

Exagamglogen Autotemcel (transfusionsabhängige β -Thalassämie)

Bewertung gemäß § 35a SGB V

A decorative horizontal bar at the bottom of the page, composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The text 'EINSCHÄTZUNG DER PATIENTENZAHLEN' is centered in white on a dark blue segment.

EINSCHÄTZUNG DER PATIENTENZAHLEN

Projekt: G23-07

Version: 1.0

Stand: 02.05.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1609

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Exagamglogen Autotemcel (transfusionsabhängige β -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

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

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

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Fragestellung.....	2
3 Projektverlauf.....	3
4 Methoden	4
4.1 Projektvorbereitung	4
4.2 Kriterien für die Informationsbeschaffung	4
4.3 Informationsbeschaffung.....	4
4.3.1 Orientierende Recherche	4
4.3.2 Selektion relevanter Dokumente aus der Informationsbeschaffung.....	5
4.4 Extraktion der benötigten epidemiologischen Angaben	5
4.5 Einschätzung der Patientenzahlen	5
5 Ergebnisse	6
5.1 Angaben zu den epidemiologischen Kriterien.....	6
5.2 Schätzung der Patientenzahlen.....	6
6 Diskussion und Zusammenfassung.....	12
6.1 Annahmen und Limitationen	12
6.2 Zusammenfassung der geschätzten Patientenzahlen.....	13
7 Literatur	15
Anhang A Dokumentation der Informationsbeschaffung	17
Anhang B Suchstrategien	19

Tabellenverzeichnis

	Seite
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

	Seite
Abbildung 1: Schätzung der Patientenzahlen auf Grundlage der einbezogenen epidemiologischen Kriterien.....	7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
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 β -Thalassämie bei Patientinnen und Patienten ≥ 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

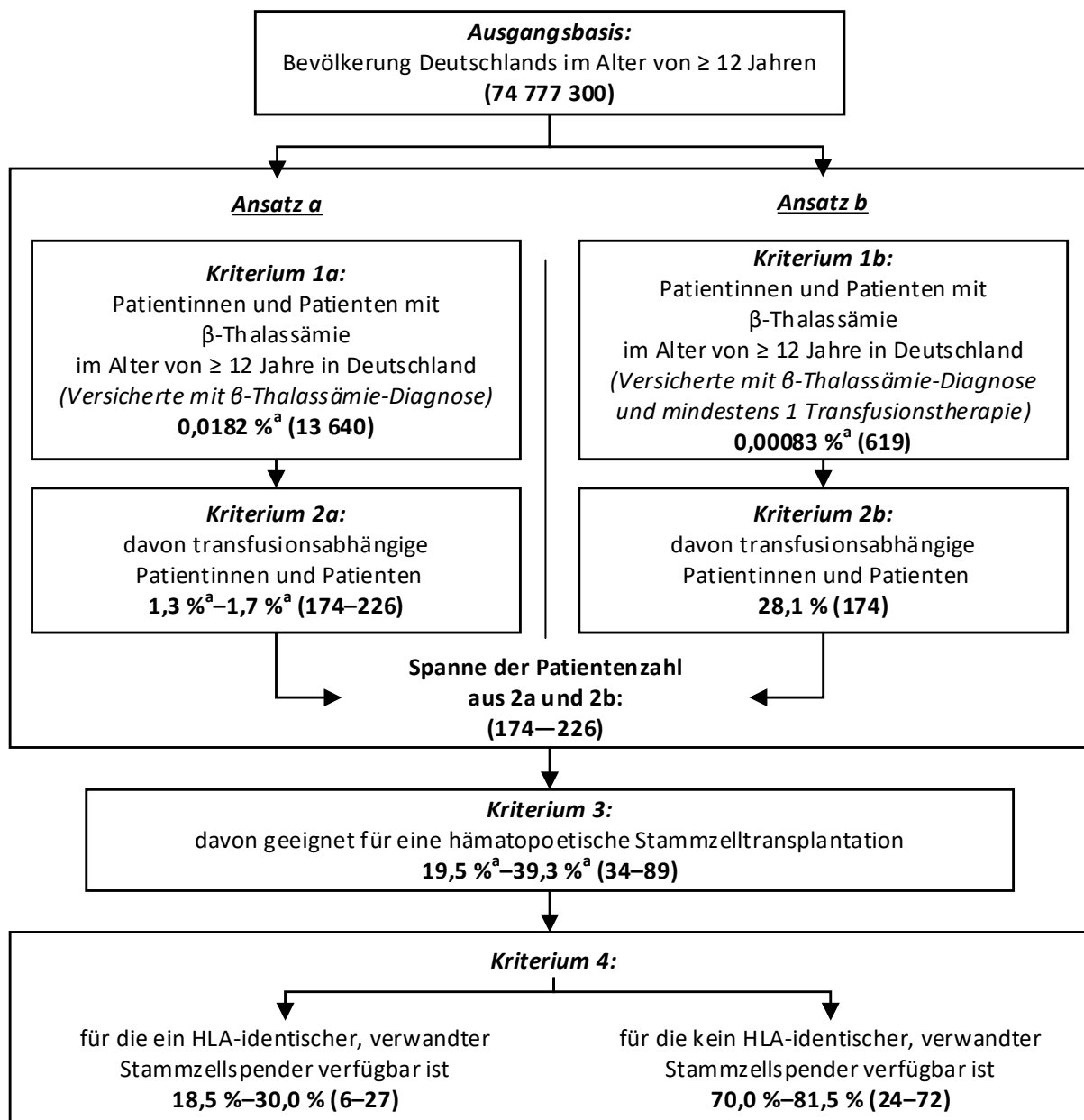
Zur Einschätzung der Patientenzahlen im Rahmen der vorliegenden Fragestellung (siehe Kapitel 2) wurden Angaben zu folgenden epidemiologischen Kriterien recherchiert und auf Grundlage der orientierenden Recherche, die zur Einschätzung der Patientenzahlen herangezogenen Quellen gefunden. Diese werden nachfolgend in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Quellen zu den epidemiologischen Kriterien auf Grundlage der orientierenden Recherche

