

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Feststellung im Verfahren der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):

Exagamglogen Autotemcel (Sichelzellkrankheit) – Vorlage von Studienprotokoll und Statistischem Analyseplan

Vom 18. September 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. September 2025 im Verfahren der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b SGB V zum Wirkstoff Exagamglogen Autotemcel (Sichelzellkrankheit) Folgendes beschlossen:

- I. Es wird festgestellt, dass die Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und die Auswertungen in dem vom pharmazeutischen Unternehmer erstellten und dem G-BA zur Überprüfung übermittelten Studienprotokoll und statistischen Analyseplan unzureichend umgesetzt sind. Folgende für erforderlich erachtete Anpassungen sind an dem Studienprotokoll (Version 1.0; 13. Juni 2025) und dem statistischen Analyseplan (Version 1.0; 13. Juni 2025) vorzunehmen:
 - a) Fragestellung gemäß PICO: Patientenpopulation

Zur klaren Abgrenzung der relevanten Patientinnen und Patienten für die anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) ist eine konkrete Operationalisierung der schweren Sichelzellkrankheit und der rezidivierenden vasookklusiven Krisen (VOCs) in den Studienunterlagen zu ergänzen. Bei der Definition der VOCs ist sowohl die Hospitalisierung als auch die Behandlung in einer Notfallambulanz zu berücksichtigen. Darüber hinaus ist für die Definition der VOCs zu Baseline eine gezielte Abfrage zur Anzahl der VOCs ohne Hospitalisierung (0, 1 oder ≥ 2) bei den Patientinnen und Patienten einzuführen und im Register zu dokumentieren. Hierbei ist die Definition von VOCs entsprechend der Zulassungsstudie zu berücksichtigen.

Es sind Kriterien für die Eignung bzw. Nicht-Eignung einer Stammzelltransplantation in den Studienunterlagen zu definieren und die Gründe zu dokumentieren. Die Definition eines HLA-kompatiblen verwandten Stammzellspenders ist in den Studienunterlagen zu ergänzen.

In den Studienunterlagen ist klarzustellen, dass Patientinnen und Patienten, für die die Kostenübernahme aufgrund von klinischen Bewertungskriterien des Kompetenz-Centrums Onkologie (KCO)¹ nicht genehmigt wird, aus der AbD ausgeschlossen werden. Für den Vergleichsarm ist das Einschlusskriterium zu ergänzen, dass

Exagamglogen Autotemcel für die Patientin oder den Patienten auf Basis einer Einschätzung der behandelnden Ärztin bzw. des Arztes nach Möglichkeit unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien der Zulassungsstudie geeignet wäre. Die Ein- und Ausschlusskriterien der Zulassungsstudie sind in den Studienunterlagen zu hinterlegen.

Für die Ausschlusskriterien müssen die Kontraindikationen der Wirkstoffe abschließend gelistet werden, die sich aus den jeweiligen Fachinformationen beziehungsweise aus den Ein- und Ausschlusskriterien der Zulassungsstudien ergeben. Zu ergänzen sind auch Überempfindlichkeiten gegen die zu untersuchenden Arzneimittel, sowie die Kontraindikationen für die Stammzellmobilisierung und Myeloablation vor Einsatz von Exagamglogen Autotemcel.

Es ist nicht sachgerecht, die Eignung von Patientinnen und Patienten für die anwendungsbegleitende Datenerhebung ausschließlich mit einem ja/nein Feld zu dokumentieren. Alle im Studienprotokoll für die anwendungsbegleitende Datenerhebung genannten Ein- und Ausschlusskriterien sind verpflichtend im Register zu erfassen.

