

Exagamglogen Autotemcel (Sichelzellkrankheit): Prüfung des Studienprotokolls (Version 2.0) und des statistischen Analyseplans (Version 2.0)

3. Addendum zum Projekt A23-49
(AbD-Konzept)

A decorative horizontal bar spanning the width of the page, composed of 18 squares of varying shades of blue and grey. The text 'ADDENDUM (ABD-KONZEPT)' is centered in white on a dark blue background.

ADDENDUM (ABD-KONZEPT)

Projekt: A25-133

Version: 1.0

Stand: 28.11.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2147

DOI: 10.60584/A25-133

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Exagamglogen Autotemcel (Sichelzellkrankheit): Prüfung des Studienprotokolls (Version 2.0) und des statistischen Analyseplans (Version 2.0) – 3. Addendum zum Projekt A23-49

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

17.10.2025

Interne Projektnummer

A25-133

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-133>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Exagamglogen Autotemcel (Sichelzellkrankheit): Prüfung des Studienprotokolls (Version 2.0) und des statistischen Analyseplans (Version 2.0); 3. Addendum zum Projekt A23-49 (AbD-Konzept) [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-133>

Schlagwörter

Exagamglogen Autotemcel, Anämie – Sichelzellen, Adolescent, Erwachsener, Register, Nutzenbewertung, Forschungsdesign

Keywords

Exagamglogene Autotemcel, Anemia – Sickle Cell, Adolescent, Adult, Registries, Benefit Assessment, Research Design

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Christina Keksel
- Lars Beckmann
- Katharina Hirsch
- Simone Johner
- Dorothea Sow
- Volker Vervölgyi

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
1 Hintergrund.....	1
2 Prüfung der Unterlagen zur Planung der AbD von Exagamglogen Autotemcel.....	2
2.1 Allgemeine Anmerkungen zu den vom pU vorgelegten Unterlagen	2
2.1.1 Umsetzung der AbD im GPOH-Register Sichelzellerkrankheit	2
2.1.1.1 Über die Routineversorgung hinausgehende Untersuchungen (vierteljährlich, Visitenplan).....	3
2.1.1.2 Nutzungsrechte und Einwilligungserklärung	3
2.1.1.3 Operationalisierung von vasookklusiven Krisen	4
2.1.1.4 PROs	5
2.1.1.5 Weitere Anforderungen.....	5
2.1.1.6 Zusammenfassung	6
2.1.2 Studienindividuelle Datenerhebung.....	6
2.1.2.1 Studiendauer.....	6
2.1.2.2 Operationalisierung von vasookklusiven Krisen	7
2.1.2.3 Machbarkeit der AbD unter Berücksichtigung der Operationalisierung der vasookklusiven Krisen – Fallzahlschätzung	8
2.1.2.4 Auswahl der Studienzentren.....	11
2.1.2.5 Abfragen und Erhebungszeitpunkte	12
2.1.2.6 KCO-Kriterien	13
2.1.2.7 Modified active Comparator new User (MACNU)-Design	13
2.1.2.8 Zusammenfassung	14
2.2 Anmerkungen zur Umsetzung der Auflagen des G-BA durch den pU.....	15
2.2.1 Fragestellung gemäß PICO: Patientenpopulation	15
2.2.2 Fragestellung gemäß PICO: Patientenpopulation, Medizinische Bewertung entsprechend den Kriterien des KCO, Kostenübernahme	18
2.2.3 Fragestellung gemäß PICO: Komparator	19
2.2.4 Fragestellung gemäß PICO: Outcome – Erhebungen	20
2.2.5 Fragestellung gemäß PICO: Outcome – PROs und Schmerzen	21
2.2.6 Fragestellung gemäß PICO: Outcome – Vasookklusive Krisen.....	22
2.2.7 Fragestellung gemäß PICO: Outcome – Chronische Organschäden	24

2.2.8	Fragestellung gemäß PICO: Outcome – Neue zerebrovaskuläre Ereignisse	25
2.2.9	Fragestellung gemäß PICO: Outcome – Unerwünschte Ereignisse (UEs)	25
2.2.10	Studiendesign: Beobachtungszeitraum.....	27
2.2.11	Studiendesign: Indexdatum.....	28
2.2.12	Studiendesign: Rekrutierung	29
2.2.13	Studiendesign: Auswertungspopulation	30
2.2.14	Studiendesign: Baselineerhebung	31
2.2.15	Studiendesign: Dokumentation der Hydroxycarbamid-Therapie	32
2.2.16	Studiendesign: Begleittherapien	32
2.2.17	Studiendesign: Confounder	33
2.2.18	Studiendesign: Estimand	36
2.2.19	Studiendesign: Abbruchkriterien	37
2.2.20	Datenquelle allgemein.....	37
2.2.21	Datenquelle: Rekrutierung von Erwachsenen.....	38
2.2.22	Datenquelle: retrospektive Daten.....	38
2.2.23	Datenquelle: exakte Datumsangaben	39
2.2.24	Datenquelle: Erhebungs- und Meldezeitpunkte	39
2.2.25	Datenquelle: Source Data Verification	40
2.2.26	Datenquelle: fehlende Werte.....	41
2.2.27	Auswertung: Propensity-Score-Verfahren	42
2.2.28	Auswertung: Endpunkt vasookklusive Krisen.....	44
2.2.29	Auswertung: weitere Endpunkte	45
2.2.30	Auswertung: Subgruppenanalysen und Effektmodifikatoren.....	45
2.2.31	Auswertung: Umgang mit fehlenden Werten bei Endpunkten	46
2.2.32	Auswertung: Umgang mit fehlenden Werten bei Datumsangaben	47
2.2.33	Auswertung: Interpretation der Ergebnisse.....	47
2.2.34	Auswertung: Zwischenanalysen	48
2.3	Zusammenfassung und Fazit	50
3	Literatur	51

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Gegenüberstellung der Annahmen für die jeweilige Fallzahlschätzung des pU und daraus resultierende Fallzahlen	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AbD	Anwendungsbegleitende Datenerhebung
ASCQ-Me	Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement Information System
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
eCRF	Electronic Case Report Form
EMA	European Medicines Agency (europäischen Zulassungsbehörde)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
HLA	humanes Leukozyten-Antigen
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KCO	Kompetenz-Centrum Onkologie
MACNU	Modified active Comparator new User – Design
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)
MICE	Multiple Imputation mittels Chained Equations
NRS	Numeric Pain Rating Scale
NUB	neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden
PASS	Post-Authorisation Safety Study
PedsQL SCD	Pediatric Quality of Life Inventory Sickle Cell Disease
PRO	Patientenberichteter Endpunkt
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RADeep	Rare Anaemia Disorders European Epidemiological Platform
SAP	statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Differenz der Mittelwerte
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 17.10.2025 mit der Prüfung des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans (SAP) zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung (AbD) zu Exagamglogen Autotemcel beauftragt.

In seiner Sitzung am 21.12.2023 hat der G-BA beschlossen, eine AbD und Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V für Exagamglogen Autotemcel in der Indikation „schwere Sichelzellkrankheit mit rezidivierenden vasookklusiven Krisen, die den Genotyp $\beta\text{S}/\beta\text{S}$, $\beta\text{S}/\beta\text{O}$ oder $\beta\text{S}/\beta+$ aufweisen, für die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommt und für die kein humaner Leukozyten-Antigen (HLA)-kompatibler, verwandter hämatopoetischer Stammzellspender verfügbar ist“ zu fordern [1,2] (geändert durch den Beschluss vom 07.11.2024 [3,4]). Dem Beschluss liegt unter anderem das vom IQWiG erstellte Konzept für eine AbD zu Exagamglogen Autotemcel zugrunde (AbD-Konzept A23-49 vom 30.08.2023) [5].

Zum Zeitpunkt der Konzepterstellung und des Beschlusses war Exagamglogen Autotemcel noch nicht zugelassen. Das am 09.02.2024 zugelassene Anwendungsgebiet ist: Exagamglogen Autotemcel wird angewendet zur Behandlung von schwerer Sichelzellkrankheit bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit rezidivierenden vasookklusiven Krisen, für die eine Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen geeignet ist und für die kein HLA-kompatibler, verwandter hämatopoetischer Stammzellspender zur Verfügung steht [6].

Zur Prüfung, ob die Anforderungen des G-BA an die AbD und an Auswertungen durch die vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) erstellten Unterlagen zum Studienprotokoll und SAP umgesetzt worden sind, hat der G-BA dem IQWiG diese Unterlagen übermittelt [7,8] und mit der Prüfung dieser Unterlagen beauftragt.

Auf Basis der Ergebnisse dieser Prüfung (Addendum A25-82 zum Konzept A23-49 [9]) hat der G-BA mit Beschluss vom 18.09.2025 [10,11] formuliert, bei welchen Angaben im vorgelegten Studienprotokoll und SAP Anpassungsbedarf besteht. Am 25.09.2025 erfolgte ein Erläuterungsgespräch zum Beschluss. Der pU hat am 16.10.2025 überarbeitete Unterlagen beim G-BA eingereicht [12,13]. Der G-BA hat dem IQWiG diese Unterlagen am 17.10.2025 übermittelt. Neben dem G-BA-Beschluss zu Exagamglogen Autotemcel sollen die Inhalte der diesbezüglichen Beratung des pU zur Studienplanung der AbD berücksichtigt werden (Beratungsanforderung 2024-B-324 [14]).

2 Prüfung der Unterlagen zur Planung der AbD von Exagamglogen Autotemcel

2.1 Allgemeine Anmerkungen zu den vom pU vorgelegten Unterlagen

Der pU hat das Studienprotokoll, den SAP und den Bericht zur Methodik der Confounderidentifikation [15] auf Basis der Anforderungen des G-BA Beschlusses vom 18.09.2025 überarbeitet (jeweils in der Version 2.0). Die vom pU überarbeiteten Studienunterlagen stellen aus Sicht des pU eine Umsetzung der Anforderungen des G-BA unter Berücksichtigung der Machbarkeit dar (hierzu siehe auch folgende Absätze). Die Anmerkungen zur Prüfung der Auflagen des G-BA in Studienprotokoll und SAP finden sich in Abschnitt 2.2. Die Prüfung der Studienunterlagen bezieht sich ausschließlich auf die in dem Beschluss genannten noch vorzunehmenden Anpassungen.

Zusätzlich hat der pU ein Supplement zum Studienprotokoll / SAP Version 2.0 [16] vorgelegt. Im Supplement beschreibt der pU, dass das Gesellschaft-für-Pädiatrische-Onkologie-und-Hämatologie(GPOH)-Register Sichelzellkrankheit den pU darüber informiert habe, dass die AbD unter den aktuellen Anforderungen des G-BA nicht im GPOH-Register Sichelzellkrankheit durchgeführt werden könne. Dies sei vor allem darin begründet, dass im Register ausschließlich Routinedaten erhoben werden können (die keine vierteljährliche Erhebung umfassen), die im Register erfassten Daten nicht für kommerzielle Zwecke genutzt werden können und die aktuelle Einwilligungserklärung des Registers eine Teilnahme an der AbD nicht erlaubt. Darüber hinaus sei die Umsetzung im GPOH-Register Sichelzellkrankheit aufgrund der geforderten Operationalisierung von vasookklusiven Krisen, der Erhebung von patientenberichteten Endpunkten (PROs) und zusätzlichen Anforderungen nicht machbar. Die einzelnen Gründe werden in Abschnitt 2.1.1 ausführlich beschrieben und eingeordnet.

Der pU beschreibt, dass er bereit sei die Verhandlungen mit dem Register wieder aufzunehmen, wenn der G-BA die Anforderungen anpasse. Aktuell sieht sich der pU aber verpflichtet, eine studienindividuelle Datenerhebung zu planen und durchzuführen. Auch hier beschreibt der pU verschiedene Gründe, warum er die aktuellen Anforderungen des G-BA nicht in einem angemessenen Zeitrahmen für umsetzbar hält. Diese Gründe werden in Abschnitt 2.1.2 ausführlich beschrieben und eingeordnet.

2.1.1 Umsetzung der AbD im GPOH-Register Sichelzellkrankheit

Der pU gibt verschiedene Gründe an, warum die AbD nicht im GPOH-Register Sichelzellkrankheit durchgeführt werden könne. In den vom pU vorgelegten Unterlagen liegen dazu ausschließlich die Angaben des pU, aber keine Aussagen vom GPOH-Register Sichelzellkrankheit vor. Die Angaben des pU sind entsprechend nicht überprüfbar. Die vom pU genannten Gründe werden im Folgenden beschrieben und eingeordnet.

2.1.1.1 Über die Routineversorgung hinausgehende Untersuchungen (vierteljährlich, Visitenplan)

In der Zusammenfassung des vom pU vorgelegten Supplements wird die vierteljährliche Erhebung als einer der Hauptgründe angegeben, warum die AbD nicht im GPOH-Register Sichelzellkrankheit umsetzbar sei. Im weiteren Verlauf des Dokuments äußert sich der pU hierzu nur noch im Zusammenhang mit den Bedenken, die er in Bezug auf eine studienindividuelle Datenerhebung hat (siehe auch Abschnitt 2.1.2). Die geforderte vierteljährliche Erfassung würde der Studie einen interventionellen Charakter verleihen (mit den damit einhergehenden regulatorischen Anforderungen).

Der pU selbst hat in der Version 1.0 der Studienunterlagen für die Datenerhebung im Rahmen der AbD eine vierteljährliche Erhebung „encounter-based“ ab dem Einschluss der Patientinnen und Patienten als durchführbar angesehen, ohne zu definieren, was unter „encounter-based“ zu verstehen ist. Die vierteljährliche Erhebung wurde vom G-BA als angemessen eingeschätzt.

Für die vorliegende AbD ist eine über die im Rahmen der Routineversorgung erfolgenden jährlichen Untersuchungen im Zentrum hinausgehende Datenerhebung relevant für PROs, vasookklusive Krisen und unerwünschte Ereignisse (UEs). Für PROs ist eine jährliche Erhebung in der vorliegenden Indikation nicht ausreichend, um die verschiedenen Therapiephasen abzubilden. Dass eine regelmäßige Erfassung von PROs im Rahmen der AbD (im Sinne einer nicht interventionellen Studie) möglich ist, ist durch bereits laufende AbDs (z. B. zu Brexucabtagen Autotemcel [17]) bestätigt worden. Eine über die jährliche Untersuchung hinausgehende Abfrage für vasookklusive Krisen und UEs ist relevant für die Erfassung von Ereignissen, die nicht verlässlich retrospektiv über die Dokumentation in der Patientenakte erfasst werden können. Die Einschätzung, dass eine Abfrage in vierteljährlichen Abständen angemessen ist, ergibt sich vor allem aus dem methodischen Gesichtspunkt eine möglichst hohe Messsicherheit (bei einer allein aufgrund der Abfrage in Kauf genommenen Messunsicherheit) zu gewährleisten. Größere zeitliche Abstände haben Auswirkungen auf die Messsicherheit und damit die Aussagekraft der erhobenen Endpunkte (hier: vasookklusive Krisen und UEs). Diese sind nur dann valide zu erheben, wenn die gewählte Operationalisierung von vasookklusiven Krisen und UEs gewährleistet, dass Angaben messsicher der Patientenakte (z. B. ausschließliche Verknüpfung mit einer Hospitalisierung) zu entnehmen sind. Zusätzliche Abfragen sind dann ggf. nicht notwendig (siehe dazu auch Abschnitt 2.1.1.3).

2.1.1.2 Nutzungsrechte und Einwilligungserklärung

Dass die im Register erfassten Daten nicht für kommerzielle Zwecke genutzt werden könnten und die aktuelle Einwilligungserklärung des Registers eine Teilnahme an der AbD nicht erlaube, werden vom pU in der Zusammenfassung des vorgelegten Supplements als weitere

Hauptgründe angegeben, warum die AbD nicht im GPOH-Register Sichelzellkrankheit umsetzbar sei. Im weiteren Verlauf des Dokuments äußert sich der pU hierzu nicht mehr.

