

**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft zu**
Exagamglogen Autotemcel (Sichelzellkrankheit) –
Bewertung gemäß § 35a SGB V
AbD-Konzept
Projekt A23-49, Version 1.0, Stand 30.08.2023, IQWiG-
Berichte Nr. 1624

Berlin, 4. Oktober 2023
www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Bundesärztekammer
Dezernat 1 – Ärztliche Versorgung und Arzneimittel
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme

Fragestellung

Im vorliegenden Verfahren der anwendungsbegleitenden Datenerhebung (AbD) sollen Daten zu folgender Fragestellung erhoben werden:

Daten zu patientenrelevanten Endpunkten, die eine Beurteilung des langfristigen Zusatznutzens und -schadens einer Behandlung von Patientinnen und Patienten ab zwölf Jahren mit Sichelzellerkrankheit 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. Damit schränkt der G-BA die Fragestellung der Anwendung von Exagamglogen Autotemcel auf ein bestimmtes Alter und einen bestimmten Schweregrad der Sichelzellerkrankheit ein.

Die europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency (EMA)) hat bisher noch keine Zulassungsempfehlung für Exagamglogen Autotemcel ausgesprochen. Deswegen ist die Indikation, für die Exagamglogen Autotemcel zugelassen wird, noch nicht genau bekannt.

Die Behandlung der Sichelzellanämie mit dem Wirkstoff Exagamglogen Autotemcel ist ein neuer vielversprechender Ansatz für die betroffenen Patientinnen und Patienten. Bei der Sichelzellerkrankheit kommt es durch eine Punktmutation im Gen der β -Kette des Globins zum Austausch der Aminosäure Glutamat zu Valin. Dadurch ändert sich die Struktur der β -Kette des Hämoglobinmoleküls und es wird nach Verschwinden des fetalen Hämoglobins (HbF) nicht stabiles, adultes Hämoglobin (HbA1), sondern instabiles HbS gebildet. Dadurch sind die Erythrozyten steifer und weniger verformbar mit der Folge, dass sie weniger haltbar sind, hämolysieren und kleine Gefäße verschließen können. Der Name der Krankheit kommt von der typischen Form der sichelartigen Verformung der Erythrozyten.

Durch Exagamglogen Autotemcel werden körpereigene, mittels Apherese gewonnene, hämatopoetische Stamm- und Vorläuferzellen durch die CRISPR-Cas9-Geneditierung so verändert, dass der Shift von fetalem zu adultem Hämoglobin ausbleibt und weiterhin stabil fetales HbF produziert wird, das nicht von der Genmutation betroffen ist. Aber fetales Hämoglobin ist nicht adultes Hämoglobin. Deswegen werden Daten zur Langzeitwirksamkeit und Sicherheit auch im Vergleich zu etablierten Therapien, wie Hydroxycarbamid, das u. a. ebenfalls zu einer Fortführung der Produktion von HbF führt, benötigt.

Bei der Sichelzellerkrankung ist der genetische Defekt per se kein guter Prädiktor für das Auftreten von Symptomen und Komplikationen, da epigenetische Phänomene dieser Patienten mindestens genauso wichtig sind. Die Reaktion des Körpers auf den funktionellen Defekt kann bei gleichem Gendefekt unterschiedlich ausfallen und für das Ausmaß der systemischen Vaskulopathie und für die chronischen mikrovaskulären Schäden an Herz, Lunge und Nieren verantwortlich sein.

In Deutschland werden durch das Neugeborenen-Screening auf Sichelzellerkrankung potenzielle Patientinnen und Patienten früh an Therapiezentren angebunden und die akuten Komplikationen werden frühzeitig angegangen und die Therapieoptionen früh genutzt.

In der pivotalen klinischen Studie CTX001-121 wurden zunächst Patientinnen und Patienten mit Exagamglogen Autotemcel zwischen 18 und 35 Jahren behandelt, dann wurde die Studie auch für Patientinnen und Patienten zwischen 12 und 35 Jahren mit schwerer Sichelzellerkrankheit und einem $\beta S/\beta S$ - oder $\beta S/\beta 0$ -Genotyp geöffnet. Die finalen Studiendaten sind bisher noch nicht publiziert.

