

Tragende Gründe

zum 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

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Erforderliche Anpassungen an Studienprotokoll und statistischem Analyseplan.....	3
2.2	Frist für die Vorlage des überarbeiteten Studienprotokolls und statistischen Analyseplans.....	21
3.	Verfahrensablauf	21

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V kann der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bei den folgenden Arzneimitteln vom pharmazeutischen Unternehmer innerhalb einer angemessenen Frist die Vorlage anwendungsbegleitender Datenerhebungen und Auswertungen zum Zweck der Nutzenbewertung fordern:

1. bei Arzneimitteln, deren Inverkehrbringen nach dem Verfahren des Artikels 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur (ABl. L 136 vom 30.4.2004, S. 1), die zuletzt durch die Verordnung 162 Verfahrensordnung Stand: 16. Dezember 2020 (EU) 2019/5 (ABl. L 4 vom 7.1.2019, S. 24) geändert worden ist, genehmigt wurde oder für die nach Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 eine Zulassung erteilt wurde, sowie
2. bei Arzneimitteln, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung Nr. 141/2000 zugelassen sind.

Nach § 35a Absatz 3b Satz 10 SGB V in Verbindung mit 5. Kapitel § 60 Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) überprüft der G-BA die gewonnenen Daten und die Verpflichtung zur Datenerhebung in regelmäßigen Abständen, mindestens jedoch alle achtzehn Monate.

2. Eckpunkte der Entscheidung

In seiner Sitzung am 21. Dezember 2023 hat der G-BA die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen für den Wirkstoff Exagamglogen Autotemcel gemäß § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V beschlossen.

Zur Prüfung, ob die Anforderungen des G-BA an die anwendungsgleitende Datenerhebung und die Auswertungen umgesetzt worden sind, hat der pharmazeutische Unternehmer dem G-BA mit Schreiben vom 13. Juni 2025 fristgerecht Entwürfe für ein Studienprotokoll sowie einen statistischen Analyseplan (SAP) übermittelt. Die Unterlagen wurden vom G-BA unter Einbindung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) geprüft.

Auf Basis dieser Prüfung ist der G-BA zu dem Ergebnis gelangt, 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 SAP unzureichend umgesetzt sind.

Mit dem vorliegenden Feststellungsbeschluss und den zugehörigen Tragenden Gründen wird der erforderliche Anpassungsbedarf am Studienprotokoll (Version 1.0; 13. Juni 2025) und SAP (Version 1.0; 13. Juni 2025) festgelegt und begründet.

2.1 Erforderliche Anpassungen an Studienprotokoll und statistischem Analyseplan

Zu den erforderlichen Anpassungen im Einzelnen:

a) Fragestellung gemäß PICO: Patientenpopulation

Zur klaren Abgrenzung der für die anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) relevanten Patientinnen und Patienten ist eine konkrete Operationalisierung der schweren Sichelzellerkrankung und der rezidivierenden vasookklusiven Krisen (VOCs) erforderlich. Dies fehlt in den Studienunterlagen und ist entsprechend zu ergänzen. Da die Genehmigung der Kostenübernahme ein Einschlusskriterium der AbD ist, wird vor dem Hintergrund der notwendigen Positivität empfohlen, die Definition der VOCs aus der Zulassungsstudie zu übernehmen. Während in der Zulassungsstudie die Einzelkomponenten teilweise mit dem Aufsuchen einer medizinischen Einrichtung verknüpft sind, verknüpft der pharmazeutische Unternehmer die Einzelkomponenten mit einer über Nacht andauernden Hospitalisierung. Somit wären von der Zulassung umfasste Patientinnen und Patienten mit rezidivierenden VOCs, die nicht zur Hospitalisierung führen, von der AbD ausgeschlossen. Dies ist nicht sachgerecht, da damit nicht die gesamte Fragestellung der Nutzenbewertung abgedeckt ist und gegebenenfalls die Zahl der für die AbD zur Verfügung stehenden Patientinnen und Patienten relevant eingeschränkt wird. Bei der Definition der VOCs ist sowohl die Hospitalisierung als auch die Behandlung in einer Notfallambulanz zu berücksichtigen. Darüber hinaus ist zu Baseline eine gezielte Abfrage bei den Patientinnen und Patienten einzuführen und im Register zu dokumentieren. Dabei ist im Rahmen der Abfrage die Anzahl zusätzlicher vasookklusiven Krisen ohne Hospitalisierung (0, 1 oder ≥ 2) gemäß Definition der Zulassungsstudie abzufragen.

Der in dem Einschlusskriterium „Angaben in der Patientenakte zu Anzahl an vasookklusiven Krisen mindestens 1 Jahr vor dem Indexdatum verfügbar“ definierte Bezugszeitraum ist grundsätzlich nachvollziehbar. Allerdings ist es möglich, dass im Interventionsarm für die Prüfung der Kostenübernahme eine detailliertere Erhebung der VOCs mit einem längeren Bezugszeitraum (entsprechend der Zulassungsstudie zwei Jahre) stattfindet (und damit die Prüfung der Erfüllung der Einschlusskriterien je nach Behandlungsarm auf unterschiedlichen Angaben beruht). Dies ist hinsichtlich der Positivität zu berücksichtigen.

Aus den Studienunterlagen geht nicht hervor, welche konkreten Angaben bei der Begründung der Eignung für eine Stammzelltransplantation im Register für die anwendungsbegleitende Datenerhebung dokumentiert werden sollen. Daher sind Kriterien zu definieren, anhand derer beurteilt wird, ob eine Person geeignet ist für eine Stammzelltransplantation. Darüber hinaus ist die Definition eines „HLA-kompatiblen verwandten Stammzellspenders“ zu ergänzen. Gemäß den Begutachtungshinweisen des Kompetenz-Centrums Onkologie (KCO)¹ werden ausschließlich HLA-identische (10/10) Geschwisterspender als „HLA-kompatible verwandte Stammzellspender“ bezeichnet.

In den Studienunterlagen ist klarzustellen, dass Patientinnen und Patienten, für die die Kostenübernahme aufgrund von klinischen Bewertungskriterien des KCO¹ nicht genehmigt wird (z.B. aufgrund der Nicht-Erfüllung relevanter Ein- und Ausschlusskriterien der Zulassungsstudie), aus der AbD ausgeschlossen werden. Für den Vergleichsarm ist

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

zwingend 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.

Der pharmazeutische Unternehmer benennt in seinen Studienunterlagen mehrere Ausschlusskriterien, u.a. Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Exagamglogen Autotemcel kontraindiziert ist oder nicht empfohlen ist, sowie die nach ärztlicher Einschätzung nicht für eine volle myeloablative Konditionierung geeignet sind. Exemplarisch benennt der pharmazeutische Unternehmer, welche Patientinnen und Patienten hiervon umfasst sind. Kontraindikationen sind nicht nur beispielhaft aufzuführen, sondern müssen umfassend und abschließend gelistet werden. Hierzu gehören beispielsweise auch Überempfindlichkeiten gegenüber den jeweiligen Arzneimitteln oder Kontraindikationen gegen inhärente Bestandteile des Therapiekonzeptes von Exagamglogen Autotemcel.

Der pharmazeutische Unternehmer plant, ein Feld zur Eignung der Patientinnen und Patienten für die anwendungsbegleitende Datenerhebung im Register zu etablieren, das mit ja oder nein angibt, ob alle Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt sind. 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 AbD genannten Ein- und Ausschlusskriterien sind verpflichtend im Register zu erfassen.