Für welche Zwecke die im GPOH-Register Sichelzellkrankheit erhobenen Daten (und in welcher Form) verwendet werden dürfen ebenso wie die Einwilligungserklärung obliegen dem Register und sind unabhängig von den Anforderungen des G-BA. Dass die Nutzungsrechte oder die Einwilligungserklärung der AbD entgegenstehen würden, hätte bereits vor dem Forderungsbeschluss der AbD diskutiert werden können, wurde von den Registerbetreibenden aber weder im Fachaustausch [18] noch im Beratungsgespräch geäußert [14]. Es ist davon auszugehen, dass zur Teilnahme an der AbD eine gesonderte Einwilligungserklärung notwendig ist. Wenn die Nutzungsrechte der AbD entgegenstehen, sind alle anderen (inhaltlichen) Argumente bedeutungslos, da die AbD im Register von vorneherein nicht durchgeführt werden kann.

2.1.1.3 Operationalisierung von vasookklusiven Krisen

Der pU gibt an, dass der G-BA mit seinem letzten Beschluss zur Prüfung von Studienprotokoll und SAP die Forderung ergänzt hätte, vasookklusive Krisen unabhängig von einer Hospitalisierung (sogenannte patientenberichtete vasookklusive Krisen) zu erheben. Diese seien laut Aussage der Registerbetreibenden nicht messsicher erfassbar. Die Argumentation des pU, warum eine messsichere Erfassung von Schmerzkrisen außerhalb der Hospitalisierung nicht möglich sei, deckt sich in weiten Teilen mit der zur vorherigen Version des Studienprotokolls und SAP (siehe auch A25-82 [9]). Dies wird hier nicht erneut wiedergegeben und kommentiert. Darüber hinaus gibt der pU an, dass bei der Erweiterung der Operationalisierung um solche Ereignisse, die zu einer Behandlung in der Notfallambulanz geführt haben, die behandelnde Ärztin bzw. der behandelnde Arzt die Behandlungsprotokolle der Notaufnahme anfordern und die vasookklusiven Krisen adjudizieren müsste. Dies würde einen großen zeitlichen Mehraufwand bedeuten. Eine Auslagerung dieser zusätzlichen Aktivitäten auf z. B. ein Auftragsforschungsinstitut sei aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht möglich.

Die Ausführungen des pU, dass der G-BA seine Forderung der Erhebung von vasookklusiven Krisen mit dem letzten Beschluss erweitert habe, ist nicht korrekt. Die Anforderungen haben sich seit dem Forderungsbeschluss der AbD [3] nicht geändert. In diesem Zusammenhang ist klarzustellen, dass sich die Erfassung von Schmerzkrisen ausschließlich auf solche beschränkt, die mit einer Hospitalisierung einhergehen (entsprechend der Erhebung im Register) ergänzt um solche Schmerzkrisen, die in einer Notfallambulanz behandelt werden. Bereits im Konzept zur AbD (A23-49 [5]) wurde beschrieben, dass eine Erfassung von Schmerzkrisen, die von Patientinnen und Patienten allein im häuslichen Umfeld behandelt werden, im Rahmen der AbD unrealistisch erscheint. Die Erfassung weiterer „patientenberichteter“ Ereignisse ist ausschließlich für die Komponenten Priapismus und Milzsequestration gefordert.

Eine Beschränkung der Operationalisierung auf solche Ereignisse, die mit einer Hospitalisierung einhergehen, bedeutet, dass nur ein Teil der patientenrelevanten Ereignisse im Rahmen der AbD erfasst wird. Über die Effekte von Exagamglogen Autotemcel auf vasookklusive Krisen, die in der Notfallambulanz behandelt werden, aber nicht zu einer stationären Aufnahme im Krankenhaus führen, kann dann keine Aussage getroffen werden. Sollte für die AbD die aktuell vom pU vorgeschlagene Operationalisierung von vasookklusiven Krisen auch für den Einschluss in die AbD gewählt werden, kann zudem mit den im Rahmen der AbD erhobenen Daten nur für einen Teil des zugelassenen Anwendungsgebiets eine Aussage zum Zusatznutzen getroffen werden (siehe hierzu auch Abschnitt 2.1.2.2).

2.1.1.4 PROs

Hinsichtlich der Erfassung von PROs im Rahmen der AbD wiederholt der pU die Argumente des GPOH-Registers Sichelzellkrankheit aus dem Beratungsgespräch (keine Erfassung im Rahmen der Routineuntersuchungen, kulturelle und sprachliche Barrieren, geringe Akzeptanz von Abfragen insbesondere im Vergleichsarm der AbD). Diese würden zu einer sehr ungleichen Verteilung der Anwendung solcher Abfragen zwischen den Studienarmen führen.

Wie bereits im Rahmen der Prüfung der vorangegangenen Version der Studienunterlagen angemerkt [9], sind die vom pU genannten Argumente nicht geeignet, die PRO-Erhebung für die vorliegende AbD infrage zu stellen. Es liegt in der Verantwortung des pU die Teilnahmebereitschaft an der AbD zu fördern. Neben immateriellen Anreizen (wie Bereitstellung der Registerdaten) empfinden Patientinnen und Patienten materielle Anreize in Form finanzieller Zuwendungen (Geschenkgutscheine) oder Sachprämien als motivierend [19]. Entsprechend ist zu begrüßen, dass der pU für die studienindividuelle Datenerhebung plant, PROs zu erheben (siehe Abschnitt 2.2.5).

2.1.1.5 Weitere Anforderungen

Als weitere Anforderungen, die nicht im GPOH-Register Sichelzellkrankheit umsetzbar seien, gibt der pU beispielhaft die UE-Erhebung (ohne dazu weitere Angaben zu machen) und die Forderung eines Visitenplans an, der den beobachtenden Charakter des GPOH-Registers Sichelzellkrankheit infrage stellen würde.

Ohne weitere Informationen, welche Hürden hinsichtlich der UE-Erhebung gesehen werden, kann dieser Aspekt nicht kommentiert werden.

Entgegen den Ausführungen des pU wurde seitens G-BA kein Visitenplan, sondern ein Erhebungsplan gefordert (siehe Abschnitte 2.2.4 und 2.2.24). Dieser stellt lediglich eine Visualisierung der geplanten Erhebungszeitpunkte dar. Wie in den Auflagen des G-BA beschrieben, sollte die Erhebung zwar idealerweise an Visiten gekoppelt erfolgen, sofern dies nicht möglich ist, ist eine gezielte Abfrage (zum Beispiel telefonisch oder über eine digitale

Lösung) eine Alternative. Für die Anmerkungen zu den über die jährlichen Routineuntersuchungen hinausgehenden Abfragen siehe Abschnitt 2.1.1.1.

2.1.1.6 Zusammenfassung

Da zu den Gründen, warum die AbD nicht im GPOH-Register Sichelzellkrankheit durchgeführt werden könne, ausschließlich die Aussagen des pU vorliegen, sind die Angaben, die sich auf Aussagen des GPOH-Registers beziehen, nicht überprüfbar. Um Parallelstrukturen zu vermeiden ist es grundsätzlich erstrebenswert, die AbD im GPOH-Register Sichelzellkrankheit durchzuführen. Allerdings ist unklar, unter welchen konkreten Bedingungen eine Umsetzung im GPOH-Register Sichelzellkrankheit aus Sicht der Registerbetreibenden realisierbar wäre. Die vom pU genannten Punkte sind nur zum Teil von den Anforderungen des G-BA betroffen. Die Einwilligungserklärung und Regelungen zur Verwendung der Daten obliegt dem Register. Hinsichtlich der methodischen Anforderungen, die die Operationalisierung von vasookklusiven Krisen und die über die jährlichen Untersuchungen hinausgehenden Abfragen betreffen, sind bei einer potenziellen Anpassung der Anforderungen die Konsequenzen, die sich daraus ergeben, zu diskutieren (siehe auch Ausführungen oben).

2.1.2 Studienindividuelle Datenerhebung

Aufgrund der Entscheidung des GPOH-Registers Sichelzellkrankheit, nicht für die AbD zur Verfügung zu stehen, gibt der pU an, eine studienindividuelle Datenerhebung aufsetzen zu wollen. Der pU gibt eine Reihe von Gründen an, die aus seiner Sicht einer qualitativ hochwertigen Evidenzgenerierung für die erneute Nutzenbewertung entgegenstehen würden. Übergeordnet benennt der pU als Herausforderungen der studienindividuellen Datenerhebung, dass sich zusätzliche nicht weiter ausgeführte rechtliche Überlegungen ergeben könnten, da die AbD vollständig durch den pU durchgeführt würde, ohne Kollaboration mit einem etablierten und unabhängigen Register. Zudem benennt der pU die Schaffung von Parallelstrukturen zum bestehenden GPOH-Register Sichelzellkrankheit sowie der Post-Authorisation Safety Study (PASS) der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) als Herausforderung. Aufgrund der Beschränkung der Versorgungsbefugnis von Exagamglogen Autotemcel auf solche Leistungserbringer, die an der geforderten AbD mitwirken, sieht der pU die Durchführung der PASS in Gefahr. Im Folgenden werden die Gründe, die der pU weiter ausführt, beschrieben und eingeordnet.

2.1.2.1 Studiendauer

Im Falle einer studienindividuellen Datenerhebung geht der pU von einem realistischen Start der AbD im Januar 2028 aus. Dies begründet er mit seinen Erfahrungen mit nicht interventionellen Studien in Deutschland, in denen die vorbereitenden Arbeiten (Voten der Ethikkommissionen, Vertragsverhandlungen mit den Studienzentren) bis zu 2 Jahre in Anspruch nehmen würden.

Unter Berücksichtigung der 2-jährigen Rekrutierungsphase, der Dauer der vorbereitenden Prozeduren (Mobilisierung, Zellentnahme und Herstellungsprozess), der Dauer zwischen der Infusion von Exagamglogen Autotemcel und dem Erreichen des Zeitpunkts 60 Tage nach der letzten Erythrozytentransfusion im Rahmen des post-Transplantationsmanagements, der 3-jährigen Nachbeobachtungsphase und dem Erstellen des Dossiers für die erneute Nutzenbewertung (6 Monate) schätzt der pU den Zeitpunkt für die erneute Nutzenbewertung im Besten Fall auf Juli 2034 (anstelle von Januar 2031 entsprechend der Frist für die Vorlage von Auswertungen der mit der AbD erhobenen Daten). Da der Unterlagenschutz von Exagamglogen Autotemcel bereits im Februar 2034 endet, wäre eine erneute Nutzenbewertung auf Basis der AbD somit nicht möglich.

Dem pU ist zuzustimmen, dass eine Erweiterung der Laufzeit der AbD bis Juli 2034 nicht sinnvoll ist. Auf Basis der vorliegenden Informationen kann nicht eingeschätzt werden, ob eine Vorlaufzeit von 2 Jahren für das Aufsetzen der studienindividuellen Datenerhebung realistisch ist. Sollte hier kein Anpassungsspielraum bestehen, kann z. B. eine Anpassung der geplanten Mindestbeobachtungsdauer von 3 Jahren für jede Patientin und jeden Patienten auf 3 Jahre im Median zu einem frühzeitigeren Ende der AbD führen.

2.1.2.2 Operationalisierung von vasookklusiven Krisen

Hinsichtlich der vom G-BA geforderten Operationalisierung von vasookklusiven Krisen führt der pU auch für die studienindividuelle Datenerhebung Bedenken hinsichtlich der Messicherheit der Erfassung von vasookklusiven Krisen, die zu einer Behandlung in der Notfallambulanz geführt haben, ebenso wie datenschutzrechtliche Aspekte an. Als weitere Hürde sieht der pU eine vierteljährliche Abfrage von vasookklusiven Krisen, die zu einem interventionellen Charakter der Studie führen würden (siehe ebenfalls Abschnitt 2.1.1.3). Darüber hinaus geht der pU davon aus, dass die Motivation an der Teilnahme solcher Abfragen zwischen den Studienarmen sehr unterschiedlich sein wird. Für die Patientinnen und Patienten des Interventionsarms geht der pU von einer hohen intrinsischen Motivation aus (aufgrund der Aussicht auf Heilung) während er für die Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms von einer geringen Teilnahmebereitschaft ausgeht (aus verschiedenen Gründen, wie sprachlichen Barrieren, Ängsten hinsichtlich des Aufenthaltsstatus, Substanzabhängigkeit). Dies würde zu einem Selektionsbias führen. Eine Incentivierung der Patientinnen und Patienten materieller Art sei nicht möglich aufgrund von strikten gesetzlichen Regularien (der pU führt hierzu nicht weiter aus). Patientenberichtete vasookklusive Krisen sollten darüber hinaus nur dann als solche erfasst werden, wenn sie durch klinische Experten adjudiziert wurden. Hierfür wäre es notwendig, die Daten der Notfallambulanzen einzuholen, dies wäre ein unverhältnismäßiger Aufwand und aus datenschutzrechtlichen Gründen nur den dokumentierenden Zentren möglich (siehe auch Abschnitt 2.1.1.3). Aus den genannten Gründen operationalisiert er pU vasookklusive Krisen weiterhin ausschließlich über die Verknüpfung mit einer Hospitalisierung.

Wie bereits in Abschnitt 2.1.1.3 beschrieben, führt eine Beschränkung der Operationalisierung der vasookklusiven Krisen auf solche, die mit einer Hospitalisierung einhergehen, dazu, dass nur ein Teil der patientenrelevanten Ereignisse in der AbD erfasst wird. Zwar gibt der pU bei den Einschlusskriterien der AbD weiterhin keine eindeutige Operationalisierung der für die AbD einzuschließenden Population der Patientinnen und Patienten mit schwerer Sichelzellkrankheit mit rezidivierenden vasookklusiven Krisen an. Aufgrund der Anpassung des Einschlusskriteriums, dass für die Patientinnen und Patienten mindestens 1 Jahr vor dem Indexdatum Angaben in der Patientenakte zu vasookklusiven Krisen, die zu einer Hospitalisierung führen, vorliegen müssen (siehe Abschnitt 2.2.1), ist anzunehmen, dass der pU auch für die Abgrenzung der Population lediglich vasookklusive Krisen, die mit einer Hospitalisierung einhergehen, heranziehen möchte. Dies steht im Gegensatz zur Empfehlung der aktuellen Kriterien des Kompetenz-Centrum Onkologie (KCO) [20], die sich an der Zulassungsstudie orientieren und alle Patientinnen und Patienten vom Anwendungsgebiet umfasst sehen, die in den vorangegangenen 2 Jahren mindestens 2 vasookklusiven Krisen pro Jahr hatten, die mit einem Kontakt mit einer medizinischen Einrichtung einhergehen. Eine Hospitalisierung ist keine Voraussetzung. Sollte die vom pU vorgeschlagene Operationalisierung der vasookklusiven Krisen auch für die Definition der Patientenpopulation herangezogen werden, kann mit den im Rahmen der AbD erhobenen Daten nur für einen Teil des zugelassenen Anwendungsgebiets eine Aussage zum Zusatznutzen getroffen werden. Wie groß dieser Anteil im deutschen Versorgungskontext ist, kann auf Basis der vorliegenden Informationen nicht abgeschätzt werden. In der Zulassungsstudie CLIMB-121 [21] hatten 15 der 44 ausgewerteten Patientinnen und Patienten (34 %) zu Baseline ≥ 2 vasookklusive Krisen/Jahr, die mit einer Hospitalisierung einhergingen.

Insgesamt sind die mit der gewählten Operationalisierung von vasookklusiven Krisen einhergehenden Konsequenzen wie oben beschrieben zu berücksichtigen.

2.1.2.3 Machbarkeit der AbD unter Berücksichtigung der Operationalisierung der vasookklusiven Krisen – Fallzahlschätzung

Der pU hat seine Fallzahlschätzung in den Studienunterlagen unter Berücksichtigung der neuesten Ergebnisse der Zulassungsstudie [22] angepasst. Dabei betrachtet der pU wie bereits in der vorherigen Version des Studienprotokolls den Endpunkt vasookklusive Krisen, die zur Hospitalisierung führen, zum einen in der Operationalisierung Vermeidung von vasookklusiven Krisen über 36 Monate (Ereignis ja / nein) und zum anderen, nun ergänzt, zur Operationalisierung Reduktion von vasookklusiven Krisen (annualisierte Rate) und führt für jede Operationalisierung separat eine Fallzahlschätzung durch.

