Autotemcel [3]
4) Verfügbarkeit verwandter, HLA-identischer Stammzellspende	Angelucci et al. (2023) [14]; Algeri et al. (2023) [15], GPOH & DGKJ (2023) [12]; Angelucci et al. (2014) [13]

### 5.2 Schätzung der Patientenzahlen

Eine Übersicht zum Vorgehen zur Einschätzung der Patientenzahlen auf Grundlage der einbezogenen epidemiologischen Kriterien ist nachfolgend der Abbildung 1 zu entnehmen und wird anschließend näher beschrieben.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

a. Für die Darstellung wurden die Anteilswerte gerundet. Für die Berechnung wurden ungerundete Anteilswerte verwendet.

HLA: humanes Leukozytenantigen

Abbildung 1: Schätzung der Patientenzahlen auf Grundlage der einbezogenen epidemiologischen Kriterien

Bei der Herleitung zu den Kriterien 1 und 2 werden 2 Ansätze (a und b) dargestellt. Da den beiden Ansätzen unterschiedliche methodische Herangehensweisen (insbesondere bei Kriterium 1) zugrunde liegen, werden die Angaben getrennt für die Kriterien 1 und 2 (1a und 2a bzw. 1b und 2b) und nicht in einer gemeinsamen Spanne betrachtet.

## **Ansatz a**

Die Schätzung der Patientenzahlen zu den Kriterien 1 und 2 basiert auf Angaben aus dem Dossier (Modul 3 A) [3] zum Nutzenbewertungsverfahren zu autologen CD34<sup>+</sup> hämatopoetischen Stammzellen im Indikationsgebiet der transfusionsabhängigen  $\beta$ -Thalassämie aus dem Jahr 2019 [4]. Die Angaben zu Patientenzahlen aus dem herangezogenen Dossier stammen aus einer Routinedatenanalyse auf Basis der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef). Da die Ergebnisse der Routinedatenanalyse nicht publiziert wurden, konnten für die hier dargestellte Schätzung ausschließlich Angaben aus Modul 3 A und der entsprechenden Bewertung herangezogen werden.

Die herangezogene Forschungsdatenbank des InGef enthält anonymisierte Angaben von ca. 8 Millionen Versicherten aus ca. 60 verschiedenen gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland. Hieraus wurde eine hinsichtlich Alter und Geschlecht der deutschen Bevölkerung stratifizierte Stichprobe aus Versicherten (n = 4 333 159) gezogen, die im Jahr 2017 mindestens 1 Tag in der Datenbank beobachtbar waren.

### ***Zu 1a: $\beta$ -Thalassämie im Alter von $\geq 12$ Jahre in Deutschland***

Um Versicherte mit einer  $\beta$ -Thalassämie zu ermitteln, wurden Versicherte aufgegriffen mit mindestens 1  $\beta$ -Thalassämie-Diagnose (Code D56.1) im Jahr 2017 aus dem ambulanten Sektor als gesicherte Diagnose oder aus dem stationären Sektor als Haupt- oder Nebendiagnose gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (ICD-10-GM). Hierzu wurden altersgruppenspezifische Anzahlen ausgewiesen, die mittels alters- und geschlechtsspezifischer Anteilswerte auf Basis der InGef-Daten auf die entsprechenden Altersgruppen der deutschen Bevölkerung zum Stichtag des 31.12.2017 hochgerechnet wurden. Diese Anzahlen wurden für die nachfolgend dargestellte eigene Schätzung herangezogen, die Summe über die Altersgruppen ab 12 Jahre gebildet (n = 13 470) und durch die Zahl der Bevölkerung in Deutschland im Alter von mindestens 12 Jahren zum Stichtag des 31.12.2017 (n = 73 845 530) dividiert. Dies führt zu einem Anteilswert von rund 0,0182 % für Kriterium 1 nach Ansatz a. Übertragen auf die entsprechende Bevölkerung Deutschlands im Alter von  $\geq 12$  Jahren gemäß der Bevölkerungsvorausberechnung (Variante G2-L2-W2 [Annahme einer moderaten Entwicklung der Anzahl an Geburten, der Lebenserwartung und dem Wanderungssaldo], Stichtag 31.12.2023) [6] ergibt dies eine Anzahl von 13 640 Patientinnen und Patienten im Jahr 2023.

### ***Zu 2a: transfusionsabhängige $\beta$ -Thalassämie***

Das o. g. Dossier (Modul 3 A) [3] umfasst des Weiteren eine Schätzung zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer transfusionsabhängigen  $\beta$ -Thalassämie anhand der oben beschriebenen InGef-Daten. Demnach mussten Versicherte neben den o. g. Kriterien für das Vorliegen einer  $\beta$ -Thalassämie-Diagnose mindestens 8 Bluttransfusionen im Jahr 2017

aufweisen, die anhand von Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS)-Codes und Sonder-Pharmazentralnummern (PZN) umgesetzt wurden. Diese Kriterien trafen auf 13 Versicherte in der InGef-Datenbank zu. Bezogen auf die Anzahl der Versicherten aus der InGef-Datenbank mit der Diagnose  $\beta$ -Thalassämie ( $n = 786$ ) ergibt dies einen Anteilswert von rund 1,7 %. Dieser wurde für die eigene Berechnung herangezogen. In Modul 3 A wird eine zusätzliche Einschränkung der Versicherten mit  $\beta$ -Thalassämie-Diagnose und mindestens 8 Bluttransfusionen auf diejenigen mit mindestens 1 Verordnung einer Eisenchelatherapie im selben Jahr ( $n = 10$ ) vorgenommen. Bezogen auf die Anzahl der Versicherten aus der InGef-Datenbank mit der Diagnose  $\beta$ -Thalassämie ergibt dies einen Anteil von rund 1,3 %, der ebenfalls für die eigene Berechnung herangezogen wurde.

In der Folge wird die Anteilsspanne für die transfusionsabhängige  $\beta$ -Thalassämie von 1,3 % bis 1,7 % mit der ermittelten Patientenzahl zu Kriterium 1a multipliziert und somit eine Anzahl von 174 bis 226 Patientinnen und Patienten durch Anwendung von Kriterium 2a berechnet.

