

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01.06.2023 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Erstellung eines Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) und Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Abs. 3b SGB V zu Exagamglogen Autotemcel beauftragt.

Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertung für den Wirkstoff Exagamglogen Autotemcel in der Behandlung von Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit Sichelzellkrankheit mit rezidivierenden vasookklusiven Krisen, die den Genotyp $\beta S/\beta S$, $\beta S/\beta 0$ oder $\beta S/\beta +$ aufweisen und für die kein HLA-kompatibler, verwandter hämatopoetischer Stammzellspender verfügbar ist.

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

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

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

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

Der G-BA hat hierfür folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

- Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:
 - Hydroxycarbamid
 - Erythrozytentransfusionen
 - Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation

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

Der G-BA macht dabei folgende Hinweise:

- Es wird davon ausgegangen, dass begleitende Symptome oder Komplikationen der Sichelzellkrankheit adäquat behandelt werden, wie z. B. Analgetika, Chelatbildner bei Eisenüberlagerung, Antithrombotische Therapie bei Gefäßverschlüssen, Infektionsprophylaxe. Im Rahmen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung sollten diese begleitenden Therapien in beiden Studienarmen entsprechend dokumentiert werden.
- Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie im Rahmen einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung wird erwartet, dass dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht. Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.

Ergänzender Hinweis zur relevanten Patientenpopulation

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

Methoden

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

- Recherche nach laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen zu Exagamglogen Autotemcel
- Recherche nach Indikationsregistern
 - Für das Konzept zur AbD gelten folgende Einschlusskriterien für potenziell geeignete Indikationsregister:

- Das Indikationsregister ist funktionsfähig und erfasst aktuell Daten von Patienten der zu untersuchenden Patientenpopulation.
- In dem Indikationsregister werden auch Daten von Patienten aus Deutschland dokumentiert.
- Einschätzung der Eignung der laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen für die Beantwortung der Fragestellung der AbD
- Einschätzung der Eignung der Indikationsregister für die AbD
 - Beurteilung der Qualität der Indikationsregister auf Basis der Kriterien des Rapid Reports „Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“ (A19-43)
 - Abgleich der Datenerhebung in den Indikationsregistern mit der Fragestellung der AbD

Ergebnisse

Laufende, geplante und abgeschlossene Datenerhebungen

Exagamglogen Autotemcel ist zum Zeitpunkt der Konzepterstellung weder in der EU, noch in den USA zugelassen, weshalb keine Informationen auf den Webseiten der EMA und der FDA vorlagen. Über die Recherche in den Studienregistern wurden die Studien CTX001-121, VX21-CTX001-161 und VX18-CTX001-131 identifiziert.

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

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

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

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

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

In die 1-armige Phase 3b-Studie VX21-CTX001-161 werden Patientinnen und Patienten mit schwerer Sichelzellkrankheit oder transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie im Alter von 12 bis 35 Jahren eingeschlossen. Primärer Endpunkt ist die über die Zeit gemessene HbF-Konzentration sowie die totale Hb-Konzentration bis zu 12 Monate nach Applikation von Exagamglogen Autotemcel. Neben den Studienregistereinträgen liegen zu dieser Studie bislang keine weiteren Informationen vor. Gemäß Angaben im Studienregister ist geplant, 18 Patientinnen und Patienten in diese Studie einzuschließen. Das Studienende wird für Februar 2025 erwartet.

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

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

Indikationsregister

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

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

Das GPOH-Register Sichelzellkrankheit wird vom GPOH-Konsortium Sichelzellkrankheit geführt und hat das Ziel Daten zur Epidemiologie der Sichelzellkrankheit in Deutschland zu sammeln und die Versorgung der Patientinnen und Patienten zu verbessern. Es werden demografische Daten, sowie Daten zum Krankheitsverlauf und zur Therapie erfasst. In dem Register werden unter anderem Patientinnen und Patienten mit homozygoter Sichelzellkrankheit ($\beta\text{S}/\beta\text{S}$) ebenso wie mit den Genotypen $\beta\text{S}/\beta\text{0}$ oder $\beta\text{S}/\beta+$ erfasst.