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

Ein Einschlusskriterium, das lediglich einen Behandlungsarm betrifft, ist problematisch, weil es von vorneherein die Positivität infrage stellt. Mit dem vom pharmazeutischen Unternehmer gewählten Einschlusskriterium, dass für den Interventionsarm die von der Krankenkasse genehmigte Erstattung von Exagamglogen Autotemcel vorliegen muss, ist dies der Fall. Die Kriterien, die im Rahmen der Einzelfallbegutachtung zur Kostenübernahme zur Prüfung der Eignung von Exagamglogen Autotemcel herangezogen werden, müssten also auch für den Kontrollarm angelegt werden. Aufgrund des anwendungsbegleitenden Charakters der AbD ist davon auszugehen, dass nicht alle klinischen Untersuchungen und interventionellen Tests, wie z. B. die Bestimmung der Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid oder eine Magnetresonanztomografie des Schädels, die gemäß der Begutachtungshinweise des KCO vorzulegen sind, auch bei Patientinnen und Patienten ohne geplante Behandlung mit Exagamglogen Autotemcel durchgeführt werden.

Um eine grobe Einschätzung der Auswirkungen auf die Positivität zu ermöglichen, ist in den Studienunterlagen festzuhalten, dass für Patientinnen und Patienten im Interventionsarm, die alle Ein- und Ausschlusskriterien der AbD 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

Der pharmazeutische Unternehmer schließt die Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation als Komparator aus, mit der Begründung, dass Exagamglogen Autotemcel gemäß Zulassung nicht bei vorheriger Stammzelltransplantation empfohlen ist. Sollten Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine allogene Stammzelltransplantation erhalten, würde dies als interkurrentes Ereignis gewertet werden und alle nachfolgenden Daten nicht in den Auswertungen berücksichtigt. Diese Argumentation ist nicht sachgerecht.

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

In den Studienunterlagen ist keine Übersicht zu den geplanten Erhebungen enthalten. Daher ist ein Erhebungsplan mit den geplanten Erhebungszeitpunkten zu ergänzen.

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

Aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers ist eine Erfassung von PROs in der AbD nicht möglich, da kein PRO-Instrument über die komplette Altersspanne hinweg einsetzbar ist und für die infrage kommenden PRO-Instrumente keine ausreichend validierten Sprachversionen aller relevanten Sprachen verfügbar sind. Die Erfassung von Schmerzen sei aufgrund der kurzen Recall-Periode nicht sinnvoll, da damit Schmerzen in der Vergleichsgruppe unterschätzt würden oder häufig (z.B. wöchentlich) erhoben werden müssten. Der pharmazeutische Unternehmer schätzt ein, dass die Bereitschaft unter Patientinnen und Patienten gering sein wird, die PROs auszufüllen.

Die Argumentation des pharmazeutischen Unternehmers wird als nicht als ausreichend erachtet, um die nicht mögliche Implementierung der PRO-Erhebung zu begründen. So können zwei verschiedene PRO-Erhebungsinstrumente in der AbD verwendet werden, damit die gesamte Altersspanne (ab 12 Jahren und Erwachsene) abgedeckt wird. Darüber hinaus ist der Fragebogen ASCQ-Me linguistisch validiert und mehrere weitere Fragebögen wurden bereits vom pharmazeutischen Unternehmer in den 16 Studienzentren der Zulassungsstudie CLIMB SCD-121 eingesetzt. Bezüglich der kurzen Recall Periode ist anzumerken, dass von einem geringen Einfluss auf Endpunkte wie chronische Schmerzen ausgegangen wird, sodass eine kurze Recall-Periode dem Einsatz von PROs nicht grundsätzlich entgegensteht.

Für die Überarbeitung der Studienunterlagen ist 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.

Eine regelmäßige Erhebung von PROs zu festen Erhebungszeitpunkten wird begrüßt und kann über eine externe Vertrauensstelle erfolgen, sofern eine Implementierung im Register nicht möglich ist. Vom pharmazeutischen Unternehmer sind Maßnahmen zu ergreifen, die die Bereitschaft zur Teilnahme an der PRO-Erhebung im Rahmen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung fördern.

Der pharmazeutische Unternehmer plant weder die Erhebung von akuten noch von chronischen Schmerzen. Er sieht lediglich die Erfassung der Verschreibung von Schmerzmedikamenten (sowohl nicht opioide als auch opioide Analgetika, in 6-Monats-Intervallen) vor. Eine messichere Abbildung von akuten und chronischen Schmerzen ist damit nicht 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

Der pharmazeutische Unternehmer plant den Endpunkt vasookklusive Krisen (VOC) zum einen operationalisiert als Anteil der Patientinnen und Patienten ohne VOC (Vermeidung) und zum anderen als annualisierte Rate VOC (Reduktion) zu erheben. VOCs sind entsprechend der Studienplanung definiert als stationäre Krankenhausaufenthalte (mit mindestens einer Übernachtung) wegen Priapismus, Milzsequestration, akutem Thoraxsyndrom oder Schmerzkrisen. Grundsätzlich sind alle symptomatischen VOCs patientenrelevante Ereignisse. Für die Erfassung im Rahmen der AbD ist eine möglichst messichere Definition zu wählen. Die Argumentation des pharmazeutischen Unternehmers ist in Bezug auf die ausschließlich messichere Erfassung der VOCs im Zusammenhang mit einer Hospitalisierung nicht vollständig nachvollziehbar. Der pharmazeutische Unternehmer legt nicht dar, wieso für die Behandlung in der Notfallambulanz nicht von einer messicheren Erfassung auszugehen ist. Dass im Rahmen von jährlichen Untersuchungen im Zentrum der Rückgriff auf anamnestiche Angaben mit Messunsicherheiten behaftet ist, ist zwar nachvollziehbar, jedoch differenziert im Kontext der Erhebungsfrequenz im Rahmen der AbD zu diskutieren.

VOCs stellen in der vorliegenden Indikation den zentralen Endpunkt dar. Ähnlich wie für die Erhebung der rezidivierenden VOCs als Einschlusskriterium zu Baseline (siehe Buchstabe a)), ist auch für die Endpunkterhebung im Verlauf der AbD eine gezielte Abfrage bei den Patientinnen und Patienten einzuführen, wie häufig sie im vorangegangenen Zeitraum zusätzliche VOCs erfahren haben, die nicht mit einer Hospitalisierung einhergingen. Die Ergebnisse sind im Register zu dokumentieren. Die Abfrage hat hierbei jede der Komponenten des Endpunkts (Schmerzkrisen, Milzsequestration, Priapismus und akutes Thoraxsyndrom) einzeln zu berücksichtigen und Schmerzkrisen und akutes Thoraxsyndrom, die mit einer Behandlung in einer Notfallambulanz verknüpft waren sowie jegliche Milzsequestration und Priapismus unabhängig von einer Hospitalisierung einzubeziehen. Der konkrete Wortlaut der Abfrage ist in den Studienunterlagen zu dokumentieren. Darüber hinaus ist vom pharmazeutischen Unternehmer 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 mit einer solchen Abfrage in Kauf genommene Messunsicherheit variiert in Abhängigkeit von der Erhebungsfrequenz. Entsprechend ist die Abfrage alle drei Monate durchzuführen.

Darüber hinaus sind in den Studienunterlagen sowohl für die Vermeidung als auch die Reduktion von VOCs jeweils die folgenden Auswertungen zu planen, die in unterschiedlichem Ausmaß von den Messunsicherheiten betroffen sind:

- 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.