#### **Ansatz b**

##### ***Zu 1b $\beta$ -Thalassämie im Alter von $\geq 12$ Jahre in Deutschland***

Aus dem Abstract von Borchert et al. (2018) [5] lässt sich eine berechnete Prävalenzrate in Höhe von umgerechnet 0,00083 % entnehmen. Die zugrunde liegende Analyse von Krankenkassendaten aus der InGef-Datenbank aus dem Jahr 2015 identifizierte – hochgerechnet auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands im Jahre 2015 – eine Anzahl von 680 Patientinnen und Patienten mit der Diagnose D56.1 (Beta-Thalassämie) gemäß ICD-10-GM und mindestens 1 erhaltene Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten. Die von den Betroffenen erhaltenen Transfusionstherapien wurden über, in der Quelle nicht näher bezeichnete, OPS- und PZN-Codes operationalisiert.

Angewendet auf die Bevölkerung Deutschlands im Alter von  $\geq 12$  Jahren gemäß der Bevölkerungsvorausberechnung (Variante G2-L2-W2; Stichtag 31.12.2023) [6] in Höhe von 74 777 300 Einwohnern, lässt sich mittels der Prävalenzrate von 0,83 pro 100 000 Einwohnern eine Prävalenz der  $\beta$ -Thalassämie im Alter von  $\geq 12$  Jahre in Deutschland in Höhe von 619 Fällen berechnen.

##### ***Zu 2b: transfusionsabhängige $\beta$ -Thalassämie***

Aus der Analyse von Borchert et al. (2018) [5] geht weiter hervor, dass von den unter Kriterium 1b ermittelten Patientinnen und Patienten ein Anteil von 28,1 % Patientinnen und Patienten im Betrachtungsjahr eine Anzahl von  $\geq 8$  Transfusionstherapien mit Erythrozytenkonzentraten erhielten. Diese Angabe wird für den Anteil transfusionsabhängiger Patientinnen und Patienten mit  $\beta$ -Thalassämie herangezogen. Dieser Anteil wird mit der ermittelten Patientenzahl zu Kriterium 1b multipliziert und somit eine Anzahl von 174 Patientinnen und Patienten für Kriterium 2b berechnet.

Insgesamt ergibt sich aus den Kriterien 2a und 2b eine Spanne von 174 bis 226 Patientinnen und Patienten.

### **Zu 3: Eignung für hSZT**

Für die untere Grenze wurde eine retrospektive Registerstudie von Thuret et al. (2010) herangezogen [10]. Teilnehmende Patientinnen und Patienten wurden von 57 französischen Behandlungszentren rekrutiert, die Teil eines französischen Registers für Thalassämie sind. Von 267 Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämie (entspricht einer Notwendigkeit von mehr als 8 Transfusionen vor dem 4. Lebensjahr) erhielten 52 eine hSZT. Dies entspricht einem Anteilswert von rund 19,5 %. Bezogen auf die ermittelte Anzahl der Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämie ( $n = 174$ ) ergibt dies eine Anzahl von 34 Patientinnen und Patienten, die sich für eine hSZT eignen.

Zusätzlich wurde für die Bestimmung der oberen Grenze ein eigener Ansatz verfolgt. Die hSZT sollte gemäß nationalen und internationalen Empfehlungen [11-13] aufgrund des mit dem Alter steigenden Risikos der transplantationsbedingten Morbidität und Mortalität möglichst im frühen Kindesalter durchgeführt werden. Zu diesem Zeitpunkt liegt bei den meisten Patientinnen und Patienten noch keine durch die chronische Eisenüberladung bedingte Organschädigung vor. Aus der für die Untergrenze oben benannten Studie von Thuret et al. (2010) [10] geht hervor, dass die ältesten, transplantierten Patientinnen und Patienten aus dem Register ein Alter von 33,6 bzw. 32,3 Jahren aufwiesen. Dem Dossier des Verfahrens zu Betibeglogene Autotemcel [3] lassen sich auf die Gesamtbevölkerung hochgerechnete, altersgruppenstratifizierte Prävalenzen der  $\beta$ -Thalassämien in Deutschland entnehmen. Demnach waren ca. 39,3 % der prävalenten Patientinnen und Patienten im Alter von  $\leq 35$  Jahren. Diese Angabe wird als Obergrenze für den Anteil derjenigen Betroffenen herangezogen, die sich für eine hSZT eignen.

Die Anteilsspanne von 19,5 % bis 39,3 % wird mit der ermittelten Patientenzahl zu Kriterium 2 multipliziert und somit eine Anzahl von 34 bis 89 Patientinnen und Patienten durch Anwendung von Kriterium 3 berechnet.

### **Zu 4: Verfügbarkeit verwandter, HLA-identischer Stammzellspende**

Gemäß Angelucci et al. (2023) [14] liegt die Wahrscheinlichkeit einen HLA-identischen Geschwisterspender zu finden, der nicht selbst an einer  $\beta$ -Thalassämie Major erkrankt ist, bei 18,5 %. Dieser Anteil deckt sich mit der Angabe aus der Übersichtsarbeit zur hSZT bei Thalassämien von Algeri et al. (2023) [15], worin für diese Patientengruppe ein Anteil von weniger als 20 % ausgewiesen wird. Auch die deutsche S1-Leitlinie zu Thalassämien [12] weist einen Anteil von weniger als 25 % der Patientinnen und Patienten aus, die über einen HLA-identischen Stammzellspender in der Familie verfügen. Die internationale Expertenleitlinie zur

hSZT von Angelucci et al. (2014) [13] weist eine Anteilsspanne von durchschnittlich 25 % bis 30 % der Betroffenen aus, für die ein HLA-identischer Geschwisterspender verfügbar ist.

Auf Grundlage dieser Angaben wird insgesamt eine Anteilsspanne von 18,5 % bis 30 %, für die ein HLA-identischer, verwandter Stammzellspender zur Verfügung steht, geschätzt. Multipliziert mit der Patientenzahl nach Anwendung von Kriterium 3 ergibt dies eine Spanne von 6 bis 27 Patientinnen und Patienten.