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

Das GPOH-Register Sichelzellkrankheit eignet sich als Indikationsregister prinzipiell als primäre Datenquelle für eine AbD zu Exagamglogen Autotemcel, sofern noch bestehende Limitationen behoben werden. Hierfür wären insbesondere eine Erweiterung des Datensatzes (hinsichtlich der Operationalisierung vasookklusiver Krisen, Dokumentation von UE-Endpunkten und patientenberichteten Endpunkten, einheitlicher Erhebungszeitpunkte, Confounder) sowie weitere Maßnahmen zur Sicherstellung der Datenqualität (u. a. stichprobenhafte Source Data Verification) erforderlich.

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

Derzeit sind für die Sichelzellkrankheit 15 Länder mit 126 Zentren an RADeep beteiligt. Insgesamt liegen Daten zu 20 627 Patientinnen und Patienten mit Sichelzellkrankheit vor, von denen 11 214 erwachsen sind. Auf Basis der vorliegenden Informationen kann die Eignung von RADeep derzeit nicht vollumfänglich abgeschätzt werden.

Studiendesign und Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

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

Da der nicht randomisierte Vergleich zweier Arzneimittel ohnehin potenziell hoch verzerrt ist, sollten zusätzliche potenziell verzerrende Faktoren vermieden werden. Dazu gehört z. B. die Verwendung unterschiedlicher Datenquellen für die Vergleichsgruppen, aber auch die Verwendung von Daten unterschiedlicher Qualität innerhalb einer Datenquelle. Das GPOH-Register Sichelzellkrankheit kann sich nach Erweiterung des Datensatzes (Operationalisierung vasookklusiver Krisen, Dokumentation von UE-Endpunkten und patientenberichteten Endpunkten, einheitliche Erhebungszeitpunkte, Confounder) als primäre Datenquelle für eine AbD zu Exagamglogen Autotemcel eignen. Unter der Annahme, dass das GPOH-Register Sichelzellkrankheit nach entsprechender Anpassung die primäre Datenquelle für die AbD darstellt, kann die AbD durch die Einbindung weiterer (internationaler) Register unterstützt

werden. Voraussetzung hierfür ist, dass die im jeweiligen Register erhobenen Daten von Umfang und Qualität den Anforderungen an die AbD entsprechen und eine Auswertung gemäß den Anforderungen an die AbD durchgeführt und für die Nutzenbewertung bereitgestellt werden kann. Eine weitere Voraussetzung ist, dass die Versorgung in dem Land, in dem die Daten erhoben werden, der Versorgung in Deutschland ausreichend ähnlich ist bzw. die aus diesem Register gewonnenen Erkenntnisse auf die Situation in Deutschland übertragbar sind. Im vorliegenden Fall kann die Einbindung von RADeep geprüft werden. Darüber hinaus kann auch eine Erweiterung des Datensatzes durch eine studienindividuelle Datenerhebung in Erwägung gezogen werden.

Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Auswertung der Daten

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

Einen zentralen Aspekt bei vergleichenden Studien ohne Randomisierung stellt die adäquate Adjustierung für Confounder dar. Für eine adäquate Kontrolle für Confounder ist es insbesondere notwendig alle wichtigen Confounder vorab zu identifizieren, zu erheben und im Modell zu berücksichtigen. Von den im Rapid Report A19-43 beschriebenen methodischen Ansätzen erscheint die Propensity-Score-Methode im vorliegenden Fall als die am besten

geeignete Methode für die Adjustierung für Confounder. Dabei sind unter anderem die Aspekte Positivität, Überlappung und Balanciertheit zu beachten. Da unterschiedliche Methoden zu unterschiedlich starker Überlappung oder Balanciertheit führen können, kann und sollte im SAP die Entscheidungsstruktur für die Auswahl des Verfahrens beschrieben werden.