Erwartet wird somit die Zulassung von Exagamglogen Autotemcel zur Behandlung von Patientinnen und Patienten ab zwölf Jahren mit schwerer Sichelzellerkrankheit, d. h. mit rezidivierenden vasookklusiven Krisen, die den Genotyp $\beta\text{S}/\beta\text{S}$, $\beta\text{S}/\beta\text{O}$ oder $\beta\text{S}/\beta+$ aufweisen und für die kein HLA-kompatibler, verwandter hämatopoetischer Stammzellspender verfügbar ist.

Schwer Betroffene werden heute mit Hochdosischemotherapie und anschließender allogener Stammzelltransplantation von einem HLA-identischen Spender behandelt. Wenn als Stammzellspender ein haploidenter Elternteil zur Verfügung steht, sollten diese Patientinnen/Patienten auch als gleichwertige Kontrollpatientinnen/Kontrollpatienten wie die HLA-identen Spender gesehen werden, denn auch wenn die haploidente Blutstammzellspende noch als experimentell eingestuft wird ist sie doch in den großen Stammzelltransplantationszentren längst zum Routineverfahren für Patienten geworden, die keine andere Option auf einen Stammzellspender haben.

Das Konzept der autologen Genterapie mit Exagamglogen Autotemcel ist neu und ermöglicht eine funktionelle Heilung ohne das Risiko einer GvHD (graft versus host disease) und anderen schweren Komplikationen, die bei der allogenen Stammzelltransplantation den Therapieerfolg limitieren können. Somit wäre es aus wissenschaftlicher Sicht am besten, Patientinnen und Patienten mit schwerer Sichelzellerkrankheit prospektiv zu vergleichen, die konventionell mit allogener Stammzelltransplantation (HLA-identischer oder haploidenter Spender) oder experimentell mit Exagamglogen Autotemcel modifizierten autologen Stammzellen (genterapeutische autologe Stammzelltransplantation) behandelt werden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Eine sinnvolle randomisiert geprüfte Vergleichstherapie aus den klinischen Studien mit Exagamglogen Autotemcel gibt es nicht, da diese nicht kontrolliert und vergleichend angelegt sind. Der G-BA legt als Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Hydroxycarbamid, Transfusion von Erythrozyten, oder einer allogenen Stammzelltransplantation fest.

Der G-BA geht davon aus, dass unter einer Behandlung mit Hydroxycarbamid mindestens bei 25 % der Patientinnen und Patienten keine schweren vasookklusiven Krisen mehr auftreten. 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 (1).

Daraus lässt sich schlussfolgern, dass etwa ein Drittel (25–50 %) der Patientinnen und Patienten mit vasookklusiven Krisen für eine Genterapie mit Exagamglogen Autotemcel nicht in Frage kommen, da sie mit Hydroxycarbamid gut behandelt sind.

Wenn laut AWMF-Leitlinie 025/016 „Sichelzellerkrankheit“ (2) der „Standard of care“ die hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) ist – unabhängig von der Ausprägung der Symptomatik und möglichst frühzeitig, müsste sich jedoch Exagamglogen Autotemcel hieran messen. D.h. bei einer prospektiven Erfassung (beispielsweise im GPOH-Indikationsregister) müsste ab Register-Start allen Patienten/Patientinnen ohne Geschwister-Spender (und ohne haploidenten Elternspender) wahlweise Exagamglogen Autotemcel oder konventionelles Vorgehen (Hydroxycarbamid etc.) angeboten und das Outcome verglichen werden.

Das derzeitige Projekt beschränkt sich aber aufgrund der bisher vorliegenden klinischen Erfahrungen und in Erwartung der Zulassungskriterien für Exagamglogen Autotemcel auf schwere Verläufe und ein Mindestalter von 12 Jahren. Die mit Hydroxycarbamid gut

eingestellten Patienten fallen demzufolge raus, obwohl sie in einer ab Kleinkindalter laufenden Kohorte zu den Respondern zählen würden, an denen sich Exagamglogen Autotemcel zu messen hätte. Demzufolge gehören zu der jetzt skizzierten Vergleichskohorte schwer Erkrankter jene, die keinen HSZT-Spender haben und bei denen die konventionelle Therapie (Hydroxycarbamid etc.) bisher unbefriedigend wirkt. Im Rahmen einer Nutzenbewertung soll dann anhand der genannten Patienten-relevanten Endpunkte geprüft werden, ob Exagamglogen Autotemcel der fortgesetzten konventionellen Therapie (unter Ausschluss der primären Responder) signifikant überlegen ist – und dem „standard of care“ HSZT ebenbürtig.