Im Umkehrschluss wird davon ausgegangen, dass bei einem Anteil von 70 % bis 81,5 % der Betroffenen kein HLA-identischer, verwandter Stammzellspender zur Verfügung steht. Dies macht entsprechend eine Patientenzahl von 24 bis 72 Betroffenen aus.

## **6 Diskussion und Zusammenfassung**

### **6.1 Annahmen und Limitationen**

Die berichteten Patientenzahlen beruhen insbesondere aufgrund des begrenzten Zeitrahmens ausschließlich auf einer orientierenden Recherche. Somit können epidemiologische Angaben sowie gegebenenfalls die geschätzten Patientenzahlen von den Angaben bzw. Patientenzahlen abweichen, die sich bei einer systematischen Recherche ergeben würden. Des Weiteren mussten bestimmte Annahmen für die Einschätzung der Patientenzahlen getroffen werden. Diese werden im Folgenden erläutert.

#### **Erläuterung zum Vorgehen anhand von 2 Ansätzen**

Bei den Schätzungen zu den Kriterien 1 und 2 wurden 2 Ansätze (a und b) gewählt. Die Angabe zur Prävalenz aus der Forschungsdatenbank des InGef bei Kriterium 1a verfügt zunächst über keine Validierung des herangezogenen Diagnosekriteriums an dieser Stelle. Diese erfolgt erst im anschließenden Kriterium 2a. Hingegen erfolgt bei Kriterium 1b eine Validierung, indem Patientinnen und Patienten zusätzlich mindestens 1 Transfusionstherapie erhalten haben mussten. Dadurch lässt sich die sehr hohe Prävalenz aus Ansatz a (0,0182 %) im Vergleich zu jener aus Ansatz b (0,00083 %) erklären. Auch die von Chamberlain et al. (2021) [16] systematisch recherchierten Prävalenzen in vergleichbaren Ländern (z. B. für Frankreich: 0,59 je 100 000, entspricht 0,00059 %) liegen in einer deutlich niedrigeren Größenordnung als die Prävalenz aus Ansatz a.

Zudem sind die jeweiligen Anteilswerte der Kriterien 2a und 2b aus unterschiedlichen Populationen ermittelt worden (Kriterium 1a und 1b).

Aufgrund dieser methodischen Unterschiede zwischen den beiden herangezogenen Analysen aus Ansatz a und b sollten die Angaben getrennt für die Kriterien 1 und 2 und nicht in einer gemeinsamen Spanne betrachtet werden.

#### **Zu Kriterium 1 und 2 (Ansatz b)**

Bei der herangezogenen Quelle Borchert et al. (2018) [5] handelt es sich um einen publizierten Abstract, worin das methodische Vorgehen, beispielsweise zur Operationalisierung der Transfusionstherapie, nur grob beschrieben wird.

#### **Zu Kriterium 2**

Die Anteilswerte aus den jeweils zugrunde liegenden InGef-Datenbanken sind – abweichend vom beauftragten Anwendungsgebiet – nicht eingeschränkt auf die Altersgruppe der  $\geq 12$ -Jährigen.

Für dieses Kriterium wurden weitere internationale Quellen identifiziert. Die darin enthaltenen Anteilswerte (42,9 % [7] bis ca. 89 % [8,9]) wurden letztlich nicht für die

Einschätzung der Patientenzahlen herangezogen, da die in diesen Quellen betrachteten Patientenkollektive ausschließlich aus dem stationären Versorgungsbereich stammen. Eine Vorselektion schwererer Krankheitsstadien kann nicht ausgeschlossen werden. Dies kann die relativ hohen Anteilswerte der Betroffenen mit transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämie erklären. Die für die vorliegende Schätzung herangezogene Quelle berücksichtigt dagegen auch den ambulanten Versorgungsbereich und bildet damit die Fragestellung besser ab.

Insgesamt ist die Operationalisierung zur Bestimmung der Patientinnen und Patienten mit Transfusionsabhängigkeit in allen Quellen mit  $\geq$  bzw.  $>$  8 Bluttransfusionen gleich oder ähnlich.

### **Zu Kriterium 3**

Die Anteilswerte wurden aus derselben Quelle abgeleitet [10]. Die untere Grenze (19,5 %) bezieht sich auf die Gesamtheit der Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämie aus dem Register, die eine hSZT erhalten haben. Die Anzahl derjenigen Betroffenen, die sich für eine hSZT grundsätzlich eignen, kann abweichen. Um dieser Unsicherheit zu begegnen, wurde ein weiterer Ansatz gewählt. Einschränkend ist jedoch anzumerken, dass dieser Ansatz nur 1 Faktor (Alter) berücksichtigt und bei der Auswahl der Altersgrenze (35 Jahre) ebenfalls die Registerstudie von Thuret et al. (2010) herangezogen wurde. Zudem bezieht sich der Anteil der Patientinnen und Patienten im Alter von  $\leq$  35 Jahren auf Patientinnen und Patienten mit  $\beta$ -Thalassämie, übertragen wurde er jedoch auf Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämie. Somit ist dieses Vorgehen auch mit Unsicherheiten verbunden.

### **Zu Kriterium 4**

Die Anteilswerte beziehen sich nur auf HLA-identische Geschwisterspender, sodass andere Verwandte, die gemäß dem beauftragten Anwendungsgebiet auch zu berücksichtigen sind, nicht in Betracht gezogen werden.

## **6.2 Zusammenfassung der geschätzten Patientenzahlen**

Auf Grundlage der recherchierten Angaben zu den epidemiologischen Kriterien des im Auftrag spezifizierten Anwendungsgebietes von Exagamglogen Autotemcel (siehe Kapitel 2) wurde eine Spanne aus minimaler und maximaler Anzahl der Patientinnen und Patienten berechnet. Diese beträgt im vorliegenden Anwendungsgebiet schätzungsweise 34 bis 89 Patientinnen und Patienten in Deutschland (nach Anwendung von Kriterium 3). Die Patientenzahl im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt somit unterhalb der im Auftrag konkretisierten Schwelle.