Der pharmazeutische Unternehmer identifiziert VOCs mit / ohne Hospitalisierung auch als relevanten Confounder ohne darauf einzugehen, wie die messsichere Erfassung dieses Confounders erfolgen soll. Die konkrete messsichere Operationalisierung ist in den Studienunterlagen festzulegen.

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

Der pharmazeutische Unternehmer plant, neu aufgetretene Organschäden und die Verbesserung und Verschlechterung von Organschäden anhand von zehn Komponenten zu erfassen. Als eine Komponente benennt der pharmazeutische Unternehmer Alloimmunisierung, was aus Sicht des G-BA keinen chronischen Organschaden darstellt. In der vom pharmazeutischen Unternehmer geplante Operationalisierung stellt die Alloimmunisierung keinen patientenrelevanten Endpunkt dar, da die Ausbildung von Antikörpern gegen Blutgruppenmerkmale keine spürbare Symptomatik nach sich zieht.

Aus den Studienunterlagen geht nicht hervor, wie neu aufgetretene Organschäden operationalisiert sind. Daher ist eine messsichere Operationalisierung zu ergänzen.

Unter den weitergehenden Empfehlungen des G-BA zur Studiendurchführung sind in Buchstabe b) (siehe unten) Hinweise zur möglichen patientenrelevanten Operationalisierung der Alloimmunisierung sowie zur messsicheren Operationalisierung von neu aufgetretenen Organschäden aufgeführt.

Für alle Komponenten des Endpunktes chronische Organschäden ist auf eine sicher patientenrelevante Operationalisierung zu achten, beispielsweise mit Einbezug von spürbarer Symptomatik, Hospitalisierung oder unerwünschten Ereignissen mit einem CTCAE-Grad ≥ 3 .

h) Fragestellung gemäß PICO: Outcome – Neue zerebrovaskuläre Ereignisse

Der pharmazeutische Unternehmer operationalisiert neue zerebrovaskuläre Ereignisse als Schlaganfall (ischämisch oder hämorrhagisch) oder neue pathologische Messwerte im transcranialen Doppler. Für letztere Komponente ist die Patientenrelevanz unklar. Die Patientenrelevanz der Komponente „neue pathologische Messwerte im transcranialen Doppler“ ist in den Studienunterlagen zu begründen.

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

Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse (UEs) ist die bisherige Operationalisierung des pharmazeutischen Unternehmers nicht nachvollziehbar, da der pharmazeutische Unternehmer die Auswahl der eingehenden Preferred Terms (PT) nicht begründet. 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. Darunter fallen neben den beiden vom pharmazeutischen Unternehmer benannten UE beispielsweise:

- neue maligne Erkrankungen oder neue oder sich verschlechternde, nicht maligne, hämatologische Erkrankungen für die Therapie mit Exagamglogen Autotemcel
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen; Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts; Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen für die Mobilisierung und Konditionierung sowie
- Hauterscheinungen für Hydroxycarbamid.

Die Liste der spezifischen UEs im Studienprotokoll ist entsprechend zu ergänzen.

Der pharmazeutische Unternehmer plant, die spezifischen UEs anhand des Schweregrades der CTCAE-Klassifikation und anhand der Definition für SUEs zu erfassen. Darüber hinaus plant der pharmazeutische Unternehmer die Erfassung, ob das spezifische UE in Zusammenhang mit der Medikation steht („relatedness“). Die Erfassung der spezifischen UEs in einem Schweregrad-System ist ausreichend. Auf die Angabe, ob das UE in Zusammenhang mit der Medikation steht („relatedness“), kann verzichtet werden.

j) Studiendesign: Beobachtungszeitraum

Der pharmazeutische Unternehmer definiert als Beobachtungszeitraum die Zeit ab dem Indexdatum bis zum Ende der Studie oder Beobachtungsende aus anderen Gründen, was von pharmazeutischem Unternehmer als „Zensierung“ bezeichnet wird. Der pharmazeutische Unternehmer unterteilt in zwei Perioden:

Periode 1: Indexdatum bis 60 Tage nach der letzten Erythrozytentransfusion im Rahmen des post-Transplantationsmanagements oder bis zum Studienende oder Zensierung, je nachdem was zuerst eintritt

Periode 2: 60 Tage nach der letzten Erythrozytentransfusion im Rahmen des post-Transplantationsmanagements bis zum Studienende oder Zensierung

Bezüglich des Beobachtungszeitraumes muss für die Auswertung sichergestellt sein, dass mit Ausnahme des Endpunktes „Vermeidung von vasookklusiven 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.

Nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers soll Personen im Interventionsarm, die den Zeitpunkt 60 Tage nach der letzten Erythrozytentransfusion im Rahmen des post-Transplantationsmanagements nicht erreichen, z.B. weil sie keine Infusion mit Exagamglogen Autotemcel erhalten haben, kein entsprechender Zeitpunkt zugeordnet werden.

Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Auch für diese Patientinnen und Patienten muss vom pharmazeutischen Unternehmer ein angemessener Zeitpunkt in den Studienunterlagen festgelegt sowie weitere Herangehensweisen zur Annäherung an diesen Zeitpunkt als Sensitivitätsanalysen geplant werden. 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 Sichelzellerkrankheit oder im Rahmen des post-Transplantationsmanagements verabreicht wurden. Der pharmazeutische Unternehmer hat dies durch entsprechende Ergänzungen in den Studienunterlagen sicherzustellen.

k) Studiendesign: Indexdatum

Das Indexdatum, d. h. das Datum für den Beobachtungsstart, definiert der pharmazeutische Unternehmer als Zeitpunkt der Therapieentscheidung mit Einwilligung zur Therapie und genehmigter Kostenübernahme für Exagamglogen Autotemcel für Patientinnen und Patienten des Interventionsarms und als korrespondierenden Zeitpunkt für Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms.

Um mit der Situation umzugehen, dass nicht in beiden Behandlungsgruppen zum Beobachtungsstart mit einer neuen Therapie begonnen wird, plant der pharmazeutische Unternehmer für die Bestimmung geeigneter Indexdaten für die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm ein von ihm als Modified active Comparator new User – Design (MACNU) bezeichnetes Verfahren. Das Verfahren geht von einer Basiskohorte aus, in der sich alle Patientinnen und Patienten aus dem Register befinden, die den Ein- und Ausschlusskriterien für die AbD entsprechen. Der pharmazeutische Unternehmer äußert sich nicht dazu, wie dies für die Variablen, die bislang noch nicht im GPOH-Register dokumentiert werden, sichergestellt wird.

Zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung einer Patientin bzw. eines Patienten für die Behandlung mit Exagamglogen Autotemcel, wird die Basiskohorte aktualisiert. Jeder Patientin bzw. jedem Patienten mit Therapieentscheidung für Exagamglogen Autotemcel werden all jene Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms aus der Basiskohorte zugeordnet, welche bezüglich der drei Stratifizierungsfaktoren vergleichbare Patientencharakteristika aufweisen (Behandlung mit chronischen Erythrozytentransfusionen (ja / nein), Anzahl VOCs (Anzahl 0, 1 bis 2, ≥ 3 während der Baselineperiode, Alter (12 bis 21, 22 bis 35, ≥ 36 Jahre).