- b) Fragestellung gemäß PICO: Patientenpopulation, Medizinische Bewertung entsprechend den Kriterien des KCO, Kostenübernahme

In den Studienunterlagen ist festzuhalten, dass für Patientinnen und Patienten im Interventionsarm, die alle Ein- und Ausschlusskriterien der anwendungsbegleitenden Datenerhebung mit Ausnahme der Genehmigung der Kostenübernahme erfüllen, folgende Daten ausgewertet und berichtet werden: Anzahl der Patientinnen und Patienten, Baselinecharakteristika und Gründe für die Ablehnung der Kostenübernahme in Bezug auf die Kriterien des KCO¹. Patientinnen und Patienten, die aufgrund klinischer Bewertungskriterien des KCO keine Kostenübernahme erhalten (z.B. aufgrund der Nicht-Erfüllung relevanter Ein- und Ausschlusskriterien der Zulassungsstudie), sind aus der Datenerhebung auszuschließen. Bei Patientinnen und Patienten, die aus anderen Gründen keine Kostenübernahme für Exagamglogen Autotemcel erhalten, ist eine mögliche Aufnahme in den Vergleichsarm zu prüfen. In den Studienunterlagen ist klarzustellen, dass Unsicherheiten in Bezug auf die Positivität bei der Interpretation der Studienergebnisse berücksichtigt werden.

- c) Fragestellung gemäß PICO: Komparator

Es ist nicht sachgerecht, die Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation als Komparator auszuschließen und als interkurrentes Ereignis zu behandeln. Die Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation ist als Option für den Komparator-Arm zu ergänzen und in der Auswertung zu berücksichtigen, da es sich gemäß PICO um einen Bestandteil der patientenindividuellen Therapie handelt. Bei Therapieentscheidung für eine allogene Stammzelltransplantation während des Rekrutierungszeitraumes ist als Indexdatum das Datum der Therapieentscheidung festzulegen.

- d) Fragestellung gemäß PICO: Outcome - Erhebungen

¹ Begutachtungshinweise des KC Onkologie zur stationären Behandlung mit Exagamglogen autotemcel, Version (V1.0) vom 14.02.2025

In den Studienunterlagen ist ein Erhebungsplan mit Übersicht zu den geplanten Erhebungszeitpunkten der Endpunkte zu ergänzen.

- e) Fragestellung gemäß PICO: Outcome – Patientenberichtete Endpunkte (PROs) und Schmerzen

Bezüglich der Erfassung von patientenberichteten Endpunkten (PROs) ist für die Überarbeitung der Studienunterlagen auf die Kritikpunkte in Bezug auf die Argumentation, dass keine PROs erhoben werden können, einzugehen (u.a. Verfügbarkeit von geeigneten PRO-Instrumenten, Sprachversionen der PRO-Instrumente, PRO zur Erfassung von Schmerzen). Sofern bei erneuter Prüfung des Sachverhalts eine Implementierung der PRO-Erhebung möglich erscheint, ist diese in den Studienunterlagen entsprechend zu ergänzen.

Die Erfassung von Schmerzen über die Verschreibung von Schmerzmedikamenten ist nicht messsicher möglich. Eine Erhebung durch den Einsatz von PRO ist erneut zu prüfen. Alternativ ist eine andere Operationalisierung der Erhebung von Schmerzen in den Studienunterlagen zu hinterlegen.

- f) Fragestellung gemäß PICO: Outcome – Vasookklusive Krisen (VOCs)

Die Definition des Endpunktes Vasookklusive Krisen (VOCs) ist anzupassen. In die Operationalisierung als kombinierten Endpunkt sind sowohl der stationäre Krankenhausaufenthalt als auch der Besuch einer Notfallambulanz wegen Priapismus, Milzsequestration, akutem Thoraxsyndrom oder Schmerzkrisen einzubeziehen. Darüber hinaus ist eine Abfrage bei den Patientinnen und Patienten zur Häufigkeit der im vorangegangenen Zeitraum zusätzlichen vasookklusiven Krisen ohne Hospitalisierung zu implementieren. Die Abfrage muss hierbei jede der Komponenten des Endpunkts (Schmerzkrisen, Milzsequestration, Priapismus und akutes Thoraxsyndrom) einzeln berücksichtigen und Schmerzkrisen und akutes Thoraxsyndrom, die mit einer Behandlung in einer Notfallambulanz verknüpft waren sowie jegliche Milzsequestration und Priapismus unabhängig von einer Hospitalisierung einbeziehen. Der konkrete Wortlaut der Abfrage ist in den Studienunterlagen zu dokumentieren. Darüber hinaus ist die Möglichkeit zu prüfen, über die Abfrage die Kontaktdaten der Notfallambulanz, in der die Patientin oder der Patient behandelt wurde, zu erfassen, um im Anschluss hierüber eine Verifizierung zumindest eines Teils der Angaben der Patientin oder des Patienten vornehmen zu können. Die Abfrage ist alle drei Monate durchzuführen.