Für die durch den G-BA weiter unterschiedenen Patientengruppen (nach Anwendung von Kriterium 4) ergeben sich folgende Patientenzahlen:

- 6 bis 27 Patientinnen und Patienten, für die ein verwandter, HLA-identischer Stammzellspender zur Verfügung steht
- 24 bis 72 Patientinnen und Patienten, für die kein verwandter, HLA-identischer Stammzellspender zur Verfügung steht

## 7 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung. Bundesgesundheitsblatt Teil I 2019; 30: 1202-1220.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 2022 [Zugriff: 08.12.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Bluebird Bio. Eine genetisch modifizierte, autologe, mit CD34+-Zellen angereicherte Population, die mit einem für das  $\beta$ A-T87Q-Globin-Gen kodierenden lentiviralen Vektor (LVV) transduzierte hämatopoetische Stammzellen (HSZ) enthält (Zynteglo); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2019 [Zugriff: 21.04.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/506/#dossier>.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Autologe CD34<sup>+</sup> hämatopoetische Stammzellen (Beta-Thalassämie): Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 18.02.2020]. URL: [https://www.iqwig.de/download/G19-19\\_Autologe-CD34+-haematopoetische-Stammzellen\\_Bewertung-35a-Absatz-1-Satz-11-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/G19-19_Autologe-CD34+-haematopoetische-Stammzellen_Bewertung-35a-Absatz-1-Satz-11-SGB-V_V1-0.pdf).
5. Borchert K, Krinke K, Paramore C et al. Psy33 - Feasibility of Evaluating the Burden of B-Thalassemia with German Claims Data. Value Health 2018; 21(Suppl 3): S441. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2018.09.2610>.
6. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre (Stichtag: 31.12.2023; Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung: G2L2W2) [online]. 2023 [Zugriff: 20.04.2023]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12421-0002&bypass=true&levelindex=0&levelid=1682071830975>.
7. Jobanputra M, Paramore C, Laird SG et al. Co-morbidities and mortality associated with transfusion-dependent beta-thalassaemia in patients in England: a 10-year retrospective cohort analysis. Br J Haematol 2020; 191(5): 897-905. <https://dx.doi.org/10.1111/bjh.17091>.
8. Haines D, Martin M, Carson S et al. Pain in thalassaemia: the effects of age on pain frequency and severity. Br J Haematol 2013; 160(5): 680-687. <https://dx.doi.org/10.1111/bjh.12177>.
9. Betts M, Flight PA, Paramore LC et al. Systematic Literature Review of the Burden of Disease and Treatment for Transfusion-dependent  $\beta$ -Thalassemia. Clin Ther 2020; 42(2): 322-337.e322. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2019.12.003>.

10. Thuret I, Pondarré C, Loundou A et al. Complications and treatment of patients with  $\beta$ -thalassemia in France: results of the National Registry. *Haematologica* 2010; 95(5): 724-729. <https://dx.doi.org/10.3324/haematol.2009.018051>.
11. Farmakis D, Porter J, Taher A et al. 2021 Thalassaemia International Federation Guidelines for the Management of Transfusion-dependent Thalassemia. *Hemasphere* 2022; 6(8): e732. <https://dx.doi.org/10.1097/hs9.0000000000000732>.
12. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin. Thalassämien S1-Leitlinie [online]. 2023 [Zugriff: 13.04.2023]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/025-017l\\_S1\\_Thalassaemien\\_2023-02\\_1.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/025-017l_S1_Thalassaemien_2023-02_1.pdf).
13. Angelucci E, Matthes-Martin S, Baronciani D et al. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel. *Haematologica* 2014; 99(5): 811-820. <https://dx.doi.org/10.3324/haematol.2013.099747>.
14. Angelucci E, Benz EJ Jr. Hematopoietic stem cell transplantation for transfusion-dependent thalassemia [online]. 2023 [Zugriff: 13.04.2023]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/hematopoietic-stem-cell-transplantation-for-transfusion-dependent-thalassemia>.
15. Algeri M, Lodi M, Locatelli F. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2023; 37(2): 413-432. <https://dx.doi.org/10.1016/j.hoc.2022.12.009>.
16. Chamberlain CX, Zagadailov E, Kistler K et al. Global Thalassemia Epidemiology: A Systematic Literature Review [online]. 2021 [Zugriff: 13.04.2023]. URL: <https://library.ehaweb.org/eha/2021/eha2021-virtual-congress/325038/christina.x.chamberlain.global.thalassemia.epidemiology.a.systematic.html?f=listing%3D3%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Amedia%3D1>.

**Anhang A Dokumentation der Informationsbeschaffung**

Tabelle 3: Dokumentation der Informationsbeschaffung (mehrseitige Tabelle)

Quelle	Suchdatum	Vorgehen
<b>Übersichten von Registern / Datensammlungen</b>		
Orphanet <a href="https://www.orpha.net/">https://www.orpha.net/</a>	18.04.2023	Suchbegriff: ICD-10 D56.1
Statistisches Bundesamt <a href="https://www.gbe-bund.de/gbe/">https://www.gbe-bund.de/gbe/</a>	18.04.2023	Krankenhausstatistik, DRG-Statistik nach Indikationsgebiet
<b>Ausgewählte Websites</b>		
G-BA-Website und IQWiG-Website	13.04.2023	Suchbegriff: $\beta$ -Thalassämie
Thalassaemia International Federation <a href="https://thalassaemia.org.cy/">https://thalassaemia.org.cy/</a>	18.04.2023	unter Projects und Publications wurde nach thalassemia gesucht
Google <a href="https://www.google.de/">https://www.google.de/</a>	18.04.2023	Suchbegriffe: Prävalenz AND $\beta$ -Thalassämie AND Deutschland, prevalence AND beta-thalassemia AND Germany
<b>Datenbanken</b>		
Leitliniendatenbanken sowie ggf. bei fachübergreifenden und fachspezifischen Leitlinienanbietern	13.04.2023	Suchbegriffe: Thalassämie, thalassemia; Leitliniendatenbank der AWMF und Onkopedia/DGHO
Klinische Informationssysteme: UpToDate, Dynamed Plus	13.04.2023	Suchbegriff: thalassemia
MEDLINE	13.04.2023	Suchstrategie siehe Anhang B
<b>Weitere Suchtechniken</b>		
Sichten von Referenzlisten	17.04.2023	Referenzlisten der Treffer aus folgenden Quellen wurden gesichtet: UpToDate, Dynamed Plus, MEDLINE
<b>Registeranfragen</b>		
Register für seltene Anämien	14.04.2023	Die Kontaktaufnahme hatte zum Ziel, Informationen zu epidemiologischen Kriterien zu erhalten. Jedoch stand bis zur Finalisierung des vorliegenden Berichtes noch eine Antwort aus.