Als alternativen Ansatz zum MACNU-Design, benennt der pharmazeutische Unternehmer ein angepasstes MACNU-Design. Dieses soll angewendet werden, sofern die Anzahl an Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm gemäß Kriterien für die Prüfung auf Abbruch wegen Vergeblichkeit nicht ausreicht, um genügend Patientinnen und Patienten für die Analyse (Propensity-Score Verfahren und anschließende Effektschätzung)

einzuschließen. Beim alternativen Ansatz wird ab dem Zeitpunkt der ersten Interimsanalyse die Definition der Basiskohorte geändert. In die Basiskohorte würden nur noch diejenigen Patientinnen und Patienten der Vergleichsgruppe eingeschlossen, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch nicht in einem Expositionssset enthalten sind. Das bedeutet, dass ab diesem Zeitpunkt alle neuen Patientinnen und Patienten mit Vergleichstherapie nur noch in einem Expositionssset enthalten wären und bereits berücksichtigte Patientinnen und Patienten für zukünftige Patientinnen und Patienten mit Therapieentscheidung für Exagamglogen Autotemcel nicht mehr berücksichtigt würden.

Das dargelegte Vorgehen ist nachvollziehbar, jedoch sind einige Punkte in dem geplanten Verfahren anzupassen.

Die Kategorien für den Stratifizierungsfaktor VOCs sind nicht sachgerecht. Das Anwendungsgebiet beinhaltet lediglich Patientinnen und Patienten mit rezidivierenden VOCs. Entsprechend ist die Kategorie 0 VOCs zu streichen sowie die Kategorie 1 bis 2 anzupassen. Es ist ein inhaltlich begründeter Trennwert festzulegen, der für die Population der Abd sinnvoll ist. Mögliche Änderungen, die sich durch die gemäß Buchstabe f) vorgeschlagene Abfrage von VOCs ohne Hospitalisierung ergeben, sind zu berücksichtigen.

Außerdem ist unabhängig von den inhaltlichen Aspekten unklar, ob das Altersstratum der ≥ 36 -Jährigen besetzt sein wird. Daher ist auf dieses Stratum zu verzichten und das Alter dichotomisiert in 12 bis 21 Jahre und ≥ 22 Jahre festzulegen. Damit wird auch die Wahrscheinlichkeit erhöht, genügend Patientinnen und Patienten in die Strata einzuordnen.

Um sicherzustellen, dass für die Auswertung der Daten im Rahmen der Abd alle relevanten Informationen vorliegen, wären für alle Patientinnen und Patienten eines jeden Expositionsssets die Erhebung aller relevanten Patientencharakteristika (Confounder) zum jeweiligen Zeitpunkt notwendig. Der pharmazeutische Unternehmer gibt jedoch an hierfür ein Erhebungsfenster von bis zu einem Jahr zu nutzen (Baselineperiode). Inwieweit dies für alle relevanten Patientencharakteristika adäquat ist, bleibt fraglich.

Darüber hinaus muss für jede Patientin oder jeden Patienten ab dem Zeitpunkt des Einschlusses in ein Expositionssset die vollständige Erhebung aller geplanten Endpunkte in zu definierenden Zeitabständen erfolgen. Für die Auswertung ist zu beachten, dass alle Endpunkterhebungen vor dem später festgelegten Indexdatum nicht für die Analyse berücksichtigt werden. Darüber hinaus wird es aufgrund der zeitlichen Abweichung der Baseline-Erhebung und dem zugeordneten Indexdatum im Vergleichsarm zu abweichenden Zeitabständen der regelmäßigen Erhebungszeitpunkte kommen. Daher ist für die Erhebung patientenberichteter Endpunkte der zeitliche Abstand zwischen dem jeweiligen Indexdatum der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm und der nächstgelegenen Erhebung zu dokumentieren.

Bezüglich des vom pharmazeutischen Unternehmer beschriebenen alternativen Vorgehens zum grundlegenden MACNU-Design ist nicht ersichtlich, wie dieses zu einer Erhöhung der Patientenzahl in den Expositionsssets führen soll.

l) Studiendesign: Rekrutierung

Es ist unklar, welche konkreten Bemühungen der pharmazeutische Unternehmer zur Sicherstellung einer ausreichenden Rekrutierung plant. Dies ist zu konkretisieren. Denkbare Maßnahmen sind z. B. eine Vergütung des Aufwands der teilnehmenden Zentren durch Zahlung einer Aufwandsentschädigung oder der Einsatz materieller Anreize für die Patientinnen und Patienten (z. B. Geschenkgutscheine).

m) Studiendesign: Auswertungspopulation

Der pharmazeutische Unternehmer definiert zwei Auswertungspopulationen. Das Full Analysis Set umfasst alle in die AbD eingeschlossenen Patientinnen und Patienten und wird für die Auswertung aller Endpunkte mit Ausnahme des Endpunkts Vermeidung vasookklusiver Krisen herangezogen. Daneben definiert der pharmazeutische Unternehmer für die Auswertung des Endpunkts Vermeidung von VOCs eine weitere Auswertungspopulation (als Full Analysis Set 36 bezeichnet), welche nur Patientinnen und Patienten mit einer mindestens 36-monatigen Nachbeobachtung ab 60 Tage nach der letzten Erythrozytentransfusion im Rahmen des post-Transplantationsmanagements umfasst.

Die Definition des Full Analysis Set ist sachgerecht. Allerdings ist durch die geplante Auswertung der Endpunkte getrennt nach Periode 1 und Periode 2 und die damit einhergehende Definition der Periode 2 dennoch das ITT-Prinzip für Auswertungen zu Periode 2 verletzt. Dies ist in den Studienunterlagen anzupassen. Alle Endpunkte sind entsprechend des ITT-Prinzips auszuwerten.

Die Definition des Full Analysis Set 36 ist nicht sachgerecht. Zwar soll für die Auswertung der Vermeidung von VOCs mindestens drei Jahre beobachtet werden. Jedoch sollte dies bereits durch die Studienplanung für jede Patientin und jeden Patienten sichergestellt sein. Patientinnen und Patienten, die aus Gründen wie Rückzug der Einwilligungserklärung die Beobachtung nach weniger als drei Jahren abbrechen oder in diesem Zeitraum versterben, sind aus der Auswertung nicht auszuschließen, sondern mit geeigneten statistischen Methoden zu berücksichtigen. 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

Der pharmazeutische Unternehmer plant, als Baselinewert denjenigen Wert anzunehmen, der innerhalb der Baselineperiode (ein Jahr vor dem Indexdatum) erhoben wurde und am nächsten zum Indexdatum liegt. Dieses Vorgehen ist nicht adäquat. Die Baselineerhebung ist vorzugsweise zum Indexdatum durchzuführen. Sofern das nicht möglich ist, muss zum einen für alle Confounder begründet werden, dass diese innerhalb von einem Jahr stabil bleiben. Wenn für einzelne Confounder erwartet wird, dass diese sich innerhalb von einem Jahr ändern, ist eine kürzere Baselineperiode mindestens für diese Confounder festzulegen. Zudem ist der zeitliche Abstand der Baselineerhebung zum Indexdatum 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.

Es ist davon auszugehen, dass retrospektive Daten nicht vollständig vorliegen, ungeachtet der Qualität der vorliegenden Daten. In den Studienunterlagen ist festzuhalten, welche retrospektiven Daten in der AbD berücksichtigt werden und die Unsicherheiten hinsichtlich der Vollständigkeit und Qualität sind bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.

