

Exagamglogen Autotemcel (Sichelzellkrankheit): Prüfung des Studienprotokolls (Version 3.0) und des statistischen Analyseplans (Version 3.0)

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

A horizontal bar 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: A26-54

Version: 1.0

Stand: 03.07.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2280

DOI: 10.60584/A26-54

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Exagamglogen Autotemcel (Sichelzellkrankheit): Prüfung des Studienprotokolls (Version 3.0) und des statistischen Analyseplans (Version 3.0) – 4. Addendum zum Projekt A23-49

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

22.05.2026

Interne Projektnummer

A26-54

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A26-54>

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: info@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Exagamglogen Autotemcel (Sichelzellkrankheit): Prüfung des Studienprotokolls (Version 3.0) und des statistischen Analyseplans (Version 3.0); 4. Addendum zum Projekt A23-49 (AbD-Konzept) [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A26-54>.

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
- Simone Johner
- Gundolf Schneider
- Dorothea Sow
- Volker Vervölgyi

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Prüfung der Unterlagen zur Planung der AbD von Exagamglogen Autotemcel.....	2
2.1 Anmerkungen zur Umsetzung der vom G-BA vorgeschlagenen Änderungen der Anforderungen durch den pU	2
2.1.1 Einschlusskriterium vasookklusive Krisen	4
2.1.2 Endpunkt vasookklusive Krisen	4
2.1.3 Erhebungsplan	4
2.1.4 Confounderidentifikation	5
2.2 Anmerkungen zum Supplement	7
2.2.1 Patientenzahlen.....	8
2.2.2 Studiendauer	9
2.3 Anmerkungen zur Umsetzung der für den Beginn der AbD erforderlichen Auflagen des G-BA durch den pU	10
2.3.1 Definition schwere Sichelzellkrankheit mit rezidivierenden vasookklusiven Krisen	10
2.3.2 Erhebungsfrequenz der Endpunkte.....	12
2.3.3 Kriterien zur Eignungsprüfung für die Intervention und Kontraindikationen.....	13
2.3.4 Eignung der Therapie mit Exagamglogen Autotemcel im Vergleichsarm zum Indexdatum	14
2.3.5 Charakterisierung von Patientinnen und Patienten ohne genehmigte Kostenübernahme	14
2.3.6 Definition von Confoundern.....	15
2.3.7 Baselineerhebung der Confounder	16
2.3.8 Beobachtungszeitraum.....	17
2.3.9 Exakte Datumsangaben	17
2.3.10 Source Data Verification und Vermeidung fehlender Werte.....	18
2.4 Weitere Anmerkungen zu den Studienunterlagen	19
2.4.1 Stratifizierungsfaktoren im MACNU-Design.....	19
2.4.2 Prüfung auf Abbruch wegen Vergeblichkeit	20
2.5 Zusammenfassung und Fazit	21
3 Literatur	22

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AbD	Anwendungsbegleitende Datenerhebung
DAG	Directed acyclic Graph (gerichteter azyklischer Graph)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
HLA	humanes Leukozyten-Antigen
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KCO	Kompetenz-Centrum Onkologie
MACNU	Modified active Comparator new User – Design
PRO	Patientenberichteter Endpunkt
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SAP	statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 22.05.2026 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 Sozialgesetzbuch (SGB) V für Exagamglogen Autotemcel in der Indikation „schwere Sichelzellkrankheit bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit rezidivierenden vasookklusiven Krisen, die für eine Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen geeignet sind und für die kein humaner Leukozyten-Antigen (HLA)-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht“ zu fordern [1,2] (geändert durch die Beschlüsse vom 07.11.2024 [3,4] und 18.09.2025 [5,6]). 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) [7].

Die im Anschluss vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) erstellten Unterlagen zum Studienprotokoll und SAP (Version 1.0 [8,9]) hat der G-BA dem IQWiG zur Prüfung übermittelt [10]. Mit Beschluss vom 18.09.2025 [11] hat der G-BA festgestellt, dass die Anforderungen an die AbD und die Auswertungen in Studienprotokoll und SAP unzureichend umgesetzt und entsprechende Anpassungen vorzunehmen sind.

Die vom pU überarbeiteten Unterlagen (Version 2.0 des Studienprotokolls und SAP [12,13]) hat der G-BA dem IQWiG zur Prüfung übermittelt [14]. Auf Basis dieser Prüfung ist der G-BA zu dem Ergebnis gelangt, dass die Entscheidung, ob die AbD anhand des eingereichten Studienprotokolls und SAP durchgeführt werden kann, zum jetzigen Zeitpunkt nicht sachgerecht getroffen werden kann. Der G-BA hat daher entschieden, den Zeitraum für die 2. Prüfung der Studienunterlagen zu verlängern, um dem pU letztmalig die Gelegenheit zu geben, eine mögliche Kooperation mit dem Gesellschaft-für-Pädiatrische-Onkologie-und-Hämatologie(GPOH)-Register Sichelzellkrankheit unter Berücksichtigung der Vorschläge zur Aufwandsreduktion zu prüfen sowie die verbliebenen Mängel, die für den Beginn der anwendungsbegleitenden Datenerhebung maßgeblich sind, zu beheben.

Mit Mitteilung vom 10.02.2026 wurde dem pU entsprechend der für den Beginn der anwendungsbegleitenden Datenerhebung als erforderlich erachtete Anpassungsbedarf am Studienprotokoll und dem SAP (jeweils Version 2.0) mitgeteilt. Zudem hat der G-BA dem pU im Schreiben vom 10.02.2026 mitgeteilt, welche Anforderungen der ursprünglichen Forderung der AbD der G-BA für verzichtbar erachtet, unter der Maßgabe, dass die AbD im GPOH-Register Sichelzellkrankheit durchgeführt werden kann.

Der pU hat am 21.05.2026 überarbeitete Studienunterlagen beim G-BA eingereicht. Der G-BA hat dem IQWiG diese Unterlagen am 22.05.2026 zur Prüfung übermittelt.

2 Prüfung der Unterlagen zur Planung der AbD von Exagamglogen Autotemcel

Der pU hat das Studienprotokoll, den SAP und den Bericht zur Methodik der Confounder-identifikation [15] auf Basis der Mitteilung des G-BA vom 10.02.2026 überarbeitet (jeweils in der Version 3.0). Zusätzlich hat der pU ein Supplement zum Studienprotokoll / SAP Version 3.0 [16] vorgelegt. Im Supplement bestätigt der pU, dass die vom G-BA formulierten Vorschläge zur Aufwandsreduktion die technische Umsetzung der AbD innerhalb des GPOH-Registers möglich machen. Wie vom G-BA im Schreiben vom 10.02.2026 gefordert, hat der pU ein Protokoll [17] vorgelegt, aus dem die Ergebnisse des Austauschs vom pU mit dem GPOH-Register Sichelzellkrankheit hervorgehen.

Die vorliegende Prüfung der Studienunterlagen bezieht sich maßgeblich auf die in dem Schreiben des G-BA genannten Vorschläge zur Aufwandsreduktion und die ebenfalls im Schreiben genannten, für den Beginn der AbD als erforderlich erachteten, noch vorzunehmenden Anpassungen. Für weitere Anforderungen insbesondere in Bezug auf die Auswertung der erhobenen Daten sind die Angaben im Feststellungsbeschluss vom 18.09.2025 [11] maßgeblich. Anmerkungen dazu finden sich im Addendum A25-133 [14].

Die Anmerkungen zur Umsetzung der seitens des G-BA vorgeschlagenen Änderungen der Anforderungen der ursprünglichen Forderung der AbD, unter der Maßgabe, dass die AbD im GPOH-Register Sichelzellkrankheit durchgeführt werden kann, finden sich in Abschnitt 2.1. Die Anmerkungen zum Supplement des pU zum Studienprotokoll und SAP Version 3.0 finden sich in Abschnitt 2.2, die Anmerkungen zu dem für den Beginn der AbD als erforderlich erachteten Anpassungsbedarf in Abschnitt 2.3.

2.1 Anmerkungen zur Umsetzung der vom G-BA vorgeschlagenen Änderungen der Anforderungen durch den pU

Im Schreiben vom 10.02.2026 hat der G-BA dem pU mitgeteilt, dass folgende Anforderungen seitens des G-BA geändert werden können unter der Maßgabe, dass die AbD im GPOH-Register Sichelzellkrankheit durchgeführt werden kann:

- Beim Einschlusskriterium „schwere Sichelzellkrankheit mit rezidivierenden vasookklusiven Krisen“ wird die Beschränkung auf vasookklusive Krisen, die zu einer Hospitalisierung geführt haben, akzeptiert.
- Eine Beschränkung auf Ereignisse, die zur Hospitalisierung führen, wird auch beim Endpunkt vasookklusive Krisen akzeptiert. Einer Operationalisierung als vasookklusive Krisen mit stationärem Krankenhausaufenthalt mit mindestens einer Übernachtung wegen Priapismus, Milzsequestration, akutem Thoraxsyndrom oder Schmerzkrisen wird zugestimmt. Auf eine zielgerichtete Abfrage bei Patientinnen und Patienten, nach weiteren vasookklusiven Krisen ohne stationären Krankenhausaufenthalt (z. B. Behandlung in der Notfallambulanz), kann verzichtet werden.

- Das Einschlusskriterium Alter kann auf Personen bis 21 Jahre beschränkt werden.
- Beim Komparator wird auf die Forderung der Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation als Therapieoption einer individualisierten Therapie verzichtet.
- Auf den Morbiditäts-Endpunkt „chronische Organschäden“ wird verzichtet.
- Auf die Erhebung patientenberichteter Endpunkte (PROs) kann verzichtet werden.
- In der Endpunktkategorie „Nebenwirkungen“ kann eine Beschränkung auf „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), operationalisiert als unerwünschte Ereignisse, die zur Hospitalisierung führen oder eine bestehende Hospitalisierung verlängern oder die zum Tod führen; Gesamtrate“ ohne eine zusätzliche Erhebung spezifischer unerwünschter Ereignisse (UEs) vorgenommen werden.
- Bei der Dokumentation der Begleitbehandlung „Erythrozytentransfusion“ wird während des Beobachtungszeitraumes die Differenzierung, ob die Erythrozytentransfusion zur Therapie der Sichelzellkrankheit oder im Rahmen des Post-Transplantationsmanagements durchgeführt wurde, aufgrund des möglichen Verzichtes auf den Komparator der allogenen Stammzelltransplantation als nicht erforderlich erachtet.
- Bezüglich der Erhebungszeitpunkte kann unter der Voraussetzung, dass aus den Studienunterlagen die Erhebungsfrequenz eindeutig hervorgeht, auf die Visualisierung in Form eines Erhebungsplanes verzichtet werden.
- Bei der systematischen Confounderidentifikation wurden 6 Confounder identifiziert, die nicht im GPOH-Register Sichelzellkrankheit dokumentiert werden: chronische Schmerzen, Hepathopathie, vasookklusive Krisen ohne Hospitalisierung, psychosoziale Reliabilität und Compliance, Lebensqualität, sowie Immunisierung oder Infektion. Es ist in Abstimmung mit dem Registerbetreiber zu prüfen, welche der derzeit fehlenden Confounder im Register ergänzt werden können. Auf die Erhebung des Confounders „psychosoziale Reliabilität und Compliance“ kann verzichtet werden. Sofern die anderen oben genannten Confounder im Register nicht erhoben werden können, sind die Hinweise in Abschnitt 2.3.7 in Bezug auf die Ergebnisinterpretation zu berücksichtigen. Weiterführende Informationen befinden sich im Addendum A25-133 [14].
- In Bezug auf das vorgeschlagene Modified-active-Comparator-new-User(MACNU)-Verfahren wird die Erhebung aller Endpunkte ab dem Einschluss in das Expositionsset als verzichtbar erachtet, sofern lediglich vasookklusive Krisen, die mit einer Hospitalisierung einhergehen, Gesamtüberleben und SUEs als Endpunkte erfasst werden.

Mit Ausnahme der im Folgenden beschriebenen Punkte sind die vom G-BA vorgeschlagenen Änderungen der Anforderungen in den Studienunterlagen umgesetzt.

2.1.1 Einschlusskriterium vasookklusive Krisen

Als Operationalisierung einer schweren Sichelzellkrankheit ergänzt der pU in den Studienunterlagen die Definition aus den Begutachtungshinweisen des Kompetenz-Centrum Onkologie (KCO) [18]. Demnach wird eine schwere Sichelzellkrankheit durch rezidivierende vasookklusive Krisen unabhängig von einer Hospitalisierung definiert (siehe auch Abschnitt 2.3.1). Auch aus der Beschreibung des Exposure Sets beim MACNU-Design geht hervor, dass für den Einschluss in die AbD die Anzahl an vasookklusiven Krisen unabhängig von einer Hospitalisierung entsprechend der KCO-Kriterien berücksichtigt werden sollen. Die vom G-BA vorgeschlagenen Reduktion der Anforderungen wird damit vom pU nicht umgesetzt.

Vor dem Hintergrund der vorherigen Versionen der Studienunterlagen, deren Prüfungen und letztlich der Akzeptanz der Beschränkung der Einschlusskriterien auf vasookklusive Krisen, die zu einer Hospitalisierung geführt haben, durch den G-BA ist die vom pU gewählte Definition nicht nachvollziehbar. In den vorherigen Versionen der Studienunterlagen hat der pU argumentiert, dass aus seiner Sicht eine messsichere Erfassung vasookklusiver Krisen nur in Verbindung mit einer Hospitalisierung möglich sei [10,14]. Gründe, warum der pU nun von seiner Argumentation abweicht oder Angaben dazu, wie vasookklusive Krisen unabhängig von einer Hospitalisierung für den Einschluss der Patientinnen und Patienten messsicher erfasst werden können, gibt der pU nicht an.

Sofern die Beschränkung auf vasookklusive Krisen, die zu einer Hospitalisierung führen, für den Einschluss in die AbD nicht notwendig ist, ist zu begründen, warum diese Beschränkung bei der Erhebung des Endpunkts, des Confounders sowie dem Stratifizierungsfaktors des MACNU-Designs weiterhin notwendig ist. Andernfalls ist auch für diese auf die Beschränkung zu verzichten. Dazu ist in den Studienunterlagen zu erläutern, wie vasookklusive Krisen unabhängig von einer Hospitalisierung messsicher erfasst werden.

2.1.2 Endpunkt vasookklusive Krisen

Zwar erfüllt der pU die vorgeschlagene Änderung der Auflage des G-BA und plant beim Endpunkt vasookklusive Krisen die Beschränkung auf Ereignisse, die zur Hospitalisierung führen. Allerdings wurde gleichzeitig in den Studienunterlagen die Darstellung der Ergebnisse der Einzelkomponenten des Endpunkts (Schmerzkrisen, Milzsequestration, Priapismus und akutes Thoraxsyndrom) gestrichen. Da es sich um einen kombinierten Endpunkt handelt, ist die Streichung nicht sachgerecht und rückgängig zu machen.

2.1.3 Erhebungsplan

Der pU verzichtet auf die Visualisierung der Erhebungszeitpunkte in Form eines Erhebungsplanes. Voraussetzung für den Verzicht ist gemäß G-BA, dass die Erhebungsfrequenz eindeutig aus den Studienunterlagen hervorgeht. Diese Voraussetzung ist nicht erfüllt (siehe Abschnitt 2.3.2).

2.1.4 Confounderidentifikation

Der pU hat den Confounderreport überarbeitet und im Studienprotokoll einen Abschnitt zur Operationalisierung der Confounder eingefügt.

Die vom pU vorgenommenen Anpassungen sind nur teilweise sachgerecht.

Confounder, deren Ausschluss nicht ausreichend begründet ist

Der pU nimmt keine weiteren Variablen in seine abschließende Confounderliste auf. Somit schließt er weiterhin Lebensqualität, Immunisierung oder Infektion, Alpha-Thalassämie und Genotyp als Confounder aus. Der pU begründet den Ausschluss nicht ausreichend, dies wird im Folgenden für die einzelnen Variablen kommentiert:

- **Lebensqualität:** Die Begründung, dass die Lebensqualität stark assoziiert ist mit Faktoren wie z. B. Alter, Geschlecht, avaskuläre Nekrose und Asthma, welche bereits als Confounder aufgenommen sind, ist nicht ausreichend. Eine Möglichkeit, um Variablen zu identifizieren, deren Adjustierung verzichtbar ist, ist die Anwendung eines gerichteten azyklischen Graphen (DAG), der transparent alle getroffenen Annahmen über Zusammenhänge dokumentiert und zur Identifikation eines minimal ausreichenden Adjustierungssets dient. Der pU zeichnet einen solchen DAG, allerdings nur mit den von ihm im letzten Schritt als relevant definierten Confoundern. Der Confounder Lebensqualität ist entsprechend ohne weitere Begründung nicht verzichtbar.
- **Immunisierung oder Infektion:** Der pU begründet den Ausschluss dieses Confounders mit der Zulassung von Exagamglogen Autotemcel nur für Patientinnen und Patienten, für die eine Stammzelltransplantation geeignet ist. Eine Stammzelltransplantation würde bei aktiven oder unkontrollierten Infektionen aufgeschoben werden. Auf eine Adjustierung für die Komponente Infektion kann nur unter der Voraussetzung verzichtet werden, dass Infektionen (aktiv oder unkontrolliert) als Kriterium zur Prüfung der Eignung für eine Stammzelltransplantation in den Ein- und Ausschlusskriterien aufgenommen wird (siehe Abschnitt 2.3.3). Auf die Komponente der Immunisierung geht der pU in seinen Ausführungen nicht ein. Da der pU keine Operationalisierung angibt, ist unklar, was darunter gefasst werden soll und wie die beiden Komponenten (Immunisierung und Infektion) zusammenhängen.
- **Alpha-Thalassämie:** Der pU begründet den Ausschluss dieses Confounders mit der reduzierten annualisierten Transfusionsbelastung bei Patientinnen und Patienten mit Sichelzellkrankheit und gleichzeitiger Alpha-Thalassämie. Diese habe keinen Einfluss auf die Hospitalisierungsrate und auch keinen statistisch signifikanten Effekt auf das Gesamtüberleben. Diese Begründung ist nicht ausreichend. Selbst in der vom pU zitierten Publikation [19] wird beschrieben, dass eine Alpha-Thalassämie eine eindeutige Rolle in der Reduktion von z. B. Priapismen spiele, während die Bedeutung für z. B. die

Häufigkeit von Schmerzkrisen bisher unklar ist. Aufgrund der Unsicherheiten ist dieser Confounder aufzunehmen, zumal für diese Variable bereits ein Datenfeld zur Dokumentation im Register existiert.

- Genotyp: Der Ausschluss der Variable ist nicht nachvollziehbar. In der Argumentation zum Ausschluss der Variable gibt der pU zwar an, dass ein Einfluss auf die Therapieentscheidung oder das Outcome unwahrscheinlich ist. Um jedoch einen möglichen Einfluss des Genotyps zu berücksichtigen, gibt der pU an, die Variable als Stratifizierungsfaktor in das MACNU-Design einzubeziehen. Da der pU einen Einfluss auf die Therapieentscheidung oder das Outcome nicht ausschließen kann, ist der Ausschluss als Confounder nicht sachgerecht. Zusätzlich geht aus dem Protokoll zum Austausch zwischen dem pU und den Registerbetreibern [17] hervor, dass der Genotyp aus Sicht der Registerbetreiber als Confounder relevant sein könnte. Die Berücksichtigung der Variable im MACNU-Design allein stellt nicht sicher, dass die Variable in ausreichendem Maße für die Auswertung berücksichtigt wird (siehe Abschnitt 2.4.1). Darüber hinaus existiert für diese Variable bereits ein Datenfeld zur Dokumentation im Register.

Anmerkungen zu Operationalisierungen der Confounder

Die Variable „Smoking“ wurde beim übergeordneten Confounder „other SCD complications“ (siehe A25-133 [14]) gestrichen. Zudem ergänzt der pU für diesen Confounder die Annahme, dass alle berücksichtigten Variablen die gleiche Relevanz haben hinsichtlich Richtung der Verzerrung bei Nichtberücksichtigung. Bei den vom pU angeführten Publikationen handelt es sich um Kommentare bzw. zusammenfassende Übersichten, die den Einfluss der Variablen z. B. auf den Endpunkt vasookklusive Krisen nicht untersuchen. Die Begründung für die Annahme des pU ist somit nicht ausreichend anhand der Referenzen belegt, sodass für diese Zusammenfassung von inhaltlich unterschiedlichen Konzepten eine Unsicherheit verbleibt. Dennoch wird die Zusammenführung der Variablen – unter Abwägung der zur Verfügung stehenden Patientenzahl und der durch die Zusammenführung in Kauf genommene Informationsverlust – als vertretbar einschätzt.

Die Operationalisierung des Confounders zu vasookklusiven Krisen beschränkt der pU auf vasookklusiven Krisen mit einer notwendigen Hospitalisierung. Dies ist sachgerecht unter der Annahme, dass die Beschränkung auf hospitalisierte vasookklusive Krisen auch bei den Kriterien zum Einschluss der Patientinnen und Patienten gilt (siehe Abschnitte 2.1.1 und 2.3.1). Für die weiteren Confounder liefert der pU größtenteils weiterhin keine eindeutigen Operationalisierungen. Diese sind zwingend zu ergänzen, insbesondere für diejenigen Variablen, für die als Operationalisierung derzeit lediglich „ja/nein“ angegeben ist (siehe Abschnitt 2.3.6).

Chronische Schmerzen werden im Register über den Gebrauch von Analgetika (mindestens über 3 Monate Einnahme von peripher wirksamen Analgetika an mindestens 15 Tagen im

Monat oder von opioidhaltigen Analgetika an mindestens 10 Tagen) erfasst. Sofern der pU diese Operationalisierung übernimmt, kann diese in der vorliegenden Situation unter Inkaufnahme von Messunsicherheiten als Proxy akzeptiert werden, sofern sichergestellt wird, dass die Daten den aktuellen Zustand der Patientinnen und Patienten abbilden. Zur Einschätzung der Aktualität ist mindestens der zeitliche Abstand zwischen der Datenerhebung und dem Indexdatum zu dokumentieren (siehe Abschnitt 2.3.7).

Zusammenfassung

Zusammenfassend ist die Confounderliste des pU mindestens um die 3 Variablen Lebensqualität, Alpha-Thalassämie und Genotyp zu ergänzen (in Abhängigkeit von der Änderung der Ein-/Ausschlusskriterien und der Definition auch die Variable Immunisierung oder Infektion), um eine ausreichende Datenqualität sicherzustellen. Andernfalls ist von einem relevanten residuellen Confounding auszugehen, das die Aussagekraft der Ergebnisse erheblich beeinträchtigt. Dem pU steht frei, für die Auswertungen der Daten Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss dieser Variablen durchzuführen.

Von den relevanten Confoundern werden die Variablen Lebensqualität, Hepatopathie und Immunisierung oder Infektion bisher nicht im GPOH-Register Sichelzellkrankheit erfasst. Für die Confounder Hepatopathie und Immunisierung oder Infektion geben die Registerbetreibenden an, dass für den Zweck der Abfrage weitere Felder definiert werden können. Der pU macht entgegen der Forderung aus dem Schreiben des G-BA vom 10.02.2026 keine Angaben dazu, zu welchem Zeitpunkt eine Anpassung des Datensatzes erfolgen wird.

2.2 Anmerkungen zum Supplement

Im Supplement beschreibt der pU Gründe, die seiner Ansicht nach gegen eine erfolgreiche Durchführung der AbD sprechen. Zwar habe das GPOH-Register Sichelzellkrankheit aufgrund der vorgeschlagenen Änderungen der Anforderungen bestätigt, sich an der AbD zu beteiligen, sofern diese durchführbar ist. Zudem haben sowohl das Register als auch der pU diese Anpassungen begrüßt, da dadurch die technische Umsetzung im GPOH-Register Sichelzellkrankheit ermöglicht werde. Allerdings betont der pU im Supplement erneut seine Bedenken hinsichtlich der methodischen Anforderungen und der erforderlichen Stichprobengröße für die AbD. Gemäß pU ist die Zahl der in Deutschland verfügbaren geeigneten Patientinnen und Patienten zu gering, um die für die AbD erforderliche Stichprobengröße zu erreichen. Darüber hinaus erscheine es höchst unwahrscheinlich, dass die AbD ihren Zweck erfüllen wird, innerhalb eines angemessenen Zeitraums anwendungsbegleitende Daten zum Vergleich von Exagamglogen Autotemcel und der Standardversorgung in Deutschland zu liefern, um die erneute Nutzenbewertung zu informieren. In den Abschnitten 2.2.1 und 2.2.2 wird detailliert auf die vom pU angeführten Gründe eingegangen.

Zusätzlich führt der pU im Supplement erneut zu methodischen Aspekten (separate Auswertung in 2 Perioden, Estimand und Imputation des Zeitpunkts 60 Tage nach der letzten Erythrozytentransfusion im Rahmen des post-Transplantationsmanagements) aus, die nahezu deckungsgleich zur vorherigen Version des Supplements [20] sind. Diese Aspekte sind bereits im Addendum A25-133 [14] kommentiert und werden hier nicht erneut im Detail wiedergegeben. Die aus methodischer Sicht zentralen Aspekte sind, dass

- der primäre Estimand einer AbD der Treatment Policy Strategy entspricht.
- für die Auswertungen sichergestellt sein muss, dass zum einen 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 für Patientinnen und Patienten, die den Zeitpunkt 60 Tage nach der letzten Erythrozytentransfusion im Rahmen des post-Transplantationsmanagements nicht erreichen, ein angemessener Zeitpunkt als Annäherung festzulegen (siehe Abschnitt 2.3.8).

2.2.1 Patientenzahlen

Der pU begrüßt zwar die vorgeschlagene Änderung der Anforderung des G-BA, dass die Patientenpopulation auf Personen bis 21 Jahre beschränkt werden kann (siehe Abschnitt 2.1) und hat die Studienunterlagen dahingehend überarbeitet. Unbenommen von der Altersbeschränkung sei die Anzahl an geeigneten Patientinnen und Patienten in Deutschland sowie auch im GPOH-Register Sichelzellkrankheit aber zu gering, um eine vergleichende Studie durchzuführen.

Für die Begründung führt der pU zunächst die benötigte Stichprobengröße und Anzahl an verfügbaren Patientinnen und Patienten an, die mindestens 12 Jahre alt sind. So läge die benötigte Patientenzahl von 141 (siehe A25-133 [14]) über dem unteren Rand der in Deutschland zu erwartenden Patientenzahl in Deutschland von 130-330 und würde einen unrealistischen Anteil zu rekrutierender Patientinnen und Patienten erfordern. Basierend auf einer Berechnung des pU seien im GPOH-Register Sichelzellkrankheit schätzungsweise 92-101 Patientinnen und Patienten verfügbar, der pU geht hierbei von einer Überschätzung aus. Angesichts der geringen Anzahl an infrage kommenden Patientinnen und Patienten und der begrenzten Datenverfügbarkeit im Register könne die AbD selbst in der Population ab 12 Jahren nicht erfolgreich durchgeführt werden.

Durch die Altersbeschränkung bis 21 Jahre würde die Anzahl an verfügbaren Patientinnen und Patienten gemäß pU so weit reduziert, dass keine angemessene Confounderadjustierung mehr möglich sei und keine belastbare Evidenz für eine Nutzenbewertung generiert werden könne. Zur Schätzung der Patientenzahl legt der pU dieselben Anteile zugrunde wie der G-BA in den Tragenden Gründen zum Beschluss vom 18.09.2025 [21] zur Berechnung der

Patientenzahlen der über 12-jährigen Patientinnen und Patienten. Dadurch ergeben sich laut pU in Deutschland 40 bis 98 potenziell geeignete Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis 21 Jahren, wovon schätzungsweise 25 bis 27 Patientinnen und Patienten im GPOH-Register Sichelzellkrankheit erfasst würden.

Grundsätzlich ist nachvollziehbar, dass sich die Zahl der für die AbD rekrutierbaren Patientinnen und Patienten durch die Beschränkung auf die Altersgruppe der 12- bis 21-Jährigen reduziert. Die vom pU angestellten Berechnungen sind jedoch nur teilweise nachvollziehbar. So ist es nicht sachgerecht, zur Schätzung der potenziell zur Verfügung stehenden Patientenzahl im GPOH-Register (bei dem es sich um ein pädiatrisches Register handelt), Alters-Anteilswerte der AOK-Versicherten in Deutschland [22] anzulegen. Inwieweit die vom pU angestellten Berechnungen zum Anteil der ≤ 21 -Jährigen im Anwendungsgebiet in Deutschland der tatsächlichen Populationsgröße entsprechen, kann nicht bewertet werden. Bei der Herleitung der Patientenzahlen in den Tragenden Gründen zum Beschluss vom 18.09.2025 [21] wird vom G-BA bereits auf die Unsicherheiten bei den getroffenen Annahmen hingewiesen. So muss auch für die Berechnungen des pU davon ausgegangen werden, dass diese mit Unsicherheiten behaftet sind. Insbesondere ist unklar, inwieweit die getroffenen Annahmen auf die eingeschränkte Population im Alter bis 21 Jahren übertragbar sind. Dazu macht der pU keine Angaben.

2.2.2 Studiendauer

Der pU geht von einem realistischen Start der AbD im Juni 2027 aus. Unter der Annahme, dass der G-BA September 2026 als Beginn der AbD festlegt, begründet der pU dies mit den vorbereitenden Arbeiten (Vorbereitung des Registers, Voten der Ethikkommissionen, Vertragsverhandlungen mit den Studienzentren), die etwa 8 Monate 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, Datenbereinigung und Source Data Verification (6 Monate) und dem Erstellen des Dossiers für die erneuten Nutzenbewertung (3 Monate) schätzt der pU den Zeitpunkt für die erneute Nutzenbewertung auf April 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 laut pU 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 April 2034 nicht sinnvoll ist. Auf Basis der vorliegenden Informationen kann nicht eingeschätzt werden, ob eine Vorlaufzeit von 8 Monaten vor Beginn der Rekrutierungsphase notwendig ist. Zudem ist unklar, warum der pU mit zusätzlichen 6 Monaten für die Source Data Verification nach Ende der Datenerhebung plant, da diese gemäß Studienunterlagen bereits parallel zur Datenerhebung vorgesehen ist (siehe Abschnitt 2.3.10). Sollte hier kein Anpassungsspielraum bestehen, kann darüber hinaus, wie bereits in A25-133 [14] beschrieben, 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.

2.3 Anmerkungen zur Umsetzung der für den Beginn der AbD erforderlichen Auflagen des G-BA durch den pU

2.3.1 Definition schwere Sichelzellkrankheit mit rezidivierenden vasookklusiven Krisen

Auflage des G-BA

Die Auflagen des G-BA laut Feststellungsbeschluss vom 18.09.2025 hinsichtlich der Patientenpopulation sind unzureichend vom pU erfüllt. Die Definition einer „schweren Sichelzellkrankheit“ und „rezidivierender vasookklusiver Krisen“ fehlt und ist zu ergänzen.

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

Der pU ergänzt in den Studienunterlagen, dass die schwere Sichelzellkrankheit durch rezidivierende vasookklusive Krisen definiert ist und gibt hierfür die Definition von vasookklusiven Krisen der KCO-Kriterien [18] an, die sich auf die Zulassungsstudie beziehen.

Entsprechend wird die schwere Sichelzellkrankheit in der AbD definiert durch das Auftreten von mindestens 2 der folgenden Ereignisse pro Jahr innerhalb der letzten 2 Jahre:

- Akute Schmerzkrisen, die eine Behandlung mit Analgetika (Opioide oder intravenöse nichtsteroidale Antiphlogistika) oder einer Erythrozytentransfusion in einer medizinischen Einrichtung erforderten
- Akutes Thoraxsyndrom, welches durch das Vorliegen eines neuen pulmonalen Infiltrats verbunden mit pneumonieähnlichen Symptomen, Schmerzen oder Fieber definiert wurde
- Priapismus, der länger als 2 Stunden anhielt und eine Vorstellung in einer medizinischen Einrichtung erforderte
- Milzsequestration definiert als vergrößerte Milz, Schmerzen im oberen linken Quadranten und einer akuten Abnahme der Erythrozytenkonzentration um ≥ 2 g/dl

Zusätzlich zu dieser Definition ergänzt der pU, dass auch solche Patientinnen und Patienten in die AbD eingeschlossen werden können, die aufgrund von früheren schweren vasookklusiven

Krisen und / oder anderen Komplikationen der Sichelzellerkrankung chronische Erythrozyten-transfusionen erhalten und dadurch keine oder weniger als 2 vasookklusive Krisen pro Jahr erleiden. Der Schweregrad der Erkrankung dieser Patientinnen und Patienten sei definitionsgemäß ausreichend hoch und erfülle die Anforderungen für die Therapie mit Exagamglogen Autotemcel.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Mit der Ergänzung einer Definition der schweren Sichelzellerkrankung erfüllt der pU die Auflage des G-BA. Allerdings ist vor dem Hintergrund der vorherigen Versionen der Studienunterlagen, deren Prüfungen und letztlich der Akzeptanz der Beschränkung der Einschlusskriterien auf vasookklusive Krisen, die zu einer Hospitalisierung geführt haben, durch den G-BA (siehe Abschnitte 2.1 und 2.1.1), die vom pU gewählte Definition nicht nachvollziehbar. In den vorherigen Versionen der Studienunterlagen hat der pU diverse Gründe angeführt, warum eine messsichere Erfassung von vasookklusiven Krisen außerhalb der Hospitalisierung nicht möglich sei [10,14]. Auch das vom pU definierte 6. Einschlusskriterium, das besagt, dass Angaben zu vasookklusiven Krisen, „die zu einer Hospitalisierung führen“, vollständig in der Patientenakte vorliegen müssen, widerspricht der vom pU angelegten Definition für die schwere Sichelzellerkrankung. Vollständige Angaben zu vasookklusiven Krisen entsprechend der KCO-Kriterien, die nicht mit einer Hospitalisierung einhergehen, sind somit potenziell unvollständig dokumentiert.

Sofern der pU von seiner bisherigen Argumentation abweicht und eine messsichere Erfassung von vasookklusiven Krisen unabhängig von einer Hospitalisierung nun sicherstellen kann, ist nicht nachvollziehbar, dass die Erhebung des Endpunkts und des Confounders zu vasookklusiven Krisen jeweils mit der Beschränkung auf diejenigen Ereignisse, die zu einer Hospitalisierung führen, erfolgen soll. Die Beschränkung ist im Falle einer messsicheren Erfassung vasookklusiver Krisen unabhängig von einer Hospitalisierung nicht notwendig und die Studienunterlagen entsprechend anzupassen. Dazu ist in den Studienunterlagen zu erläutern, wie vasookklusive Krisen unabhängig von einer Hospitalisierung messsicher erfasst werden.

Kann der pU jedoch nicht sicherstellen, dass vasookklusive Krisen ohne notwendige Hospitalisierung entsprechend der Definition der Zulassungsstudie messsicher erfassbar sind, sind die Studienunterlagen anzupassen und die Beschränkung der Operationalisierung auf vasookklusive Krisen mit notwendiger Hospitalisierung einheitlich bei den Einschlusskriterien, dem Endpunkt, dem Confounder sowie dem Expositionssatz und Stratifizierungsfaktor im MACNU-Design anzuwenden.

Die Ergänzung des pU, dass Patientinnen und Patienten mit weniger als 2 vasookklusiven Krisen pro Jahr innerhalb von 2 Jahren in die AbD eingeschlossen werden können, sofern sie

aufgrund von früheren schweren vasookklusiven Krisen und / oder anderen Komplikationen der Sichelzellkrankheit chronische Erythrozytentransfusionen erhalten, ist nicht nachvollziehbar. Es ist unklar, auf welche Definition sich der pU bezieht, eine Referenz hierzu ist nicht angegeben. Sofern keine sachgerechte Begründung für den Einschluss dieser Patientinnen und Patienten vorliegt, ist diese Ergänzung zu streichen. Sofern dennoch Patientinnen und Patienten, die chronische Erythrozytentransfusionen erhalten und weniger als 2 vasookklusiven Krisen pro Jahr innerhalb von 2 Jahren haben, eingeschlossen werden, ist die konkrete Anzahl der vasookklusiven Krisen zu dokumentieren. Bei einer relevanten Anzahl an Patientinnen und Patienten mit weniger als 2 vasookklusiven Krisen pro Jahr sind Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss dieser Patientinnen und Patienten durchzuführen.

2.3.2 Erhebungsfrequenz der Endpunkte

Auflage des G-BA

In den Studienunterlagen ist die Erhebungsfrequenz der Endpunkte eindeutig darzulegen.

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

Der pU macht in den Studienunterlagen weiterhin keine Angaben zur Erhebungsfrequenz. Der pU gibt lediglich an, dass Informationen zum Verlauf der Erkrankung und zur Behandlung der Patientinnen und Patienten 1-mal jährlich von den am Register teilnehmenden Zentren angefordert werden. Für die AbD gibt der pU an, dass – soweit verfügbar – eine vorzugsweise vierteljährliche Dokumentation der Daten angestrebt wird. Lediglich aus dem Protokoll zum Austausch zwischen dem pU und den Registerbetreibern [17] geht hervor, dass nicht nur eine vierteljährliche Dokumentation, sondern auch eine vierteljährliche Erhebung angestrebt wird.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Durch die Angaben des pU in den Studienunterlagen ist eine einheitliche Erhebungsfrequenz zwar auch weiterhin nicht sichergestellt. Allerdings ist unter der Annahme, dass für die AbD lediglich die Endpunkte Gesamtüberleben, vasookklusive Krisen mit notwendiger Hospitalisierung und SUEs erhoben werden (siehe Abschnitt 2.1) – und die entsprechenden Daten dazu jeweils in der Patientenakte mit exaktem Datum dokumentiert sind – eine einheitliche Erhebungsfrequenz von untergeordneter Bedeutung. Sofern sich daraus zwischen den Behandlungsgruppen unterschiedliche Beobachtungsdauern ergeben, ist dies bei der Auswertung der Endpunkte zu berücksichtigen.

Hinsichtlich der Dokumentation der Daten im Register sollten vom pU alle möglichen Anstrengungen unternommen werden, damit die erhobenen Daten vor jedem Datenschnitt im Register dokumentiert werden, um über möglichst aktuelle Daten für die Auswertung zu verfügen.

2.3.3 Kriterien zur Eignungsprüfung für die Intervention und Kontraindikationen

Auflage des G-BA

Die Anpassungen in den Studienunterlagen Version 2.0 hinsichtlich der Patientenpopulation sind nicht ausreichend. Es fehlen konkrete Kriterien für die Beurteilung der Eignung bzw. Nichteignung für eine Behandlung mit Exagamglogen Autotemcel, sowie Kontraindikationen bei den Ausschlusskriterien, insbesondere um für den Vergleichsarm die Eignung für Exagamglogen Autotemcel abbilden zu können. Die Eignung von Patientinnen und Patienten für eine Therapie mit Exagamglogen Autotemcel ist in den Studienunterlagen anhand von Kriterien, inklusive einer abschließenden Listung von Kontraindikationen, zu ergänzen.

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

Zur Beurteilung der Eignung für einer Behandlung mit Exagamglogen Autotemcel hat der pU bei den Einschlusskriterien zur Definition der Eignung einer Stammzelltransplantation ergänzt, dass die Eignung gemäß der Zulassung von Exagamglogen Autotemcel definiert ist, wobei eine vollständige Myeloablation notwendig ist. In diesem Kontext sollen die KCO-Kriterien berücksichtigt werden, insbesondere hinsichtlich des Allgemeinzustands, Abwesenheit von Organschäden und / oder Komorbiditäten, die nach Einschätzung der Prüffärztin oder des Prüfarztes die Durchführung einer vollständigen myeloablativen Konditionierung untersagen würde.

Beim Ausschlusskriterium zu den Kontraindikationen von Exagamglogen Autotemcel wurden schwere Alloimmunisierung bzw. Transfusionsreaktionen ergänzt, die nach Einschätzung der behandelnden Ärztin oder des Arztes eine Erythrozytentransfusion ausschließen.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Die Anpassungen des pU sind nur teilweise sachgerecht. So ist die Ergänzung der Kontraindikationen zwar nachvollziehbar und wird als abschließende Liste betrachtet. Allerdings fehlen in den Studienunterlagen weiterhin Kriterien, die zur Beurteilung der Eignung bzw. Nichteignung einer Behandlung mit Exagamglogen Autotemcel bzw. einer Stammzelltransplantation herangezogen werden sollen. Es ist unklar, warum der pU Immunisierung oder Infektion nicht als Ausschlusskriterien aufführt, obwohl er im Confounderreport als Ausschlussgrund der Confounder angibt, dass diese durch die Zulassung von Exagamglogen Autotemcel ausgeschlossen sei. Außerdem finden sich die vom pU aufgeführten Punkte zur Eignungsprüfung einer myeloablativen Konditionierung in den KCO-Kriterien nicht konkret wieder. Zudem handelt es sich bei den vom pU genannten Punkten nicht um eindeutige Kriterien. 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). Somit sind für die Beurteilung der Eignung bzw. Nichteignung für eine Behandlung mit Exagamglogen Autotemcel weiterhin konkrete Kriterien zu definieren und zu ergänzen, um die Positivität so weit möglich zu gewährleisten.

2.3.4 Eignung der Therapie mit Exagamglogen Autotemcel im Vergleichsarm zum Indexdatum

Auflage des G-BA

Für die Sicherstellung der Positivität muss aufgrund des MACNU-Designs gewährleistet sein, dass für die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm zum Indexdatum weiterhin eine Eignung für eine Therapie mit Exagamglogen Autotemcel vorliegt. Dies ist beispielsweise durch eine Abfrage bei Prüferärztinnen und Prüferärzten im Rahmen der jährlichen Routineuntersuchung zu implementieren, die eine Prüfung ermöglicht, ob sich die Eignung der Patientinnen und Patienten für eine Therapie mit Exagamglogen Autotemcel zum Indexdatum verändert hat.

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

Es wurden keine Angaben dazu gemacht, wie gewährleistet wird, dass für die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm zum Indexdatum weiterhin eine Eignung für eine Therapie mit Exagamglogen Autotemcel vorliegt.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Das unverändert geplante Vorgehen ist nicht sachgerecht und entsprechend der Auflage anzupassen.

2.3.5 Charakterisierung von Patientinnen und Patienten ohne genehmigte Kostenübernahme

Auflage des G-BA

Die Anpassungen hinsichtlich der KCO-Kriterien bzw. Genehmigung der Kostenübernahme sind nicht ausreichend. Um Unsicherheiten in der Positivität abschätzen zu können, müssen Patientinnen und Patienten ohne genehmigte Kostenübernahme charakterisiert werden. Die Dokumentation der erforderlichen Patientencharakteristika ist daher in den Studienunterlagen zu ergänzen. Es wird empfohlen zu differenzieren, ob die Kostenübernahme aufgrund klinischer oder nicht klinischer (anderer) Gründe abgelehnt wurde, sodass bei Vorhandensein nicht klinischer Gründe eine Aufnahme der Person in den Vergleichsarm geprüft werden kann.

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

Der pU gibt an, dass Patientinnen und Patienten mit abgelehnter Kostenübernahme, die alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllen, in die AbD eingeschlossen

werden. Diese Patientinnen und Patienten sollen allerdings als separate Gruppe betrachtet werden, für die lediglich Patientencharakteristika dokumentiert werden. Es ist geplant zu differenzieren, ob die Kostenübernahme aufgrund klinischer oder nicht klinischer (anderer) Gründe abgelehnt wurde. Bei Vorhandensein nicht klinischer Gründe ist geplant eine Aufnahme der Person in den Vergleichsarm zu prüfen. Alle Patientinnen und Patienten, die nicht in den Vergleichsarm aufgenommen werden können, werden aus der Auswertungspopulation ausgeschlossen und für keine weitere Analyse herangezogen.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Die vorgenommenen Anpassungen sind sachgerecht.

2.3.6 Definition von Confoundern

Auflage des G-BA

Die Auflagen aus dem Feststellungsbeschluss des G-BA vom 18. September 2025 bezüglich der Definition von Confoundern wurden nicht umgesetzt. Eindeutige Definitionen der Confounder, die in der AbD erhoben werden können, fehlen und sind zu ergänzen.

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

In den Studienunterlagen wurde eine Tabelle mit der Operationalisierung von den gemäß pU relevanten Confoundern ergänzt. Abgesehen von den Confoundern Alter, HbF-Anteil, Geschlecht und Anzahl an vasookklusiven Krisen wird als Operationalisierung „ja/nein“ angegeben.

Bei der Operationalisierung für die Anzahl an vasookklusiven Krisen erfolgt die Verknüpfung der einzelnen Komponenten mit einer Hospitalisierung.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Die Auflage des G-BA ist größtenteils nicht umgesetzt. Die Operationalisierung als „ja/nein“ ist nicht ausreichend, um eine einheitliche Erfassung zu gewährleisten. So wird z. B. für den Confounder chronische Schmerzen nicht klar, ob der pU plant diesen entsprechend der Definition im GPOH-Register (anhand der täglichen Einnahme von Schmerzmedikation) zu operationalisieren. Entsprechend sind weiterhin eindeutige Definitionen für alle Confounder zu ergänzen.

Die Operationalisierung für den Confounder Anzahl an vasookklusiven Krisen ist nur dann sachgerecht, sofern die Beschränkung einheitlich bei den Einschlusskriterien, dem Endpunkt, dem Confounder sowie dem Expositionssatz und Stratifizierungsfaktor im MACNU-Design angewendet wird (siehe Abschnitt 2.3.1).

2.3.7 Baselineerhebung der Confounder

Auflage des G-BA

Die Auflagen aus dem Feststellungsbeschluss des G-BA vom 18. September 2025 bezüglich der Baselineerhebung der Confounder wurden in den Studienunterlagen Version 2.0 nicht umgesetzt. Für die Baselineerhebung der Confounder ist derzeit keine Erhebung zum Indexdatum geplant. Sofern keine Baselineerhebung von Confoundern am Indexdatum möglich ist, muss inhaltlich begründet werden, dass die jeweiligen Confounder innerhalb eines Jahres stabil bleiben. Sofern eine inhaltliche Begründung nicht möglich ist, muss sichergestellt sein, dass die unveränderte Ausprägung der Confounder zum Indexdatum überprüft werden kann, beispielsweise über eine Abfrage beim prüfärztlichen Personal. Für alle Confounder, die nicht erhoben werden können, ist in den Studienunterlagen darzulegen, dass deren Fehlen in der Ergebnisinterpretation berücksichtigt wird.

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

In den Studienunterlagen wurde die Dauer der Baselineperiode von 1 Jahr auf 2 Jahre geändert. Der pU macht keine Angaben, inwiefern die Confounder innerhalb der Baselineperiode stabil bleiben. Gemäß Studienunterlagen ist nicht geplant, eine regelmäßige gezielte Abfrage bei Prüfärztinnen und Prüfärzten auf Veränderungen in Bezug auf die Eignung der Patientinnen und Patienten für Exagamglogen Autotemcel zu etablieren.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

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

Die Verlängerung der Baselineperiode auf 2 Jahre ist vor dem Hintergrund des 2-jährigen Bezugszeitraums zur Definition rezidivierender vasookklusiver Krisen (siehe Abschnitt 2.3.1) zwar nachvollziehbar. Aufgrund des längeren Zeitraums, in dem retrospektive Daten herangezogen werden sollen, steigt jedoch die Unsicherheit in Hinblick auf die Vollständigkeit und Qualität der Daten. Es ist davon auszugehen, dass die Varianz der Datenaktualität durch die Verlängerung der Baselineperiode größer ist. So ist insbesondere bei Confoundern, die durch weniger häufig durchgeführte Routineuntersuchungen erfasst werden, die Wahrscheinlichkeit größer, dass die Daten älter sind und potenziell nicht den aktuellen Zustand der Patientin oder des Patienten abbilden (z. B. pulmonale Hypertension; EKG und Echokardiografie werden gemäß Leitlinie nur alle 2 Jahre empfohlen [23]).

Der pU macht keine Angaben dazu, wie er den resultierenden Unsicherheiten begegnet. Weder plant der pU die Dokumentation des zeitlichen Abstands zwischen Baselineerhebung und Indexdatum, noch macht der pU Angaben dazu, wie er die Vollständigkeit der retrospektiven Daten sicherstellen möchte (siehe A25-133 [14]).

Da der pU weiterhin keine Änderung hinsichtlich einer regelmäßigen gezielten Abfrage bei den Prüferinnen und Prüfern vornimmt, können zwischen Baselineerhebung und Indexdatum Veränderungen auftreten, die die Eignung von Exagamglogen Autotemcel für die Patientin oder den Patienten infrage stellen. Somit ist nicht sichergestellt, dass auch zum Zeitpunkt des Indexdatums für alle Patientinnen und Patienten alle Einschlusskriterien und keins der Ausschlusskriterien erfüllt sind.

2.3.8 Beobachtungszeitraum

Auflage des G-BA

Die Auflagen aus dem Feststellungsbeschluss des G-BA vom 18. September 2025 hinsichtlich des Beobachtungszeitraumes wurden nicht umgesetzt. 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 als Annäherung an diesen Zeitpunkt in den Studienunterlagen festzulegen sowie weitere Herangehensweisen als Sensitivitätsanalysen zu planen.

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

In den Studienunterlagen erfolgt keine Anpassung, die die Auflage des G-BA adressiert. Die Ausführungen des pU im Supplement dazu sind deckungsgleich zur vorherigen Version des Supplements (siehe Abschnitt 2.2 und A25-133 [14]).

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Das unverändert geplante Vorgehen des pU ist weiterhin nicht sachgerecht und die Studienunterlagen sind entsprechend der Auflage des G-BA anzupassen.

2.3.9 Exakte Datumsangaben

Auflage des G-BA

Mindestens für die Erhebung von vasookklusiven Krisen müssen exakte Datumsangaben im GPOH-Register Sichelzellerkrankheit eingetragen werden.

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

In den Studienunterlagen ist angegeben, dass Start- und Stopppdaten vasookklusiver Krisen dokumentiert werden sollen.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Das geplante Vorgehen des pU ist sachgerecht.

2.3.10 Source Data Verification und Vermeidung fehlender Werte

Auflage des G-BA

Die Auflagen aus dem Feststellungsbeschluss des G-BA vom 18. September 2025, den Data Monitoring Plan (inklusive Source Data Verification) und das Site Management Manual vorzulegen, sind nicht erfüllt worden. In den Studienunterlagen sind die Grundlagen der Source Data Verification und die grundlegende Planung zur Vermeidung fehlender Werte darzulegen. Sofern Klarheit bezüglich der Datenquelle besteht, sind detaillierte Informationen zur Source Data Verification und der Strategie zur Vermeidung fehlender Werte unverzüglich nachzureichen (Data Monitoring Plan, Site Management Manual und Data Management Plan). Die Begründung, dass fehlende Werte oder Implausibilitäten durch den nicht interventionellen Charakter der Datenerhebung bestehen bleiben, ist nicht sachgerecht. Unklar bleibt bei den Ausführungen des pU, warum fehlende und / oder unplausible Werte nicht korrigiert werden.

Umsetzung der Auflage des G-BA gemäß Darstellung des pU

In den Studienunterlagen wurde die Erwähnung des Data Monitoring Plan, des Site Management Manual und des Data Management Plan gestrichen.

Zur Source Data Verification soll das Monitoring vor Ort durch eine Vertreterin oder einen Vertreter des Universitätsklinikums Heidelberg durchgeführt werden, die oder der nicht für die Eintragung ins Register verantwortlich ist. Die Häufigkeit des Monitorings wird basierend auf der Anzahl an rekrutierten Patientinnen und Patienten sowie der Qualität der Dokumentation des Zentrums festgelegt. Für jedes Zentrum ist eine Visite nach Einschluss von 5 Patientinnen und Patienten oder 1 Jahr nach Einschluss der ersten Patientin oder des ersten Patienten geplant sowie vor den Datenschnitten für die Interimsanalyse und für die finale Analyse.

In den Studienunterlagen ist angegeben, dass die Einwilligungserklärung für jede Patientin und jeden Patienten verifiziert wird. Zudem ist eine Source Data Verification für 100 % der Patientinnen und Patienten hinsichtlich der Eignung für die AbD, den primären Endpunkt und für mindestens 10 % zufällig ausgewählter Patientinnen und Patienten pro Erhebungszentrum für alle weiteren Endpunkte über den Zeitraum seit Beginn der Datensammlung geplant. Der pU geht von durchschnittlich 2,5 Visiten pro Zentrum aus.

Der pU weist im Zusammenhang mit der Source Data Verification darauf hin, dass es insbesondere für Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm wahrscheinlich ist, dass sie mit dem Erreichen des 21. Lebensjahres das Behandlungszentrum wechseln. Wechsel zu Zentren, die nicht am GPOH-Register Sichelzellerkrankheit und nicht an der AbD teilnehmen, führen laut pU zu Unsicherheiten hinsichtlich der Möglichkeiten und Grenzen der Source Data Verification. Möglicherweise notwendige Änderungen am Umfang der Source Data Verification sollen in einem Addendum zum Studienprotokoll kenntlich gemacht werden.

Zur Vermeidung fehlender Daten und zur Sicherstellung der Datenvollständigkeit werden im Register unterschiedliche Maßnahmen eingeführt. Die Studienzentren werden angehalten Anstrengungen zu unternehmen, um fehlende Informationen nach zu erheben, bspw. durch die Kontaktaufnahme mit den behandelnden Ärztinnen und Ärzten. Darüber hinaus werden die Gründe für ausbleibende Visiten oder fehlende Datenerhebungen systematisch dokumentiert.

Zur Gewährleistung einer standardisierten Dateneingabe sollen alle mit der Datenerfassung betrauten Personen eine Schulung für die verwendete MARVIN-Software absolvieren. Zusätzlich wird das Studienpersonal hinsichtlich der Anforderungen des Studienprotokolls und der studienspezifischen Dateneingaben geschult.

Darüber hinaus soll die Datenqualität durch regelmäßiges Monitoring sichergestellt werden. Trotz dieser Maßnahmen können laut pU fehlende oder fehlerhafte Daten nicht ausgeschlossen werden.

Der Satz, dass fehlende Werte oder Implausibilitäten durch den nicht interventionellen Charakter der Datenerhebung bestehen bleiben und fehlende und / oder unplausible Werte nicht korrigiert werden, ist unverändert in Abschnitt 11.8.3 des Studienprotokolls zu finden.

Bewertung der vom pU vorgenommenen Änderungen durch das IQWiG

Die Anpassungen des pU bei der Source Data Verification sind größtenteils sachgerecht. Es ist allerdings unklar, warum der pU aufgrund von Zentrumswechseln gegebenenfalls Änderungen am Umfang der Source Data Verification vornehmen möchte.

Die Maßnahmen zur Vermeidung fehlender Werte sind sachgerecht. Die Begründung, dass fehlende Werte oder Implausibilitäten durch den nicht interventionellen Charakter bestehen bleiben, ist weiterhin nicht sachgerecht und ist zu streichen. Unklar bleibt weiterhin, warum fehlende und / oder unplausible Werte nicht korrigiert werden.

2.4 Weitere Anmerkungen zu den Studienunterlagen

Im Folgenden wird auf einzelne Änderungen eingegangen, die bei der Prüfung der Studienunterlagen aufgefallen sind und die über die in den Beschlüssen geforderten Anpassungen hinaus gehen. Es ist zu beachten, dass keine systematische Prüfung des Studienprotokolls oder des SAP über die Auflagen des G-BA hinaus erfolgt ist.

2.4.1 Stratifizierungsfaktoren im MACNU-Design

In den Studienunterlagen wurde die Variable Alter als Stratifizierungsfaktor im MACNU-Design gestrichen. Aufgrund der Beschränkung auf Patientinnen und Patienten bis 21 Jahre (siehe Abschnitt 2.1) ist diese Anpassungen nachvollziehbar.

Der pU führt den Stratifizierungsfaktor Genotyp ein. Hierbei werden die folgenden 3 Strata unterschieden: HbSS, HbS β^0 , HbS β^+ Typ 1 und Typ 2 vs. HbSC vs. HbS β^+ Typ 3 und andere. Jedes Stratum, dem mindestens 1 Patientin bzw. 1 Patient mit Therapieentscheidung für Exagamglogen Autotemcel zugeordnet wird, soll mindestens 3 Patientinnen bzw. Patienten im Vergleichsarm enthalten. Wird dieses Kriterium nicht erfüllt, wird auf die Stratifikation nach dem Genotyp verzichtet.

Wie bereits beschrieben ist der Genotyp als Confounder aufzunehmen (siehe Abschnitt 2.1.4). Der pU führt aus, dass er die Variable Genotyp nicht als Confounder ansieht, diese Variable aber als Stratifizierungsfaktor im MACNU-Design einbezieht, um einen möglichen Einfluss des Genotyps zu berücksichtigen. Die hierzu dargelegte Argumentation ist nicht nachvollziehbar. Durch den Ausschluss als Confounder ist nicht sichergestellt, dass dieser Faktor in ausreichendem Maße für die Auswertung berücksichtigt wird. Zudem wird die Variable Genotyp nach Planung des pU als erstes aus dem MACNU-Design ausgeschlossen, wenn nicht ausreichend Patientinnen und Patienten einem Stratum zugeordnet werden können. Neben dem nicht sachgerechten Ausschluss als Confounder würde der Genotyp in diesem Fall bei unzureichender Strata-Besetzung nicht berücksichtigt werden.

2.4.2 Prüfung auf Abbruch wegen Vergeblichkeit

In den Studienunterlagen wurde der Zeitplan für die Zwischenanalysen angepasst. So plant der pU eine Prüfung auf Abbruch wegen Vergeblichkeit unabhängig von den vorzulegenden Zwischenanalysen 14 Monate nach dem Beginn des Rekrutierungszeitraums (vom pU als Patient Identification Period bezeichnet). Dabei soll im Falle von einer höheren Response im Vergleichsarm als erwartet (> 25 %) eine Rekalkulation der Fallzahl erfolgen.

Grundsätzlich sind Abweichungen bei den vorzulegenden Statusberichten und Zwischenanalysen nur in Rücksprache mit dem G-BA möglich. Gemäß Forderungsbeschluss [2] ist zu jeder Zwischenanalyse auch eine Prüfung auf Abbruch wegen Vergeblichkeit vorzunehmen.

Es ist nicht nachvollziehbar, dass eine Rekalkulation der Fallzahl nur dann erfolgt, wenn die Response im Vergleichsarm höher ist als erwartet. Diese sollte auch erfolgen, wenn die Response kleiner als erwartet ist.

2.5 Zusammenfassung und Fazit

Der pU bestätigt, dass die vom G-BA formulierten Vorschläge zur Aufwandsreduktion (siehe Abschnitt 2.1) die technische Umsetzung der AbD innerhalb des GPOH-Registers möglich machen. Eine erfolgreiche Durchführung der AbD zweifelt der pU jedoch weiterhin an, unter anderem aufgrund der zur Verfügung stehenden Patientenzahl und der Studiendauer (siehe Abschnitt 2.2). Die vom pU angestellten Berechnungen zur Patientenzahl bzw. der geschätzten Zeitdauer der AbD sind jedoch nur teilweise nachvollziehbar und mit Unsicherheiten behaftet (siehe Abschnitt 2.2.1 und Abschnitt 2.2.2). Insbesondere kann die Auswirkung der Beschränkung beim Alter (12 bis 21 Jahre) auf die Patientenzahl nicht bewertet werden. Hinsichtlich der Laufzeit der AbD sind die beschriebenen Anpassungsmöglichkeiten zu prüfen.

Ungeachtet der zuvor genannten Unsicherheiten hat der pU die Auflagen des G-BA nicht vollständig umgesetzt. Vor dem Start der AbD müssen mindestens folgende Anpassungen umgesetzt werden:

- Sofern eine messsichere Erfassung vasookklusiver Krisen nur durch die Verknüpfung mit einer notwendigen Hospitalisierung möglich ist, ist diese Definition auch beim Einschluss der Patientinnen und Patienten anzuwenden (siehe Abschnitte 2.1.1 und 2.3.1).
- Es muss sichergestellt werden, dass die in der Baselineperiode erhobenen Daten zum Zeitpunkt des Indexdatums aktuell sind, sodass insbesondere für die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine Beurteilung für die theoretische Eignung von Exagamglogen Autotemcel möglich ist (siehe Abschnitt 2.3.4). Dazu sind für beide Gruppen möglichst einheitliche, konkrete Kriterien in den Studienunterlagen festzuhalten und bei der Beurteilung anzuwenden (siehe Abschnitt 2.3.3).
- Es muss sichergestellt werden, dass die Voraussetzungen für eine adäquate Confounderadjustierung gegeben sind (siehe Abschnitte 2.1.4, 2.3.6 und 2.3.7).

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 (Sichelzellkrankheit); 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 (Sichelzellkrankheit); 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 (Sichelzellkrankheit); 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 (Sichelzellkrankheit); 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. 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 (Sichelzellkrankheit); Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen - Änderung [online]. 2025 [Zugriff: 15.06.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11906/2025-09-18_AM-RL-XII_Exagamglogen-Autotemcel_2023-AbD-001_Forderung_Aend_TrG.pdf.

6. 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]. 2025 [Zugriff: 15.06.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7444/2025-09-18_AM-RL-XII_Exagamglogen-Autotemcel_2023-AbD-001_Forderung_Aend_BAnz.pdf.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Exagamglogen Autotemcel (Sichelzellerkrankheit): 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>.
11. 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 (Sichelzellerkrankheit) – 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.

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. 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. URL: <https://www.iqwig.de/projekte/a25-133.html>.
15. Systematic identification of confounders in treatment of sickle cell disease; Technical Report [unveröffentlicht]. 2026.
16. Vertex Pharmaceuticals. Supplement for Study Protocol / Statistical Analysis Plan v3.0 for a Routine Practice Data Collection („Anwendungsbegleitende Datenerhebung“) of Exagamglogene autotemcel (Exa-cel) in sickle cell disease (SCD) [unveröffentlicht]. 2026.
17. Vertex Pharmaceuticals. Abstimmung zur Anwendungsbegleitenden Datenerhebung (AbD) in der Indikation Sichelzellkrankheit zwischen dem Register Sichelzellkrankheit der GPOH und Vertex Pharmaceuticals – Anpassung der Studienunterlagen nach Rückmeldung des Gemeinsamen Bundesausschusses [unveröffentlicht]. 2026.
18. Kompetenz-Centrum Onkologie. Begutachtungshinweise des KC Onkologie zur stationären Behandlung mit Exagamglogen autotemcel; Version (V1.0) vom 14.02.2025 [online]. 2025 [Zugriff: 16.06.2026]. URL: https://www.kconkologie.de/fileadmin/Kconkologie/Offen_zugaengliche_Dokumente/080535-2025_KCO-Begutachtungshinweise_ExaCel_V1.0_14.02.2025_zur_Einstellung.pdf.
19. Brewin JN, Nardo-Marino A, Stuart-Smith S et al. The pleiotropic effects of α -thalassemia on HbSS and HbSC sickle cell disease: Reduced erythrocyte cation co-transport activity, serum erythropoietin, and transfusion burden, do not translate into increased survival. Am J Hematol 2022; 97(10): 1275-1285. <https://doi.org/10.1002/ajh.26652>.
20. 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.

21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Exagamglogen autotemcel (Sichelzellkrankheit mit rezidivierenden vasookklusiven Krisen; ≥ 12 Jahre; keine HLA-kompatible verwandte Stammzellspende verfügbar); (Patientenzahlen) [online]. 2025 [Zugriff: 15.06.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11902/2025-09-18_AM-RL-XII_Exagamglogen-autotemcel_D-1146_Patientenzahlen_TrG.pdf.
22. Kunz JB, Schlotmann A, Daubenbüchel A et al. Benefits of a Disease Management Program for Sickle Cell Disease in Germany 2011-2019: The Increased Use of Hydroxyurea Correlates with a Reduced Frequency of Acute Chest Syndrome. J Clin Med 2021; 10(19). <https://doi.org/10.3390/jcm10194543>.
23. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin. AWMF-Leitlinie 025/016 „Sichelzellkrankheit“ [online]. 2020 [Zugriff: 16.06.2026]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/025-016l_S2k_Sichelzellkrankheit_2020-12-abgelaufen.pdf.