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

Fazit

Das Konzept zur AbD für Exagamglogen Autotemcel hat folgende Komponenten:

PICO

Tabelle 1: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| P(opulation) | Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit Sichelzellkrankheit mit rezidivierenden vaso-okklusiven Krisen, die den Genotyp $\beta S/\beta S$, $\beta S/\beta O$ oder $\beta S/\beta +$ aufweisen und für die kein HLA-kompatibler, verwandter hämatopoetischer Stammzellspender verfügbar ist. ^a |
| I(ntervention) | Exagamglogen Autotemcel ^b |
| C(omparator) | Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von ^{b,c} : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hydroxycarbamid ▪ Erythrozytentransfusionen ▪ Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation unter Berücksichtigung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ der Art und Schwere der Symptome, ▪ des Alters, ▪ der Verfügbarkeit eines hinreichend HLA-kompatiblen Spenders für eine allogene Stammzelltransplantation, ▪ des Risikos für zerebrovaskuläre Ereignisse. |
| O(utcome) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mortalität ▪ Morbidität <ul style="list-style-type: none"> ▫ Schmerzen (chronisch und akut), gemessen mit einem validierten Instrument ▫ Vasookklusive Krisen^d <ul style="list-style-type: none"> - Akutes Thoraxsyndrom - Chronische Organschäden (z. B. Niereninsuffizienz, zerebrovaskuläre Komplikationen) ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit einem validierten Instrument ▪ Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▫ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ schwere unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ spezifische unerwünschte Ereignisse getrennt nach <ul style="list-style-type: none"> - spezifische unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Schweregrad - schwerwiegende spezifische unerwünschte Ereignisse - schwere spezifische unerwünschte Ereignisse |
| <p>a. In den Tragenden Gründen konkretisiert der G-BA, dass von den HLA-kompatiblen verwandten hämatopoetischen Stammzellspendern sowohl die HLA-identen Geschwister als auch die haploidenten Elternteile umfasst sind [1].</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass begleitende Symptome oder Komplikationen der Sichelzellkrankheit adäquat behandelt werden, wie z. B. Analgetika, Chelatbildner bei Eisenüberlagerung, Antithrombotische Therapie bei Gefäßverschlüssen, Infektionsprophylaxe. Im Rahmen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung sollten diese begleitenden Therapien in beiden Studienarmen entsprechend dokumentiert werden.</p> <p>c. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie im Rahmen einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung wird erwartet, dass dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht. Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.</p> <p>d. Zur Erhebung der vaso-okklusiven Krisen (wie z. B. Schmerzkrisen, akutes Thoraxsyndrom, Priapismus, Milzsequestration) muss über die Operationalisierung sichergestellt werden, dass vaso-okklusive Krisen messsicher erfasst werden.</p> | |

Art und Methodik der Datenerhebung

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

Dauer und Umfang der Datenerhebung

- Dauer und Umfang werden bestimmt von der notwendigen Beobachtungszeit pro Patientin bzw. Patient und dem Rekrutierungsverlauf
 - Beobachtungszeit mindestens 3 Jahre
 - Die Schätzungen zur benötigten Stichprobengröße sind mit Unsicherheiten behaftet. Für eine Ereignisrate unter Exagamglogen Autotemcel von 93 % und einer angenommenen Response von 25 % bzw. 30 % unter der Vergleichstherapie werden 86 bzw. 148 Patientinnen und Patienten bei einer 1:1 Rekrutierung benötigt. Zu beachten ist jedoch bei den Szenarien mit Fallzahlen < 100 Patientinnen und Patienten, dass für die AbD eine Stichprobengröße von mindestens 100 Patientinnen und Patienten zur adäquaten Adjustierung der Confounder notwendig ist.
 - Die geschätzte Patientenzahl für Deutschland liegt im Anwendungsgebiet bei circa 1000 Patientinnen und Patienten. Eine Erweiterung des GPOH-Registers Sichelzellkrankheit um Daten weiterer Patientinnen und Patienten (insbesondere Daten erwachsener Patientinnen und Patienten) aus Deutschland oder ggf. anderer europäischer Register sollte geprüft werden. Darüber hinaus kann auch eine Erweiterung um eine studienindividuelle Datenerhebung in Erwägung gezogen werden.

Auswertung der Datenerhebung

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

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

Registerbasierte RCT als inhaltlich sinnvolle Option

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