Der pharmazeutische Unternehmer gibt in den Studienunterlagen an, dass er für alle in die AbD eingeschlossenen Patientinnen und Patienten demografische und klinische Charakteristika erhebt. Wo immer möglich, soll die im Register bereits verwendete Operationalisierung übernommen werden. Die benannten Baseline-Charakteristika sind

nachvollziehbar. Es ist sicherzustellen, dass für alle Variablen die Definitionen in den Studienunterlagen hinterlegt sind. Beispielsweise ist bei den vorherigen Erkrankungen und Begleiterkrankungen unklar, wie diese operationalisiert sind.

o) Studiendesign: Dokumentation der Hydroxycarbamid-Therapie

Zur Erfassung der Therapie ist anzumerken, dass gemäß Fachinformation von Exagamglogen Autotemcel für die Patientinnen und Patienten eine Brückentherapie möglich ist. Diese ist ebenfalls im Register zu dokumentieren. Der pharmazeutische Unternehmer plant derzeit die Erfassung einer Therapie mit Hydroxycarbamid nur für den Vergleichsarm. Sofern Patientinnen und Patienten im Interventionsarm mit Hydroxycarbamid behandelt werden, als Brückentherapie oder aufgrund von Versagen der Therapie mit Exagamglogen Autotemcel, ist diese Therapie auch für den Interventionsarm zu dokumentieren.

p) Studiendesign: Begleittherapien

Der pharmazeutische Unternehmer plant, keine Begleitmedikationen zur Infektionsprophylaxe sowie antithrombotische Therapien zu dokumentieren. Für antithrombotische Therapien begründet der pharmazeutische Unternehmer, dass diese Therapie keine regelhafte Therapie bei der Sichelzellerkrankung darstellt. Die Begründung ist nachvollziehbar. Für die Infektionsprophylaxe legt der pharmazeutische Unternehmer keine Begründung vor. In den Studienunterlagen ist daher die Dokumentation der Infektionsprophylaxe zu ergänzen oder eine inhaltliche Begründung vorzulegen, warum auf die Erfassung dieser verzichtet werden kann.

Für die Erhebung von Analgetika plant der pharmazeutische Unternehmer neue Felder zur Erfassung im GPOH-Register Sichelzellerkrankung. Den Studienunterlagen ist lediglich zu entnehmen, dass eine Codierung via WHODRUG stattfinden soll. Eine exakte Operationalisierung der Erfassung ist in den Studienunterlagen zu hinterlegen (z. B. ob geplant ist, die Art, Dauer, Häufigkeit und Dosis der Analgetika zu erfassen). Zudem müssen alle erforderlichen Anpassungen am Register vor Beginn der AbD erfolgen.

q) Studiendesign: Confounder

Der pharmazeutische Unternehmer identifiziert Confounder über eine systematische Literaturrecherche und bindet klinische Expertinnen und Experten ein.

Die in der Literaturrecherche identifizierten potenziellen Confounder werden vom pharmazeutischen Unternehmer nur weiter berücksichtigt, wenn sie in mindestens drei unabhängigen Publikationen (darunter mindestens eine Leitlinie oder Nennung mit statistischer Evidenz) benannt wurden. Parallel zur Literaturrecherche wurden klinische Expertinnen und Experten befragt, um weitere Confounder zu ergänzen. Zur Einstufung als „wahre“ Confounder mussten die potenziellen Confounder aus der Literaturrecherche und der Expertenbefragung von mindestens drei von vier Expertinnen und Experten als Einflussfaktor für Therapieentscheidung und für das Behandlungsergebnis eingeschätzt werden. 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 fehlen eindeutige Operationalisierungen für alle Confounder.

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

Der pharmazeutische Unternehmer beschreibt in seinen Studienunterlagen Abbruchkriterien für die Studie bezogen auf den Einschluss von Patientinnen und Patienten.

Die angegebenen Formeln zur Beurteilung der Rekrutierung sind methodisch nicht nachvollziehbar. Der pharmazeutische Unternehmer muss dies 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

Aufgrund aktuell noch laufender Vertragsverhandlungen mit dem GPOH-Register Sichelzellkrankheit bezieht sich der pharmazeutische Unternehmer auf das öffentlich verfügbare Registerprotokoll von 2014 und gibt in den Studienunterlagen an verschiedenen Stellen an, dass einige Daten aktuell noch nicht im GPOH-Register Sichelzellkrankheit erfasst werden und für die AbD ergänzt werden müssen. Die erforderlichen Anpassungen am GPOH-Register sind vor Beginn der AbD abzuschließen und bei der Überarbeitung der Studienunterlagen zu berücksichtigen.

u) Datenquelle: Rekrutierung von Erwachsenen

Allein durch die Beschränkung der Versorgungsbefugnis für Exagamglogen Autotemcel werden insbesondere für den Vergleichsarm, für den keine Beschränkung der Versorgungsbefugnis besteht, gegebenenfalls nicht ausreichend Erwachsene für die AbD zur Verfügung stehen. Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Rekrutierung einer ausreichenden Zahl an Patientinnen und Patienten auch im Vergleichsarm sicherzustellen und gegebenenfalls aktive Maßnahmen zur Steigerung der Teilnahme von Erwachsenen zu ergreifen.

Unter den weitergehenden Empfehlungen des G-BA zur Studiendurchführung sind in Buchstabe a) (siehe unten) Hinweise zur Rekrutierung von Erwachsenen aufgeführt.

v) Datenquelle: Retrospektive Daten

Grundsätzlich plant der pharmazeutische Unternehmer die AbD als prospektive Datenerhebung, gibt aber an, dass retrospektive und prospektive Daten von den in die AbD eingeschlossenen Patientinnen und Patienten genutzt werden. Für welche Informationen er auf retrospektive Daten zurückgreifen möchte, gibt der pharmazeutische Unternehmer nicht explizit an. Den Studienunterlagen ist zu entnehmen, dass einige relevante Baseline-Daten zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht im GPOH-Register Sichelzellerkrankheit erfasst werden, wie beispielsweise ein Teil der definierten Ein- und Ausschlusskriterien (z. B. Eignung für Stammzelltransplantation, grundsätzliche Eignung für Exagamglogen Autotemcel) oder der Confounder Hepatopathie, und entsprechende Datenfelder für die AbD ergänzt werden müssen. Für diese Datenfelder sind somit keine retrospektiven Daten verfügbar. Zudem sind Erwachsene derzeit im GPOH-Register Sichelzellerkrankheit unterrepräsentiert, sodass für die AbD weitere Erwachsene neu ins Register aufgenommen werden müssen, für die ebenfalls keine retrospektiven Daten im Register verfügbar wären.

Daher ist davon auszugehen, dass retrospektive Daten nicht vollständig sind, ungeachtet der Qualität der vorliegenden Daten. In den Studienunterlagen ist konkret festzuhalten, welche retrospektiven Daten in der AbD berücksichtigt werden und wie die Vollständigkeit bislang im Register noch nicht erfasster Angaben sichergestellt wird.

w) Datenquelle: exakte Datumsangaben

Derzeit werden im GPOH-Register Sichelzellerkrankheit nur teilweise exakte Datumsangaben erfasst. Den Studienunterlagen ist nicht zu entnehmen, dass eine entsprechende Erhebung für die AbD geplant ist. Beispielsweise plant der pharmazeutische Unternehmer bei VOCs lediglich die Anzahl aufgetretener VOCs zu dokumentieren, nicht aber zu welchem Zeitpunkt diese aufgetreten sind. Für die AbD ist mindestens für die Erhebung der VOCs erforderlich, dass die Zuordnung der einzelnen Ereignisse zu den Perioden 1 und 2 gewährleistet ist. Dies ist vom pharmazeutischen Unternehmer anzupassen.