Für die Auswertung der vasookklusiven Krisen (VOCs) sind folgende Auswertungen in den Studienunterlagen zu hinterlegen:

- Gesamtrate (Berücksichtigung aller vasookklusiven Ereignisse)
- Vasookklusive Ereignisse, die an eine Hospitalisierung oder Behandlung in der Notfallambulanz geknüpft sind
- Schwere vasookklusive Ereignisse, die an eine Hospitalisierung geknüpft sind
- Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt „Vermeidung von VOCs“ unter Berücksichtigung ausschließlich derjenigen Patientinnen und Patienten im Interventionsarm, die mit Exagamglogen Autotemcel behandelt wurden.

Zudem ist in Bezug auf den Endpunkt VOCs in den Studienunterlagen zu ergänzen, dass VOCs, die zu einer Hospitalisierung führen, als Ereignisse der Grunderkrankung und nicht zusätzlich als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) erfasst werden.

g) Fragestellung gemäß PICO: Outcome – Chronische Organschäden

Die Aufnahme der Alloimmunisierung im Rahmen von chronischen Organschäden ist nicht adäquat und daher in den Studienunterlagen zu streichen. Bezüglich der chronischen Organschäden ist in den Studienunterlagen eine Definition zu „neu aufgetretenen Ereignissen“ zu ergänzen. Für alle Komponenten der chronischen Organschäden ist eine sicher patientenrelevante Operationalisierung zu wählen, beispielsweise durch Verknüpfung an spürbare Symptomatik, Hospitalisierung oder unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE-Grad ≥ 3 .

h) Fragestellung gemäß PICO: Outcome – Neue zerebrovaskuläre Ereignisse

Für den Endpunkt „neue zerebrovaskuläre Ereignisse“ ist in den Studienunterlagen die Patientenrelevanz der Komponente „neue pathologische Messwerte im transcranialen Doppler“ zu begründen.

i) Fragestellung gemäß PICO: Outcome – Unerwünschte Ereignisse (UEs)

Die Operationalisierung der spezifischen UEs ist anzupassen und die Auswahl der eingehenden Preferred Terms (PT) ist zu begründen.

Darüber hinaus ist die Einschränkung auf die beiden spezifischen UEs Blutungen und Infektionen nicht sachgerecht, die spezifischen UEs müssen sowohl die Intervention als auch die Vergleichstherapie adressieren und auch die Stammzellmobilisation, Apherese und myeloablative Konditionierung abdecken. Die Liste der spezifischen UEs ist im Studienprotokoll zu ergänzen.

j) Studiendesign: Beobachtungszeitraum

Bezüglich des Beobachtungszeitraumes muss für die Auswertung sichergestellt sein, dass mit Ausnahme des Endpunktes „Vermeidung von vaso-okklusiven Krisen“ Auswertungen über den gesamten Beobachtungszeitraum (d.h. nicht getrennt nach den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgeschlagenen zwei Perioden) durchgeführt werden. Es steht dem pharmazeutischen Unternehmer frei, Sensitivitätsanalysen zu weiteren Auswertungsperioden durchzuführen. Bei separater Auswertung in den Perioden 1 bzw. 2 sind alle Patientinnen und Patienten gemäß dem intention-to-treat (ITT)-Prinzip auszuwerten. Es ist nicht sachgerecht, dass Patientinnen und Patienten die den Zeitpunkt „60 Tage nach der letzten Erythrozytentransfusion im Rahmen des post-Transplantationsmanagements“ nicht erreichen, aus der Auswertung ausgeschlossen werden. Vom pharmazeutischen Unternehmer ist für diese Patientinnen und Patienten ein angemessener Zeitpunkt in den Studienunterlagen festzulegen sowie weitere Herangehensweisen zur Annäherung an diesen Zeitpunkt als Sensitivitätsanalysen zu planen. Darüber hinaus ist in den Studienunterlagen eine Sensitivitätsanalyse festzulegen, bei der Personen aus der ITT-Population ausgeschlossen werden, sofern ein Rückzug der Einwilligung zur Teilnahme an der anwendungsbegleitenden Datenerhebung vor Durchführung der Stammzellmobilisierung erfolgt ist.