Alternativ ist zu überlegen, die Vergleichskohorte nicht auf schwer Erkrankte zu beschränken, sondern konventionell stabil eingestellte Patienten (Responder) einzuschließen. Der Schweregrad wäre dann kein Einschlusskriterium. Anstelle dessen wird bei der Auswertung darauf adjustiert. Auf diese Weise werden die Hydroxycarbamid-Responder berücksichtigt, an denen sich Exagamglogen Autotemcel zu messen hat.

Der Beobachtungszeitraum sollte zumindest 5 Jahre betragen, auch um eine größere Chance zu haben, etwaige Neoplasien (im Sinne von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW)) zu erfassen.

Im IQWiG-Konzept wird hinsichtlich Einschränkung eines randomisierten Vorgehens auf § 35a SGB V Abs. 3b verwiesen. Hier heißt es aber lediglich: Der GBA kann dabei auch indikationsbezogene Datenerhebungen ohne Randomisierung fordern.

Ein randomisiertes Vorgehen stellt im vorliegenden Fall aber kaum eine Option dar, weil Patienten mit Spender ohnehin die HSZT empfohlen wird und solchen ohne Spender könnte nur die Randomisierung zwischen Exagamglogen Autotemcel und der Fortsetzung bzw. Modifizierung einer bislang sub-optimal verlaufenden konventionellen Therapie offenstehen. Eine solche Randomisierung ist aber ethisch nicht unproblematisch. Insofern ist einer individuellen Entscheidungsfindung der Vorzug zu geben, bei der die unbefriedigende Erfolgsrate und die bekannten UAW der Hydroxycarbamid- bzw. Transfusionstherapie abgewogen werden gegen die erhofften, aber noch nicht erwiesenen Vorteile des kurativen Vorgehens mit Exagamglogen Autotemcel und dessen noch unzureichend erforschten UAW.

Endpunkte

In der pivotalen klinischen Studie CTX001-121 wird als primärer Endpunkt der Anteil der Patientinnen und Patienten angegeben die eine HbF-Konzentration von $\geq 20\%$ über mindestens drei Monate aufwiesen (erhoben sechs Monate nach Applikation von Exagamglogen Autotemcel). Sekundärer Endpunkt ist unter anderem die relative Änderung in der jährlichen Rate schwerer vasookklusiver Krisen, erhoben ab sechs Monaten nach der Applikation von Exagamglogen Autotemcel.

Die Endpunkte der AbD sind aufgelistet in „Tabelle 5: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung“ des IQWiG-Konzepts (Seite 37). Diese erscheinen sämtlich relevant.

Sicher muss die patientenindividuelle Therapie auf jeden Fall dokumentiert werden, wie Behandlung mit Hydroxycarbamid, die Zahl der Erythrozytentransfusionen, die Zahl und Dauer eines Krankenhausaufenthaltes wegen schwerer Krankheitssymptomatik. Zudem sind wichtige Endpunkte Mortalität und Morbidität wie Schwere der Symptome, vasookklusive Krisen, zerebrovaskuläre Ereignisse, das akute Thoraxsyndrom, Schmerzen (chronisch und akut), gemessen mit einem validierten Instrument.

Neben der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit einem validierten Instrument, sind chronische Organschäden (z. B. Niereninsuffizienz, zerebrovaskuläre Komplikationen) zu dokumentieren, wie auch die Nebenwirkungen (schwerwiegende, schwere und spezifische unerwünschte Ereignisse).