x) Datenquelle: Erhebungs- und Meldezeitpunkte

Der pharmazeutische Unternehmer gibt in den Studienunterlagen an, dass derzeit von den am Register teilnehmenden Zentren einmal jährlich Informationen zum Krankheitsverlauf und zur Behandlung abgefragt werden. Für die Datenerhebung im Rahmen der AbD sieht der pharmazeutische Unternehmer eine vierteljährliche Erhebung „encounter-based“ ab dem Einschluss der Patientinnen und Patienten als durchführbar an. Allerdings äußert er auch, dass die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm nur selten mehr als einmal jährlich in einem spezialisierten (und dokumentierenden) Zentrum vorstellig würden. Die Angaben sind widersprüchlich und zudem ist unklar, was unter „encounter-based“ zu verstehen 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 (bzw. für den Vergleichsarm ab Einschluss in die Studie [= Zuweisung zum ersten Expositionset]) 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 (z. B. 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

Der pharmazeutische Unternehmer gibt an, dass für die Patientendaten innerhalb der AbD eine Source Data Verification durchgeführt werden soll, deren Details in einem separaten Data Monitoring Plan dargelegt werden. Der Data Monitoring Plan liegt jedoch nicht vor. Wie die Source Data Verification für die AbD im Detail geplant ist, kann daher nicht geprüft werden. 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

Grundsätzlich erscheinen die vom pharmazeutischen Unternehmer beschriebenen Maßnahmen für fehlende Werte sinnvoll. Da der Data Management Plan nicht vorliegt, kann nicht geprüft werden, welche zusätzlichen Plausibilitätskontrollen für die AbD vorgesehen sind. Der Data Management Plan ist für die erneute Überprüfung der Studienunterlagen beizufügen.

aa) Auswertung: Propensity-Score-Verfahren

Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers ist sachgerecht hinsichtlich der Wahl der statistischen Methoden – die Verwendung von Overlap Weights für den Estimand ATO, die multiple Imputation und das within-Verfahren. Allerdings gibt es bei den konkreten Umsetzungen der Verfahren Anpassungsbedarf, welcher im Folgenden beschrieben wird.

Das geplante hierarchische Vorgehen zur Variablenselektion im Falle fehlender Konvergenz des statistischen Modells ist grundsätzlich nachvollziehbar. Allerdings ist auf Basis der vorliegenden Informationen unklar, wie das Ranking der Confounder für VOCs abgeleitet wurde. Des Weiteren kann die Nichtberücksichtigung einer oder mehrerer relevanter Confounder zu deutlich verzerrten Ergebnissen führen. Dies ist bei der Interpretation der Ergebnisse auf Basis einer verschobenen Hypothesengrenze entsprechend zu berücksichtigen und zu ergänzen.

Zum Umgang mit fehlenden Werten bei Confoundern fehlt die Angabe, welches Verfahren der multiplen Imputation, wie beispielsweise die Multiple Imputation mittels Chained Equations (MICE), benutzt werden soll. Die Auswahl des konkreten Verfahrens ist zu begründen und mit entsprechenden Angaben zu Parametern, falls notwendig, zu präzisieren. Des Weiteren fehlen konkrete 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. Diese Angaben sind zu ergänzen. Die Anzahl an Imputationen ist mit 50 angemessen.

Das geplante Vorgehen zur Bewertung der Balanciertheit und der Überlappung ist nicht sachgerecht. Zwar beschreibt der pharmazeutische Unternehmer die deskriptive Darstellung, sowohl für die einzelnen imputierten Datensätze als auch aggregiert über die imputierten Datensätze, es fehlen jedoch konkrete Angaben, wie die Balanciertheit und die Überlappung beurteilt werden, sowie welche Konsequenzen aus den Beurteilungen gezogen werden. Es sind entsprechende Schwellenwerte anzugeben, sowie die Konsequenzen, die sich daraus ergeben. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die

Einschränkung auf die aggregierten Informationen hinsichtlich Balanciertheit und Überlappung bei der Interpretation der Effektschätzung nicht ausreichend ist.

Die Studienunterlagen enthalten keine Angaben zum Vorgehen, wenn der Algorithmus der multiplen Imputation in einzelnen Imputationen oder insgesamt nicht konvergiert. Diese sind ebenfalls zu ergänzen.

bb) Auswertung: Endpunkt VOCs

In den Studienunterlagen sind zwei Endpunktoptimalisierungen enthalten, für die unterschiedliche Analyseverfahren angewendet werden sollen:

- Vermeidung vasookklusiver Krisen als Anteil an Patientinnen und Patienten ohne Ereignis,
- Reduktion vasookklusiver Krisen als annualisierte Rate.

Für die Vermeidung von VOCs plant der pharmazeutische Unternehmer für die Auswertung ein gewichtetes logistisches Regressionsmodell unter Verwendung von Propensity Score-Gewichten. Als Effektmaß wird in den Studienunterlagen das Relative Risiko (RR) basierend auf dem Full Analysis Set 36 und der Periode 2 beschrieben. Das Full Analysis Set 36 umfasst nur Patientinnen und Patienten mit einer mindestens 36-monatigen Nachbeobachtung ab 60 Tage nach der letzten Erythrozytentransfusion im Rahmen des post-Transplantationsmanagements.

Die Angaben in den Studienunterlagen sind nicht vollständig und zum Teil nicht sachgerecht. Die Auswertungspopulation muss alle Patientinnen und Patienten beinhalten, die für die AbD geeignet sind. Weiterhin sind die Angaben zum Regressionsmodell, welches zur Effektschätzung angewendet wird, unvollständig. Es ist eine gewichtete logistische Regression (weighted logistic regression) beschrieben, aus welcher das Effektmaß Odds Ratio, aber nicht das RR geschätzt werden kann. Diese Aspekte sind in den Unterlagen anzupassen.

Für die annualisierte Rate von vasookklusiven Krisen sind Analysen mittels eines gewichteten Negativ-binomial-Modells geplant, basierend auf dem Full Analysis Set. Die Auswertung berücksichtigt für die primäre Analyse alle Ereignisse, die während der Periode 2 beobachtet werden. Im Rahmen der sekundären Analyse werden alle Ereignisse berücksichtigt, die in der Periode 1 beobachtet wurden. Die Angaben sind nicht vollständig. Aufgrund individueller Beobachtungszeiten ist die Spezifizierung eines Offsets im Modell notwendig.

Über beide Operationalisierungen hinweg sind Angaben bezüglich der Darstellung und Auswertung zu ergänzen. Zum einen handelt es sich beim Endpunkt vasookklusive Krisen um einen kombinierten Endpunkt, weshalb sowohl alle aufgetretenen Ereignisse als auch die qualifizierenden Ereignisse der Endpunktkomponenten berichtet und entsprechende Analysen durchgeführt werden müssen. Zum anderen sind Sensitivitätsanalysen für beide Endpunktoptimalisierungen über den gesamten Studienverlauf (Periode 1 und Periode 2) durchzuführen. Für die Endpunktoptimalisierung Vermeidung vasookklusiver Krisen ist nachvollziehbar, dass keine Sensitivitätsanalyse über den gesamten Studienverlauf durchgeführt wird, da im Zeitraum der Periode 1 die Vermeidung von VOCs unwahrscheinlich ist, da die Patientinnen und Patienten mindestens 8 Wochen vor der Mobilisierung und Apherese ihre Medikation mit Hydroxycarbamid absetzen müssen. Für die Endpunktoptimalisierung Reduktion vasookklusiver Krisen sind hingegen entsprechende Änderungen in den Studienunterlagen zu ergänzen.

cc) Auswertung: weitere Endpunkte

Für die weiteren Endpunkte der Endpunktkategorie Morbidität (chronische Organschäden und zerebrovaskuläre Ereignisse) sowie für die Endpunkte Mortalität, SUE und spezifische UE sind Responderanalysen mittels gewichteter logistischer Regression über das Effektmaß RR geplant. Die Morbiditätsendpunkte stellen kombinierte Endpunkte dar, für die der pharmazeutische Unternehmer deskriptive Auswertungen der einzelnen Komponenten durchführen will. Die Auswertungen erfolgen jeweils für das Full Analysis Set und separat für die Periode 1 und Periode 2.