Bei der Dokumentation von Erythrozytentransfusionen ist zu differenzieren, ob diese zur Therapie der Sichelzellerkrankung oder im Rahmen des post-Transplantationsmanagements verabreicht wurden. Der pharmazeutische Unternehmer hat dies durch entsprechende Ergänzungen in den Studienunterlagen sicherzustellen.

k) Studiendesign: Indexdatum

Die Kategorien für den Stratifizierungsfaktor vaso-okklusive Krisen ist dahingehend anzupassen, dass die Kategorie 0 gestrichen und die Kategorien 1 bis 2 entsprechend eines für die Patientenpopulation der anwendungsbegleitenden Datenerhebung sinnvollen Trennwertes angepasst wird. Dabei sind mögliche Änderungen aufgrund der Anforderungen gemäß Buchstabe f) zu berücksichtigen. Das Altersstratum ≥ 36 Jahre ist zu streichen und eine dichotomisierte Definition des Alters nach 12-21 Jahre und ≥ 22 Jahre in den Studienunterlagen festzulegen. Zudem sind die folgenden Festlegungen in den Studienunterlagen zu ergänzen:

- Für jede Patientin beziehungsweise jeden Patienten muss ab dem Zeitpunkt des Einschlusses in ein Expositionssset die vollständige Erhebung aller geplanten Endpunkte in zu definierenden Zeitabständen erfolgen. Die Zeitabstände sind in den Studienunterlagen festzulegen.
- Für die Auswertung sind keine Endpunkterhebungen, die vor dem später festgelegten Indexdatum erfolgt sind, zu berücksichtigen.
- Für PROs ist der zeitliche Abstand zwischen dem jeweiligen Indexdatum der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm und der nächstgelegenen PRO-Erhebung zu dokumentieren.

l) Studiendesign: Rekrutierung

In den Studienunterlagen sind die Maßnahmen, die zur Sicherstellung einer ausreichenden Rekrutierung für die anwendungsbegleitende Datenerhebung geplant sind, zu konkretisieren.

m) Studiendesign: Auswertungspopulation

Alle Endpunkte sind als Hauptanalyse entsprechend des ITT-Prinzips auszuwerten. Für die Auswertung gemäß ITT-Prinzip ist die Definition der Periode 2 in Bezug auf die Einbeziehung von Patientinnen und Patienten, die den Zeitpunkt 60 Tage nach der letzten Erythrozytentransfusion im Rahmen des post-Transplantationsmanagements nicht erreichen, anzupassen. Patientinnen und Patienten, die aus Gründen wie Rückzug der Einwilligungserklärung die Beobachtung nach weniger als 3 Jahren abbrechen oder in diesem Zeitraum versterben sind im Rahmen der Auswertung durch geeignete statistische Methoden zu berücksichtigen. Dies ist in den Studienunterlagen anzupassen. Für den Endpunkt „Vermeidung von VOCs“ sind in den Studienunterlagen Sensitivitätsanalysen festzulegen, bei denen ausschließlich diejenigen Patientinnen und Patienten im Interventionsarm einbezogen werden, die mit Exagamglogen Autotemcel behandelt wurden (siehe Buchstabe f)).