Wenn ein Wirksamkeitsvergleich auf schwer Betroffene, die eine Stammzelltransplantation benötigen, beschränkt wird, ist anzunehmen, dass der Therapieeffekt größer ist und man bei einem Vergleich innerhalb dieser Kerngruppe schnell zu aussagekräftigen Ergebnissen kommt. Weitere Voraussetzung ist eine adäquate Berücksichtigung der Confounder. Als mögliche Confounder sollten u.a. auch soziodemographische Charakteristika berücksichtigt werden, um auszuschließen, dass therapeutische Vorzüge des Exagamglogen Autotemcel dadurch an Signifikanz gewinnen, dass hier besser „gestellte“ Patienten mit insgesamt anspruchsvollerer Betreuung überrepräsentiert sind.

Deswegen sollte im Register der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) berechnet werden, wie viele Patientinnen und Patienten für einen solchen direkt vergleichenden Therapieansatz zur Verfügung stehen werden, und ob dazu ein Beobachtungszeitraum von drei Jahren ausreicht. Wahrscheinlich wird ein Beobachtungszeitraum von fünf Jahren erforderlich sein, um valide vergleichende Daten zu generieren.

Eingeschlossene Register und Datenerhebung

Die Registerdatenbank der GPOH ist als primäre Datenquelle für einen indirekten Vergleich geeignet. Dazu muss die Datenbank der GPOH entsprechend erweitert werden; vor allem müssen alle erwachsenen Patientinnen und Patienten mit der Erkrankung systematisch in das Register aufgenommen werden. Zur Erweiterung gehören Angaben, ob ein HLA-identisches Geschwister als potenzieller Stammzellspender in Frage kommt, und ob ggf. ein Elternteil für eine haploidente hämatopoetische Stammzelltransplantation zur Verfügung stehen würde.

Auch müssen die Komplikationen und stationären Behandlungen mit Häufigkeit und Ausmaß im GPOH-Register dokumentiert werden. Außerdem müssen die Endpunkte der AbD im Register eingetragen werden und zudem mögliche Confounder.

Patientenberichtete Endpunkte (Symptome, gesundheitsbezogene Lebensqualität) werden derzeit nicht im GPOH-Register Sichelzellerkrankheit erhoben. Für eine AbD müssen sie aber zwingend erhoben und verpflichtend in die Datenbank eingegeben werden. Durch die Beteiligung von Erwachsenen und der notwendigen Erweiterung der Datenbank können logischerweise nur prospektiv erhobene Daten für die AbD verwendet werden.

Auch muss bei einem gewissen Prozentsatz der Eingaben zur Sicherstellung der Richtigkeit der Daten eine Source Data Verification anhand einer Stichprobe von wenigstens 10 % der Datensätze überprüft werden.

Randomisierung innerhalb eines Registers

Die Durchführung einer randomisierten Registerstudie, z. B. innerhalb einer Studienkohorte ab Kleinkindalter (also nicht auf schwer Erkrankte beschränkt), wo (z. B.) Hydroxycarbamid vs. Exagamglogen Autotemcel randomisiert wird, könnte die erforderliche Fallzahl deutlich reduzieren und die Machbarkeit der AbD somit erhöhen und wäre deswegen auch ethisch die bessere Lösung, da klarere Ergebnisse mit weniger Studienpatientinnen/Studienpatienten erreicht werden können.

Das wäre insbesondere für vulnerable Patientinnen/Patienten wie Kinder von immensem Vorteil. Denn auch bei der Sichelzellkrankheit gilt, je früher und heftiger der Krankheitsbeginn, desto schwerer der Krankheitsverlauf und die Schädigung durch die Krankheit. Eine randomisierte Registerstudie wäre der einfachste und beste Weg Gleiches mit Gleichem zu vergleichen.

Literatur

1. Montalembert M de, Voskaridou E, Oevermann L, Cannas G, Habibi A, Loko G et al. Real-Life experience with hydroxyurea in patients with sickle cell disease: Results from the prospective ESCORT-HU cohort study. *Am J Hematol* 2021; 96(10):1223–31. doi: 10.1002/ajh.26286.
2. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. AWMF-S2k-Leitlinie 025/016 „Sichelzellkrankheit“: 2. Auflage vom 2. Juli 2020; Zugriff am: 02.10.2023. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/025-016.html>.