Es fehlen genauere Angaben zum gewichteten logistischen Regressionsmodell. Weiterhin ist primär eine Auswertung über den gesamten Studienzeitraum (Periode 1 und Periode 2) durchzuführen. Bei kombinierten Endpunkten ist bezüglich der Endpunktkomponenten ist vom pharmazeutischen Unternehmer zu ergänzen, dass sowohl alle aufgetretenen Ereignisse als auch die qualifizierenden Ereignisse berichtet werden und entsprechende Analysen durchgeführt werden.

dd) Auswertung: Subgruppenanalysen und Effektmodifikatoren

Der pharmazeutische Unternehmer plant Subgruppenanalysen für die Faktoren Alter (12 bis 21 vs. 22 bis 35 vs. ≥ 36 Jahre am Indexdatum), Geschlecht (weiblich vs. männlich) und Anzahl vasookklusiver Krisen während der Baselineperiode (0 vs. 1 bis 2 vs. ≥ 3). Die Wahl der Faktoren ist angemessen.

Die Einteilung der Anzahl von VOCs in die drei Subgruppen 0 vs. 1 bis 2 vs. 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 AbD jährlich mindestens 2 VOCs erleiden. Somit sind keine Patientinnen und Patienten mit 0 oder 1 VOC von der AbD umfasst. Es ist ein inhaltlich begründeter Trennwert festzulegen, der für die Population der AbD sinnvoll ist.

In den Studienunterlagen ist nicht spezifiziert, wie die Subgruppenanalysen mit den Berechnungen der Propensity Scores und der multiplen Imputation kombiniert werden sollen. Dies ist nicht sachgerecht. In der Literatur werden für Subgruppenanalysen mehrere Ansätze diskutiert. In den Studienunterlagen ist ein angemessenes Verfahren zu wählen, zu begründen und entsprechend zu präspezifizieren.

ee) Auswertung: Umgang mit fehlenden Werten bei Endpunkten

Es fehlen Angaben zum Umgang mit fehlenden Werten bei binären oder kategorialen Endpunkten. Zudem enthalten die Studienunterlagen keine Angaben zum Umgang mit fehlenden Werten bei Endpunkten in den statistischen Verfahren zur Effektschätzung. Dies ist nicht sachgerecht. Das Fehlen von Werten in relevantem Ausmaß bei Endpunkten führt in der Regel dazu, dass die hiervon betroffenen Patientinnen und Patienten nicht in der Effektschätzung berücksichtigt werden können. Daher sind Ergänzungen zum Umgang mit fehlenden Werten notwendig.

ff) Auswertung: Umgang mit fehlenden Werten bei Datumsangaben

Der pharmazeutische Unternehmer plant, fehlende Datumsangaben bei Start- und Stoppdaten, z. B. bei Beginn und Abbruch der Studienbehandlung oder der Begleitmedikation oder bei klinischen Ereignissen, teilweise zu ersetzen. Bei Datumsangaben, bei denen sowohl der Monat als auch der Tag fehlen, wird ein Startdatum als der erste Tag des ersten Monats des Jahres und ein Enddatum als der letzte Tag des letzten Monats des Jahres imputiert. 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

Der pharmazeutische Unternehmer gibt für die sekundären Endpunkte an, keine Tests gegenüber einer verschobenen Nullhypothese durchführen zu wollen. 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) interpretiert werden. Dies ist nicht sachgerecht und ist zu ergänzen.

hh) Auswertung: Zwischenanalysen

Der pharmazeutische Unternehmer gibt als Datenschnitt für die Zwischenanalysen jeweils sechs Monate vor der Einreichung an. Dies ist nicht sachgerecht. Für die Zwischenanalysen müssen jeweils Daten bis zu vier Monate vor der jeweiligen Zwischenanalyse umfasst sein.

Der pharmazeutische Unternehmer gibt an, zur Zwischenanalyse nach 18 Monaten keine Rekalkulation der Fallzahl vorzunehmen. Er begründet dies damit, dass die Fallzahlschätzung auf dem Endpunkt Vermeidung von VOCs basiere, für den die Beobachtung erst 60 Tage nach der letzten Erythrozytentransfusion im Rahmen des post-Transplantationsmanagements beginnen würde. Sechs Monate nach Beginn der AbD sei dieser Zeitpunkt für die die meisten Patientinnen und Patienten noch nicht erreicht. Insbesondere im Interventionsarm müsse die Herstellungszeit von Exagamglogen Autotemcel berücksichtigt werden. Eine Angabe zur Herstellungsdauer macht der pharmazeutische Unternehmer jedoch nicht.

Es ist nicht nachvollziehbar, wieso sich der pharmazeutische Unternehmer auf den Zeitpunkt sechs Monate nach Beginn der AbD bezieht. Die Zwischenanalyse, zu der eine endgültige Fallzahlschätzung vorgenommen werden soll, ist 18 Monate nach Beginn der AbD. 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 im Forderungsbeschluss vom 21. Dezember 2023 aufgeführten Endpunkte (z. B. Reduktion vasoookklusiver Krisen) durchgeführt werden kann. Dies ist in den Studienunterlagen anzupassen.

Der pharmazeutische Unternehmer gibt an, dass der finale Bericht ein Jahr nach dem Studienende zur Verfügung gestellt wird. Als Studienende gibt der pharmazeutische Unternehmer den Zeitpunkt an, zu dem die Beobachtungsdauer ab 60 Tage nach letzter Erythrozytentransfusion für alle Patientinnen und Patienten mit einem entsprechenden Zeitpunkt 36 Monate ist. 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 SAP führt und umgekehrt.

Zusätzlich zu den verpflichtend umzusetzenden Anpassungen spricht der G-BA nachfolgend genannte Empfehlungen für eine darüberhinausgehende Anpassung des Studienprotokolls und des SAP aus:

a) Fragestellung gemäß PICO: Patientenpopulation / Rekrutierung

In den Studienunterlagen wird die Patientenpopulation auf in Deutschland lebende und behandelte Patientinnen und Patienten eingeschränkt. Die Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung umfasst Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren, sodass über die pädiatrischen Patientinnen und Patienten hinaus auch erwachsene Patientinnen und Patienten in die Datenerhebung eingeschlossen werden müssen. Wenn die Rekrutierung Erwachsener auf nationaler Ebene im GPOH Register Sichelzellerkrankheit nicht realistisch umsetzbar ist, sollte geprüft werden, ob die Beschränkung auf in Deutschland lebende und behandelte Patientinnen und Patienten (Einschlusskriterium 1) aufgehoben werden muss.