n) Studiendesign: Baselineerhebung

Die Baselineerhebung ist vorzugsweise zum Indexdatum durchzuführen. Ist keine Erhebung zum Indexdatum möglich, muss für alle Confounder begründet werden, dass diese innerhalb eines Jahres stabil bleiben. Wird erwartet, dass einzelne Confounder sich innerhalb eines Jahres verändern, ist eine kürzere Baselineperiode mindestens für diese Confounder festzulegen. Der zeitliche Abstand zwischen Baselineerhebung und Indexdatum ist zu dokumentieren. Um sicherzustellen, dass die Ein- und Ausschlusskriterien zwischen Baselineerhebung und Indexdatum unverändert geblieben sind, ist eine regelmäßige gezielte Abfrage bei Prüfärztinnen und Prüfärzten auf Veränderungen in Bezug auf die Eignung der Patientinnen und Patienten für Exagamglogen Autotemcel zu etablieren.

Für alle Baseline-Charakteristika ist eine konkrete Operationalisierung in den Studienunterlagen zu ergänzen.

o) Studiendesign: Dokumentation der Hydroxycarbamid-Therapie

Für den Interventionsarm ist der Einsatz einer Hydroxycarbamid-Therapie beispielsweise als Brückentherapie oder bei Versagen einer Therapie mit Exagamglogen Autotemcel zu dokumentieren.

p) Studiendesign: Begleittherapien

Die Dokumentation der Infektionsprophylaxe ist in den Studienunterlagen zu ergänzen oder alternativ eine inhaltliche Begründung aufzunehmen, wieso auf die Erfassung verzichtet werden kann. In den Studienunterlagen ist darüber hinaus eine konkrete Definition der Erfassung von Analgetika zu hinterlegen. Alle Änderungen am Register sind vor dem Beginn der anwendungsbegleitenden Datenerhebung umzusetzen.

q) Studiendesign: Confounder

Im Rahmen der Confounder-Identifikation sind mehrere Schritte der Selektion von Confoundern nicht sachgerecht und daher in den Studienunterlagen vom pharmazeutischen Unternehmer anzupassen:

Confounder, deren Einfluss auf die Therapieentscheidung und das Behandlungsergebnis unsicher ist, sind in die Datenerhebung einzubeziehen und nicht auszuschließen. Unter Berücksichtigung des Vorgehens bei der systematischen Literaturrecherche ist der Ausschluss von Confoundern, die in weniger als drei Publikationen gelistet sind, nicht sachgerecht. Die Liste aller identifizierten Variablen aus systematischer Literaturrecherche und Expertenbefragung ist auf Basis von inhaltlichen Überlegungen durch Zusammenfassung von Confoundern zu reduzieren. Bei Verzicht auf spezifische Confounder sind vom pharmazeutischen Unternehmer inhaltliche und literaturgestützte Begründungen in die Studienunterlagen einzufügen.

In den Studienunterlagen sind eindeutige Operationalisierungen für alle Confounder zu ergänzen. Für den Confounder „vasookklusive Krise mit/ohne Hospitalisierung“ ist eine einheitliche Definition zur Endpunkterhebung zu wählen (siehe Buchstabe f)).

Der Confounder „Patientenwunsch“ ist ein nicht-messbarer Confounder und kann daher in die Auswertung nicht einbezogen werden. Dies ist in den Studienunterlagen zu adressieren und bei der Ergebnisinterpretation zu berücksichtigen.

Die für die Confounder-Identifikation konsultierten klinischen Expertinnen und Experten sind am Studienprogramm von Exagamglogen Autotemcel beteiligt oder arbeiten in einem potenziell für Exagamglogen Autotemcel autorisierten Zentrum. Potenzielle Interessenskonflikte der eingebundenen Expertinnen und Experten sind in pseudonymisierter Weise in einem vertraulichen Anhang zu den Studienunterlagen offenzulegen.

r) Studiendesign: Estimand

Als primärer Estimand ist die Treatment Policy Strategy festzulegen. Diese muss die Auswertung nach dem ITT-Prinzip für alle patientenrelevanten Endpunkte beinhalten. Das heißt, dass Beobachtungen, die nach einem interkurrenten Ereignis auftreten, in die Analysen einfließen. Die Studienunterlagen sind entsprechend anzupassen.