Bei den im Studienprotokoll ausgeführten Schätzungen zieht der pU die jeweils von ihm definierte Auswertungspopulation heran. Entsprechend betrachtet der pU für die Vermeidung von vasookklusiven Krisen nur Patientinnen und Patienten mit einer mindestens

36-monatigen Nachbeobachtung ab 60 Tage nach der letzten Erythrozytentransfusion im Rahmen des post-Transplantationsmanagements (vom pU als Full Analysis Set 36 bezeichnet; siehe Abschnitt 2.2.13). Für die Reduktion von vasookklusiven Krisen zieht der pU diejenigen Patientinnen und Patienten des Full Analysis Set heran, die den Zeitpunkt 60 Tage nach der letzten Erythrozytentransfusion im Rahmen des post-Transplantationsmanagements erreicht haben (vom pU als Full Analysis Set Period 2 bezeichnet). Als Beobachtungszeitraum berücksichtigt der pU hierbei den Zeitraum ab 60 Tage nach der letzten Erythrozytentransfusion im Rahmen des post-Transplantationsmanagements.

Im Supplement zum Studienprotokoll stellt der pU zudem 2 weitere Fallzahlschätzungen dar, die auf dem Full Analysis Set basieren, das alle Patientinnen und Patienten umfasst ausschließlich derjenigen ohne genehmigte Kostenübernahme für die Therapie mit Exagamglogen Autotemcel und berücksichtigt dabei den jeweils geforderten Beobachtungszeitraum (ITT-Ansatz). Für alle Fallzahlschätzungen des pU gelten die Grundannahmen einer Power von 80 %, $\alpha = 0,05$, Zuteilungsverhältnis 1:2 (Intervention:Kontrolle), sowie eine verschobene Nullhypothese von 2 bzw. 0,5 (je nach Operationalisierung). Diese und die weiteren spezifischen Annahmen des pU zu den Fallzahlschätzungen sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Gegenüberstellung der Annahmen für die jeweilige Fallzahlschätzung des pU und daraus resultierende Fallzahlen

Parameter	Population gemäß Planung des pU		ITT-Ansatz	
	Vermeidung von vasookklusiven Krisen	Reduktion von vasookklusiven Krisen	Vermeidung von vasookklusiven Krisen	Reduktion von vasookklusiven Krisen
Exagamglogen Autotemcel Ereignisanteil bzw. jährliche Rate	90,3 %	0,06	63,5 % ^a	0,73
Vergleichstherapie Ereignisanteil bzw. jährliche Rate	25,0 %	1,8	25,0 %	1,8
Dispersionsparameter	-	0,34	-	0,34
Drop-out Anteil				
Exagamglogen Autotemcel	30 %	30 %	- ^b	30 % ^c
Vergleichstherapie	50 %	30 %	-	-
Fallzahl				
Ohne Drop-out, N (Exagamglogen Autotemcel, Vergleichstherapie)	86 (29, 57)	-	-	-
Mit Drop-out, N (Exagamglogen Autotemcel, Vergleichstherapie)	156 (42, 114)	30 (10, 30)	831 (277, 554)	497 (166, 331)
a. basierend auf Angaben aus der Stellungnahme zur Dossierbewertung von Exagamglogen Autotemcel [22]: von 63 Patientinnen und Patienten wurden 17 nie mit Exagamglogen Autotemcel behandelt, 5 erlitten eine vasookklusive Krise und 1 Patientin bzw. Patient verstarb; Vermeidung von vasookklusiven Krisen $40/63 = 63,5 \%$. Nicht berücksichtigt wurden Patientinnen und Patienten mit unzureichender Nachbeobachtung (12/63 [21 %]). b. Drop-out bereits teilweise in Ereignisanteil berücksichtigt; ohne Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit unzureichender Nachbeobachtung c. 30 % der Patientinnen und Patienten werden nie mit Exagamglogen Autotemcel behandelt und haben eine durchschnittliche Beobachtungsdauer von 2 Jahren. ITT: Intention to treat; N: erforderliche Fallzahl; pU: pharmazeutischer Unternehmer				

Wie in Tabelle 1 dargestellt führen die verschiedenen Annahmen zu großen Unterschieden in den resultierenden Fallzahlen (30 bis 831). Der ITT-Ansatz wird vom pU aufgrund der resultierenden hohen Fallzahl von 831 bzw. 497 Patientinnen und Patienten als nicht machbar eingeordnet. Dies begründet der pU mit den erwarteten Patientenzahlen von 130 bis 330 Patientinnen und Patienten in Deutschland.

Die vom pU vorgelegten Fallzahlen sind korrekt berechnet, allerdings mit großen Unsicherheiten behaftet. So diskutiert der pU nicht, dass die Operationalisierung der vasookklusiven Krisen ebenso wie die Populationsdefinition in der AbD von den von ihm zugrunde gelegten Annahmen aus der Zulassungsstudie abweicht. Ungeachtet dessen ist insbesondere fraglich, ob die Annahme einer Response von 25 % Patientinnen und Patienten ohne vasookklusive Krisen im Vergleichsarm (konservative Annahme aus A23-49 [5]) realistisch ist, also ob solche Therapieeffekte unter der in der Regel bereits bestehenden

Vergleichstherapie noch erwartet werden können. Dies wird z. B. in einer vom pU an anderer Stelle zitierten Publikation [23] infrage gestellt. In dieser Publikation wird der Anteil an vasookklusiven Krisen (die zum Besuch einer Notaufnahme oder zur Hospitalisierung führten) innerhalb eines Jahres bei Patientinnen und Patienten im Versorgungsalltag untersucht, die der Population der Zulassungsstudie für Exagamglogen Autotemcel möglichst ähnlich sind. Dabei ergab sich ein Anteil von 7,7 % an Patientinnen und Patienten, die keine vasookklusiven Krisen innerhalb eines Jahres aufwiesen. Zwar weicht auch hier die Operationalisierung von der vom pU für die AbD gewählten Operationalisierung der vasookklusiven Krisen (nur Verknüpfung an Hospitalisierung) und der Population ab, jedoch ist auch der beobachtete Zeitraum kürzer. Insgesamt stützen diese Daten die Vermutung, dass die Annahme von 25 % Responderaten im Vergleichsarm sehr konservativ und wahrscheinlich überschätzt ist. Eigene Berechnungen des ITT-Ansatzes mit SAS PROC POWER ergeben, dass sich bereits bei einer angenommenen Response von 16 % unter Vergleichstherapie (und den vom pU angenommenen 63,5 % unter Exagamglogen Autotemcel) bei Betrachtung des Full Analysis Sets eine Fallzahl von 141 Patientinnen und Patienten ergibt. Diese liegt damit am unteren Rand der in Deutschland zu erwartenden Patientenzahlen.

Entsprechend dieser Ausführungen sind die verschiedenen Fallzahlschätzungen des pU weder geeignet den ITT-Ansatz noch die Machbarkeit der AbD insgesamt infrage zu stellen.

2.1.2.4 Auswahl der Studienzentren

Der pU beschreibt, dass die teilnehmenden Studienzentren zur Sicherstellung der Positivität ausreichende Transplantations-Erfahrung haben müssten, um – entsprechend der Einschlusskriterien der AbD – eine valide Einschätzung treffen zu können, ob für eine Patientin oder einen Patienten eine hämatopoetische Stammzelltransplantation und eine vollständige myeloablative Konditionierung infrage kommt. Der pU schätzt die Anzahl der unter dieser Bedingung infrage kommenden Zentren auf 15 bis 20 in Deutschland. Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten unter Vergleichstherapie würde nicht in diesen Zentren behandelt werden. Auch Erwachsene, die zudem nur selten für eine Stammzelltransplantation berücksichtigt würden, würden nur selten, wenn überhaupt, in diesen Zentren behandelt werden. Darüber hinaus gäbe es nur einen sehr geringen Anreiz für Zentren, die kein Exagamglogen Autotemcel einsetzen, an der AbD teilzunehmen. Die AbD würde einen hohen Aufwand für die dokumentierenden Zentren bedeuten, insbesondere vor dem Hintergrund der Parallelstruktur der AbD zum GPOH-Register Sichelzellkrankheit und der PASS der EMA. Finanzielle Anreize allein würden nicht ausreichen, die Motivation der Zentren zu erhöhen, da Zeit- und Personalmangel die größten Probleme darstellen würden. Darüber hinaus gäbe es nur geringes wissenschaftliches Interesse an der AbD, da der Vergleich gegenüber einer Stammzelltransplantation relevanter sei als der in der AbD geforderte Vergleich gegenüber einer patientenindividuellen Therapie. Mit jedem Behandlungszentrum müssten individuelle Verträge und lokale Ethikvoten abgeschlossen und eingeholt werden, was entsprechend

bisheriger Erfahrungen bis zu 2 Jahre dauern könnte. Insgesamt bliebe unklar, ob eine ausreichende Anzahl an Behandlungszentren an der AbD teilnehmen werden.

Die Argumentation des pU ist nur teilweise nachvollziehbar. Dass im Sinne der Positivität möglichst Studienzentren eingebunden werden, die Transplantationserfahrung haben, ist nachvollziehbar. Dies gilt für eine studienindividuelle Datenerhebung gleichermaßen wie bei Nutzung des GPOH-Registers Sichelzellkrankheit als Datenquelle. Insbesondere wenn dies absehbar nicht zu einer ausreichenden Rekrutierung von Patientinnen und Patienten für den Vergleichsarm führt, ist eine Festlegung klarer Kriterien zur Einschätzung der Eignung einer Stammzelltransplantation für die Patientinnen oder Patienten in den Ein- und Ausschlusskriterien (siehe auch Abschnitt 2.2.1) notwendig, um weitere Studienzentren (ohne Transplantationserfahrung) einzubinden.

Ob eine finanzielle Incentivierung keinerlei positiven Anreiz darstellen würde, kann auf Basis der vorliegenden Informationen nicht überprüft werden. Insgesamt liegt die Verantwortung die Teilnahmebereitschaft an der AbD zu fördern beim pU.

Die Einbindung von Erwachsenen in die AbD ist bereits in der letzten Version der Studienunterlagen diskutiert worden. Auch hier liegt es im Verantwortungsbereich des pU, 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. Neben immateriellen Anreizen (wie Bereitstellung der Registerdaten) empfinden Patientinnen und Patienten materielle Anreize in Form finanzieller Zuwendungen (Geschenkgutscheine) oder Sachprämien als motivierend [19]. Alternativ kann eine Erweiterung der AbD mit Daten aus anderen Registern zu Exagamglogen Autotemcel, wie z. B. der Rare Anaemia Disorders European Epidemiological Platform (RADeep) [24], geprüft werden.

2.1.2.5 Abfragen und Erhebungszeitpunkte

Wie bereits in Abschnitt 2.1.1.1 beschrieben, geht der pU davon aus, dass Abfragen in vierteljährlichen Abständen der AbD einen interventionellen Charakter verleihen würden. Die Anforderungen des G-BA stellten diagnostische oder monitorierende Prozeduren dar, die über die klinische Praxis hinausgehen würden, wie z. B. die Erfassung von patientenberichteten vasookklusiven Krisen oder die zusätzlichen diagnostischen Prozeduren für Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms zur Bestätigung der Eignung für eine Stammzelltransplantation. Aus diesen Gründen gibt der pU an nur Daten, die Teil der Routineversorgung sind, wie jährliche Untersuchungen oder „encounter-based visits“ in der AbD erheben zu wollen.

Der pU macht weiterhin keine Angabe dazu, was er unter „encounter-based visit“ versteht. Für die AbD ist es relevant, dass die Erhebung in beiden Studienarmen einheitlich erfolgt.

Idealerweise erfolgt dies an Visiten gekoppelt. Sofern die Erhebung nicht einheitlich für beide Gruppen an Visiten gekoppelt werden kann, ist eine gezielte Abfrage in Erwägung zu ziehen.

Wie bereits in Abschnitt 2.1.1.1 beschrieben, sind die Ausführungen des pU nicht nachvollziehbar. Dass eine regelmäßige Erfassung von PROs im Rahmen der AbD (im Sinne einer nicht interventionellen Studie) möglich ist, ist durch bereits laufende AbDs (z. B. zu Brexucabtagen Autotemcel [17]) bestätigt worden. Die über die jährlichen Untersuchungen hinausgehenden Abfragen zur Erfassung von vasookklusiven Krisen und UEs ergibt sich vor allem aus dem methodischen Gesichtspunkt einer möglichst hohen Messsicherheit (bei einer allein aufgrund der Abfrage in Kauf genommenen Messunsicherheit) zu gewährleisten. Sollten die Abfragen in größeren zeitlichen Abständen durchgeführt werden, sind die Konsequenzen der damit einhergehenden Messunsicherheit zu berücksichtigen.

2.1.2.6 KCO-Kriterien

Der pU äußert verschiedene Bedenken hinsichtlich der Anwendung der KCO-Kriterien als Einschlusskriterium für die AbD. Dies würde zu einer deutlichen Einschränkung der Population im Vergleich zu der von der Zulassung umfassten Population führen. Des Weiteren geht der pU davon aus, dass im Laufe der Zeit und mit steigenden Erfahrungen der Exagamglogen Autotemcel einsetzenden Zentren, keine Einzelfallanträge mehr von den Zentren gestellt würden, sondern die Erstattung über das Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB)-Verfahren abläuft. Damit würden die KCO-Kriterien keine Anwendung mehr finden. Entsprechend argumentiert der pU dafür, dass die KCO-Kriterien nicht Bestandteil der Ein- und Ausschlusskriterien sein sollten. Patientinnen und Patienten, für die die Kostenübernahme für eine Behandlung mit Exagamglogen Autotemcel abgelehnt wurde, sollen dennoch aus der AbD ausgeschlossen werden.

Auf Basis der vorliegenden Informationen ist es nicht möglich, den aktuellen und zukünftigen Stellenwert der KCO-Kriterien für die Kostenübernahme (und damit die Möglichkeit der Behandlung mit Exagamglogen Autotemcel) einzuschätzen. Es ist sachgerecht Patientinnen und Patienten, für die die Kostenübernahme abgelehnt wird, aus der AbD auszuschließen. Wie bereits in der vorherigen Prüfung der Studienunterlagen beschrieben, ist sicherzustellen, dass die vergleichbaren Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm ebenfalls ausgeschlossen werden, um soweit möglich die Positivität zwischen den Behandlungsgruppen zu wahren.

2.1.2.7 Modified active Comparator new User (MACNU)-Design

Der pU beschreibt, dass die Ein- und Ausschlusskriterien der AbD entsprechend der europäischen Zulassung von Exagamglogen Autotemcel gewählt wurden. Die Zulassung gäbe keine spezifische Definition der schweren Sichelzellerkrankheit mit rezidivierenden vasookklusiven Krisen und der Voraussetzung einer Eignung für Stammzelltransplantation vor.

Der pU geht davon aus, dass in der Praxis die Mehrheit der Patientinnen und Patienten unter Vergleichstherapie nicht für eine Behandlung mit Exagamglogen Autotemcel berücksichtigt würde, auch wenn sie entsprechend der Zulassung grundsätzlich dafür geeignet wären. Der pU begründet diese Einschätzung nicht. Er führt aber aus, dass aufgrund dessen ein angemessener Selektionsprozess notwendig sei, um eine Vergleichsgruppe zu generieren, die der Interventionsgruppe möglichst ähnlich ist. Dies würde durch das im Studienprotokoll angewendete MACNU-Design berücksichtigt.

Der pU beschreibt, dass durch die studienindividuelle Datenerhebung das MACNU-Design angepasst worden sei und damit der Aufwand zur Identifikation von Patientinnen und Patienten zusätzlich steige. Anstatt das Register nach vergleichbaren Patientinnen und Patienten durchsuchen zu können, müssten nun die behandelnden Zentren direkt angesprochen werden, ähnliche Patientinnen und Patienten in ihren Datenbanken zu identifizieren. Wenn keine 3 vergleichbaren Patientinnen und Patienten identifiziert werden könnten, müssten die Zentren erneut angesprochen werden, um nach Patientinnen und Patienten unter Berücksichtigung der reduzierten Kriterien zu identifizieren. Um 42 Patientinnen und Patienten, die mit Exagamglogen Autotemcel behandelt werden für die Interventionsarm zu identifizieren, müssten innerhalb der 2-jährigen Rekrutierungsphase 42 bis 84 Anfragen an die behandelnden Zentren gestellt werden.