Kriterium	Quelle
1) β -Thalassämie im Alter von ≥ 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 β -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⁺ hämatopoetischen Stammzellen im Indikationsgebiet der transfusionsabhängigen β -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: β -Thalassämie im Alter von ≥ 12 Jahre in Deutschland

Um Versicherte mit einer β -Thalassämie zu ermitteln, wurden Versicherte aufgegriffen mit mindestens 1 β -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 ≥ 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 β -Thalassämie

Das o. g. Dossier (Modul 3 A) [3] umfasst des Weiteren eine Schätzung zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer transfusionsabhängigen β -Thalassämie anhand der oben beschriebenen InGef-Daten. Demnach mussten Versicherte neben den o. g. Kriterien für das Vorliegen einer β -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 β -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 β -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 β -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 β -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 β -Thalassämie im Alter von ≥ 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 ≥ 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 β -Thalassämie im Alter von ≥ 12 Jahre in Deutschland in Höhe von 619 Fällen berechnen.

Zu 2b: transfusionsabhängige β -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 ≥ 8 Transfusionstherapien mit Erythrozytenkonzentraten erhielten. Diese Angabe wird für den Anteil transfusionsabhängiger Patientinnen und Patienten mit β -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 β -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 β -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 β -Thalassämien in Deutschland entnehmen. Demnach waren ca. 39,3 % der prävalenten Patientinnen und Patienten im Alter von ≤ 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 β -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 ≥ 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 β -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 β -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 β -Thalassämie, übertragen wurde er jedoch auf Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger β -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 β 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⁺ 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.
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 β -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 β -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.
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
Übersichten von Registern / Datensammlungen		
Orphanet https://www.orpha.net/	18.04.2023	Suchbegriff: ICD-10 D56.1
Statistisches Bundesamt https://www.gbe-bund.de/gbe/	18.04.2023	Krankenhausstatistik, DRG-Statistik nach Indikationsgebiet
Ausgewählte Websites		
G-BA-Website und IQWiG-Website	13.04.2023	Suchbegriff: β -Thalassämie
Thalassaemia International Federation https://thalassaemia.org.cy/	18.04.2023	unter Projects und Publications wurde nach thalassemia gesucht
Google https://www.google.de/	18.04.2023	Suchbegriffe: Prävalenz AND β -Thalassämie AND Deutschland, prevalence AND beta-thalassemia AND Germany
Datenbanken		
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
Weitere Suchtechniken		
Sichten von Referenzlisten	17.04.2023	Referenzlisten der Treffer aus folgenden Quellen wurden gesichtet: UpToDate, Dynamed Plus, MEDLINE
Registeranfragen		
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