s) Studiendesign: Abbruchkriterien

Die angegebenen Formeln zur Beurteilung der Rekrutierung im Rahmen der Abbruchkriterien sind methodisch nicht nachvollziehbar und daher zu korrigieren. Für die Rekrutierung in den Interventionsarm fehlt ein konkretes Kriterium, wann die Rekrutierung von Patientinnen und Patienten als zu gering eingestuft wird. Ein angemessenes Kriterium ist entsprechend anzugeben.

t) Datenquelle allgemein

Die erforderlichen Anpassungen am GPOH-Register sind vor Beginn der anwendungsbegleitenden Datenerhebung abzuschließen und bei der Überarbeitung der Studienunterlagen zu berücksichtigen.

u) Datenquelle: Rekrutierung von Erwachsenen

Seitens des pharmazeutischen Unternehmers sind in den Studienunterlagen Maßnahmen zur Sicherstellung einer ausreichenden Rekrutierung von Erwachsenen in die anwendungsbegleitende Datenerhebung zu konkretisieren.

v) Datenquelle: Restrospektive Daten

In den Studienunterlagen ist konkret festzuhalten, welche retrospektiven Daten in der anwendungsbegleitenden Datenerhebung berücksichtigt werden und wie die Vollständigkeit bislang im Register noch nicht erfasster Angaben sichergestellt wird.

w) Datenquelle: exakte Datumsangaben

Für die anwendungsbegleitende Datenerhebung ist mindestens für die Erhebung von VOCs sicherzustellen, dass die Zuordnung der einzelnen Ereignisse zu den Perioden 1 und 2 gewährleistet ist. Dies ist in den Studienunterlagen anzupassen.

x) Datenquelle: Erhebungs- und Meldezeitpunkte

Es ist in den Studienunterlagen klarzustellen, was mit „encounter-based“ Erhebung gemeint ist. Es ist ein Erhebungsplan zu ergänzen, aus dem die geplante Erhebungsfrequenz hervorgeht. Eine vierteljährliche Erhebung wird als angemessen angesehen. Dabei ist zu beachten, dass die Erhebungen ab dem Indexdatum (beziehungsweise für den Vergleichsarm ab Einschluss in die Studie [= Zuweisung zum ersten Expositionssset] beginnen und in standardisierten Intervallen (unter Berücksichtigung geeigneter Toleranzfenster) und idealerweise an Visiten gekoppelt in beiden Armen einheitlich erfolgen müssen. Sofern die Erhebung nicht einheitlich für beide Gruppen an Visiten gekoppelt werden kann, ist eine gezielte Abfrage (zum Beispiel telefonisch oder über eine digitale Lösung) in Erwägung zu ziehen. Die Dokumentation der erhobenen Daten hat möglichst für alle Patientinnen und Patienten einheitlich direkt im Anschluss an die jeweilige Erhebung zu erfolgen, um Meldeverzögerungen zu vermeiden.

y) Datenquelle: Source Data Verification

Für die erneute Überprüfung der Studienunterlagen ist der Data Monitoring Plan beizufügen. Es ist eine Source Data Verification für 100 % der Patientinnen und Patienten je Erhebungszentrum für den primären Endpunkt und für mindestens 10 % zufällig ausgewählter Patientinnen und Patienten je Erhebungszentrum für alle weiteren Endpunkte über den Zeitraum seit Beginn der Datensammlung durchzuführen.

z) Datenquelle: fehlende Werte

Der Data Management Plan ist für die erneute Überprüfung der Studienunterlagen beizufügen.

aa) Auswertung: Propensity-Score-Verfahren

Es ist in den Studienunterlagen klarzustellen, wie das Ranking der Confounder für vasookklusive Krisen abgeleitet wurde. In den Studienunterlagen ist zu ergänzen, dass die fehlende Berücksichtigung einer oder mehrerer relevanter Confounder bei der Interpretation der Ergebnisse auf Basis einer verschobenen Hypothesengrenze entsprechend zu berücksichtigen ist. Die Auswahl des konkreten Verfahrens zur multiplen Imputation ist zu begründen und mit entsprechenden Angaben zu Parametern, falls notwendig, zu präspezifizieren. Zudem sind Angaben dazu, inwieweit sich das Ausmaß an fehlenden Werten (pro Confounder und pro Patientin und Patient) auf das geplante Vorgehen sowie die Interpretation der Ergebnisse auswirkt, zu ergänzen. Es sind konkrete Angaben wie die Balanciertheit und Überlappung beurteilt wird, inklusive zugehöriger Schwellenwerte und daraus resultierender Konsequenzen, zu ergänzen. Die Einschränkung auf die aggregierten Informationen hinsichtlich Balanciertheit und Überlappung bei der Interpretation der Effektschätzung ist nicht ausreichend. Darüber hinaus sind Angaben zum Vorgehen, wenn der Algorithmus der multiplen Imputation in einzelnen Imputationen oder insgesamt nicht konvergiert, zu ergänzen.

bb) Auswertung: Endpunkt VOCs

Als Auswertungspopulation sind alle Patientinnen und Patienten einzubeziehen, die für die anwendungsbegleitende Datenerhebung geeignet sind. Weiterhin sind die Angaben zum Regressionsmodell, welches zur Effektschätzung angewendet wird, unvollständig. Der pharmazeutische Unternehmer gibt eine gewichtete logistische Regression (weighted logistic regression) an, aus welchem das Effektmaß Odds Ratio, aber nicht das Relative Risiko geschätzt werden kann. Diese Aspekte sind in den Unterlagen anzupassen.

Für die Auswertung der annualisierten Rate der VOCs ist aufgrund individueller Beobachtungszeiten die Spezifizierung eines Offsets im Modell notwendig. Dies ist in den Studienunterlagen zu ergänzen.

Bei dem Endpunkt VOC handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt. In den Studienunterlagen ist zu ergänzen, dass sowohl alle aufgetretenen Ereignisse als auch die qualifizierenden Ereignisse der Endpunktkomponenten berichtet werden und entsprechende Analysen durchgeführt werden müssen. Für die Endpunktoperationalisierung Reduktion vasookklusiver Krisen sind Sensitivitätsanalysen über den gesamten Studienzeitraum (Periode 1 und Periode 2) in den Studienunterlagen zu ergänzen.

cc) Auswertung: weitere Endpunkte

Für die Morbiditätsendpunkte (bezüglich VOC siehe Buchstabe bb)) sowie für die Endpunkte Mortalität, SUE und spezifische UE sind genauere Angaben zum gewichteten logistischen Regressionsmodell zu ergänzen. Weiterhin ist für diese Endpunkte primär eine Auswertung über den gesamten Studienzeitraum (Periode 1 und Periode 2) durchzuführen. Bei kombinierten Endpunkten ist bezüglich der Endpunktkomponenten zu ergänzen, dass sowohl alle aufgetretenen Ereignisse als

auch die qualifizierenden Ereignisse berichtet und entsprechende Analysen durchgeführt werden.

dd) Auswertung: Subgruppenanalysen und Effektmodifikatoren

Die Einteilung der Anzahl der VOCs in die drei Subgruppen 0 versus 1 bis 2 versus 3 ist nicht sinnvoll. Das Anwendungsgebiet umfasst Patientinnen und Patienten mit rezidivierenden VOCs. Sofern die Definition der Zulassungsstudie zugrunde gelegt wird, müssen die Patientinnen und Patienten für den Einschluss in die Datenerhebung jährlich mindestens 2 VOCs erleiden. Somit sind keine Patientinnen und Patienten mit 0 oder 1 VOCs von der AbD umfasst. Es ist ein inhaltlich begründeter Trennwert festzulegen, der für die Population der anwendungsbegleitenden Datenerhebung sinnvoll ist.

In den Studienunterlagen ist nicht beschrieben, wie die Subgruppenanalysen mit den Berechnungen der Propensity Scores und der multiplen Imputation kombiniert werden sollen. In der Literatur werden für Subgruppenanalysen mehrere Ansätze diskutiert. In den Studienunterlagen ist ein angemessenes Verfahren zu präzisieren und zu begründen.

ee) Auswertung: Umgang mit fehlenden Werten bei Endpunkten

In den Studienunterlagen sind Angaben zum Umgang mit fehlenden Werten zu binären oder kategorialen Endpunkten zu ergänzen. Darüber hinaus sind Ergänzungen zum Umgang mit fehlenden Werten bei den Endpunkten in den statistischen Verfahren zur Effektschätzung zu ergänzen.

ff) Auswertung: Umgang mit fehlenden Werten bei Datumsangaben

Die geplante Ersetzung des Monats führt potenziell zu erheblichen Verzerrungen und ist nicht sachgerecht. Diese Festlegung ist daher zu streichen. Vom pharmazeutischen Unternehmer ist stattdessen zu ergänzen, welche Anstrengungen unternommen werden, um die Rate fehlender Werte bei der Datumsangabe zu minimieren.

gg) Auswertung: Interpretation der Ergebnisse

In den Studienunterlagen sind für sekundäre Endpunkte keine Tests gegenüber einer verschobenen Nullhypothese geplant. Dies ist nicht sachgerecht. Im Rahmen der erneuten Nutzenbewertung werden die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Ergebnisse unter Berücksichtigung einer verschobenen Nullhypothese interpretiert.

Weiterhin fehlen Angaben dazu, wie Ergebnisse aus unadjustierten Vergleichen (Szenario, in dem die Modelle nicht konvergieren) vom pharmazeutischen Unternehmer interpretiert werden. Dies ist in den Studienunterlagen zu ergänzen.

hh) Auswertung: Zwischenanalysen

Für die Zwischenanalysen müssen jeweils Daten bis zu vier Monate vor der jeweiligen Zwischenanalyse umfasst sein.

Die Zwischenanalyse, zu der eine endgültige Fallzahlschätzung vorgenommen werden soll, ist 18 Monate nach Beginn der anwendungsbegleitenden Datenerhebung. Da auch nach 18 Monaten noch keine Patientin oder kein Patient vollständig beobachtet sein wird (36 Monate), ist zu prüfen, inwieweit die Fallzahlplanung gegebenenfalls auch auf Basis anderer als der im G-BA-Beschluss aufgeführten Endpunkte (zum

Beispiel Reduktion vasookklusiver Krisen) durchgeführt werden kann. Dies ist in den Studienunterlagen anzupassen.

Der Zeitraum zwischen Studienende und Bereitstellung des finalen Berichts ist anzupassen. Für die Erstellung des Dossiers erscheinen sechs Monate als angemessen.

Seitens des pharmazeutischen Unternehmers ist zur Vermeidung von Inkonsistenzen zu prüfen, ob der hier dargelegte Änderungsbedarf im Studienprotokoll zu entsprechenden Folgeänderungen im statistischen Analyseplan führt und umgekehrt.

- II. Der G-BA behält sich vor, Auswirkungen auf die AbD-Studie, die aufgrund von Änderungen des erstmalig vorgelegten Studienprotokolls oder des erstmalig vorgelegten statistischen Analyseplans durch den pharmazeutischen Unternehmer entstehen und die nicht den Auflagen des G-BA gemäß den Feststellungsbeschlüssen im Verfahren der anwendungsbegleitenden Datenerhebung zum Wirkstoff Exagamglogen Autotemcel im Anwendungsgebiet Sichelzellerkrankheit entsprechen, im Rahmen der erneuten Nutzenbewertung abschließend zu bewerten.
- III. Das überarbeitete Studienprotokoll und der überarbeitete statistische Analyseplan sind dem G-BA bis zum 16. Oktober 2025 vorzulegen.
- IV. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 18. September 2025 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 18. September 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken