

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 ^a
C(omparator)	Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von ^{a, b} : <ul style="list-style-type: none"> ▪ einer bedarfsgerechten Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie, vorzugsweise als Monotherapie, ▪ einer Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation unter Berücksichtigung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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
O(utcome)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mortalität ▪ Morbidität <ul style="list-style-type: none"> ▫ Transfusionsfreiheit ▫ Folgeerkrankungen der Grunderkrankung ▫ Folgeerkrankungen der sekundären Hämochromatose ▪ 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. 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.