Die Ausführungen des pU sind nur teilweise nachvollziehbar. Es ist unklar, welche Kriterien dazu führen können, dass eine Patientin oder ein Patient wie vom pU beschrieben, zwar grundsätzlich für Exagamglogen Autotemcel geeignet ist, aber nicht für eine Behandlung damit in Betracht gezogen wird. Sollte die Positivitätsannahme verletzt sein, kann auch das MACNU-Design nicht dafür korrigieren. Eine Grundvoraussetzung für die Positivität ist, dass eindeutige Operationalisierungen für die Einschlusskriterien der Patientenpopulation definiert werden (siehe auch Abschnitt 2.2.1). Warum ein Großteil der gemäß Zulassung geeigneten Patientinnen und Patienten nicht für eine Behandlung mit Exagamglogen Autotemcel berücksichtigt werden sollte, bleibt auf Basis der Ausführungen des pU unklar. Hinsichtlich der vom pU geäußert Bedenken des zusätzlichen Aufwands für die teilnehmenden Zentren, liegt es in der Verantwortung des pU, Möglichkeiten zu prüfen, wie die Identifikation von Patientinnen und Patienten für den Vergleichsarm unter möglichst wenig Aufwand für die teilnehmenden Zentren stattfinden kann.

2.1.2.8 Zusammenfassung

Keiner der vom pU im Supplement beschriebenen Punkte zur studienindividuellen Datenerhebung stellt die AbD grundsätzlich infrage. Auch im Rahmen einer studienindividuellen Datenerhebung liegt es in der Verantwortung des pU alle möglichen Anstrengungen zu unternehmen, um eine ausreichende Anzahl an Patientinnen und Patienten

insbesondere im Vergleichsarm zu rekrutieren und die Teilnahmebereitschaft zu fördern. Hinsichtlich der Studiendauer sind verschiedene Anpassungsmöglichkeiten zu diskutieren.

Die anderen genannten Punkte (Operationalisierung von vasookklusiven Krisen, Erhebungsfrequenz, Relevanz der KCO-Kriterien, Fallzahlschätzung) sind unabhängig von der Datenquelle (Register oder studienindividuell).

2.2 Anmerkungen zur Umsetzung der Auflagen des G-BA durch den pU

2.2.1 Fragestellung gemäß PICO: Patientenpopulation

Auflage des G-BA

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

Es sind Kriterien für die Eignung bzw. Nichteignung 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 KCO 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 AbD ausschließlich mit einem ja / nein Feld zu dokumentieren. Alle im Studienprotokoll für die AbD genannten Ein- und Ausschlusskriterien sind verpflichtend im Register zu erfassen.

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

In den Studienunterlagen ist weiterhin keine konkrete Operationalisierung der schweren Sichelzellkrankheit und der rezidivierenden vasookklusiven Krisen enthalten. Die Einzelkomponenten vasookklusiver Krisen sind unverändert verknüpft mit einer über Nacht andauernden Hospitalisierung. Das Einschlusskriterium, dass für die Patientinnen und Patienten mindestens 1 Jahr vor dem Indexdatum die Anzahl an vasookklusiven Krisen in der Patientenakte vorliegen müssen, wurde dahin gehend angepasst, dass vollständige Berichte zu vasookklusiven Krisen, die an eine Hospitalisierung geknüpft waren, für mindestens 1 Jahr vor dem Indexdatum vorliegen müssen. Der pU plant keine Abfrage zu vasookklusiven Krisen zu Baseline.

In den Studienunterlagen werden weiterhin keine Kriterien für die Eignung bzw. Nichteignung einer Stammzelltransplantation definiert. Die Dokumentation der Gründe für die Nichteignung einer Stammzelltransplantation wurde ergänzt. Es ist weiterhin keine Definition eines HLA-kompatiblen verwandten Stammzellspenders in den Studienunterlagen enthalten.

Das Einschlusskriterium, dass für den Interventionsarm die von der Krankenkasse genehmigte Erstattung von Exagamglogen Autotemcel vorliegen muss, wurde gestrichen. Es wurde ergänzt, dass Patientinnen und Patienten, bei denen die Kostenübernahme nicht genehmigt wird, aus dem Full Analysis Set ausgeschlossen werden. Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, die Patientinnen und Patienten ohne genehmigte Kostenübernahme im Interventionsarm zugeordnet wurden, verbleiben im Full Analysis Set. Es wurde in den Einschlusskriterien ergänzt, dass für die Patientinnen und Patienten nach Einschätzung der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes alle Exagamglogen Autotemcel bezogenen Behandlungen (z. B. vollständige Myeloablation, Stammzellmobilisierung und Apherese) infrage kommen müssen, ohne weitere Angaben dazu, welche konkreten Kriterien hierbei berücksichtigt werden sollen. Auch die Ein- und Ausschlusskriterien der Zulassungsstudie wurden nicht in den Studienunterlagen hinterlegt. Im Supplement zu Studienprotokoll und SAP beschreibt der pU, dass Patientinnen und Patienten, für die die Kostenübernahme für die Therapie mit Exagamglogen Autotemcel aufgrund der KCO-Kriterien nicht genehmigt wird, auch nicht in den Vergleichsarm eingeschlossen werden können.

Bei den Kontraindikationen wurde ergänzt, dass neben Kontraindikationen der Behandlung mit Exagamglogen Autotemcel selbst auch Kontraindikationen jeglicher Wirkstoffe und Prozeduren, die zur Behandlung mit Exagamglogen Autotemcel notwendig sind, zum

Ausschluss aus der AbD führen. Das Ausschlusskriterium „Nichteignung für eine vollständige myeloablative Konditionierung“ wurde gestrichen.

Die Dokumentation der Eignung von Patientinnen und Patienten für die AbD mit einem ja / nein Feld wurde gestrichen. Alle im Studienprotokoll für die AbD genannten Ein- und Ausschlusskriterien werden einzeln dokumentiert.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Die Anpassungen des pU sind nicht ausreichend.

Zur klaren Abgrenzung der relevanten Patientinnen und Patienten für die AbD ist weiterhin eine konkrete Operationalisierung der schweren Sichelzellerkrankung und der rezidivierenden vasookklusiven Krisen in den Studienunterlagen zu ergänzen. Zu übergeordneten methodischen Anmerkungen zur Operationalisierung der vasookklusiven Krisen siehe Abschnitt 2.1.2.2.

Die Ergänzung eines Feldes zur Dokumentation der Gründe bei Nichteignung einer Stammzelltransplantation ist sachgerecht. Allerdings fehlen in den Studienunterlagen weiterhin Kriterien, die zur Beurteilung der Eignung bzw. Nichteignung einer Stammzelltransplantation herangezogen werden sollen. Dies kann dazu führen, dass unterschiedliche Bewertungsmaßstäbe pro Zentrum oder auch pro Behandlungsarm angelegt werden und somit weitere Unsicherheiten bei der Positivität zu erwarten sind (insbesondere, wenn zur Rekrutierung von Patientinnen und Patienten für den Vergleichsarm nicht ausschließlich spezialisierte Zentren eingebunden werden [siehe Abschnitt 2.1.2.4]). Ebenso fehlen auch für die Beurteilung der Eignung bzw. Nichteignung für eine Behandlung mit Exagamglogen Autotemcel konkrete Kriterien. Diese sind zu definieren und zu ergänzen, um die Positivität so weit möglich zu gewährleisten.

Dass Patientinnen und Patienten ohne genehmigte Kostenübernahme für Exagamglogen Autotemcel aus der Auswertungspopulation ausgeschlossen werden sollen, ist sachgerecht. Zum aktuellen Zeitpunkt ist nicht abschätzbar, bei wie vielen Patientinnen und Patienten, für die zwar die Eignung für Exagamglogen Autotemcel auf Basis der Einschätzung der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes angenommen wurde, dennoch keine Kostenübernahme erfolgt. Die Unsicherheit hinsichtlich der Positivität ist abhängig vom Anteil an Patientinnen und Patienten, die aus dem Grund der fehlenden Kostenübernahme aus der Analyse ausgeschlossen werden (siehe auch Abschnitt 2.2.2).

Die Definition eines HLA-kompatiblen verwandten Stammzellspenders ist weiterhin in den Studienunterlagen zu ergänzen. Gemäß den Begutachtungshinweisen des KCO [20] entsprechen ausschließlich HLA-identische (10/10) Geschwisterspender HLA-kompatiblen verwandten Stammzellspendern.

Die Ergänzung beim Ausschlusskriterium hinsichtlich der Kontraindikationen ist nicht ausreichend. Um insbesondere für den Vergleichsarm die Eignung für Exagamglogen Autotemcel inklusive Mobilisierung, Apherese und Konditionierung eindeutig abbilden zu können, ist eine abschließende Listung der Kontraindikationen notwendig.

Die Streichung der Dokumentation der Eignung von Patientinnen und Patienten für die AbD mit einem ja / nein Feld und stattdessen einzelne Dokumentation aller im Studienprotokoll für die AbD genannten Ein- und Ausschlusskriterien ist sachgerecht.

2.2.2 Fragestellung gemäß PICO: Patientenpopulation, Medizinische Bewertung entsprechend den Kriterien des KCO, Kostenübernahme

Auflage des G-BA

In den Studienunterlagen ist 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 KCO. Patientinnen und Patienten, die aufgrund klinischer Bewertungskriterien des KCO keine Kostenübernahme erhalten (z. B. aufgrund der Nichterfüllung 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.

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

Wie in Abschnitt 2.2.1 beschrieben wurde das Einschlusskriterium gestrichen, dass für den Interventionsarm die von der Krankenkasse genehmigte Erstattung von Exagamglogen Autotemcel vorliegen muss. Zur Begründung des pU siehe Abschnitt 2.1.2.6. Es wurde ergänzt, dass Patientinnen und Patienten, bei denen die Kostenübernahme nicht genehmigt wird, aus dem Full Analysis Set ausgeschlossen werden. Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, die Patientinnen und Patienten ohne genehmigte Kostenübernahme im Interventionsarm zugeordnet wurden, verbleiben im Full Analysis Set.

Im Supplement zu Studienprotokoll und SAP beschreibt der pU, dass Patientinnen und Patienten, für die die Kostenübernahme für die Therapie mit Exagamglogen Autotemcel aufgrund der KCO-Kriterien nicht genehmigt wird, auch nicht in den Vergleichsarm eingeschlossen werden können.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Die Anpassungen des pU sind nicht ausreichend. Zwar lässt sich durch Ausschluss aus dem Full Analysis Set die Anzahl der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm ableiten, die alle Ein- und Ausschlusskriterien der AbD erfüllen, aber bei denen die Kostenübernahme nicht genehmigt wurde. Es fehlt jedoch eine Charakterisierung dieser Patientinnen und Patienten, um die Unsicherheiten bei der Positivität abschätzen zu können. Daher sollte entsprechend der Auflage des G-BA mindestens die Auswertung und Berichterstattung der folgenden Daten für diese Patientinnen und Patienten im Interventionsarm in die Studienunterlagen aufgenommen werden: Baselinecharakteristika und Gründe für die Ablehnung der Kostenübernahme. Zu beachten ist, dass diese Informationen lediglich eine grobe Einschätzung, inwieweit die Positivitätsannahme verletzt sein könnte, erlauben, weil sie ausschließlich auf Informationen aus dem Interventionsarm basieren. Zum Stellenwert der KCO-Kriterien siehe Abschnitt 2.1.2.6.

Durch den Ausschluss von Patientinnen und Patienten aus der Auswertung, die keine Kostenübernahme erhalten ohne zwischen klinischen und nicht klinischen Gründen zu differenzieren, ist die Auflage des G-BA nur teilweise erfüllt. Sachgerecht ist, diejenigen Patientinnen und Patienten auszuschließen, bei denen die Ablehnung der Kostenübernahme auf klinischen Kriterien basiert. 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 wurde nicht klargestellt, dass Unsicherheiten in Bezug auf die Positivität bei der Interpretation der Studienergebnisse berücksichtigt werden. Dies ist nicht sachgerecht und entsprechend anzupassen.

2.2.3 Fragestellung gemäß PICO: Komparator

Auflage des G-BA

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.

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

Die Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation wurde als Option beim Komparator ergänzt. Sofern Patientinnen und Patienten während der AbD eine Stammzelltransplantation erhalten, werden diese Patientinnen und Patienten als nicht mehr

für das Matching geeignet angesehen und die Stammzelltransplantation wird als Wechsel in der Standardtherapie angesehen.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Die Benennung der Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation als Option des Komparators ist zwar sachgerecht. Da der pU jedoch plant, die Stammzelltransplantation lediglich als Wechsel der Standardtherapie zu berücksichtigen, findet bei der Auswertung de facto keine Berücksichtigung als Option der Vergleichstherapie statt, sondern lediglich als Folgetherapie. Entsprechend könnten auf Basis der Ergebnisse der AbD keine Aussagen zum Vergleich einer Stammzelltransplantation mit Exagamglogen Autotemcel getroffen werden.

Wie in der Auflage des G-BA gefordert ist daher bei Therapieentscheidung für eine allogene Stammzelltransplantation während des Rekrutierungszeitraumes als Indexdatum das Datum der Therapieentscheidung festzulegen.

2.2.4 Fragestellung gemäß PICO: Outcome – Erhebungen

Auflage des G-BA

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

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

In den Studienunterlagen wurde ein Erhebungsplan ergänzt. Dort wird festgehalten, welche Variablen zu Baseline / Indexdatum sowie während der Periode 1 (Indexdatum bis ausschließlich 60 Tage nach der letzten Erythrozytentransfusion im Rahmen des post-Transplantationsmanagements) und während der Periode 2 (ab einschließlich 60 Tage nach der letzten Erythrozytentransfusion) erhoben werden. Konkrete Zeitpunkte sind nicht enthalten mit Ausnahme der PROs. Diese sollen gemäß Planung ab dem Indexdatum alle 3 Monate bis 1 Jahr nach dem Zeitpunkt 60 Tage nach der letzten Erythrozytentransfusion im Rahmen des post-Transplantationsmanagements, danach 1-mal jährlich erhoben werden.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Die Anpassungen des pU sind nicht ausreichend. Lediglich für die PROs geht aus dem Erhebungsplan die geplante Erhebungsfrequenz hervor. Somit ist für die restlichen Endpunkte unklar, wie häufig die Erhebungen durchgeführt werden und ob eine zwischen den Behandlungsarmen einheitliche Erhebung sichergestellt ist.

Darüber hinaus weichen die Angaben zur Erhebung im Erhebungsplan teilweise von denjenigen ab, die in den Studienunterlagen textlich beschrieben werden. So wird im Erhebungsplan angegeben, dass die Hydroxycarbamid-Therapie ebenso wie die Begleitmedikationen lediglich zu Baseline / Indexdatum dokumentiert werden sollen, nicht

aber in Periode 1 und 2. Im SAP hingegen ist angegeben, dass beides auch im Verlauf der Studie erhoben werden soll. Der Erhebungsplan ist vom pU entsprechend anzupassen.

2.2.5 Fragestellung gemäß PICO: Outcome – PROs und Schmerzen

Auflage des G-BA

Bezüglich der Erfassung von 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.

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

In den Studienunterlagen wurden die Erfassung PROs ergänzt. Der pU plant für die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Abhängigkeit des Alters beim Indexdatum (bis 17 Jahre oder erwachsen) die Instrumente Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement Information System (ASCQ-Me) und Pediatric Quality of Life Inventory Sickle Cell Disease (PedsQL SCD) ebenso wie EQ-5D und EQ-5D-Youth heranzuziehen.

Zur Erfassung von Schmerzen plant der pU die Numeric Pain Rating Scale (NRS)-11 heranzuziehen.

Angaben dazu, wie diese Instrumente erhoben werden sollen (z. B. im Studienzentrum oder über eine digitale Lösung), werden in den Studienunterlagen nicht gemacht.

Für die Auswertung der PROs plant der pU ein gewichtetes gemischtes Modell für Messwiederholungen (MMRM) zu verwenden, welches zusätzlich für den Wert zu Baseline, den Erhebungszeitpunkt und der Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Erhebungszeitpunkt adjustiert. Hierbei soll die Auswertung separat für jeden Beobachtungszeitraum (Periode 1, Periode 2) erfolgen. Fehlende Werte bei PROs plant der pU nicht zu ersetzen.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Die vom pU vorgenommene Anpassung, PROs zu erheben, ist zu begrüßen. Hinsichtlich der geplanten Erhebungen mittels EQ-5D bzw. EQ-5D-Youth ist anzumerken, dass für die Nutzenbewertung lediglich die visuelle Analogskala (VAS) zur Bewertung des

Gesundheitszustands der Patientinnen und Patienten geeignet wäre, die bei den Instrumenten identisch ist.

Das konkrete Vorgehen hinsichtlich der Erhebung der Instrumente ist in den Studienunterlagen festzuhalten.

Für die Erhebung von Schmerzen mittels Pain NRS-11 ist zudem die konkrete Frage in den Studienunterlagen zu hinterlegen inklusive des Zeitraums, auf den sich die Frage bezieht.

Zu Toleranzfenstern bei den PROs siehe Abschnitt 2.2.24.

Das Vorgehen zur Auswertung von PRO-Endpunkten ist teilweise sachgerecht. Sowohl die Wahl des Modells als auch die angegebenen Adjustierungsvariablen sind nachvollziehbar. Allerdings gilt, wie für alle Analysen mit Ausnahme der Endpunktoperationalisierung Vermeidung von vasookklusiven Krisen, dass diese über den gesamten Erhebungszeitpunkt erfolgen sollen und nicht separat nach Periode 1 und Periode 2.

2.2.6 Fragestellung gemäß PICO: Outcome – Vasookklusive Krisen

Auflage des G-BA

Die Definition des Endpunktes vasookklusive Krisen 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 3 Monate durchzuführen.

Für die Auswertung der vasookklusiven Krisen 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 die Endpunktoptimalisierung Vermeidung von vasookklusiven Krisen unter Berücksichtigung ausschließlich derjenigen Patientinnen und Patienten im Interventionsarm, die mit Exagamglogen Autotemcel behandelt wurden.

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

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

Vasookklusive Krisen sind weiterhin definiert als stationäre Krankenhausaufenthalte (mit mindestens einer Übernachtung) wegen Priapismus, Milzsequestration, akutem Thoraxsyndrom oder Schmerzkrisen. Entsprechend ist keine Abfrage bei den Patientinnen und Patienten zur Häufigkeit der im vorangegangenen Zeitraum zusätzlichen vasookklusiven Krisen ohne Hospitalisierung geplant. Zur Begründung des pU siehe Abschnitt 2.1.2.2.

In den Studienunterlagen wurde ergänzt, dass vasookklusive Krisen, die zu einer Hospitalisierung führen, als Ereignisse der Grunderkrankung und nicht zusätzlich als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erfasst werden.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Da der pU die Definition der vasookklusiven Krisen nicht geändert hat, ist die Auflage des G-BA nicht umgesetzt. Zur Begründung des pU und den Konsequenzen für die AbD siehe Abschnitt 2.1.2.2.

Die geforderten Sensitivitätsanalysen für die Endpunktoptimalisierung Vermeidung von vasookklusiven Krisen unter Berücksichtigung ausschließlich derjenigen Patientinnen und Patienten im Interventionsarm, die mit Exagamglogen Autotemcel behandelt wurden, werden vom pU nicht adressiert. Dies ist nicht sachgerecht und entsprechend in den Studienunterlagen zu ergänzen.

Die Ergänzung, dass vasookklusive Krisen, die zu einer Hospitalisierung führen, nicht zusätzlich als SUE erfasst werden, ist sachgerecht.

2.2.7 Fragestellung gemäß PICO: Outcome – Chronische Organschäden

Auflage des G-BA

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 UEs mit einem Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥ 3 .

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

In den Studienunterlagen wurde die Alloimmunisierung gestrichen. Darüber hinaus wurden chronischer Schmerz, endokrine Dysfunktion sowie Gallensteine als Komponenten von chronischen Organschäden ergänzt.

Für „neu aufgetretenen Ereignisse“ ist in den Studienunterlagen weiterhin keine Definition angegeben. Die Verschlechterung chronischer Organschäden wird definiert als Ereignis vom Schweregrad CTCAE ≥ 3 oder im Fall, dass keine CTCAE-Klassifikation vorliegt, als Ereignis, was zu signifikanten Beeinträchtigungen der Aktivitäten des täglichen Lebens führt. Die in Version 1.0 der Studienunterlagen genannten Definitionen zur Verschlechterung (und Verbesserung) der einzelnen Organschäden wurden gestrichen. Die Operationalisierung Verbesserung von chronischen Organschäden wurde gestrichen.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Die Streichung der Alloimmunisierung ist sachgerecht. Die Erweiterung der Komponenten chronischer Organschäden wird vom pU nicht begründet. Während die Ergänzung um Gallensteine nachvollziehbar ist, ist aufgrund einer fehlenden Definition bei endokriner Dysfunktion unklar, welche konkreten Organschäden umfasst sind. Dies ist zu konkretisieren und zu begründen. Chronische Schmerzen stellen keinen chronischen Organschaden dar, auch wenn sie eine Folge davon sein können. Außerdem werden Schmerzen bereits als separater patientenberichteter Endpunkt erfasst (siehe Abschnitt 2.2.5), sodass diese Komponente zu streichen ist.

Wie in der Auflage gefordert ist in den Studienunterlagen eine Definition zu „neu aufgetretenen Ereignissen“ zu ergänzen. Da eine messsichere Erfassung der Veränderung der einzelnen Komponenten als kritisch angesehen wird, wird empfohlen, die Operationalisierung auf neu aufgetretene patientenrelevante Ereignisse bzw. den Übergang in ein Stadium mit schwerwiegender / schwerer Ausprägung zu beschränken. Darüber hinaus sind bei der Operationalisierung konkrete Definitionen für die einzelnen Komponenten gemäß CTCAE-Klassifikation anzugeben.

2.2.8 Fragestellung gemäß PICO: Outcome – Neue zerebrovaskuläre Ereignisse

Auflage des G-BA

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

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

In den Studienunterlagen wurde die Komponente „neue pathologische Messwerte im transcranialen Doppler“ gestrichen.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Die vom pU vorgenommene Änderung ist sachgerecht.

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

Auflage des G-BA

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.

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

In den Studienunterlagen wurde die Liste der spezifischen UEs (Blutungen und Infektionen) ergänzt um

- Reaktion an der Verabreichungsstelle,
- therapiebedingter Ausschlag,
- therapiebedingte Hypoxie,
- therapiebedingte Elektrolytanomalien,
- Transfusionsreaktion,
- therapiebedingte Hypotonie,
- akute und chronische Graft-versus-Host-Krankheit,
- Transplantatversagen,

jeweils operationalisiert mit 1 bis 2 PTs nach dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA).

Für die beiden ursprünglich ausgewählten spezifischen UEs Blutungen und Infektionen sowie den in der vorliegenden Version ergänzten spezifischen UEs – mit Ausnahme von akute und chronische Graft-versus-Host-Krankheit und Transplantatversagen – begründet der pU seine Auswahl der UEs, allerdings ohne Angabe von Quellen. Die Auswahl der eingehenden PTs wurde nicht begründet.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Die Anpassungen des pU sind nicht ausreichend.

Die Operationalisierungen der beiden spezifischen UEs Blutungen und Infektionen anhand einer Auswahl von PTs, wurde weder angepasst noch inhaltlich begründet. Entsprechend ist die Operationalisierung weiterhin nicht nachvollziehbar.

Die Begründungen zur Auswahl der ergänzten spezifischen UEs sind größtenteils nachvollziehbar. Durch die Ergänzung werden zwar sowohl die Therapie mit Exagamglogen Autotemcel (inklusive Mobilisation, Apherese und Konditionierung) als auch die Vergleichstherapie adressiert. Die im Addendum A25-82 [9] und in den Tragenden Gründen des G-BA [11] genannten spezifischen UEs (neue maligne Erkrankungen oder neue oder sich verschlechternde, nicht maligne, hämatologische Erkrankungen, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen; Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts; Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen und Hauterscheinungen) wurden jedoch nicht in die Studienunterlagen aufgenommen. Eine Begründung dazu liefert der pU nicht.

Bei den 4 UEs Ausschlag, Hypoxie, Elektrolytanomalien und Hypotonie ist die Einschränkung auf therapiebedingte Ereignisse nicht angemessen. Ein UE ist jedes nachteilige und unbeabsichtigte Vorkommnis, Symptom oder jede Erkrankung, die beispielsweise zeitlich mit einer medizinischen Intervention zusammenhängen, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit der Intervention angenommen wird oder nicht.

Generell muss bei den Operationalisierungen sichergestellt werden, dass alle eingehenden Ereignisse patientenrelevant sind, beispielsweise durch die ausschließliche Berücksichtigung von Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 . Elektrolytanomalien sind beispielsweise nicht per se patientenrelevant.

Die Aufnahme des spezifischen UEs Ausschlag als hautbezogene Nebenwirkung ist nicht ausreichend. Der pU gibt an, dass es sich dabei um eine häufige therapiebedingte Reaktion handelt ohne die Therapie zu spezifizieren. Zwar fallen Hauterscheinungen für Hydroxycarbamid unter die spezifischen UEs, diese umfassen jedoch neben Ausschlag

häufiger auftretende Ereignisse wie z. B. Hautgeschwür, Nagel- und Hauthyperpigmentierung und trockene Haut.

2.2.10 Studiendesign: Beobachtungszeitraum

Auflage des G-BA

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 pU vorgeschlagenen 2 Perioden) durchgeführt werden. Es steht dem pU 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 pU 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 AbD vor Durchführung der Stammzellmobilisierung erfolgt ist.

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

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

Der pU plant weiterhin die Auswertungen aller Endpunkte getrennt nach 2 Perioden. Er begründet dies damit, dass Auswertungen über den gesamten Beobachtungszeitraum zu Schwierigkeiten bei der Interpretation führen. Da Exagamglogen Autotemcel erst nach der Infusion und Engraftment wirken kann, sei der Vergleich gegenüber der Vergleichstherapie erst ab diesem Zeitpunkt angemessen. Die vorgelagerten Schritte (Mobilisierung, Apherese und Konditionierung) würden durch separate Erfassung (Periode 1) berücksichtigt werden. Darüber hinaus gibt der pU an, dass die AbD bei Anwendung des ITT-Ansatzes nicht durchführbar wäre aufgrund der dann benötigten höheren Fallzahlen (siehe Abschnitt 2.1.2.3).

Der pU gibt an für Patientinnen und Patienten, die den Zeitpunkt 60 Tage nach der letzten Erythrozytentransfusion im Rahmen des post-Transplantationsmanagements nicht erreichen, diesen Zeitpunkt nicht imputieren zu wollen. Er begründet dies damit, dass der Zweck der

Auswertungen in Periode 2 die Schätzung des Effekts von Exagamglogen Autotemcel nach der Infusion sei.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Das geplante Vorgehen des pU ist weiterhin nicht sachgerecht.

Wie im Addendum A25-82 [9] beschrieben, ist der vom pU geplante Beobachtungszeitraum sowie die Unterteilung des Beobachtungszeitraums aus inhaltlichen Gründen nachvollziehbar. Für die Auswertungen muss allerdings sichergestellt sein, dass zum einen – mit Ausnahme des Endpunkts Vermeidung vasookklusiver Krisen – primär Auswertungen über den gesamten Beobachtungszeitraum durchgeführt werden und zum anderen in der jeweiligen Periode jeweils alle Patientinnen und Patienten nach dem ITT-Prinzip ausgewertet werden. Entsprechend ist es nicht sachgerecht, Patientinnen und Patienten ohne Zeitpunkt 60 Tage nach der letzten Erythrozytentransfusion im Rahmen des post-Transplantationsmanagements von Analysen auszuschließen (Periode 2).

Zur Festlegung des Zeitpunkts 60 Tage nach der letzten Erythrozytentransfusion im Rahmen des post-Transplantationsmanagements bei Patientinnen und Patienten ohne einen entsprechenden Zeitpunkt ist vom pU ein angemessener Zeitpunkt zu wählen und in den Studienunterlagen festzulegen. Beispielsweise erscheint die mediane Zeit vom Indexdatum bis zu diesem Zeitpunkt aller Patientinnen und Patienten mit einem entsprechenden Zeitpunkt in der AbD als Annäherung angemessen. Als Sensitivitätsanalyse sollten weitere Herangehensweisen zur Annäherung an diesen Zeitpunkt durchgeführt werden. Die Studienunterlagen sind entsprechend anzupassen.

Da der pU keine Anpassung entsprechend der Auflage des G-BA vornimmt, wird auch keine Sensitivitätsanalyse, bei der Personen aus der ITT-Population ausgeschlossen werden, sofern ein Rückzug der Einwilligung zur Teilnahme an der AbD vor Durchführung der Stammzellmobilisierung erfolgt ist, geplant.

Bei der Dokumentation von Erythrozytentransfusionen nimmt der pU ebenfalls keine Anpassung in den Studienunterlage vor. Somit ist weiterhin eine Differenzierung notwendig, ob diese zur Therapie der Sichelzellerkrankung oder im Rahmen des post-Transplantationsmanagements verabreicht wurden.

2.2.11 Studiendesign: Indexdatum

Auflage des G-BA

Die Kategorien für den Stratifizierungsfaktor vasookklusive Krisen sind dahingehend anzupassen, dass die Kategorie 0 gestrichen und die Kategorien 1 bis 2 entsprechend eines für die Patientenpopulation der AbD sinnvollen Trennwertes angepasst wird. Dabei sind mögliche Änderungen aufgrund der Anforderungen gemäß Buchstabe f) (Abschnitt 2.2.6) zu

berücksichtigen. Das Altersstratum ≥ 36 Jahre ist zu streichen und eine dichotomisierte Definition des Alters nach 12 bis 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.

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

Die Kategorien für den Stratifizierungsfaktor vasookklusive Krisen wurden nicht angepasst. Das Altersstratum ≥ 36 Jahre wurde gestrichen und eine dichotomisierte Definition des Alters nach 12 bis 21 Jahre und ≥ 22 Jahre in den Studienunterlagen festgelegt. Die weiteren geforderten Festlegungen wurden nicht in den Studienunterlagen ergänzt.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Die Anpassungen des pU beim Stratifizierungsfaktor Alter sind sachgerecht. Zu den weiteren geforderten Punkten der Auflage des G-BA hat der pU keine Anpassung vorgenommen ohne dies zu begründen. Dies ist nicht sachgerecht und die Studienunterlagen dahin gehend zu überarbeiten.

2.2.12 Studiendesign: Rekrutierung

Auflage des G-BA

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

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

In den Studienunterlagen werden keine Maßnahmen zur Sicherstellung einer ausreichenden Rekrutierung genannt. Der pU beschreibt die Herausforderungen bei der Rekrutierung, insbesondere für den Vergleichsarm und Erwachsene.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Das Vorgehen des pU ist nicht ausreichend. Zum aktuellen Zeitpunkt ist die Rekrutierung nicht abschätzbar. Die vom pU genannten Herausforderungen verstärken die Annahme, dass aktive

Maßnahmen für eine ausreichende Rekrutierung notwendig sind. Seitens des pU sind geeignete Maßnahmen zu ergreifen und in den Studienunterlagen zu konkretisieren.

2.2.13 Studiendesign: Auswertungspopulation

Auflage des G-BA

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 vasookklusiven Krisen“ 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) [Abschnitt 2.2.6]).

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

In den Studienunterlagen wurde eine weitere Analysepopulation definiert (vom pU als Full Analysis Set Period 2 bezeichnet). Diese Auswertungspopulation umfasst diejenigen Patientinnen und Patienten des Full Analysis Set, die die Studie nicht vor dem Erreichen des Zeitpunkts 60 Tage nach der letzten Erythrozytentransfusion im Rahmen des post-Transplantationsmanagements abgebrochen haben.

Die Definition der Auswertungspopulation für die Endpunktoptimalisierung Vermeidung von vasookklusiven Krisen (vom pU als Full Analysis Set 36 bezeichnet) wurde nicht angepasst und umfasst nur Patientinnen und Patienten mit einer mindestens 36-monatigen Nachbeobachtung ab 60 Tage nach der letzten Erythrozytentransfusion im Rahmen des post-Transplantationsmanagements.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Die Ergänzung der Analysepopulation FAS Period 2 des pU ist nicht geeignet, die Auflage des G-BA, dass die Hauptanalyse dem ITT-Prinzip entsprechen soll, zu adressieren. Auch in dieser Population sind Patientinnen und Patienten, die den Zeitpunkt 60 Tage nach der letzten Erythrozytentransfusion im Rahmen des post-Transplantationsmanagements nicht erreichen, ausgeschlossen. Dies ist nicht sachgerecht. Entsprechend ist die Definition der Auswertungspopulation für Periode 2 anzupassen.

Da keine Anpassung der Auswertungspopulation für die Endpunktoptimalisierung Vermeidung von vasookklusiven Krisen vorgenommen wurde, werden weiterhin Patientinnen und Patienten, die aus Gründen wie Rückzug der Einwilligungserklärung die Beobachtung nach weniger als 3 Jahren abbrechen oder in diesem Zeitraum versterben, ausgeschlossen und nicht im Rahmen der Auswertung durch geeignete statistische Methoden berücksichtigt (siehe z. B. Higgins 2008 [25] für das Relative Risiko). Das ist nicht sachgerecht. Zudem sind für die Endpunktoptimalisierung Vermeidung von vasookklusiven Krisen in den Studienunterlagen Sensitivitätsanalysen festzulegen, bei denen ausschließlich diejenigen Patientinnen und Patienten im Interventionsarm einbezogen werden, die mit Exagamglogen Autotemcel behandelt wurden (siehe Abschnitt 2.2.6).

2.2.14 Studiendesign: Baselineerhebung

Auflage des G-BA

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 Prüferinnen und Prüfern 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.

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

Bezüglich der Baselineerhebung macht der pU keine Angaben, inwiefern die Confounder innerhalb eines Jahres stabil bleiben. Die Dokumentation des zeitlichen Abstands zwischen Baselineerhebung und Indexdatum ist weiterhin nicht geplant.

In den Studienunterlagen ist keine regelmäßige gezielte Abfrage bei Prüferinnen und Prüfern auf Veränderungen in Bezug auf die Eignung der Patientinnen und Patienten für Exagamglogen Autotemcel geplant zu etablieren.

Bei den Baseline-Charakteristika wurden für die Erhebung vorheriger Erkrankungen und Begleiterkrankungen ergänzt, dass diese mittels CTCAE eingestuft werden oder, sofern keine Codierung verfügbar ist, die Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens erfasst werden. Liegen eine endokrine Dysfunktion oder andere zugrunde liegende Erkrankungen vor,

sollen diese mittels MedDRA spezifiziert und kodiert werden. Zudem ist geplant das Datum der ersten Diagnose zu dokumentieren und auch, ob die jeweilige Erkrankung aktuell vorliegt.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Das unverändert geplante Vorgehen des pU bezüglich der Baselineerhebung ist nicht sachgerecht und entsprechend der Auflage anzupassen.

Da der pU keine Änderung hinsichtlich einer regelmäßigen gezielten Abfrage bei den Prüferinnen und Prüfern vornimmt, ist nicht sichergestellt, dass zwischen Baselineerhebung und Indexdatum keine Veränderungen auftreten, die die Eignung von Exagamglogen Autotemcel für die Patientin oder den Patienten infrage stellt.

Die Ergänzung bei der Erhebung vorheriger Erkrankungen und Begleiterkrankungen ist nicht ausreichend. Es sind konkrete Operationalisierungen notwendig, um sicherzustellen, dass eine einheitliche Erfassung der Charakteristika stattfinden kann.

2.2.15 Studiendesign: Dokumentation der Hydroxycarbamid-Therapie

Auflage des G-BA

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

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

In den Studienunterlagen wurde die Dokumentation einer Therapie mit Hydroxycarbamid angepasst. Dabei wurde gestrichen, dass diese ausschließlich für den Vergleichsarm dokumentiert wird. Zudem wurden Gründe für den Start und das Beenden einer Therapie mit Hydroxycarbamid ergänzt.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Die vorgenommene Anpassung ist sachgerecht.

2.2.16 Studiendesign: Begleittherapien

Auflage des G-BA

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 AbD umzusetzen.

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

In den Studienunterlagen wurde die Dokumentation der Infektionsprophylaxe ergänzt. Darüber hinaus sollen bei den Vor- und / oder Begleitbehandlungen (Infektionsprophylaxe, Schmerzmedikation, Chelattherapie / Phlebotomie, andere) jeweils Start- und Stopdatum sowie die Codierung via WHODRUG dokumentiert werden.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Die Ergänzungen des pU sind sachgerecht.

2.2.17 Studiendesign: Confounder**Auflage des G-BA**

Im Rahmen der Confounder-Identifikation sind mehrere Schritte der Selektion von Confoundern nicht sachgerecht und daher in den Studienunterlagen vom pU 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 3 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 pU 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) [Abschnitt 2.2.6]).

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 Interessenkonflikte der eingebundenen Expertinnen und Experten sind in pseudonymisierter Weise in einem vertraulichen Anhang zu den Studienunterlagen offenzulegen.

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

Der pU hat die Unterlagen zur Confounder-Identifikation überarbeitet. So hat der pU die angewendeten Schwellen zur Selektion von Confoundern (Nennung in mindestens 3 Publikationen, Nennung von mindestens 2 klinischen Expertinnen und Experten) gestrichen. Variablen, die keine „wahren“ Confounder sind, werden nur noch dann ausgeschlossen, wenn keiner der klinischen Expertinnen und Experten einen Zusammenhang der Variable sowohl mit der Therapieentscheidung als auch des Behandlungsergebnis gesehen hat. Der pU hat ergänzt, dass auf Basis der kompletten Liste an identifizierten Confoundern (auf Basis der systematischen Literaturrecherche und der Befragung klinischer Expertinnen und Experten) eine Zusammenfassung der Variablen vorgenommen wird.

Auf diese Weise hat der pU zunächst 52 potenzielle Confounder-Variablen identifiziert. Anschließend hat der pU die Zahl der Variablen durch Kombination von miteinander assoziierten Variablen auf $n = 27$ reduziert. Hierfür hat der pU die in der vorherigen Protokoll-Prüfung (A25-82 [9]) vorgeschlagene Zusammenfassung übernommen und 5 weitere Zusammenfassungen vorgenommen. Darüber hinaus hat der pU 13 Variablen aus inhaltlichen Gründen ausgeschlossen und 1 weitere Variable (Genotyp) wurde ausgeschlossen, da sie vom pU nicht als „wahrer“ Confounder eingeschätzt wurde. Insgesamt verbleiben somit 13 potenziell relevante Confounder, die aus Sicht des pU in den statistischen Analysen der AbD berücksichtigt werden sollten.

Für 2 der 4 vom pU konsultierten klinischen Expertinnen und Experten hat der pU Angaben zu Interessenkonflikten vorgelegt. Der pU strebt an, die Interessenkonflikte für die verbleibenden 2 Expertinnen und Experten nachzureichen

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Der pU hat die vom G-BA geforderten Änderungen in vielen Teilen umgesetzt.

Die fortgeführte Zusammenfassung von inhaltlich überlappenden Variablen durch den pU ist größtenteils nachvollziehbar. Die Gruppierung der 8 Variablen (Low total hemoglobin, Pulmonary complications excl. pulmonary hypertension, Smoking, Splenectomy / asplenia, Sepsis, Immunodeficiency, Ankle ulcer / ulcer cruris / leg ulcers, Aseptic necrosis of bone) zu einer übergeordneten Variable „other SCD complications“ wird vom pU nicht weiter begründet. Eine solche Zusammenfassung ist u. a. mit der Annahme verbunden, dass alle berücksichtigten Variablen die gleiche Relevanz haben hinsichtlich Richtung der Verzerrung bei Nichtberücksichtigung. Hierzu macht der pU keine Angaben. Darüber hinaus fällt auf, dass Rauchen (Variable Smoking) keine Komplikation der Sichelzellerkrankung darstellt. Smoking wurde im vorherigen Schritt mit dem Faktor Pulmonary complications zusammengefasst. Sofern diese Zusammenfassung als sachgerecht angesehen wird, ist eine einzelne Betrachtung innerhalb der Gruppierung „other SCD complications“ nicht notwendig. Sofern Smoking

jedoch als unabhängiger Faktor anzusehen ist, ist dieser als separater Confounder in der Analyse zu berücksichtigen.

Die vom pU vorgelegten inhaltlichen Begründungen für den Ausschluss von potenziellen Confounder-Variablen sind nur teilweise sachgerecht. Kritikpunkte werden im Folgenden ausgeführt:

- Alpha-Thalassämie: Die Begründung, dass es keine signifikante Interaktion der Variablen mit dem Outcome gibt, ist nicht ausreichend, da es sich hierbei ausschließlich um eine datengestützte Selektion handelt. Hinsichtlich der Variable Alpha-Thalassämie wird darüber hinaus in den vom pU zitierten Publikationen Hassan 2014 [26] und Wambua 2006 [27] beschrieben, dass eine gleichzeitig vorliegende Alpha-Thalassämie zu einer Verbesserung der Krankheitsschwere beitragen kann.
- Schlechte Lebensqualität: Die Begründung, dass es sich hierbei um eine Konsequenz aller Komplikationen der Sichelzellerkrankung handelt und es ein weit gefasster Begriff ist, ist ebenfalls nicht ausreichend. In der systematischen Übersicht, aus der dieser potenzielle Confounder identifiziert wurde [28], ist für eine Subdomäne des SF-36 ein signifikanter Zusammenhang mit der Inanspruchnahme von Notfallambulanzen berichtet.
- Immunisierung oder Infektion und Psychosoziale Reliabilität und Compliance: Die Begründung, dass es sich hierbei um Variablen handelt, die von der Zulassung ausgeschlossen sind, ist anhand der Angaben in der Fachinformation [6] nicht nachvollziehbar. Dies wäre nur der Fall, wenn sich der Einsatz von Exagamglogen Autotemcel an den Einschlusskriterien der Zulassungsstudie (wie von den KCO-Kriterien vorgesehen) orientiert (zur Ansicht des pU zur Relevanz der KCO-Kriterien siehe Abschnitt 2.1.2.6).

Variablen, deren Ausschluss nicht ausreichend begründet werden kann, sollten nicht ausgeschlossen werden. Ist die Erfassung der jeweiligen Confounder nicht möglich, müssen die Konsequenzen der Nichtberücksichtigung bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.

Der Ausschluss von Variablen, die keine „wahren“ Confounder sind, ist nicht sachgerecht. Da die Einschätzung, in welchem Zusammenhang die Variablen stehen, auf starken Annahmen beruht und entsprechend mit Unsicherheiten behaftet ist, ist eine solche Identifikation der Confounder in der Regel nicht möglich. Die Variable Genotyp sollte entsprechend nicht ausgeschlossen werden.

Es fehlt weiterhin eine eindeutige Definition aller relevanten Confounder-Variablen. Für die Variable vasookklusive Krisen ist auffällig, dass auch in der überarbeiteten Protokollversion solche mit und ohne Hospitalisierung als Confounder berücksichtigt werden sollen. Es ist

unklar, warum der pU für die Confounder-Variable davon ausgeht, diese Informationen für alle Patientinnen und Patienten messsicher erfassen zu können, während er im Supplement diverse Gründe anführt, warum eine messsichere Erfassung von Schmerzkrisen außerhalb der Hospitalisierung nicht möglich sei (siehe Abschnitt 2.1.1.3).

Dass der Confounder „Patientenwunsch“ ein nicht messbarer Confounder ist, wird zwar vom pU adressiert, es fehlen jedoch Angaben dazu, dass dies bei der Ergebnisinterpretation berücksichtigt werden muss.

Die vom pU durchgeführte Abfrage von Interessenkonflikten der klinischen Expertinnen und Experten beinhaltet lediglich eine generische Frage, ob Interessen, wie wirtschaftliche Interessen, institutionelle Zugehörigkeiten oder persönliche Interessen vorliegen, die die Unabhängigkeit beeinflussen könnten. Wird diese Frage bejaht, sollen alle Interessen im Detail angegeben werden. Ohne weitere Erläuterungen und Definitionen möglicher Interessenkonflikte ist diese Abfrage nicht geeignet, für die vorliegende Fragestellung relevante Interessenkonflikte zu identifizieren.

2.2.18 Studiendesign: Estimand

Auflage des G-BA

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.

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

In den Studienunterlagen nimmt der pU zwar Änderungen am jeweils geplanten Estimand vor, beschreibt aber weiterhin für jeden Endpunkt in Abhängigkeit von der Art des interkurrenten Ereignisses teils den Estimand Treatment Policy Strategy gemäß dem ITT-Prinzip und teils den Hypothetical Approach.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Die Anpassungen des pU sind nicht sachgerecht. Der primäre Estimand einer AbD entspricht der Treatment Policy Strategy und beinhaltet die Auswertung nach dem ITT-Prinzip für alle patientenrelevanten Endpunkte. Das heißt, dass Beobachtungen, die nach einem interkurrenten Ereignis auftreten, in die Analysen einfließen. Die Studienunterlagen sind entsprechend anzupassen.

2.2.19 Studiendesign: Abbruchkriterien

Auflage des G-BA

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.

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

In den Studienunterlagen wurden konkrete Abbruchkriterien ergänzt. Dabei passt der pU sowohl das Kriterium für den Kontrollarm als auch für den Interventionsarm an. Hierbei geht der pU von einer linearen Rekrutierung aus. Relevant für die Einschätzung der Machbarkeit zur 1. Zwischenanalyse (Datenschnitt nach 14 Monaten) ist für den pU die Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten im Interventionsarm. Wenn zu diesem Zeitpunkt weniger als 25 Patientinnen und Patienten in den Interventionsarm rekrutiert werden, plant der pU, bezüglich eines vorzeitigen Abbruchs der AbD Rücksprache mit dem G-BA zu halten.

Im Rahmen der 2. Zwischenanalyse plant der pU, die finale Anzahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit der erforderlichen Fallzahl gemäß seiner Fallzahlplanung zu vergleichen. Auch hierbei ist – falls notwendig - eine Rücksprache mit dem G-BA bezüglich eines vorzeitigen Abbruchs der AbD angedacht.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Die vorgenommenen Anpassungen sind sachgerecht.

2.2.20 Datenquelle allgemein

Auflage des G-BA

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

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

Im Supplement beschreibt der pU, dass das GPOH-Register Sichelzellkrankheit den pU darüber informiert habe, dass die AbD unter den aktuellen Anforderungen des G-BA nicht im GPOH-Register Sichelzellkrankheit durchgeführt werden könne (siehe Abschnitt 2.1.1). Daher plant der pU eine studienindividuelle Datenerhebung und hat die Studienunterlagen dahin gehend angepasst.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Unabhängig davon, dass nach aktuellem Stand eine studienindividuelle Datenerhebung ohne Einbindung des Registers geplant ist (siehe Abschnitt 2.1.1.6), sind alle Anforderungen, die die Erhebung betreffen, vor dem Beginn der AbD umzusetzen.

2.2.21 Datenquelle: Rekrutierung von Erwachsenen**Auflage des G-BA**

Seitens des pU sind in den Studienunterlagen Maßnahmen zur Sicherstellung einer ausreichenden Rekrutierung von Erwachsenen in die AbD zu konkretisieren.

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

In den Studienunterlagen werden weiterhin keine Maßnahmen zur Sicherstellung einer ausreichenden Rekrutierung von Erwachsenen in die AbD konkretisiert (siehe dazu auch Abschnitt 2.2.12). Der pU erläutert im Supplement zum Studienprotokoll, dass er aufgrund des Aufbaus einer Parallelstruktur zum bestehenden GPOH-Register Sichelzellerkrankheit bei der studienindividuellen Datenerhebung von Rekrutierungsproblemen ausgehe (siehe Abschnitt 2.1.2.4).

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Die Sicherstellung der Rekrutierung einer ausreichenden Zahl erwachsener Patientinnen und Patienten (insbesondere im Vergleichsarm) liegt im Verantwortungsbereich des pU. Seitens des pU sind geeignete Maßnahmen zu ergreifen und in den Studienunterlagen zu konkretisieren.

2.2.22 Datenquelle: retrospektive Daten**Auflage des G-BA**

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.

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

Der pU stellt in den Studienunterlagen klar, dass retrospektive Daten bei der AbD zur Erfassung von Baselinecharakteristika (inklusive potenzieller Confounder) herangezogen werden sollen und, dass sich die Berücksichtigung retrospektiver Daten auf die vom pU definierte Baseline-Periode, die einen Zeitraum von bis zu 1 Jahr vor Indexdatum umfasst, beschränkt.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Die Anpassungen des pU sind nicht ausreichend, da der pU keine Angaben dazu macht, wie er die Vollständigkeit der retrospektiven Daten sicherstellen möchte. Es ist davon auszugehen, dass retrospektive Daten in den Patientenakten nicht für alle Baselinecharakteristika der in die AbD eingeschlossenen Patientinnen und Patienten vollständig vorliegen, ungeachtet der Qualität der vorliegenden Daten. Die Unsicherheiten hinsichtlich der Vollständigkeit und der Qualität der Daten sind bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.

2.2.23 Datenquelle: exakte Datumsangaben**Auflage des G-BA**

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

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

In den Studienunterlagen wurde ergänzt, dass Start- und Stopppdaten vasookklusiver Krisen dokumentiert werden sollen.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Die Anpassung des pU ist sachgerecht.

2.2.24 Datenquelle: Erhebungs- und Meldezeitpunkte**Auflage des G-BA**

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 Expositionssatz] 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.

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

Die Angabe zur Erhebung, die „encounter-based“ vierteljährlich stattfinden sollte, wurde gestrichen. Ein Erhebungsplan wurde ergänzt (siehe Abschnitt 2.2.4). Dort wird festgehalten,

welche Variablen zu Baseline / Indexdatum sowie während der Periode 1 und während der Periode 2 erhoben werden. Konkrete Zeitpunkte sind nicht enthalten mit Ausnahme der PROs. Diese sollen gemäß Planung ab dem Indexdatum alle 3 Monate bis 1 Jahr nach dem Zeitpunkt 60 Tage nach der letzten Erythrozytentransfusion im Rahmen des post-Transplantationsmanagements, danach 1-mal jährlich erhoben werden. Im SAP wurden asymmetrische Toleranzfenster für die Erhebung von PRO-Daten festgelegt, für die Baselineerhebung –3 bis 2,5 Monate, anschließend –0,5 bis 1,5 bzw. 2 Monate (ab der 1-mal jährlichen Erhebung).

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Die Anpassungen des pU sind nicht ausreichend. Lediglich für die PROs geht aus dem Erhebungsplan die geplante Erhebungsfrequenz hervor. Somit ist für die restlichen Endpunkte unklar, wie häufig die Erhebungen durchgeführt werden und ob eine zwischen den Behandlungsarmen einheitliche Erhebung sichergestellt ist. Zu den vierteljährlichen Abfragen siehe Abschnitt 2.1.2.5.

Der Zeitpunkt 60 Tage nach der letzten Erythrozytentransfusion im Rahmen des post-Transplantationsmanagements ist individuell unterschiedlich. Durch die Kopplung der Erhebungsfrequenz der PROs an diesen Zeitpunkt (alle 3 Monate bis zu 1 Jahr nach diesem Zeitpunkt; danach nur noch 1-mal jährliche Erhebung), ergeben sich Unterschiede bei den Zeitpunkten und der Anzahl an Erhebungen zwischen den Patientinnen und Patienten. Dies betrifft den Interventions- und Vergleichsarm gleichermaßen und ist bei der Auswertung zu berücksichtigen.

Die festgelegten Toleranzfenster bei den PROs sind angemessen. Bei der Baselineerhebung ist jedoch zu beachten, dass diese vor Beginn der Mobilisierung im Interventionsarm stattfinden muss.

2.2.25 Datenquelle: Source Data Verification

Auflage des G-BA

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.

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

In den Studienunterlagen wurde der Abschnitt, in dem die Source Data Verification beschrieben ist, ersetzt. Der pU führt aus, dass in den an der AbD teilnehmenden Zentren anhand eines separaten Site Management Manuals ein Monitoring (inklusive Source Data

Verification) erfolgen wird, dessen Details im Site Management Manual dargelegt werden. Das Site Management Manual wurde nicht vorgelegt.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Da das Site Management Manual nicht vorliegt, kann nicht geprüft werden, wie die Source Data Verification für die AbD im Detail geplant ist.

2.2.26 Datenquelle: fehlende Werte

Auflage des G-BA

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

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

Der Data Management Plan wurde nicht vorgelegt. Der pU plant, dass alle Daten über elektronische Case Report Forms (eCRF) unter Verwendung eines elektronischen Datenerfassungssystems (Clicase von Quadratek Data Solutions) erfasst werden sollen. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass in dem eCRF eine automatisierte Plausibilitäts- und Vollständigkeitskontrolle implementiert ist und bei Bedarf unklare Aspekte über Queries an die teilnehmenden Zentren zurückgemeldet werden. Der pU beschreibt, dass ein regelmäßiger Abgleich der erhobenen UEs zwischen der Studiendatenbank und der Datenbank zu Nebenwirkungen durchgeführt wird.

In den Studienunterlagen wurde ergänzt, dass unvollständige Datenfelder im eCRF deutlich als unvollständig gekennzeichnet (rote Symbole) werden sollen. Andere Unstimmigkeiten sollen durch manuelle Anfragen an das jeweilige Zentrum innerhalb des eCRF geklärt werden. Darüber hinaus führt der pU aus, dass aufgrund des nicht interventionellen Charakters der Studie fehlende und / oder unplausible Werte bestehen bleiben und nicht korrigiert werden.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Die Anpassungen des pU sind nicht ausreichend. Grundsätzlich erscheinen die vom pU beschriebenen Maßnahmen sinnvoll. Da der Data Management Plan nicht vorliegt, kann jedoch weiterhin nicht geprüft werden, wie die Vermeidung fehlender Werte im Detail geplant ist. Die Begründung, dass fehlende Werte oder Implausibilitäten durch den nicht interventionellen Charakter bestehen bleiben, ist nicht sachgerecht. Unklar bleibt bei den Ausführungen des pU, warum fehlende und / oder unplausible Werte nicht korrigiert werden. Dies entspricht nicht den Empfehlungen zur Durchführung von Beobachtungsstudien [29,30].

2.2.27 Auswertung: Propensity-Score-Verfahren

Auflage des G-BA

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.

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

Der pU hat in den überarbeiteten Studienunterlagen ein Ranking der Confounder je Endpunktkategorie (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) ergänzt. Der Rang ergibt sich aus dem Mittelwert der Bewertung von Stärke des vermuteten Zusammenhangs und Reliabilität der Confounder durch die klinischen Expertinnen und Experten (jeweils auf einer Skala von 0 bis 3).

Der pU schreibt explizit, dass keine verschobene Nullhypothese (oder eine weitere Verschiebung derer) zur Berücksichtigung von fehlenden Confoundern herangezogen werden soll. Der pU weist darauf hin, dass er anerkennt, dass der G-BA in der Nutzenbewertung jedoch eine verschobene Nullhypothese anwenden wird. Der pU will die fehlende Berücksichtigung von Confoundern im Studienbericht diskutieren.

Der pU beschreibt für die Ersetzung fehlender Werte bei Confoundern das Verfahren der multiplen Imputation mittels Chained Equations (MICE) für verschiedene Kategorien (kategorial, stetig). Für MICE sollen 50 Imputationen benutzt werden. Falls in mindestens einer Imputation keine Konvergenz erreicht werden kann, soll der jeweilige im Ranking am niedrigsten eingestufte Confounder aus dem Modell herausgenommen werden.

Der pU verweist darauf, dass bei Verwendung von Overlap Weights im Propensity Score-Verfahren keine Schwellenwerte für die Balanciertheit notwendig seien, da bezüglich der

standardisierten Differenz der Mittelwerte (SMD) eine exakte Balanciertheit erreicht sei. Als Schwellenwert nennt der pU einen Wert von 0,25.

Der pU quantifiziert die Überlappung der resultierenden Propensity Score-Verteilungen zwischen den Therapiearmen als prozentuale Flächenüberlappung der Propensity Score-Dichten. Die Überlappungen werden über die imputierten Datensätze deskriptiv beschrieben und diskutiert.

Die Angaben des pU zu den Konsequenzen aus der Betrachtung der Überlappung sind widersprüchlich. In Abschnitt 8.8.3 des SAP begründet der pU keine Konsequenzen aus der Betrachtung der Überlappung zu ziehen damit, dass mit der Verwendung der Overlap Weights selbst bei einer geringen Überlappung eine exakte Balanciertheit erreicht wird. Andererseits gibt der pU in Abschnitt 8.8.5 des SAP an, die resultierenden imputierten Datensätze anhand der Ausgangsmerkmale deskriptiv mit der ursprünglichen Studienpopulation zu vergleichen. Die Auswirkungen auf die Übertragung der Ergebnisse auf die gesamte Studienpopulation und die Einschränkungen hinsichtlich des Adjustierungsprozesses sollen diskutiert werden.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Dass der pU die Konsequenzen einer fehlenden Berücksichtigung von Confoundern ausschließlich diskutieren möchte, ohne eine verschobene Nullhypothese (oder eine weitere Verschiebung dieser) anzuwenden, ist nicht sachgerecht. Die fehlende Berücksichtigung von Confoundern erhöht die Unsicherheit der Ergebnisse deutlich. In den Studienunterlagen ist zu hinterlegen, wie dies bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt wird. Dieses Vorgehen steht im Widerspruch zum Vorgehen bei den Endpunkten Vermeidung und Reduktion von vasookklusiven Krisen, bei denen unabhängig vom Fehlen von Confoundern eine verschobene Nullhypothese bei der Interpretation der Ergebnisse herangezogen wird (siehe Abschnitt 2.2.33).

Das vom pU beschriebene Verfahren zur Ersetzung fehlender Werte bei Confoundern mittels MICE ist sachgerecht.

Der Umgang des pU mit der Balanciertheit ist prinzipiell nachvollziehbar. Dabei ist anzumerken, dass die vom pU vorgeschlagene Grenze von 0,25 SMD zur Diskussion der Balanciertheit – vor und nach der Gewichtung – zwar sachgerecht ist, allerdings das schwächste Kriterium für eine ausreichende Balanciertheit darstellt. Dieser Punkt ist bei der Interpretation der Ergebnisse auf Basis einer verschobenen Hypothesengrenze entsprechend zu berücksichtigen. Die deskriptiven Statistiken zur Beschreibung der Überlappung sind sachgerecht. Die Konsequenzen aus der Betrachtung der Überlappung sind widerspruchsfrei zu beschreiben.

2.2.28 Auswertung: Endpunkt vasookklusive Krisen

Auflage des G-BA

Als Auswertungspopulation sind alle Patientinnen und Patienten einzubeziehen, die für die AbD 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 vasookklusiven Krisen ist aufgrund individueller Beobachtungszeiten die Spezifizierung eines Offsets im Modell notwendig. Dies ist in den Studienunterlagen zu ergänzen.

Bei dem Endpunkt vasookklusive Krisen 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.

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

Der pU gibt weiterhin als Auswertungspopulation für die Vermeidung von vasookklusiven Krisen (über 36 Monate) die von ihm als Full Analysis Set 36 bezeichnete Population an. Diese umfasst nur Patientinnen und Patienten mit einer mindestens 36-monatigen Nachbeobachtung ab 60 Tage nach der letzten Erythrozytentransfusion im Rahmen des post-Transplantationsmanagements (siehe auch Abschnitt 2.2.13).

Für die Endpunktoperationalisierung Reduktion von vasookklusiven Krisen mittels annualisierter Raten plant der pU eine FAS Periode 2 Population zu verwenden. Diese ist definiert als alle Patientinnen und Patienten, die die Studie nicht vor dem Zeitpunkt 60 Tage nach der letzten Erythrozytentransfusion im Rahmen des post-Transplantationsmanagements abgebrochen haben.

Bezüglich der zu verwendenden Modelle spezifiziert der pU für die Auswertung von binären Endpunkten ein log binomiales Regressionsmodell verwenden zu wollen. Für die annualisierte Rate (Reduktion von vasookklusiven Krisen) ergänzt der pU, dass die logarithmierte Zeit unter Beobachtung in Jahren als Offset verwendet wird.

Für die Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts Reduktion von vasookklusiven Krisen gibt der pU an, diese deskriptiv darstellen zu wollen, für diese Betrachtungen soll keine Imputation fehlender Werte erfolgen.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Die für die Auswertung verwendeten Populationen (FAS36 und FAS Periode 2) entsprechen nicht dem ITT-Prinzip, das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht (siehe Abschnitt 2.2.13). Sensitivitätsanalysen zur Reduktion von vasookklusiven Krisen über den gesamten Studienzeitraum legt der pU nicht vor, die Anforderung des G-BA wurde nicht umgesetzt.

Die vom pU vorgenommenen Ergänzungen in Bezug auf die gewählten Analyseverfahren sind sachgerecht.

Die Darstellung der Einzelkomponenten für den kombinierten Endpunkt entspricht den Anforderungen des G-BA und ist damit sachgerecht.

2.2.29 Auswertung: weitere Endpunkte**Auflage des G-BA**

Für die Morbiditätsendpunkte (bezüglich vasookklusive Krisen siehe Buchstabe bb) [Abschnitt 2.2.28]) 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.

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

Auch für die Endpunkte Mortalität, SUE und spezifische UE spezifiziert der pU seine Angaben zum gewählten Modell für die Auswertung von binären Endpunkten und gibt das log binomiale Regressionsmodell an. Für die sekundären Endpunkte plant der pU weiterhin eine separate Auswertung nach Periode 1 und Periode 2. Die Einzelkomponenten für kombinierte Endpunkte der weiteren Morbiditätsendpunkte (z. B. neu auftretende oder sich verschlimmernde chronische Organschäden) werden weiterhin nicht mittels aller Ereignisse und qualifizierender Ereignisse aufgeführt.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Die Ergänzungen bei der Modellbeschreibung des pU sind sachgerecht. Da die Auswertungen weiterhin nicht über den gesamten Studienzeitraum geplant sind, sind diese weiterhin nicht sachgerecht. Die Angaben zu kombinierten Endpunkten sind nicht umgesetzt.

2.2.30 Auswertung: Subgruppenanalysen und Effektmodifikatoren**Auflage des G-BA**

Die Einteilung der Anzahl der vasookklusiven Krisen in die 3 Subgruppen 0 versus 1 bis 2 versus 3 ist nicht sinnvoll. Das Anwendungsgebiet umfasst Patientinnen und Patienten mit

rezidivierenden vasookklusiven Krisen. Sofern die Definition der Zulassungsstudie zugrunde gelegt wird, müssen die Patientinnen und Patienten für den Einschluss in die Datenerhebung jährlich mindestens 2 vasookklusiven Krisen erleiden. Somit sind keine Patientinnen und Patienten mit 0 oder 1 vasookklusiven Krisen von der AbD umfasst. Es ist ein inhaltlich begründeter Trennwert festzulegen, der für die Population der AbD 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 präspezifizieren und zu begründen.

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

Die Einteilung der Anzahl vasookklusiver Krisen wurde in den Studienunterlagen nicht angepasst.

Bezüglich der Kombination von Subgruppenanalysen mit den Berechnungen der Propensity Scores und der multiplen Imputation plant der pU dieselben Propensity Score Gewichte zu verwenden, wie in der primären Analyse, wie in Chatelet et al. empfohlen wird [31].

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Das unverändert geplante Vorgehen des pU bei der Einteilung der Anzahl der vasookklusiven Krisen ist nicht sachgerecht und entsprechend anzupassen.

Das nun durch den pU spezifizierte geplante Vorgehen der Kombination von Subgruppenanalysen mit den Berechnungen der Propensity Scores und der multiplen Imputation ist sachgerecht.

2.2.31 Auswertung: Umgang mit fehlenden Werten bei Endpunkten

Auflage des G-BA

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.

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

Der pU beschreibt, dass er für die Endpunktoperationalisierungen Vermeidung und Reduktion von vasookklusiven Krisen für fehlende Werte eine MICE, gemäß dem Vorgehen bei fehlenden Confoundern, durchführen möchte. Die Ersetzung fehlender Werte für PROs und Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen ist nicht vorgesehen.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Das Vorgehen des pU ist prinzipiell sachgerecht. Für die Bewertung der Endpunkte Vermeidung und Reduktion von vasookklusiven Krisen sollen zusätzlich Analysen basierend auf Patientinnen und Patienten mit vollständigen Beobachtungen für diese Endpunkte durchgeführt werden.

2.2.32 Auswertung: Umgang mit fehlenden Werten bei Datumsangaben**Auflage des G-BA**

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

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

Der pU hat die Angabe zur Ersetzung von fehlenden Monatsangaben gestrichen. Stattdessen gibt der pU an, dass keine Ersetzung von fehlenden Monatsangaben erfolgen soll. Vielmehr will er Anstrengungen unternehmen um das Fehlen von Monatsangaben zu minimieren.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Die vom pU durchgeführten Änderungen sind teilweise sachgerecht. Es ist zu begrüßen, dass der pU Anstrengungen unternehmen will, das Fehlen von Datumsangaben zu minimieren. Allerdings bleibt unklar, was der pU darunter versteht. Zum Umgang mit fehlenden Werten siehe auch Abschnitt 2.2.26.

2.2.33 Auswertung: Interpretation der Ergebnisse**Auflage des G-BA**

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 pU 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 pU interpretiert werden. Dies ist in den Studienunterlagen zu ergänzen.

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

Der pU schreibt explizit, dass keine verschobene Nullhypothese zur Berücksichtigung von fehlenden Confounder herangezogen werden soll. Der pU weist darauf hin, dass er anerkennt, dass der G-BA in der Nutzenbewertung eine verschobene Nullhypothese anwenden wird.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Das vom pU beschriebene Vorgehen ist nicht sachgerecht. Es sind mindestens Angaben zu ergänzen, wie mit den aus dem nicht randomisierten Vergleich resultierenden Unsicherheiten umgegangen werden soll. Zudem steht das beschriebene Vorgehen unter anderem im Widerspruch zum Vorgehen beim Endpunkt vasookklusive Krisen, bei dem unabhängig vom Fehlen von Confoundern eine verschobene Nullhypothese bei der Interpretation der Ergebnisse herangezogen wird. Es liegen weiterhin keine Angaben dazu vor, wie der pU mit Ergebnissen aus unadjustierten Vergleichen umgehen will.

2.2.34 Auswertung: Zwischenanalysen

Auflage des G-BA

Für die Zwischenanalysen müssen jeweils Daten bis zu 4 Monate vor der jeweiligen Zwischenanalyse umfasst sein.

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 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.

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

In den Studienunterlagen wurde das Cut-off-Datum für den jeweiligen Statusreport und die jeweilige Zwischenanalyse auf 4 Monate vor der jeweiligen Frist zur Einreichung angepasst. Der Zeitraum zwischen Studienende und Bereitstellung des Dossiers wurde auf 6 Monate geändert.

Der pU stellt im Studienprotokoll eine Fallzahlplanung separat sowohl für die Vermeidung als auch für die Reduktion vasookklusiver Krisen unter Berücksichtigung der neuesten Ergebnisse der Zulassungsstudie CLIMB-121 dar. Im Supplement zum Studienprotokoll legt der pU jeweils weitere Fallzahlplanungen für die zuvor genannten Endpunktoptimalisierungen vor, in die die seitens des G-BA geforderte Auswertungspopulation und Beobachtungszeitraum eingehen. Weitere Angaben zur Fallzahlplanung siehe Abschnitt 2.1.2.3. Der pU merkt, wie bereits in Version 1.0 von Studienprotokoll und SAP, an, dass er für die 1. Zwischenanalyse keine Rekalkulation der Fallzahl plant.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Die Anpassung des Zeitplans ist sachgerecht. Dass zur 1. Zwischenanalyse keine Rekalkulation der Fallzahl vorgesehen ist, ist nicht sachgerecht. Inwiefern die vorzulegende Fallzahlschätzung zur Einschätzung der Vergeblichkeit der AbD angemessen ist, muss bei der 1. Zwischenanalyse beurteilt werden, da unter Berücksichtigung des Zeitraums zwischen Therapieentscheidung und angenommenem Wirkungseintritts von Exagamglogen Autotemcel auch für die Endpunktoptimalisierung Reduktion vasookklusiver Krisen davon auszugehen ist, dass zum Zeitpunkt der 1. Zwischenanalyse (Datenschnitt nach 14 Monaten) wenig aussagekräftige Informationen für den Gesamtbeobachtungszeitraum vorliegen werden. Methodische Anmerkungen zur Fallzahlplanung finden sich in Abschnitt 2.1.2.3.

2.3 Zusammenfassung und Fazit

Aufgrund der Entscheidung des GPOH-Registers Sichelzellkrankheit, nicht für die AbD zur Verfügung zu stehen, plant der pU, eine studienindividuelle Datenerhebung aufzusetzen.

Die Prüfung des entsprechend überarbeiteten Studienprotokolls und SAP (jeweils Version vom 16.10.2025) für die AbD zu Exagamglogen Autotemcel hat ergeben, dass die Anforderungen des G-BA zur Durchführung der AbD einschließlich der zugehörigen Auswertung der Daten zum Teil, aber nicht vollständig umgesetzt wurden. Die AbD ist unter Verwendung des vorliegenden Studienprotokolls nicht adäquat durchführbar. Dafür sind umfassende Anpassungen notwendig.

Für einige der Anforderungen begründet der pU die fehlende Umsetzung damit, dass diese Punkte aus seiner Sicht einer qualitativ hochwertigen Evidenzgenerierung für die erneute frühe Nutzenbewertung entgegenstehen würden. Übergeordnet benennt der pU als Herausforderungen der studienindividuellen Datenerhebung nicht weiter ausgeführte rechtliche Überlegungen sowie die Schaffung von Parallelstrukturen. Weitere Gründe, die der pU weiter ausführt (wie z. B. Studiendauer, Operationalisierung vasookklusiver Krisen und Erhebungszeitpunkte), sind in Abschnitt 2.1.2 beschrieben und eingeordnet.

Um Parallelstrukturen zu vermeiden ist es grundsätzlich erstrebenswert, die AbD im GPOH-Register Sichelzellkrankheit durchzuführen. Allerdings ist unklar, unter welchen konkreten Bedingungen eine Umsetzung im GPOH-Register Sichelzellkrankheit aus Sicht der Registerbetreibenden realisierbar wäre.

Der pU beschreibt, dass er bereit sei die Verhandlungen mit dem Register wieder aufzunehmen, wenn der G-BA die Anforderungen anpasse. Wie in Abschnitt 2.1 beschrieben, sind die vom pU genannten Gründe, warum die AbD nicht im GPOH-Register durchgeführt werden könne, nur zum Teil von den Anforderungen des G-BA betroffen. Die Einwilligungserklärung und Regelungen zur Verwendung der Daten obliegt dem Register. Hinsichtlich der methodischen Anforderungen, die die Operationalisierung von vasookklusiven Krisen und die über die jährlichen Untersuchungen hinausgehende Abfragen betreffen, sind bei einer potenziellen Anpassung der Anforderungen die Konsequenzen zu diskutieren.

3 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V); Exagamglogen Autotemcel (Sichelzellerkrankheit); Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen [online]. 2023 [Zugriff: 23.10.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11114/2023-12-21_AM-RL-XII_Exagamglogen-Autotemcel_2023-AbD-001_Forderung_TrG.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Exagamglogen Autotemcel (Sichelzellerkrankheit); Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen [online]. 2023 [Zugriff: 23.10.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7009/2023-12-21_AM-RL-XII_Exagamglogen-Autotemcel_2023-AbD-001_Forderung.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Exagamglogen Autotemcel (Sichelzellerkrankheit); Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen - Änderung [online]. 2024 [Zugriff: 23.10.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7011/2024-11-07_AM-RL-XII_Exagamglogen-Autotemcel_2023-AbD-001_Forderung_Aend_BAnz.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V); Exagamglogen Autotemcel (Sichelzellerkrankheit); Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen - Änderung [online]. 2024 [Zugriff: 23.10.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11119/2024-11-07_AM-RL-XII_Exagamglogen-Autotemcel_2023-AbD-001_Forderung_Aend_TrG.pdf.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Exagamglogen Autotemcel (Sichelzellerkrankheit); Bewertung gemäß § 35a SGB V; AbD-Konzept [online]. 2023 [Zugriff: 23.10.2025]. URL: https://www.iqwig.de/download/a23-49_exagamglogen-autotemcel_abd-konzept_v1-0.pdf.
6. Vertex. Casgevy 4 – 13 × 10⁶ Zellen/ml Infusionsdispersion [online]. 07.2025 [Zugriff: 23.10.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

7. Vertex Pharmaceuticals (Europe). Routine practice data collection to compare Exagamglogene autotemcel with patient-individualized treatment in severe sickle cell disease: A prospective non-interventional registry-based study required by G-BA; Non-interventional Study Protocol; Version 1.0 DRAFT [online]. 2025 [Zugriff: 24.10.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11905/2025-09-18_AM-RL-XII_Exagamglogen-Autotemcel_2023-AbD-001_Feststellung_Studienunterlagen.pdf.
8. Vertex Pharmaceuticals (Europe). Non-interventional Study; Routine practice data collection to compare Exagamglogene autotemcel with patient-individualized treatment in severe sickle cell disease: A prospective non-interventional registry-based study required by G-BA; Statistical Analysis Plan (Methods); Version 1.0 [online]. 2025 [Zugriff: 24.10.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11905/2025-09-18_AM-RL-XII_Exagamglogen-Autotemcel_2023-AbD-001_Feststellung_Studienunterlagen.pdf.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Exagamglogen Autotemcel (Sichelzellkrankheit): Prüfung des Studienprotokolls (Version 1.0) und des statistischen Analyseplans (Version 1.0); 2. Addendum zum Projekt A23-49 (AbD-Konzept) [online]. 2025 [Zugriff: 23.10.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-82>.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 [online]. 2025 [Zugriff: 24.10.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7443/2025-09-18_AM-RL-XII_Exagamglogen-Autotemcel_2023-AbD-001_Feststellung.pdf.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 [online]. 2025 [Zugriff: 24.10.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11903/2025-09-18_AM-RL-XII_Exagamglogen-Autotemcel_2023-AbD-001_Feststellung_TrG.pdf.
12. Vertex Pharmaceuticals (Europe). Routine practice data collection to compare Exagamglogene autotemcel with patient-individualized treatment in severe sickle cell disease: A prospective non-interventional registry-based study required by G-BA; Non-interventional Study Protocol; Version 2.0 Final. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/anwendungsbegleitende-datenerhebung-verfahren/9/>].

13. Vertex Pharmaceuticals (Europe). Non-interventional Study; Routine practice data collection to compare Exagamglogene autotemcel with patient-individualized treatment in severe sickle cell disease: A prospective non-interventional registry-based study required by G-BA; Statistical Analysis Plan (Methods); Version 2.0. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/anwendungsbegleitende-datenerhebung-verfahren/9/>].
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2024-B-324 [unveröffentlicht]. 2025.
15. Systematic identification of confounders in treatment of sickle cell disease; Technical Report; Version 2.0 [unveröffentlicht]. 2025.
16. Vertex Pharmaceuticals. Supplement for Study Protocol / Statistical Analysis Plan v2.0 for a Routine Practice Data Collection („Anwendungsbegleitende Datenerhebung“) of Exagamglogene autotemcel (Exa-cel) in sickle cell disease (SCD) [unveröffentlicht]. 2025.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anwendungsbegleitende Datenerhebung und Beschränkung der Versorgungsbefugnis: Brexucabtagen-Autoleucel/Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3+ Zellen – Mantelzelllymphom [online]. [Zugriff: 11.11.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/anwendungsbegleitende-datenerhebung-verfahren/5/>.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Exagamglogen Autotemcel (Sichelzellerkrankheit); Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen [online]. 2023 [Zugriff: 11.11.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11116/2023-12-21_AM-RL-XII_Exagamglogen-Autotemcel_2023-AbD-001_Forderung_ZD.pdf.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Wissenschaftliche Ausarbeitung ausgewählter Aspekte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V; vorläufiger Rapid Report [online]. 2025 [Zugriff: 30.07.2025]. URL: https://www.iqwig.de/download/a25-13_generierung-und-auswertung-versorgungsnaher-daten-zum-zwecke-der-nutzenbewertung_vorlaeufiger-rapid-report_v1-0.pdf.
20. Kompetenz-Centrum Onkologie. Begutachtungshinweise des KC Onkologie zur stationären Behandlung mit Exagamglogen autotemcel; Version (V1.0) vom 14.02.2025 [online]. 2025 [Zugriff: 10.11.2025]. URL: https://www.kconkologie.de/fileadmin/Kconkologie/Offen_zugaengliche_Dokumente/0805_35-2025_KCO-Begutachtungshinweise_ExaCel_V1.0_14.02.2025_zur_Einstellung.pdf.
21. Frangoul H, Locatelli F, Sharma A et al. Exagamglogene Autotemcel for Severe Sickle Cell Disease. N Engl J Med 2024; 390(18): 1649-1662. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2309676>.

22. Vertex Pharmaceuticals. Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Exagamglogene autotemcel/Casgevy, Anwendungsgebiet schwere Sichelzellkrankheit (SCD). 2025.
23. Mahesri M, Lee SB, Levin R et al. Infrequent Resolution of Vaso-Occlusive Crises in Routine Clinical Care Among Patients Mimicking the Exa-Cel Trial Population: A Cohort Study of Medicaid Enrollees. Clin Pharmacol Ther 2024; 116(6): 1572-1579. <https://doi.org/10.1002/cpt.3449>.
24. Vall d'Hebron Research Institute, Hôpital ERASME, Cyprus Institute of Neurology and Genetics. RAdDeep [online]. [Zugriff: 11.11.2025]. URL: <https://www.radeepnetwork.eu/>.
25. Higgins JP, White IR, Wood AM. Imputation methods for missing outcome data in meta-analysis of clinical trials. Clin Trials 2008; 5(3): 225-239. <https://doi.org/10.1177/1740774508091600>.
26. Hassan SM, Al Muslahi M, Al Riyami M et al. Sick cell anemia and α -thalassemia: A modulating factor in homozygous HbS/S patients in Oman. Eur J Med Genet 2014; 57(11): 603-606. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2014.09.005>.
27. Wambua S, Mwacharo J, Uyoga S et al. Co-inheritance of alpha+-thalassaemia and sickle trait results in specific effects on haematological parameters. Br J Haematol 2006; 133(2): 206-209. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2006.06006.x>.
28. Ballas SK, Dampier C. Risk factors associated with increased emergency department utilization in patients with sickle cell disease: a systematic literature review. Ann Hematol 2020; 99(11): 2483-2495. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04205-0>.
29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V; Rapid Report [online]. 2020 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a19-43_versorgungснаhe-daten-zum-zwecke-der-nutzenbewertung_rapid-report_v1-1.pdf.
30. Hoffmann W, Latza U, Baumeister SE et al. Guidelines and recommendations for ensuring Good Epidemiological Practice (GEP): a guideline developed by the German Society for Epidemiology. Eur J Epidemiol 2019; 34(3): 301-317. <https://doi.org/10.1007/s10654-019-00500-x>.
31. Chatelet F, Verillaud B, Chevret S. How to perform prespecified subgroup analyses when using propensity score methods in the case of imbalanced subgroups. BMC Med Res Methodol 2023; 23(1): 255. <https://doi.org/10.1186/s12874-023-02071-8>.