Tabelle 3: Dokumentation der Informationsbeschaffung (mehrseitige Tabelle)

Quelle	Suchdatum	Vorgehen
AWMF: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften; DGHO: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; DRG: Diagnosis Related Groups; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen		

## Anhang B Suchstrategien

### Bibliografische Datenbanken

#### 1. PubMed

*Suchoberfläche: NLM*

#	Searches
#1	Search: transfusion-dependent beta-thalassaemia AND germany Sort by: Publication Date
#2	Search: beta-thalassaemia[TI] AND (Prevalence[Title/Abstract] OR Epidemiology[Title/Abstract]) Filters: in the last 5 years
#3	Search: beta-thalassaemia AND (Registries[mj] OR registry[Title] OR registries[Title/abstract]) AND (germany OR german OR europe* OR international* OR multinational*) Sort by: Publication Date
#4	Search: beta thalassaemia AND germany[ti] Sort by: Publication Date
#6	Search: transfusion-dependent beta-thalassaemia Filters: Systematic Review Sort by: Publication Date
#7	Search: beta-thalassaemia registry[ti] Sort by: Publication Date
#8	Search #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #6 OR #7

# **Exagamglogen Autotemcel (transfusionsabhängige $\beta$ -Thalassämie)**

Addendum zum Projekt G23-07



**ADDENDUM**

Projekt: G23-11

Version: 1.0

Stand: 30.05.2023

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Exagamglogen Autotemcel (transfusionsabhängige  $\beta$ -Thalassämie) – Addendum zum Projekt G23-07

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

23.05.2023

## **Interne Projektnummer**

G23-11

## **Anschrift des Herausgebers**

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

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

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

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Reza Fathollah-Nejad
- Anja Schwalm
- Pamela Wronski

**Schlagwörter**

Exagamglogen, Beta-Thalassämie, Adolescent, Erwachsener, Krankenversicherung, Produktüberwachung nach Markteinführung

**Keywords**

Exagamglogene, Beta-Thalassemia, Adolescent, Adult, Epidemiology, Insurance – Health, Product Surveillance – Postmarketing

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>iv</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Erneute Einschätzung der Patientenzahlen.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Änderung des Anwendungsgebietes .....</b>	<b>2</b>
<b>2.2 Einschätzung der Patientenzahlen des pU .....</b>	<b>4</b>
<b>2.3 Zusammenfassende Schätzung der Patientenzahlen .....</b>	<b>6</b>
<b>3 Literatur .....</b>	<b>7</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Quellen zu den epidemiologischen Kriterien auf Grundlage der orientierenden Recherche zu Projekt G23-07 .....	2

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Schätzung der Patientenzahlen auf Grundlage der Änderung des Anwendungsgebietes .....	3

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HLA	humanes Leukozytenantigen
hSZT	hämatopoetische Stammzelltransplantation
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer

## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 13.04.2023 mit einer Einschätzung der Patientenzahlen zum Wirkstoff Exagamglogen Autotemcel (transfusionsabhängige  $\beta$ -Thalassämie) – Bewertung gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Ergebnisse sind im Auftrag G23-07 [1] dargelegt.

Nun hat der G-BA das IQWiG mit einer erneuten Einschätzung der Patientenzahlen beauftragt.

Auf Basis der Rückmeldung des pU zu einer Nachfrage des G-BA zur erwartenden Zulassungspopulation hat sich folgendes geändertes Anwendungsgebiet ergeben:

- Behandlung der transfusionsabhängigen  $\beta$ -Thalassämie bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, für die kein humanes Leukozyten-Antigen (HLA-)kompatibler, verwandter hämatopoetischer Stammzellenspender zur Verfügung steht

Des Weiteren legte der pU eine Einschätzung der Patientenzahlen zum geänderten Anwendungsgebiet vor.

## 2 Erneute Einschätzung der Patientenzahlen

Es werden zunächst eine erneute Einschätzung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung der Änderung des Anwendungsgebietes (Abschnitt 2.1) sowie die Ermittlung der Patientenzahlen durch den pU (Abschnitt 2.2) dargestellt, bevor in Abschnitt 2.3 dann eine zusammenfassende Einschätzung der Patientenzahlen erfolgt.

### 2.1 Änderung des Anwendungsgebietes

Durch die Rückmeldung des pU hat sich das folgende geänderte Anwendungsgebiet ergeben:

- Behandlung der transfusionsabhängigen  $\beta$ -Thalassämie bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, für die kein humanes Leukozyten-Antigen (HLA-)kompatibler, verwandter hämatopoetischer Stammzellenspender zur Verfügung steht

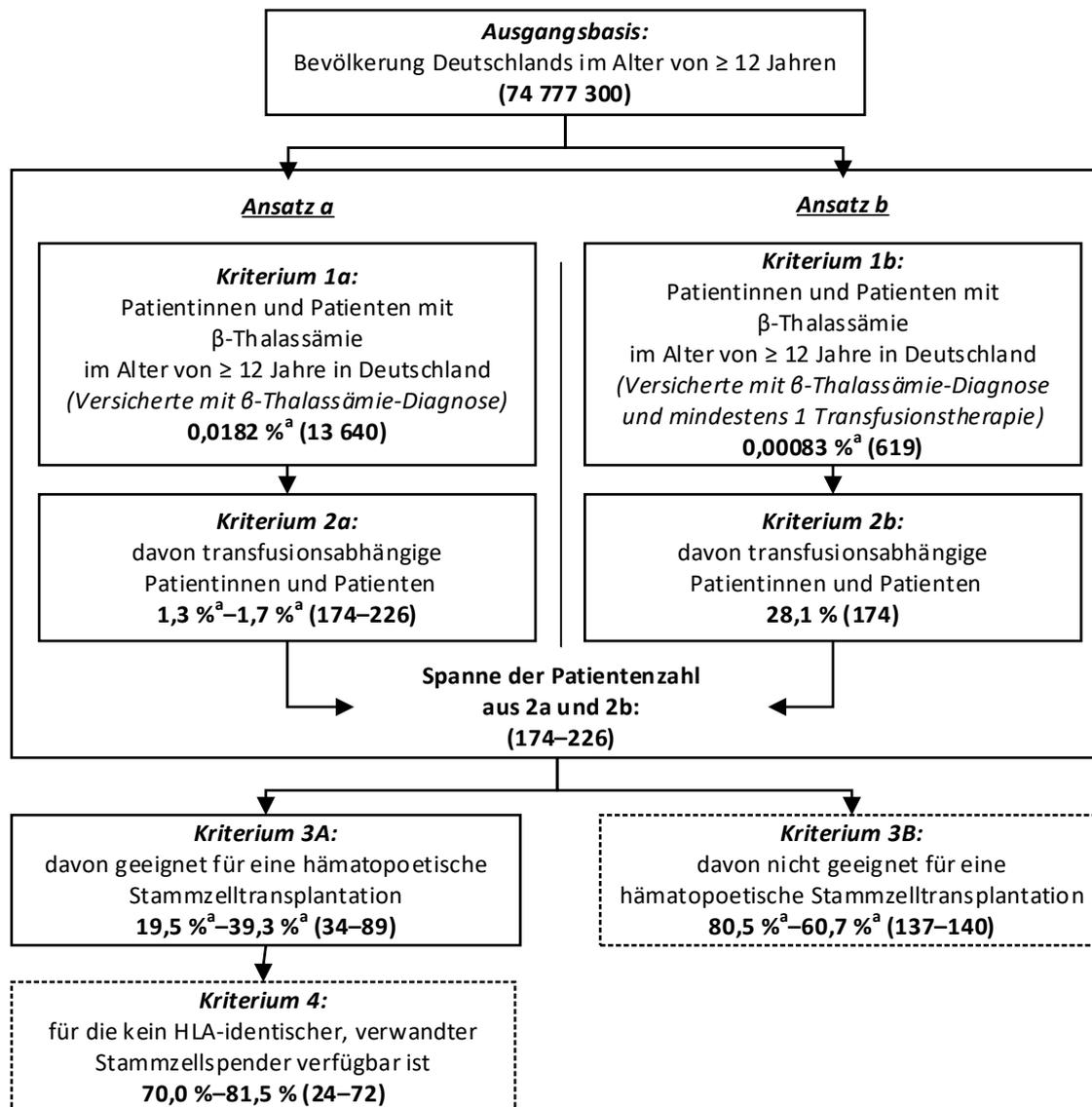
Der pU weist in seiner Rückmeldung vom 27.04.2023 außerdem darauf hin, dass Patientinnen und Patienten, für die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (hSZT) in Frage kommt, nun nicht Teil der Population des Anwendungsgebietes sind.

Zur erneuten Einschätzung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung der Änderung des Anwendungsgebietes ergeben sich somit die in Tabelle 1 aufgeführten epidemiologischen Kriterien mit den bereits in der vorherigen Einschätzung der Patientenzahlen (G23-07) herangezogenen und auf Basis der dort beschriebenen Informationsbeschaffung ermittelten Quellen [1]. Eine erneute orientierende Recherche wurde daher nicht durchgeführt.

Tabelle 1: Quellen zu den epidemiologischen Kriterien auf Grundlage der orientierenden Recherche zu Projekt G23-07

Kriterium	Quelle
1) $\beta$ -Thalassämie im Alter von $\geq 12$ Jahren in Deutschland	Dossier (Modul 3 A) zum Nutzenbewertungsverfahren zu Betibeglogene Autotemcel [2]; IQWiG-Nutzenbewertung zu Betibeglogene Autotemcel (G19-19) [3]; Borchert et al. (2018) [4]; Statistisches Bundesamt [5]
2) transfusionsabhängige $\beta$ -Thalassämie	Borchert et al. (2018) [4]; Jobanputra et al. (2020) [6]; Haines et al. (2013) [7]; Betts et al. (2020) [8]
3) Eignung für hämatopoetische Stammzelltransplantation (hSZT)	Thuret et al. (2010) [9]; Farmakis et al. (2021) [10]; Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) & Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) (2023) [11]; Angelucci et al. (2014) [12]; Dossier (Modul 3 A) zum Nutzenbewertungsverfahren zu Betibeglogene Autotemcel [2]
4) Nichtverfügbarkeit verwandter, HLA-identischer Stammzellspender	Angelucci et al. (2023) [13]; Algeri et al. (2023) [14], GPOH & DGKJ (2023) [11]; Angelucci et al. (2014) [12]

Eine Übersicht zum Vorgehen zur Einschätzung der Patientenzahlen auf Grundlage der einbezogenen epidemiologischen Kriterien ist nachfolgend in Abbildung 1 dargestellt.



a. Für die Darstellung wurden die Anteilswerte gerundet. Für die Berechnung wurden ungerundete Anteilswerte verwendet.

HLA: humanes Leukozytenantigen

Abbildung 1: Schätzung der Patientenzahlen auf Grundlage der Änderung des Anwendungsgebietes

Die Schätzung der Patientenzahlen zu den Kriterien 1a, 2a, 1b und 2b entspricht dem Vorgehen in der vorherigen Einschätzung der Patientenzahlen (G23-07) und ist dort detailliert beschrieben.

Abweichend vom Vorgehen in Projekt G23-07 (siehe Abbildung 1 gestrichelte Kästen) werden in der vorliegenden Schätzung

- von denjenigen Patientinnen und Patienten, für die sich eine hSZT eignet (siehe Abbildung 1 Kriterium 3A, vormals Kriterium 3), nur diejenigen herangezogen, für die

kein HLA-identischer, verwandter Stammzellspender zur Verfügung steht (Kriterium 4). Dies entspricht 24 bis 72 Patientinnen und Patienten. Auch hier wurden die entsprechenden Anteilswerte und Patientenzahlen aus Projekt G23-07 übernommen.

- zusätzlich Patientinnen und Patienten betrachtet, für die eine hSZT nicht geeignet ist (Kriterium 3B). Im Umkehrschluss zu Kriterium 3A (siehe Abbildung 1) ergibt dies eine Spanne von 80,5 % bis 60,7 % bis bzw. 137 bis 140 Patientinnen und Patienten.

### **Annahmen und Limitationen**

Hier sei auf die in der vorherigen Einschätzung der Patientenzahlen (G23-07) beschriebenen Annahmen und Limitation zu den jeweiligen Kriterien verwiesen.

Darüber hinaus wird für Kriterium 4 die Annahme getroffen, dass sich die Frage der Verfügbarkeit von HLA-identischen, verwandten Stammzellspendern nur für jene Betroffene stellt, für die eine hSZT geeignet ist (Kriterium 3A).

Auf Basis des Hinweises des pU im Rahmen seiner Rückmeldung wird die Annahme getroffen, dass Patientinnen und Patienten, für die eine hSZT nicht geeignet ist (Kriterium 3B), zusätzlich berücksichtigt werden können. Für diese Population stellt sich die Frage der Verfügbarkeit von HLA-identischen, verwandten Stammzellspendern nicht, da eine hSZT ohnehin nicht für sie geeignet ist.

## **2.2 Einschätzung der Patientenzahlen des pU**

Im Rahmen seiner o. g. Rückmeldung vom 27.04.2023 legte der pU eine Einschätzung von Patientenzahlen zum Anwendungsgebiet von Exagamglogen Autotemcel (siehe Abschnitt 2.1) vor. Der Einschätzung des pU lassen sich 3 Schritte entnehmen, die nachfolgend beschrieben und bewertet werden.

### **Beschreibung des Vorgehens**

Im 1. Schritt gibt der pU eine Spanne von 600 bis 1600 Personen an, die er als prävalente Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämie bezeichnet. Als Quelle für die Spanne gibt er eine Publikation von Angastiniotis et al. (2021) [15] an. Darin wird die vom pU herangezogene Spanne beschrieben als die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit  $\beta$ -Thalassämie in Deutschland. Diese beruht auf Einschätzungen von Expertinnen und Experten aus Deutschland und umfasst sowohl indigene als auch zugewanderte Personen [15].

Als 2. Schritt gibt der pU an, von den 600 bis 1600 Patientinnen und Patienten diejenigen mit Transfusionsabhängigkeit heranzuziehen. Auf diese Weise solle der Schweregrad der Erkrankung berücksichtigt werden. Als Ergebnis gibt der pU für diesen Schritt eine Spanne von 430 bis 1140 Patientinnen und Patienten an, was einem Anteilswert von rund 72 % (eigene

Berechnung auf Basis der Angaben des pU) entspricht. Eine Quelle gibt der pU zur Berechnung in diesem Schritt nicht an.

Für den letzten Schritt gibt der pU an, u. a. Patientinnen und Patienten im Alter < 12 Jahre und diejenigen mit einem HLA-kompatiblen Stammzellspender auszuschließen und gibt als Ergebnis eine Spanne von 120 bis 320 Patientinnen und Patienten für das vorliegende Anwendungsgebiet (siehe Abschnitt 2.1) an. Auch zu diesem Schritt gibt der pU keine Quelle für seine Berechnung an.

### **Bewertung**

Die Patientenzahl aus dem 1. Schritt (600 bis 1600) liegt mit ihrem unteren Wert in der Größenordnung der in Projekt G23-07 ermittelten Anzahl der Patientinnen und Patienten mit  $\beta$ -Thalassämie in Deutschland für Kriterium 1b (siehe Abbildung 1). Die den Berechnungen in Projekt G23-07 zugrunde liegende Prävalenz von 0,83 pro 100 000 Einwohnern wurde anhand einer Routinedatenanalyse ermittelt [4]. Den dort beschriebenen Aufgreifkriterien zufolge (u. a. Vorliegen der Diagnose D56.1 [Beta-Thalassämie] gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification [ICD-10-GM] und mindestens 1 erhaltene Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten) kann davon ausgegangen werden, dass hierüber behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten ( $\beta$ -Thalassämie intermedia und major) aufgegriffen wurden. Diese umfassen sowohl transfusionsabhängige als auch transfusionsunabhängige Patientinnen und Patienten. Dies wird in der Publikation von Angastiniotis et al. (2021) [15] nicht spezifiziert.

Die Angabe des pU im 2. Schritt lässt rechnerisch auf einen Anteilswert der transfusionsabhängigen  $\beta$ -Thalassämie von rund 72 % schließen. Im Rahmen der orientierenden Recherche zu Projekt G23-07 wurden hierzu Anteilswerte in einer ähnlichen Größenordnung identifiziert (42,9 % [6] bis ca. 89 % [7,8]). Diese wurden jedoch nicht für die Einschätzung der Patientenzahlen im Projekt G23-07 herangezogen, da die in diesen Quellen betrachteten Patientenkollektive ausschließlich aus dem stationären Versorgungsbereich stammen. Eine Vorselektion schwererer Krankheitsstadien konnte nicht ausgeschlossen werden. Vor diesem Hintergrund erscheint die vom pU ermittelte Anzahl der Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämie zu hoch.

Das Vorgehen des pU in Schritt 3 lässt sich nicht beurteilen, da seinen Angaben zufolge mehrere Aspekte bzw. Kriterien des Anwendungsgebietes in einem Schritt und ohne die Angabe von Quellen umgesetzt wurden.

Insbesondere durch die beschriebenen Unsicherheiten in Schritt 3 lässt sich die vom pU vorgelegte Patientenzahl insgesamt nicht beurteilen, da unklar bleibt, wie und welche epidemiologischen Kriterien über die Prävalenz der  $\beta$ -Thalassämie und der

Transfusionsabhängigkeit hinaus berücksichtigt wurden. Zudem erscheint der Anteil der transfusionsabhängigen Patientinnen und Patienten in Schritt 2 zu hoch.

### **2.3 Zusammenfassende Schätzung der Patientenzahlen**

Vor dem Hintergrund, dass sich die vom pU vorgelegte Einschätzung von Patientenzahlen (siehe Abschnitt 2.2) aufgrund teils fehlender Angaben zu Quellen und herangezogenen epidemiologischen Kriterien abschließend nicht beurteilen lässt, werden für die zusammenfassende Schätzung der Patientenzahlen nachfolgend ausschließlich Patientenzahlen aus Abschnitt 2.1 herangezogen.

Das geänderte Anwendungsgebiet weist im Zusammenspiel mit dem Hinweis des pU in seiner o. g. Rückmeldung vom 27.04.2023, dass Patientinnen und Patienten, für die eine hSZT in Frage kommt, nicht mehr Teil des Anwendungsgebietes sind, Unstimmigkeiten auf hinsichtlich des Kriteriums eines verfügbaren HLA-kompatiblen, verwandten Stammzellspenders. Diese ließen sich auch nicht durch die vom pU vorgelegte Einschätzung der Patientenzahlen auflösen.

Für die abschließende Einschätzung der Patientenzahlen im neu spezifizierten Anwendungsgebiet von Exagamglogen Autotemcel (siehe Abschnitt 2.1) ergibt sich Folgendes:

- Sofern ausschließlich die Kriterien des neu spezifizierten Anwendungsgebietes herangezogen werden, liegt nach Anwendung von Kriterium 4 die Anzahl von schätzungsweise 24 bis 72 Patientinnen und Patienten in Deutschland unterhalb der im Auftrag konkretisierten Schwelle.
- Sofern ausschließlich Patientinnen und Patienten gemäß dem Hinweis des pU berücksichtigt werden (nach Anwendung von Kriterium 3B), liegt die Patientenzahl mit schätzungsweise 137 bis 140 Patientinnen und Patienten in Deutschland oberhalb der im Auftrag konkretisierten Schwelle.
  - Dies gilt umso mehr, wenn zusätzlich die Kriterien des neu spezifizierten Anwendungsgebietes nach Anwendung von Kriterium 4 (siehe 1. Aufzählungspunkt) herangezogen werden.

### 3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Exagamglogen Autotemcel (transfusionsabhängige  $\beta$ -Thalassämie); Bewertung gemäß § 35a SGB V; Einschätzung der Patientenzahlen [unveröffentlicht]. 2023.
2. Bluebird Bio. Eine genetisch modifizierte, autologe, mit CD34+-Zellen angereicherte Population, die mit einem für das  $\beta$ A-T87Q-Globin-Gen kodierenden lentiviralen Vektor (LVV) transduzierte hämatopoetische Stammzellen (HSZ) enthält (Zynteglo); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2019 [Zugriff: 21.04.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/506/#dossier>.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Autologe CD34+ hämatopoetische Stammzellen (Beta-Thalassämie): Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 18.02.2020]. URL: [https://www.iqwig.de/download/G19-19\\_Autologe-CD34+-haematopoetische-Stammzellen\\_Bewertung-35a-Absatz-1-Satz-11-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/G19-19_Autologe-CD34+-haematopoetische-Stammzellen_Bewertung-35a-Absatz-1-Satz-11-SGB-V_V1-0.pdf).
4. Borchert K, Krinke K, Paramore C et al. Psy33 - Feasibility of Evaluating the Burden of  $\beta$ -Thalassemia with German Claims Data. Value Health 2018; 21(Suppl 3): S441. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2018.09.2610>.
5. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre (Stichtag: 31.12.2023; Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung: G2L2W2) [online]. 2023 [Zugriff: 20.04.2023]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12421-0002&bypass=true&levelindex=0&levelid=1682071830975>.
6. Jobanputra M, Paramore C, Laird SG et al. Co-morbidities and mortality associated with transfusion-dependent beta-thalassaemia in patients in England: a 10-year retrospective cohort analysis. Br J Haematol 2020; 191(5): 897-905. <https://dx.doi.org/10.1111/bjh.17091>.
7. Haines D, Martin M, Carson S et al. Pain in thalassaemia: the effects of age on pain frequency and severity. Br J Haematol 2013; 160(5): 680-687. <https://dx.doi.org/10.1111/bjh.12177>.
8. Betts M, Flight PA, Paramore LC et al. Systematic Literature Review of the Burden of Disease and Treatment for Transfusion-dependent  $\beta$ -Thalassemia. Clin Ther 2020; 42(2): 322-337.e322. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2019.12.003>.
9. Thuret I, Pondarré C, Loundou A et al. Complications and treatment of patients with  $\beta$ -thalassemia in France: results of the National Registry. Haematologica 2010; 95(5): 724-729. <https://dx.doi.org/10.3324/haematol.2009.018051>.

10. Farmakis D, Porter J, Taher A et al. 2021 Thalassaemia International Federation Guidelines for the Management of Transfusion-dependent Thalassemia. *Hemasphere* 2022; 6(8): e732. <https://dx.doi.org/10.1097/hs9.0000000000000732>.
11. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin. Thalassämien S1-Leitlinie [online]. 2023 [Zugriff: 13.04.2023]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/025-017l\\_S1\\_Thalassaemien\\_2023-02\\_1.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/025-017l_S1_Thalassaemien_2023-02_1.pdf).
12. Angelucci E, Matthes-Martin S, Baronciani D et al. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel. *Haematologica* 2014; 99(5): 811-820. <https://dx.doi.org/10.3324/haematol.2013.099747>.
13. Angelucci E, Benz EJ Jr. Hematopoietic stem cell transplantation for transfusion-dependent thalassemia [online]. 2023 [Zugriff: 13.04.2023]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/hematopoietic-stem-cell-transplantation-for-transfusion-dependent-thalassemia>.
14. Algeri M, Lodi M, Locatelli F. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2023; 37(2): 413-432. <https://dx.doi.org/10.1016/j.hoc.2022.12.009>.
15. Angastiniotis M, Cannon L, Antoniou E et al. Hemoglobin Disorders in Europe: A Systematic Effort of Identifying and Addressing Unmet Needs and Challenges by the Thalassaemia International Federation. *Thalassaemia Reports* 2021; 11(1): 9803. <https://dx.doi.org/10.4081/thal.2021.9803>.