Sofern über die adressierten Maßnahmen keine ausreichende Rekrutierung von Erwachsenen sichergestellt werden kann, wird empfohlen, eine Erweiterung der AbD mit Daten aus der Plattform RADeep zu prüfen. RADeep bündelt als Plattform Daten verschiedener europäischer Register, ggf. kann sich die Einbindung auch auf einzelne nationale Register beschränken. 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. Dazu müsste die Beschränkung auf in Deutschland lebende und behandelte Patientinnen und Patienten (Einschlusskriterium 1) aufgehoben werden.

b) Fragestellung gemäß PICO: Outcome – Chronische Organschäden

Die Alloimmunisierung stellt aus Sicht des G-BA keinen chronischen Organschaden dar. In der vom pharmazeutischen Unternehmer geplanten Operationalisierung stellt die Alloimmunisierung keinen patientenrelevanten Endpunkt dar, da die Ausbildung von Antikörpern gegen Blutgruppenmerkmale keine spürbare Symptomatik nach sich zieht. Es wird empfohlen, die Alloimmunisierung als Endpunkt in einer geeigneten, patientenrelevanten Operationalisierung zu erheben.

Bezüglich „neu aufgetretene Ereignisse“ wird empfohlen, die Operationalisierung auf neu aufgetretene patientenrelevante Ereignisse bzw. den Übergang in ein Stadium mit schwerwiegender / schwerer Ausprägung einzugrenzen.

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

Der pharmazeutische Unternehmer erweitert die Erhebung der SUE um Ereignisse, die lebensbedrohlich sind, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung, Invalidität, kongenitalen Anomalien oder Geburtsfehlern führen oder einer Intervention bedürfen, um ein lebensbedrohliches Ereignis zu verhindern. Auf die Erweiterungen kann verzichtet werden.

Im Register sind Dokumentationsfelder zur Erfassung von CTCAE-Grad und zur Erfassung, ob das UE in Zusammenhang mit der Medikation steht („relatedness“) geplant. Auf diese Dokumentationsfelder kann verzichtet werden.

d) Rekrutierungszeitraum

Der pharmazeutische Unternehmer legt einen Rekrutierungszeitraum (*Patient Identification Period*) für zwei Jahre ab Beginn der AbD fest. Diesbezüglich wird

empfohlen, neben der geforderten Mindestbeobachtungsdauer auch den Herstellungsprozess von Exagamglogen Autotemcel und den erwarteten Zeitraum zwischen Therapieentscheidung und dem angenommenen Wirkungseintritt von Exagamglogen Autotemcel zu berücksichtigen und dies in den Studienunterlagen zu ergänzen.

e) Fallzahlplanung

Der pharmazeutische Unternehmer führt keine Fallzahlkalkulation durch, sondern beruft sich auf die Ausführungen im Forderungsbeschluss vom 21. Dezember 2023. Der pharmazeutische Unternehmer geht davon aus, dass ca. 25 % der Patientinnen und Patienten, welche sich für eine Behandlung mit Exagamglogen Autotemcel entschieden haben, diese Therapie aus unterschiedlichen Gründen nicht erhalten. Daher erhöht er den Anteil an in die AbD einzuschließenden Patientinnen und Patienten im Interventionsarm von 25 auf 33. Insgesamt gibt der pharmazeutische Unternehmer an, mindestens 100 Patientinnen und Patienten einschließen zu wollen. Unter Berücksichtigung der Anmerkungen zur Confounderadjustierung (siehe verpflichtende Anpassungen: Buchstabe q)) sollte vom pharmazeutischen Unternehmer geprüft werden, ob die angestrebte Patientenzahl von 100 für eine adäquate Modellierung ausreicht.

f) Auswertung Mortalität und UE

Die Auswertung der Endpunkte Mortalität und UE annualisierte Rate ist verzichtbar.

g) Auswertung: Effektmodifikatoren und Subgruppenanalysen

Für die AbD wird vorgeschlagen, beim Faktor Alter die Subgruppen 22 bis 35 Jahre und ≥ 36 Jahre zusammenzufassen. Es ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten ≥ 36 Jahre eine Therapieentscheidung für Exagamglogen Autotemcel erhalten. Patientinnen und Patienten über 35 Jahre waren von der Zulassungsstudie ausgeschlossen. Für die vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten Simulationen zur Abschätzung der für die AbD zur Verfügung stehenden Patientenzahl, nimmt der pharmazeutische Unternehmer für ≥ 36 -Jährige einen Anteil von 5 % in der AbD an. Sollte sich dies als realistisch herausstellen, sind beim angenommenen Stichprobenumfang von ca. 100 Patientinnen und Patienten keine sinnvollen Subgruppenanalysen mit der Einteilung in drei Subgruppen möglich.

Darüber hinaus wird vorgeschlagen, eine potentielle Effektmodifikation anhand von Zentrumseffekten dahingehend zu untersuchen, ob sich eine Behandlung in einem pädiatrischen Zentrum von einem Zentrum für Erwachsene unterscheidet.

h) Auswertung: Statusbericht

Es wird empfohlen, zum Zeitpunkt des ersten Statusberichtes sechs Monate nach dem mittels Feststellungsbeschluss zu definierendem Zeitpunkt des Beginns der AbD eine Abschätzung vorzunehmen, inwieweit die Kriterien aus den Begutachtungshinweisen des KCO die Rekrutierung beeinflussen.

i) Sofern über diese Maßnahmen keine ausreichende Rekrutierung von Erwachsenen sichergestellt werden kann, wird empfohlen zu prüfen, ob ergänzend das RADeep-Register als weitere potenziell geeignete Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung einbezogen werden kann.

2.2 Frist für die Vorlage des überarbeiteten Studienprotokolls und statistischen Analyseplans

Das überarbeitete Studienprotokoll und der überarbeitete SAP sind dem G-BA bis zum 16. Oktober 2025 vorzulegen.

Bei der Einreichung der überarbeiteten Version des SAP und Studienprotokolls ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers sicherzustellen, dass die durchgeführten Änderungen vollständig und eindeutig nachvollzogen werden können. Hierfür ist regelhaft eine Version der Dokumente einzureichen, in der die Änderungen im Detail gekennzeichnet wurden, sowie eine aktuelle Version der Dokumente ohne Kenntlichmachung der Änderungen. Änderungen, welche sich nicht aus dem im vorliegenden Beschluss und den Tragenden Gründen dargelegten Anpassungsbedarf ergeben, sind gesondert zu begründen.

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 Sichelzellkrankheit entsprechen, im Rahmen der erneuten Nutzenbewertung abschließend zu bewerten.

3. Verfahrensablauf

Zur Prüfung, ob die Anforderungen des G-BA an die anwendungsgleitende Datenerhebung und an Auswertungen für den Wirkstoff Exagamglogen Autotemcel gemäß den Angaben im Beschluss vom 21. Dezember 2023 umgesetzt worden sind, hat der pharmazeutische Unternehmer dem G-BA Entwürfe für ein Studienprotokoll sowie einen SAP übermittelt. Die Unterlagen wurden vom G-BA unter Einbindung des IQWiG geprüft.

Der Sachverhalt wurde in der Arbeitsgruppe AG AbD und im Unterausschuss Arzneimittel beraten.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 18. September 2025 über das Ergebnis der Überprüfung bezüglich des vorgelegten Studienprotokolls (Version 1.0; 13. Juni 2025) und des statistischen Analyseplans (Version 1.0; 13. Juni 2025) beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG AbD	7. August 2025 18. August 2025 4. September 2025	Beratung zum Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP)
Unterausschuss Arzneimittel	9. September 2025	Beratung zum Ergebnis der Überprüfung von Studienprotokoll und SAP
Plenum	18. September 2025	Beschlussfassung zum Ergebnis der Überprüfung von Studienprotokoll und SAP

Berlin, den 18. September 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken