

Exagamglogen Autotemcel (Sichelzellkrankheit): Prüfung des Studienprotokolls (Version 1.0) und des statistischen Analyseplans (Version 1.0)

2. 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: A25-82

Version: 1.0

Stand: 28.07.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2053

DOI: 10.60584/A25-82

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Exagamglogen Autotemcel (Sichelzellkrankheit): Prüfung des Studienprotokolls (Version 1.0) und des statistischen Analyseplans (Version 1.0) – 2. Addendum zum Projekt A23-49

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

16.06.2025

Interne Projektnummer

A25-82

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-82>

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 1.0) und des statistischen Analyseplans (Version 1.0); 2. Addendum zum Projekt A23-49 (AbD-Konzept) [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-82>.

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
2.2 Spezifische Anmerkungen zum Studienprotokoll und SAP	2
2.2.1 Fragestellung gemäß PICO	3
2.2.1.1 Population.....	3
2.2.1.2 Intervention und Kontrolle	8
2.2.1.3 Endpunkte (Outcomes).....	9
2.2.2 Datenquelle	16
2.2.3 Rekrutierungs- und Beobachtungszeitraum, Zuordnung zu den Behandlungsgruppen, Indexdatum und Baselineerhebung.....	19
2.2.3.1 Rekrutierungszeitraum	19
2.2.3.2 Beobachtungszeitraum.....	20
2.2.3.3 Zuordnung zu den Behandlungsgruppen	21
2.2.3.4 Indexdatum.....	21
2.2.3.5 Baselineerhebung	24
2.2.4 Studienpopulation der Registerstudie	25
2.2.4.1 Fallzahlplanung	25
2.2.4.2 Rekrutierung der Studienpopulation.....	26
2.2.4.3 Auswertungspopulationen	27
2.2.4.4 Charakterisierung der Studienpopulation	27
2.2.5 Identifikation und Erhebung von Confoundern, Adjustierung für Confounder... ..	28
2.2.5.1 Identifikation und Erhebung wichtiger Confounder.....	29
2.2.5.2 Berücksichtigung wichtiger Confounder bei der Analyse.....	33
2.2.6 Anmerkungen zu den geplanten Auswertungen für die Endpunkte der AbD	35
2.2.6.1 Auswertung des Morbiditätsendpunktes vasookklusive Krisen.....	35
2.2.6.2 Auswertung der weiteren Morbiditätsendpunkte	36
2.2.6.3 Auswertung der UE-Endpunkte und Mortalität	37
2.2.7 Untersuchung auf potenzielle Effektmodifikatoren und Subgruppenanalysen ..	37
2.2.8 Qualität und Vollständigkeit der Datenerhebung.....	38

2.2.8.1	Maßnahmen zur Sicherstellung der Qualität und Vollständigkeit der Datenerhebung	38
2.2.8.2	Umgang mit fehlenden Daten	38
2.2.9	Weitere Anpassungen der AbD	40
2.2.10	Interpretation der Ergebnisse der AbD	41
2.2.11	Zeitplan für die AbD.....	41
2.3	Zusammenfassung und Fazit	43
3	Literatur	45
Anhang A	Confounder	51

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht der vom pU eingeschlossenen und ausgeschlossenen Confounder-Variablen.....	51
Tabelle 2: Vorschlag für einen ersten Schritt der Zusammenfassung der vom pU identifizierten Confounder-Variablen	53

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AbD	Anwendungsbegleitende Datenerhebung
ASCQ-Me	Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement Information System
ATE	Average Treatment Effect
ATO	Average Treatment Effect in the Overlap
BPI	Brief Pain Inventory
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DAG	gerichteter azyklischer Graph
eCRF	Electronic Case Report Form
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
FACT-BMT	Functional Assessment of Cancer Therapy – Bone Marrow Transplantation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
HIV	humanes Immundefizienzvirus
HLA	humanes Leukozyten-Antigen
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
MACNU	Modified active Comparator new User – Design
NRS	Numeric Pain Rating Scale
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PedsQL SCD	Pediatric Quality of Life Inventory Sickle Cell Disease
PRO	Patientenberichteter Endpunkt
PICO	Patient, Intervention, Comparator, Outcome
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RR	Relatives Risiko
SAP	statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Differenz der Mittelwerte
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 16.06.2025 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. 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 [9]).

2 Prüfung der Unterlagen zur Planung der AbD von Exagamglogen Autotemcel

2.1 Allgemeine Anmerkungen zu den vom pU vorgelegten Unterlagen

Der pU hat, wie im G-BA-Beschluss [1,2] zur AbD gefordert, ein Studienprotokoll und einen SAP [7,8] zur Prüfung vorgelegt, beide Dokumente in der Version 1.0. Zusätzlich hat der pU Berichte zur Methodik der Confounderidentifikation [10], zu Instrumenten zur Erhebung patientenberichteter Endpunkte (PRO-Report) [11], zur Simulation des Einschlusses von Patientinnen und Patienten [12] sowie ein Supplement zum Studienprotokoll [13] vorgelegt.

Gemäß Beschluss des G-BA ist die AbD vorzugsweise als vergleichende Registerstudie oder, sofern eine vergleichende Registerstudie nicht umsetzbar ist, als vergleichende Studie unter Nutzung einer spezifisch für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung aufzusetzenden Datenplattform (studienindividuelle Datenerhebung) umzusetzen [2]. Im Falle einer vergleichenden Registerstudie soll das Gesellschaft-für-Pädiatrische-Onkologie-und-Hämatologie (GPOH)-Register Sichelzellkrankheit, als primäre Datenquelle genutzt werden, sofern die im G-BA-Beschluss aufgeführten Qualitätskriterien erfüllt sind. Der pU wählt das GPOH-Register Sichelzellkrankheit als Datenquelle für die AbD.

Der pU beschreibt, dass er sich derzeit in Vertragsverhandlungen mit dem GPOH-Register Sichelzellkrankheit befindet, um die Durchführbarkeit der AbD und eine umfassende Zusammenarbeit zu ermöglichen. Zum aktuellen Zeitpunkt bezieht sich der pU daher auf das öffentlich verfügbare Register-Protokoll von 2014 [14]. In den Studienunterlagen gibt der pU an, dass einige Felder im GPOH-Register Sichelzellkrankheit noch nicht enthalten sind und ergänzt werden müssen. Diese für die AbD spezifischen Felder sollen gemäß pU nur den an der AbD teilnehmenden Zentren zur Verfügung stehen und nur für Patientinnen und Patienten mit Einwilligung zur Studie erfasst werden. Es liegt in der Verantwortung des pU, dass alle erforderlichen Anpassungen am Register vor Beginn der AbD erfolgen und im Studienprotokoll und SAP hinterlegt sind.

In den nachfolgenden Abschnitten werden die vom pU vorgelegten Dokumente dahin gehend geprüft, ob durch sie die Durchführung der AbD unter Verwendung des GPOH-Register Sichelzellkrankheit einschließlich der zugehörigen Auswertungen ausreichend genau beschrieben wird, ob die Planung der AbD einschließlich der Auswertung der Daten inhaltlich und methodisch sachgerecht ist, und ob die im G-BA-Beschluss genannten Anforderungen adäquat umgesetzt wurden.

2.2 Spezifische Anmerkungen zum Studienprotokoll und SAP

Bei der Prüfung der Studienunterlagen hat sich wesentlicher Anpassungsbedarf gezeigt. Ohne Berücksichtigung der im Folgenden gelisteten zentralen Punkte wird eine methodisch adäquate Umsetzung der AbD als nicht gewährleistet eingeschätzt:

- ausreichende Sicherstellung der Positivität der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (siehe Abschnitt 2.2.1.1)
- Gewährleistung möglichst einheitlicher und zwischen den Studienarmen hinreichend vergleichbarer Erhebungszeitpunkte (siehe Abschnitt 2.2.2)
- Sicherstellung einer hinreichend aktuellen Erfassung der Baseline-Charakteristika der Patientinnen und Patienten (siehe Abschnitt 2.2.3.5)
- Identifikation einer ausreichend vollständigen Confounder-Liste (siehe Abschnitt 2.2.5)

Im Folgenden wird spezifisch auf die verschiedenen Aspekte eingegangen.

2.2.1 Fragestellung gemäß PICO

Die Fragestellung des G-BA für die AbD und die anschließende Auswertung der Daten sind im Beschluss des G-BA mithilfe des PICO-Schemas niedergelegt (PICO: Population, Intervention, Kontrolle, Outcome). Die folgenden Abschnitte beurteilen die Umsetzung des PICO im Studienprotokoll.

2.2.1.1 Population

Die Zulassung umfasst Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit schwerer Sichelzellkrankheit mit rezidivierenden vasookklusiven Krisen, für die eine Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen geeignet ist und für die kein HLA-kompatibler, verwandter Stammzellspender zur Verfügung steht [6].

Einschlusskriterien

Der pU plant den Einschluss von in Deutschland lebenden und behandelten Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit schwerer Sichelzellkrankheit mit rezidivierenden vasookklusiven Krisen, für die eine Stammzelltransplantation nach Einschätzung der Ärztin oder des Arztes geeignet ist, aber kein HLA-kompatibler, verwandter hämatopoetischer Stammzellspender verfügbar ist. Die Patientinnen und Patienten müssen zum Zeitpunkt des Indexdatums eine patientenindividuelle Therapie mit Hydroxycarbamid und / oder chronischen Erythrozyten-transfusionen erhalten (zur Vergleichstherapie siehe Abschnitt 2.2.1.2). Das Indexdatum definiert der pU als Zeitpunkt der Therapieentscheidung für Patientinnen und Patienten des Interventionsarm und als korrespondierenden Zeitpunkt für Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms (siehe dazu Abschnitt 2.2.3.4). Als weiteres Einschlusskriterium gibt der pU an, dass für die Patientinnen und Patienten mindestens 1 Jahr vor dem Indexdatum Angaben zur Anzahl vasookklusiver Krisen in der Patientenakte vorliegen müssen. Für den Interventionsarm ist zudem die von der Krankenkasse genehmigte Erstattung von Exagamglogen Autotemcel als Einschlusskriterium aufgeführt.

Die Einschlusskriterien sind grundsätzlich nachvollziehbar mit folgenden Einschränkungen.

Einschränkung auf in Deutschland lebende und behandelte Patientinnen und Patienten

Der pU schränkt die für die AbD relevante Population auf in Deutschland lebende und behandelte Patientinnen und Patienten ein. Er begründet diese Einschränkung nicht. Das ist auch vor dem Hintergrund nicht nachvollziehbar, da das GPOH-Register Sichelzellkrankheit neben Patientinnen und Patienten aus Deutschland auch Patientinnen und Patienten aus Österreich sowie der deutschsprachigen Schweiz [14] umfasst. Aus dem AbD-Konzept A23-49 [5] geht hervor, dass insbesondere erwachsene Patientinnen und Patienten derzeit im GPOH-Register Sichelzellkrankheit unterrepräsentiert sind. Da die Fragestellung Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren umfasst, müssen über die pädiatrischen Patientinnen und Patienten hinaus auch erwachsene Patientinnen und Patienten in die AbD eingeschlossen werden. Wenn dies durch die vom pU zu ergreifenden Maßnahmen (siehe dazu 2.2.2) auf nationaler Ebene in Deutschland im GPOH Register Sichelzellkrankheit nicht realistisch umsetzbar ist, sollte geprüft werden, ob die Beschränkung auf in Deutschland lebende und behandelte Patientinnen und Patienten (Einschlusskriterium 1) aufgehoben werden muss.

Operationalisierung der schweren Sichelzellkrankheit mit rezidivierenden vasookklusiven Krisen

Zur klaren Abgrenzung der für die AbD relevanten Patientinnen und Patienten ist eine konkrete Operationalisierung der schweren Sichelzellkrankheit und der rezidivierenden vasookklusiven Krisen erforderlich. Dies fehlt in den Studienunterlagen und ist entsprechend zu ergänzen. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass in den Begutachtungshinweisen des Kompetenz-Centrum Onkologie zur stationären Behandlung mit Exagamglogen Autotemcel [15] empfohlen wird, im Rahmen der Einzelfallbegutachtung die Kriterien der Zulassungsstudie heranzuziehen, da keine einheitliche Definition für die schwere Sichelzellkrankheit mit rezidivierenden vasookklusiven Krisen festgehalten werden könne. In der Zulassungsstudie [16] zu Exagamglogen Autotemcel war die schwere Sichelzellkrankheit definiert durch das Auftreten von mindestens 2 der folgenden Ereignisse pro Jahr während des Zweijahreszeitraums vor dem Screening, während einer angemessenen unterstützenden Behandlung (z. B. Schmerztherapieplan, Hydroxyharnstoff):

- akutes Schmerzereignis, das einen Besuch in einer medizinischen Einrichtung und die Verabreichung von Schmerzmitteln (Opiode oder intravenöse nicht steroidale Entzündungshemmer) oder Erythrozytentransfusionen notwendig machte,
- akutes Thoraxsyndrom, bestätigt durch das Auftreten eines neuen pulmonalen Lungeninfiltrates, das mit Pneumonie-ähnlichen Symptomen, Schmerzen oder Fieber einhergeht,
- Priapismus, der länger als zwei Stunden anhält und einen Besuch in einer medizinischen Einrichtung erforderlich macht,

- Milzsequestration, definiert durch eine vergrößerte Milz, Schmerzen im linken oberen Quadranten und einen akuten Abfall der Hämoglobinkonzentration (Hb) von ≥ 2 g/dl.

Da die Genehmigung der Kostenübernahme ein Einschlusskriterium der AbD ist (siehe unten), wird vor dem Hintergrund der notwendigen Positivität empfohlen, die Definition aus der Zulassungsstudie zu übernehmen. Dabei ist zu beachten, dass sich die Operationalisierung von vasookklusiven Krisen in der Zulassungsstudie von der vom pU geplanten Operationalisierung im GPOH-Register Sichelzellkrankheit unterscheidet. Während in der Zulassungsstudie die Einzelkomponenten teilweise mit dem Aufsuchen einer medizinischen Einrichtung verknüpft sind, verknüpft der pU die Einzelkomponenten mit einer über Nacht andauernden Hospitalisierung. Somit wären von der Zulassung umfasste Patientinnen und Patienten mit rezidivierenden vasookklusiven Krisen, die nicht zur Hospitalisierung führen, von der AbD ausgeschlossen. Dies ist nicht sachgerecht, da damit nicht die gesamte Fragestellung der Nutzenbewertung abgedeckt ist und gegebenenfalls die Zahl der für die AbD zur Verfügung stehenden Patientinnen und Patienten relevant eingeschränkt wird. Allerdings erscheint es unrealistisch zur Baselineerhebung, die teilweise auf retrospektiven Daten basieren soll, eine messsichere Erfassung der vasookklusiven Krisen gemäß der Definition der Zulassungsstudie im GPOH-Register Sichelzellkrankheit zu etablieren. Für die AbD wird daher empfohlen über die Erfassung der vasookklusiven Krisen mit notwendiger Hospitalisierung im Register hinaus zu Baseline eine gezielte Abfrage bei den Patientinnen und Patienten einzuführen und im Register zu dokumentieren. Dabei sollte die Anzahl (0, 1 oder ≥ 2) zusätzlicher vasookklusiven Krisen ohne Hospitalisierung gemäß Definition der Zulassungsstudie abgefragt werden.

Der in dem Einschlusskriterium „Angaben in der Patientenakte zu Anzahl an vasookklusiven Krisen mindestens 1 Jahr vor dem Indexdatum verfügbar“ definierte Bezugszeitraum ist grundsätzlich nachvollziehbar. Allerdings ist es möglich, dass im Interventionsarm für die Prüfung der Kostenübernahme eine detailliertere Erhebung der vasookklusiven Krisen mit einem längeren Bezugszeitraum (entsprechend der Zulassungsstudie 2 Jahre) stattfindet (und damit die Prüfung der Erfüllung der Einschlusskriterien auf je nach Behandlungsarm unterschiedlichen Angaben beruht). Dies ist hinsichtlich der Positivität zu berücksichtigen (siehe Kriterien zur Prüfung der Kostenübernahme unten).

Operationalisierung der Eignung für eine Stammzelltransplantation und Definition eines HLA-kompatiblen verwandten Stammzellspenders

Es ist unklar, welche konkreten Angaben bei der Begründung der Eignung für eine Stammzelltransplantation im GPOH-Register für die AbD dokumentiert werden sollen. Daher sind in den Studienunterlagen Kriterien zu definieren, anhand derer beurteilt wird, ob die Patientinnen und Patienten für eine Stammzelltransplantation geeignet sind. Die Gründe sind zu dokumentieren. Darüber hinaus sollte in den Studienunterlagen die Definition eines „HLA-kompatiblen verwandten Stammzellspenders“ ergänzt werden. Gemäß den

Begutachtungshinweisen des Kompetenz-Centrum Onkologie [15] entsprechen ausschließlich HLA-identische (10/10) Geschwisterspender HLA-kompatiblen verwandten Stammzellspendern.

Kriterien zur Prüfung der Kostenübernahme von Exagamglogen Autotemcel

Eine wesentliche Voraussetzung für eine nicht randomisierte vergleichende Studie ist die Erfüllung der Positivität. Positivität ist gegeben, wenn für alle Patientinnen und Patienten, die in die Auswertung eingehen, die zu vergleichenden Behandlungsformen eine grundsätzlich geeignete Therapieoption darstellen. Insofern ist ein Einschlusskriterium, das lediglich einen Behandlungsarm betrifft, problematisch, weil es von vorneherein die Positivität infrage stellt. Mit dem vom pU gewählten Einschlusskriterium, dass für den Interventionsarm die von der Krankenkasse genehmigte Erstattung von Exagamglogen Autotemcel vorliegen muss, ist dies aber der Fall. Um die Positivität zu gewährleisten, müsste dieses Einschlusskriterium auch für den Vergleichsarm gelten. Die Kriterien, die im Rahmen der Einzelfallbegutachtung zur Kostenübernahme zur Prüfung der Eignung von Exagamglogen Autotemcel herangezogen werden, müssten also auch für den Kontrollarm angelegt werden.

Aufgrund des anwendungsbegleitenden Charakters der AbD ist davon auszugehen, dass nicht alle Untersuchungen und Tests, wie z. B. die Bestimmung der Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid oder eine Magnetresonanztomografie des Schädels, die gemäß Begutachtungshinweisen des Kompetenz-Centrum Onkologie [15] vorzulegen sind, auch bei Patientinnen und Patienten ohne geplante Behandlung mit Exagamglogen Autotemcel durchgeführt werden. Die Einschätzung für die Eignung von Exagamglogen Autotemcel kann demnach in beiden Studienarmen nicht auf Basis der gleichen Informationen erfolgen. Im Interventionsarm wird die abschließende Einschätzung auf Basis der Kriterien in den KCO-Begutachtungshinweisen getroffen werden. In den Studienunterlagen ist klarzustellen, dass Patientinnen und Patienten, für die die Kostenübernahme nicht genehmigt wird, aus der AbD ausgeschlossen werden. Für den Vergleichsarm ist zwingend das Einschlusskriterium zu ergänzen, dass Exagamglogen Autotemcel für die Patientin oder den Patienten auf Basis einer Einschätzung der behandelnden Ärztin bzw. des Arztes unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien der Zulassungsstudie geeignet wäre. Die Ein- und Ausschlusskriterien der Zulassungsstudie sind in den Studienunterlagen zu hinterlegen.

Trotz der zuvor genannten Erweiterung der Einschlusskriterien werden im Kontrollarm absehbar auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden, für die zwar auf Basis der Einschätzung der behandelnden Ärztin / des behandelnden Arztes Exagamglogen Autotemcel geeignet ist, auf Basis der Kriterien in den KCO-Begutachtungshinweisen jedoch nicht. Wie viele Patientinnen und Patienten dies betreffen wird, ist wegen der fehlenden Informationen nicht abschätzbar. Die Positivität kann somit nicht abschließend gewährleistet werden. Der pU adressiert dieses Problem im Studienprotokoll, sieht diese Herangehensweise aber als

bestmögliche Annäherung zur Erreichung der Positivität. Das ist grundsätzlich nachvollziehbar.

Es sollten jedoch Überlegungen angestellt werden, auf welche Weise abgeschätzt werden kann, wie bedeutend die Unsicherheit hinsichtlich der Positivität ist. Hierzu sollte mindestens die Auswertung und Berichterstattung der folgenden Daten für Patientinnen und Patienten im Interventionsarm, die alle Ein- und Ausschlusskriterien der AbD mit Ausnahme der Genehmigung der Kostenübernahme erfüllen, in die Studienunterlagen aufgenommen werden: Anzahl der Patientinnen und Patienten, 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.

Die Unsicherheit bei der Positivität ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.

Ausschlusskriterien

Als Ausschlusskriterien benennt der pU die Folgenden:

- Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Exagamglogen Autotemcel kontraindiziert ist oder nicht empfohlen wird; davon umfasst sind Patientinnen und Patienten mit vorheriger hämatopoetischer Stammzelltransplantation, Schwangere, Patientinnen und Patienten mit aktiver Infektion mit humanem Immundefizienzvirus(HIV)-1, HIV-2, Hepatitis-B-Virus und Hepatitis-C-Virus
- Patientinnen und Patienten, die nach Einschätzung der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes nicht für eine volle myeloablative Konditionierung geeignet sind

Die genannten Kontraindikationen für eine Behandlung mit Exagamglogen Autotemcel sollten nicht nur beispielhaft aufgezählt werden, sondern abschließend gelistet werden. Hierfür sollte gemäß Fachinformation [6] von Exagamglogen Autotemcel eine Überempfindlichkeit gegenüber den zu untersuchenden Wirkstoffen oder Bestandteilen ergänzt werden, ebenso wie die Gegenanzeigen der zur Mobilisierung und myeloablativen Konditionierung eingesetzten Arzneimittel.

Wie oben für das Einschlusskriterium zur Eignung der hämatopoetischen Stammzelltransplantation beschrieben, sind auch die Kriterien für die Nichteignung für eine volle myeloablative Konditionierung in den Studienunterlagen zu nennen, anhand derer die Eignung bzw. Nichteignung für die Patientinnen und Patienten im GPOH-Register Sichelzellkrankheit insbesondere für den Vergleichsarm eindeutig abgebildet werden kann. Die Gründe sind zu dokumentieren.

Wie bereits oben beschrieben sollten die Ein- und Ausschlusskriterien der Zulassungsstudie, die in den Begutachtungshinweisen des Kompetenz-Centrum Onkologie [15] genannt werden, zur ausreichenden Gewährleistung der Positivität in den Studienunterlagen ergänzt werden.

Gemäß Studienunterlagen soll ein Feld zur Eignung der Patientinnen und Patienten für die AbD im GPOH-Register Sichelzellkrankheit ergänzt werden. Dabei soll mit ja oder nein angegeben werden, ob alle Einschlusskriterien und keins der Ausschlusskriterien erfüllt ist. Dies ist nicht sachgerecht. Alle Ein- und Ausschlusskriterien sind im GPOH-Register Sichelzellkrankheit zu erfassen.

2.2.1.2 Intervention und Kontrolle

Der pU schließt Patientinnen und Patienten ein, die Exagamglogen Autotemcel (Intervention) oder eine patientenindividuelle Therapie mit Hydroxycarbamid und / oder chronischen Erythrozytentransfusionen (Kontrolle) erhalten.

Gemäß G-BA-Beschluss [3,4] ist als Komparator eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Hydroxycarbamid, Erythrozytentransfusionen und Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation vorgesehen unter Berücksichtigung der Art und Schwere der Symptome, des Alters, der Verfügbarkeit einer HLA-kompatiblen nicht verwandten Spende für eine allogene Stammzelltransplantation und des Risikos für zerebrovaskuläre Ereignisse.

Der pU schließt eine Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation als Komparator aus. Er begründet dies damit, dass Exagamglogen Autotemcel gemäß Zulassung nicht bei vorheriger Stammzelltransplantation empfohlen ist. Sofern Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm im Verlauf der AbD eine allogene Stammzelltransplantation erhalten, würde dies als interkurrentes Ereignis berücksichtigt.

Die Argumentation des pU ist nicht stichhaltig. Dass Patientinnen und Patienten mit vorheriger Stammzelltransplantation zur Wahrung der Positivität nicht eingeschlossen werden können, ist zwar nachvollziehbar. Nicht nachvollziehbar ist jedoch, dass eine allogene Stammzelltransplantation per se als interkurrentes Ereignis berücksichtigt wird und alle Daten nach Auftreten des Ereignisses nicht in den Auswertungen berücksichtigt werden sollen. Da der G-BA beim Komparator die allogene Stammzelltransplantation als Option der patientenindividuellen Therapie benannt hat, sollte das Indexdatum bei Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm mit Therapieentscheidung für eine allogene Stammzelltransplantation während des Rekrutierungszeitraums zu diesem Zeitpunkt festgelegt werden, analog zum Vorgehen bei einer Therapieentscheidung für Exagamglogen Autotemcel während des Rekrutierungszeitraums (siehe Abschnitte 2.2.3.3 und 2.2.3.4). In den Studienunterlagen ist die allogene Stammzelltransplantation als Option der

patientenindividuellen Therapie zu ergänzen und entsprechend bei der Auswertung zu berücksichtigen.

2.2.1.3 Endpunkte (Outcomes)

Allgemeine Anmerkungen

Weder im Studienprotokoll noch im SAP ist eine Übersicht zu den geplanten Erhebungen enthalten. Es ist somit nicht nachvollziehbar, wie häufig die Erhebungen durchgeführt werden sollen. Aus den Angaben in den Studienunterlagen geht zwar hervor, dass der pU eine vierteljährliche Erhebung „encounter-based“ ab dem Einschluss der Patientinnen und Patienten als durchführbar hält. Im Supplement zum Studienprotokoll gibt der pU jedoch an, dass eine häufige Datenerhebung insbesondere im Vergleichsarm nicht durchführbar sei, da die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm nur selten mehr als 1-mal jährlich in einem spezialisierten (und dokumentierenden) Zentrum vorstellig würden.

Um, insbesondere vor dem Hintergrund der widersprüchlichen Angaben, eine Übersicht zu den geplanten Erhebungszeitpunkten im Beobachtungsverlauf zu haben, ist in den Studienunterlagen ein Erhebungsplan zu ergänzen. Zu Erhebungs- und Meldezeitpunkten siehe auch Abschnitt 2.2.2.

Der pU berücksichtigt die vom G-BA im Beschluss zur AbD geforderten Endpunkte wie folgt (für Anmerkungen zu den geplanten Auswertungen für die Endpunkte siehe Abschnitt 2.2.6):

Mortalität

Der pU plant den Endpunkt Gesamtmortalität in der Operationalisierung Anzahl verstorbener Patientinnen und Patienten zu erheben. Dies ist sachgerecht.

Morbidität

Allgemeine Anmerkungen zur Erfassung patientenberichteter Endpunkte

Aus Sicht des pU ist eine Erfassung von patientenberichteten Endpunkten (PROs) in der AbD nicht möglich. Dies beschreibt der pU übergeordnet sowohl im Supplement zum Studienprotokoll als auch einem separaten PRO-Report. Im Folgenden wird sich in der Beschreibung und Bewertung der Argumentation des pU auf die Punkte beschränkt, die spezifisch für die vorliegende AbD gelten.

Der pU argumentiert damit, dass es kein PRO-Instrument gäbe, was konsistent über alle Altersgruppen hinweg eingesetzt werden könne. Je nach Alter der Patientinnen und Patienten zu Studieneinschluss müssten im Verlauf der AbD unterschiedliche PRO-Instrumente angewendet werden. Darüber hinaus gäbe es für die relevanten PRO-Instrumente keine ausreichend validierten Sprachversionen aller relevanten Sprachen (Deutsch, Englisch, Französisch, Arabisch, ggf. Türkisch). Spezifisch zur Erfassung von Schmerzen führt der pU an,

dass aufgrund der kurzen Recall-Periode der PRO-Instrumente Schmerzen in der Vergleichsgruppe unterschätzt würden. Alternativ müssten PROs zu häufigen, festen Erhebungszeitpunkten erhoben werden (z. B. wöchentlich). Darüber hinaus schätzt der pU die Bereitschaft, PROs auszufüllen als gering ein, selbst in klinischen Studien seien Antwortraten gering. Die gleichen Limitationen würden auch für eine ausgelagerte PRO-Erhebung gelten.

Die Argumentation des pU ist nicht sachgerecht. In seinem PRO-Report identifiziert der pU eine ganze Reihe von potenziell geeigneten PRO-Instrumenten sowohl für die Erfassung von Schmerzen als auch der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, jeweils krankheitsspezifisch (Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement Information System [ASCQ-Me] und Pediatric Quality of Life Inventory Sickle Cell Disease [PedsQL SCD] ebenso wie generisch (Brief Pain Inventory [BPI], Numeric Pain Rating Scale [NRS]-11, EQ-5D, EQ-5D-Youth, Functional Assessment of Cancer Therapy – Bone Marrow Transplantation [FACT-BMT], PedsQL, SF-36)). Auch wenn übereinstimmend mit der Argumentation des pU keines der Instrumente die gesamte Altersspanne der vorliegenden AbD abdeckt (> 12 Jahre), spricht nichts gegen den Einsatz 2 verschiedener Instrumente. Entsprechend wurden zum Beispiel auch in der Zulassungsstudie CLIMB SCD-121 [16] neben dem PedsQL SCD für Kinder und Jugendliche, der ASCQ-Me für Erwachsene eingesetzt, beides validierte Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Indikation Sichelzellerkrankheit. Gemäß Studienplanung sollten Patientinnen und Patienten < 18 Jahre zu Studienbeginn auch im Studienverlauf nicht auf den Erwachsenen-Fragebogen wechseln, selbst wenn sie das Alter von 18 Jahren erreicht haben. Dieses Vorgehen wäre gleichermaßen für die AbD geeignet.

Auch, dass es für kein Instrument ausreichend validierte Sprachversionen gäbe, ist nicht nachvollziehbar. So wird beispielsweise für den ASCQ-Me auf der Internetseite der Entwickler angegeben, dass die Übersetzungen in den verschiedenen Sprachen Ergebnis eines Prozesses aus Vorwärts- und Rückübersetzung, mehrfacher Überprüfung durch Experten, sprachübergreifender Harmonisierung und kognitiver Nachbesprechung mit einer Stichprobe von Muttersprachlern der Zielsprache (linguistische Validierung) seien [17]. Darüber hinaus ist anzumerken, dass der pU die meisten der von ihm gelisteten Instrumente auch in der multizentrischen Zulassungsstudie CLIMB SCD-121 eingesetzt hat, die in 16 Studienzentren u. a. in Kanada, Frankreich, Belgien und Deutschland durchgeführt wurde.

Das Argument einer möglichen eingeschränkten Aussagekraft der Erhebung von PROs vor dem Hintergrund der verhältnismäßig kurzen Recall-Periode in Bezug auf die Abbildung der krankheitsbedingten Belastung durch unregelmäßig wiederkehrende Ereignisse wie z. B. durch vasookklusive Krisen ist zwar nachvollziehbar. Allerdings hat eine kurze Recall-Periode der PRO-Instrumente beispielsweise für die Erfassung chronischer Schmerzen, welche im vorliegenden Anwendungsgebiet von Relevanz sind, einen geringeren Einfluss auf die Aussagekraft der Daten. Eine PRO-Erhebung zu festen und regelmäßigen Zeitpunkten (z. B.

alle 3 Monate, siehe unten) ist dabei zu begrüßen. Sollte dies im GPOH-Register Sichelzellkrankheit nicht implementierbar sein, ist die Erfassung über eine externe Vertrauensstelle eine machbare Alternative.

Hinsichtlich der Bedenken der nur geringen Bereitschaft an der Teilnahme der AbD liegt es in der Verantwortung des pU diese zu fördern. Denkbare Maßnahmen sind z. B. eine Vergütung des Aufwands der teilnehmenden Zentren durch Zahlung einer Aufwandsentschädigung, Aufklärung der Patientinnen und Patienten über den Nutzen der PRO-Erfassung, Einsatz materieller Anreize für die Patientinnen und Patienten (z. B. Geschenkgutscheine). Dass selbst in klinischen Studien die Rücklaufquoten der PRO-Erhebungen gering seien, ist nicht nachvollziehbar. In der Studie CLIMB-SCD 121 zu Exagamglogen Autotemcel lagen entsprechend der Nutzenbewertung des G-BA [18] die Rücklaufquoten aller 4 erhobenen PRO-Instrumente bei Erwachsenen noch 12 Monate nach Studienbeginn bei > 70 % (Erhebung des ASCQ-Me, EQ-5D VAS, Pain NRS-11, FACT-BMT). Bei Kindern und Jugendlichen lagen die Rücklaufquoten nach 12 Monaten bei < 70 %, wobei hier die geringe Anzahl an ausgewerteten Patientinnen und Patienten (N = 12) zu berücksichtigen ist (erhoben wurden der PedsQL, PedsQL SCD, EQ-5D-Youth VAS und Pain NRS-11).

Insgesamt sind die vom pU genannten Argumente nicht geeignet, die PRO-Erhebung für die vorliegende AbD infrage zu stellen. Es sollten durch den pU alle möglichen Anstrengungen unternommen werden, die Erfassung von patientenberichteten Endpunkten in die AbD zu integrieren. Die einzusetzenden Instrumente zur Erfassung sollten so ausgewählt werden, dass der Aufwand für die Patientinnen und Patienten möglichst gering bleibt.

Schmerzen (chronisch und akut), gemessen mit einem validierten Instrument

Der pU plant weder die Erhebung von akuten noch von chronischen Schmerzen. Er sieht lediglich die Erfassung der Verschreibung von Schmerzmedikamenten (sowohl nicht opioide als auch opioide Analgetika, in 6-Monats-Intervallen) vor. Eine messsichere Abbildung von akuten und chronischen Schmerzen ist damit nicht möglich. Vielmehr sollten Schmerzen über validierte patientenberichtete Instrumente erhoben werden (siehe oben).

Vasookklusive Krisen

Der pU plant den Endpunkt vasookklusive Krisen zum einen operationalisiert als Anteil der Patientinnen und Patienten ohne vasookklusive Krise (Vermeidung) und zum anderen als annualisierte Rate vasookklusiver Krisen (Reduktion) zu erheben. Dies ist sachgerecht.

Vasookklusive Krisen sind entsprechend der Studienplanung definiert als stationäre Krankenhausaufenthalte (mit mindestens einer Übernachtung) wegen Priapismus, Milzsequestration, akutem Thoraxsyndrom oder Schmerzkrisen.

Diese Definition ist nur teilweise sachgerecht. Grundsätzlich sind alle symptomatischen vasookklusiven Krisen patientenrelevante Ereignisse. Für die Erfassung im Rahmen der AbD ist eine möglichst messsichere Definition zu wählen. Der G-BA konkretisiert in den Tragenden Gründen zum Beschluss, dass für den Endpunkt vasookklusive Krisen eine Operationalisierung als kombinierter Endpunkt unter Einbezug der genannten Einzelkomponenten (akutes Thoraxsyndrom, Schmerzkrisen, Priapismus und Milzsequestration) in Betracht kommt. Bezogen auf die Schmerzkrisen kann gemäß G-BA hierbei eine Definition gewählt werden, bei der Schmerzereignisse, die zu einer Hospitalisierung oder Behandlung in der Notfallambulanz führen, erfasst werden. Die Endpunkte Priapismus und Milzsequestration sollen unabhängig von einer Hospitalisierung / Behandlung in der Notfallambulanz in den kombinierten Endpunkt eingehen. Bezüglich der Einzelkomponente akutes Thoraxsyndrom wird davon ausgegangen, dass dieses Ereignis grundsätzlich mit einer Hospitalisierung bzw. Behandlung in der Notfallambulanz verbunden ist.

Der pU gibt an, dass aus seiner Sicht eine messsichere Erfassung vasookklusiver Krisen sowie der Einzelkomponenten nur in Verbindung mit einer Hospitalisierung möglich sei. Für die Einzelkomponente der vasookklusiven Schmerzkrise begründet der pU dies damit, dass eine Schmerzkrise im ambulanten Sektor nicht immer korrekt als solche erkannt würde. Darüber hinaus läge meist keine Dokumentation des ambulanten Arztbesuchs vor, sodass das im Register dokumentierende Zentrum auf anamnestische Angaben der Patientin bzw. des Patienten angewiesen sei. Im Beratungsgespräch wurde dies von den Registerbetreibenden bestätigt.

Die Argumentation des pU ist insofern nicht nachvollziehbar, als dass in den Tragenden Gründen des G-BA in der Operationalisierung der vasookklusiven Krisen neben der Hospitalisierung ausschließlich auf die Behandlung in der Notfallambulanz abgestellt wird und nicht auf jegliche Behandlung im ambulanten Sektor. Warum für die Behandlung in der Notfallambulanz nicht von einer messsicheren Erfassung auszugehen ist, ist vom pU nicht dargelegt worden. Dass im Rahmen von jährlichen Untersuchungen im Zentrum der Rückgriff auf anamnestische Angaben mit Messunsicherheiten behaftet ist, ist zwar nachvollziehbar, jedoch differenziert im Kontext der Erhebungsfrequenz im Rahmen der AbD zu diskutieren (siehe unten).

Vasookklusive Krisen stellen in der vorliegenden Indikation den zentralen Endpunkt dar. Deshalb sind vom pU besondere Anstrengungen erforderlich, um eine messsichere Operationalisierung zu gewährleisten. Ähnlich wie für die Erhebung der rezidivierenden vasookklusiven Krisen als Einschlusskriterium zu Baseline beschrieben (Abschnitt 2.2.1.1), sollte auch für die Endpunkterhebung eine gezielte Abfrage bei den Patientinnen und Patienten eingeführt werden, wie häufig sie im vorangegangenen Zeitraum zusätzliche vasookklusive Krisen erfahren haben, die nicht mit einer Hospitalisierung einhergingen und

die Ergebnisse im Register zu dokumentieren. Die Abfrage sollte hierbei jede der Komponenten des Endpunkts (Schmerzkrisen, Milzsequestration, Priapismus und akutes Thoraxsyndrom) einzeln berücksichtigen und die im G-BA Beschluss empfohlenen Definitionen zugrunde legen (d. h. Schmerzkrisen und akutes Thoraxsyndrom, die mit einer Behandlung in einer Notfallambulanz verknüpft waren und jegliche Milzsequestration und Priapismus unabhängig von einer Hospitalisierung). Der konkrete Wortlaut der Abfrage ist in den Studienunterlagen zu dokumentieren. Darüber hinaus ist vom pU die Möglichkeit zu prüfen, über die Abfrage die Kontaktdaten der Notfallambulanz in der die Patientin oder der Patient behandelt wurde, zu erfassen, um im Anschluss hierüber eine Verifizierung zumindest eines Teils der Angaben der Patientin oder des Patienten vornehmen zu können.

Die mit einer solchen Abfrage in Kauf genommene Messunsicherheit variiert in Abhängigkeit von der Erhebungsfrequenz. Entsprechend wird auch hier eine Erhebung alle 3 Monate empfohlen. Darüber hinaus sollte der pU sowohl für die Vermeidung als auch die Reduktion vasookklusiver Krisen jeweils die folgenden Auswertungen planen, die in unterschiedlichem Ausmaß von den Messunsicherheiten betroffen sind:

- Gesamtrate (Berücksichtigung aller vasookklusiven Ereignisse)
- Vasookklusive Ereignisse, die an eine Hospitalisierung oder Behandlung in der Notfallambulanz geknüpft sind
- Schwere vasookklusive Ereignisse, die an eine Hospitalisierung geknüpft sind (entsprechend der aktuell vom pU geplanten Auswertung).

Unabhängig davon ist darauf hinzuweisen, dass der pU vasookklusive Krisen auch als relevanten Confounder identifiziert (zur Bewertung der Methodik der Confounder-Identifikation siehe 2.2.5.1). Er benennt dabei konkret „vasookklusive Krise mit / ohne Hospitalisierung“ als relevanten Confounder ohne darauf einzugehen, wie die messsichere Erfassung dieses Confounders vor den oben beschriebenen Ausführungen erfolgen soll. Die konkrete messsichere Operationalisierung ist in den Studienunterlagen festzulegen.

Der Endpunkt vasookklusive Krisen sollte als kombinierter Endpunkt unter Einbezug der genannten Einzelkomponenten operationalisiert werden (siehe auch Abschnitt 2.2.6.1).

Chronische Organschäden

Der pU plant die Erfassung von neu aufgetretenen ebenso wie der Verschlechterung und Verbesserung von chronischen Organschäden. Darunter fasst er die folgenden 10 Komponenten:

- Aseptische Osteonekrose
- Kardiomyopathie

- Retinopathie
- Hepatopathie
- Pulmonale Hypertonie
- Osteoporose
- Nephropathie
- Ulcus cruris („leg ulcer“)
- Alloimmunisierung
- Siderose

Die Auswahl der Komponenten ist größtenteils nachvollziehbar. Die Aufnahme der Komponente Alloimmunisierung ist hingegen nicht adäquat. Die Alloimmunisierung stellt keinen chronischen Organschaden und keinen patientenrelevanten Endpunkt per se dar, da die Ausbildung von Antikörpern gegen Blutgruppenmerkmale selbst keine von den Patientinnen und Patienten spürbaren Symptomatik darstellt. Diese Komponente ist daher zu streichen.

Der pU plant den Endpunkt chronische Organschäden in 3 Operationalisierungen zu betrachten: neu aufgetretene Ereignisse, Verschlechterung und Verbesserung. Für die Veränderung (Verschlechterung und Verbesserung) legt der pU je Komponente konkrete Operationalisierungen fest, mit einzelnen Ausnahmen, da der pU nach eigenen Angaben hierzu noch im Gespräch mit den Registerbetreibenden ist. Wie neu aufgetretene Ereignisse operationalisiert sind, geht aus den Studienunterlagen nicht hervor. Dies ist vom pU zu ergänzen (unter Berücksichtigung der im Folgenden benannten Punkte). 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.

Für alle Komponenten des Endpunkts chronische Organschäden ist eine sicher patientenrelevante Operationalisierung zu wählen. Beispielsweise definiert der pU für die Nephropathie, dass eine Veränderung in der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR)-Kategorie (z. B. von > 90 ml/min [normal] auf 60 bis 89 ml/min [leichte Beeinträchtigung]) als Ereignis gezählt werden soll. Eine solche Veränderung stellt nicht per se ein von einer Patientin oder vom Patienten spürbares Ereignis dar. Die vom pU gewählte Operationalisierung ist somit nicht sachgerecht. Eine patientenrelevante Operationalisierung kann sichergestellt werden, in dem das jeweilige Ereignis eine spürbare Symptomatik aufweist (z. B. indem zur Operationalisierung einer Osteoporose symptomatische Frakturen herangezogen werden und nicht ausschließlich die Knochendichtemessung) oder im Sinne eines schwerwiegenden Ereignisses an eine Hospitalisierung geknüpft ist. Ebenso können die Kriterien analog der

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Klassifikation für ein Grad 3 Ereignis herangezogen werden (für die Nephropathie ist ein Grad-3-Ereignis beispielsweise eine $eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ Körperoberfläche). Entsprechende Anpassungen sind für die Komponenten Kardiomyopathie, Hepatopathie, Pulmonare Hypertonie, Osteoporose und Siderose vorzunehmen.

Es liegt in der Verantwortung des pU eine möglichst vollständige Erfassung der verschiedenen Variablen sicherzustellen und fehlende Werte zu vermeiden.

Neue zerebrovaskuläre Ereignisse

Der pU operationalisiert den Endpunkt neue zerebrovaskuläre Ereignisse als Schlaganfall (ischämisch oder hämorrhagisch) oder neue pathologische Messwerte im transcranialen Doppler. Die Patientenrelevanz für letztere Komponente ist zu begründen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der pU plant keine Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Argumentation, aus welchen Gründen dies in der vorliegenden AbD nicht möglich sei, ist oben (Allgemeine Anmerkungen im Abschnitt 2.2.1.3) beschrieben. Die vom pU angeführten Argumente sind nicht sachgerecht und der pU sollte Anstrengungen unternehmen, die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität über geeignete PRO-Instrumente in der AbD zu integrieren.

Unerwünschte Ereignisse

Gemäß Forderungsbeschluss des G-BA sollen für die AbD folgende unerwünschte Ereignisse (UEs) erfasst werden:

- schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), operationalisiert als unerwünschte Ereignisse, die zur Hospitalisierung führen oder eine bestehende Hospitalisierung verlängern oder die zum Tod führen; Gesamtrate
- spezifische unerwünschte Ereignisse (mit Angabe des jeweiligen Schweregrades)

Übereinstimmend mit dem G-BA Beschluss plant der pU die Erhebung von SUEs und erweitert die oben genannte Operationalisierung um Ereignisse, die lebensbedrohlich sind, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung, Invalidität, kongenitalen Anomalien oder Geburtsfehlern führen oder einer Intervention bedürfen, um ein lebensbedrohliches Ereignis zu verhindern. Auf die Erweiterung der Operationalisierung kann im Rahmen der AbD verzichtet werden. Im GPOH-Register Sichelzellkrankheit sollen u. a. Dokumentationsfelder zur Erfassung des CTCAE-Grad und ob das UE in Zusammenhang mit der Medikation steht („relatedness“) ergänzt werden. Auf die zusätzliche Erfassung dieser Angaben kann für die AbD verzichtet werden. In den Studienunterlagen ist zu ergänzen, dass vasookklusive Krisen,

die zu einer Hospitalisierung führen als Ereignisse der Grunderkrankung nicht zusätzlich als SUE erfasst werden.

Als spezifische UEs plant der pU lediglich die Erfassung von Blutungen und Infektionen (operationalisiert jeweils als Liste von Preferred Terms [PT] des pU). Die jeweilige Operationalisierung ist nicht nachvollziehbar, da der pU die Auswahl der eingehenden PTs nicht begründet. Darüber hinaus ist die Einschränkung der Erfassung spezifischer UEs auf die beiden genannten nicht sachgerecht. Die spezifischen UEs sollten sowohl die Therapie mit Exagamglogen Autotemcel (inkl. Mobilisation, Apherese und Konditionierung vor Infusion von Exagamglogen Autotemcel) sowie die Vergleichstherapie adressieren. Darunter fallen neben den beiden vom pU benannten beispielsweise

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

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

Der pU plant für die spezifischen UEs u. a. die Erfassung des Schweregrads (nach CTCAE ebenso wie nach der Definition von SUEs) und ob das UE in Zusammenhang mit der Medikation steht („relatedness“). Für die AbD ist die Erfassung einer der beiden Schweregrad-Systeme ausreichend. Die Angabe, ob das UE in Zusammenhang mit der Medikation steht, ist für die AbD verzichtbar. Um die vom pU an verschiedenen Stellen adressierten Bedenken, dass es aufgrund der nur jährlichen Visiten im Studienzentrum insbesondere im Vergleichsarm zu einer Unterschätzung der aufgetretenen Ereignisse kommen kann (siehe Abschnitt 2.2.2), zu begegnen, sollte auch die Erfassung der spezifischen UEs über eine gezielte Abfrage (z. B. telefonisch oder über eine digitale Lösung) in regelmäßigen Zeitabständen in Erwägung gezogen werden.

2.2.2 Datenquelle

Der pU wählt das GPOH-Register Sichelzellerkrankung als Datenquelle für die AbD. Dieses Register wurde auch im Konzept für die AbD als potenziell geeignetes Indikationsregister identifiziert (AbD-Konzept A23-49 [5]). Im AbD-Konzept wurde dargelegt, welche Anpassungen am Register notwendig sind, um die international einheitlichen und im G-BA-Beschluss zur AbD benannten Qualitätskriterien zu erfüllen.

Aufgrund aktuell noch laufender Vertragsverhandlungen mit dem GPOH-Register Sichelzellkrankheit bezieht sich der pU auf das öffentlich verfügbare Registerprotokoll von 2014 und gibt in den Studienunterlagen an verschiedenen Stellen an, dass einige Daten aktuell noch nicht im GPOH-Register Sichelzellkrankheit erfasst werden und für die AbD ergänzt werden müssen. Darüber hinaus lässt sich aus den Angaben im Studienprotokoll und SAP weiterhin folgender Anpassungsbedarf ableiten.

Anzahl an Erwachsenen im Register

Wie in Abschnitt 2.2.1.1 beschrieben, sind erwachsene Patientinnen und Patienten derzeit im GPOH-Register Sichelzellkrankheit unterrepräsentiert. In den Studienunterlagen gibt der pU an, dass ein ausreichender Anstieg des Anteils an Erwachsenen im Register im Verlauf der AbD aufgrund der Beschränkung der Versorgungsbefugnis für Exagamglogen Autotemcel [19] zu erwarten sei, da dadurch mehr Zentren, die Erwachsene behandeln, am Register teilnehmen. Im Supplement zum Studienprotokoll gibt der pU an, bereits 4 Zentren für die Anwendung von Exagamglogen Autotemcel autorisiert zu haben. Insgesamt rechnet er mit 9 Zentren, von denen in 4 Erwachsene mit Exagamglogen Autotemcel behandelt werden können. Für den Vergleichsarm würden aufgrund des Verfahrens zur Festlegung des Indexdatums (siehe Abschnitt 2.2.3) Patientinnen und Patienten mit einem ähnlichen Alter in der AbD berücksichtigt werden.

Angaben zum Verlauf der Rekrutierung sind grundsätzlich im Zuge der vorzulegenden Statusberichte nach Beginn der AbD vorzulegen (siehe Abschnitt 2.2.11). Allein durch die Beschränkung der Versorgungsbefugnis für Exagamglogen Autotemcel werden insbesondere für den Vergleichsarm, für den keine Beschränkung der Versorgungsbefugnis besteht, gegebenenfalls nicht ausreichend Erwachsene für die AbD zur Verfügung stehen. Es liegt im Verantwortungsbereich des 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 [20].

Alternativ kann, wie im AbD-Konzept A23-49 [5] beschrieben, eine Erweiterung der AbD mit Daten aus der Plattform RADeep [21-23] geprüft werden. RADeep bündelt als Plattform Daten verschiedener europäischer Register, ggf. kann sich die Einbindung auch auf einzelne nationale Register beschränken. Voraussetzung hierfür ist, dass die im jeweiligen Register erhobenen Daten von Umfang und Qualität den Anforderungen an die AbD entsprechen und eine Auswertung gemäß den Anforderungen an die AbD durchgeführt und für die Nutzenbewertung bereitgestellt werden kann. Eine weitere Voraussetzung ist, dass die Versorgung in dem Land, in dem die Daten erhoben werden, der Versorgung in Deutschland

ausreichend ähnlich ist bzw. die aus diesem Register gewonnenen Erkenntnisse auf die Situation in Deutschland übertragbar sind. Dazu müsste die Beschränkung auf in Deutschland lebende und behandelte Patientinnen und Patienten (Einschlusskriterium 1) aufgehoben werden (siehe Abschnitt 2.2.1.1).

Retrospektive Daten

Grundsätzlich plant der pU die AbD als prospektive Datenerhebung, gibt aber an, dass retrospektive und prospektive Daten von den in die AbD eingeschlossenen Patientinnen und Patienten genutzt werden. Für welche Informationen er auf retrospektive Daten zurückgreifen möchte, gibt der pU nicht explizit an. Wahrscheinlich bezieht sich dies auf die vom pU definierte Baseline-Periode, die einen Zeitraum von bis zu 1 Jahr vor Indexdatum umfasst. Den Studienunterlagen ist zu entnehmen, dass einige relevante Baseline-Daten zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht im GPOH-Register Sichelzellkrankheit erfasst werden, wie beispielsweise ein Teil der vom pU definierten Ein- und Ausschlusskriterien (z. B. Eignung für Stammzelltransplantation, grundsätzliche Eignung für Exagamglogen Autotemcel), der Confounder Hepatopathie, und entsprechende Datenfelder für die AbD ergänzt werden müssen. Für diese Datenfelder sind somit keine retrospektiven Daten verfügbar. Zudem sind erwachsene Patientinnen und Patienten derzeit im GPOH-Register Sichelzellkrankheit unterrepräsentiert, sodass für die AbD weitere Erwachsene neu ins Register aufgenommen werden müssen, für die ebenfalls keine retrospektiven Daten im Register verfügbar wären.

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

Exakte Datumsangaben

Wie im Konzept A23-49 [5] beschrieben werden derzeit im GPOH-Register Sichelzellkrankheit nur teilweise exakte Datumsangaben erfasst. Den Studienunterlagen ist nicht zu entnehmen, dass eine entsprechende Erhebung für die AbD geplant ist. Beispielsweise plant der pU bei vasookklusiven Krisen lediglich die Anzahl aufgetretener vasookklusiver Krisen (siehe Abschnitt 2.2.1.3) zu dokumentieren, nicht aber zu welchem Zeitpunkt diese aufgetreten sind. Für die AbD ist mindestens für die Erhebung vasookklusiver Krisen erforderlich, dass die Zuordnung der einzelnen Ereignisse zu den Perioden 1 und 2 (siehe dazu Abschnitt 2.2.3.2) gewährleistet ist. Dies ist vom pU anzupassen.

Einheitliche Erhebungs- und Meldezeitpunkte

Der pU gibt in den Studienunterlagen an, dass derzeit von den am Register teilnehmenden Zentren 1-mal jährlich Informationen zum Krankheitsverlauf und zur Behandlung abgefragt werden. Für die Datenerhebung im Rahmen der AbD sieht der pU eine vierteljährliche

Erhebung „encounter-based“ ab dem Einschluss der Patientinnen und Patienten zwar als durchführbar an. Allerdings äußert er auch, dass die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm nur selten mehr als 1-mal jährlich in einem spezialisierten (und dokumentierenden) Zentrum vorstellig würden. Die Angaben des pU sind widersprüchlich und zudem ist unklar, was der pU unter „encounter-based“ versteht.

Wie in Abschnitt 2.2.1.3 beschrieben, ist ein Erhebungsplan zu ergänzen, aus dem die geplante Erhebungsfrequenz hervorgeht. Eine vierteljährliche Erhebung wird als angemessen angesehen. Dabei ist zu beachten, dass die Erhebungen ab dem Indexdatum (bzw. für den Vergleichsarm ab Einschluss in die Studie [= Zuweisung zum 1. Expositionssatz]; siehe Abschnitt 2.2.3.4) beginnen und in standardisierten Intervallen (unter Berücksichtigung geeigneter Toleranzfenster) und idealerweise an Visiten gekoppelt in beiden Armen einheitlich erfolgen muss. Sofern die Erhebung nicht einheitlich für beide Gruppen an Visiten gekoppelt werden kann, ist eine gezielte Abfrage (z. B. telefonisch oder über eine digitale Lösung) in Erwägung zu ziehen. Die Dokumentation der erhobenen Daten sollte möglichst für alle Patientinnen und Patienten einheitlich direkt im Anschluss an die jeweilige Erhebung erfolgen, um Meldeverzögerungen zu vermeiden.

2.2.3 Rekrutierungs- und Beobachtungszeitraum, Zuordnung zu den Behandlungsgruppen, Indexdatum und Baselineerhebung

2.2.3.1 Rekrutierungszeitraum

Der pU legt einen Rekrutierungszeitraum (vom pU als Patient Identification Period bezeichnet) fest, um sicherzustellen, dass die vom G-BA für die Auswertung des Endpunkts Vermeidung von vasookklusiven Krisen geforderte Beobachtungsdauer von mindestens 3 Jahren für alle Patientinnen und Patienten erreichbar ist. Der pU plant ein Zeitfenster von 2 Jahren ab Beginn der AbD.

Grundsätzlich ist es sinnvoll einen Rekrutierungszeitraum festzulegen, um die geforderte Mindestbeobachtungsdauer für die Auswertung des Endpunkts Vermeidung von vasookklusiven Krisen zu gewährleisten. In den Studienunterlagen ist bei der Zeitplanung darüber hinaus der Herstellungsprozess sowie der erwartete Zeitraum zwischen Therapieentscheidung und angenommenem Wirkungseintritt von Exagamglogen Autotemcel zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 2.2.3.2). Dazu macht der pU in den Studienunterlagen keine Angaben. Dies sollte ergänzt werden.

Spätestens zum Zeitpunkt des 2. Statusbericht ist darzulegen, inwiefern der geplante Rekrutierungszeitraum bzw. die verbleibende Zeit zur Rekrutierung ausreichend ist. Je nach Verlauf der Rekrutierung ist der Zeitplan in Abstimmung mit dem G-BA anzupassen. Zu beachten ist, dass eine Verlängerung des Rekrutierungszeitraums zu einer späteren Vorlage der Daten für die Durchführung einer erneuten Nutzenbewertung führen würde, sofern die

geplante Mindestbeobachtung von 3 Jahren für den Endpunkt Vermeidung von vasookklusiven Krisen beibehalten werden soll.

2.2.3.2 Beobachtungszeitraum

Der pU definiert als Beobachtungszeitraum die Zeit ab dem Indexdatum (siehe unten) bis zum Ende der Studie oder Beobachtungsende aus anderen Gründen (vom pU als Zensierung bezeichnet). Als Studienende definiert der pU den Zeitpunkt zu dem alle Patientinnen und Patienten, für die ein Zeitpunkt 60 Tage nach der letzten Erythrozytentransfusion im Rahmen des post-Transplantationsmanagements (siehe unten) festgelegt wird, entweder 36 Monate beginnend ab diesem Zeitpunkt nachbeobachtet wurden oder – bei vorzeitigem Beobachtungsende – bis zum Tod, Rücknahme der Einwilligung oder Loss to Follow-up. Der pU gibt den Zeitpunkt 60 Tage nach der letzten Erythrozytentransfusion im Rahmen des post-Transplantationsmanagements als Zeitpunkt an, ab dem die Wirkung von Exagamglogen Autotemcel messbar ist, basierend auf der in Liumbruno 2009 [24] genannten durchschnittlichen Lebensdauer transfundierter Erythrozyten von 50 bis 60 Tagen. Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm wird der korrespondierende Zeitpunkt der jeweils gematchten Patientin bzw. Patient des Interventionsarms zugeordnet. Anhand dieses Zeitpunkts unterteilt der pU den Beobachtungszeitraum in 2 Perioden:

- Als Periode 1 definiert der pU den Zeitraum vom Indexdatum bis 60 Tage nach der letzten Erythrozytentransfusion im Rahmen des post-Transplantationsmanagements oder bis zum Studienende oder Zensierung, je nachdem was zuerst eintritt.
- Periode 2 ist definiert ab 60 Tage nach der letzten Erythrozytentransfusion im Rahmen des post-Transplantationsmanagements bis zum Studienende oder Zensierung.

In den Studienunterlagen ist festgehalten, dass Patientinnen und Patienten im Interventionsarm, die den Zeitpunkt 60 Tage nach der letzten Erythrozytentransfusion im Rahmen des post-Transplantationsmanagements nicht erreichen, z. B. weil sie keine Infusion mit Exagamglogen Autotemcel erhalten haben, kein entsprechender Zeitpunkt zugeordnet wird. Den gematchten Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm wird in diesem Fall ebenfalls kein korrespondierender Zeitpunkt zugeordnet. Der pU begründet dies damit, dass Periode 2 der Analyse des Effekts von Exagamglogen Autotemcel diene und eine Festlegung dieses Zeitpunkts für Patientinnen und Patienten, die keine Infusion erhielten, die Analyse stark verzerren und lediglich eine Schätzung des Effekts von Exagamglogen Autotemcel basierend auf nicht existierenden Daten zulassen würde.

Der vom pU geplante Beobachtungszeitraum ist vor dem Hintergrund, dass eine Vermeidung vasookklusiver Krisen durch die Behandlung mit Exagamglogen Autotemcel erst ab einem bestimmten Zeitpunkt nach der Infusion möglich ist, nachvollziehbar. Entsprechend ist auch 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 Intention-to-treat(ITT)-Prinzip ausgewertet werden müssen.

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. Zudem ist mit der Dokumentation von Erythrozytentransfusionen sicherzustellen, dass diejenigen im Rahmen des post-Transplantationsmanagements klar von denen zur Therapie der Sichelzellerkrankung abgrenzbar sind. Zu weiteren Anmerkungen zu den geplanten Auswertungen siehe Abschnitt 2.2.6.

2.2.3.3 Zuordnung zu den Behandlungsgruppen

Gemäß Studienunterlagen werden alle Patientinnen und Patienten mit Therapieentscheidung für Exagamglogen Autotemcel während des Rekrutierungszeitraums dem Interventionsarm zugeordnet (auch bei vorheriger Zuordnung zum Vergleichsarm). Dem Vergleichsarm werden jeweils alle hinreichend ähnlichen und potenziell geeigneten im Register erfassten Patientinnen und Patienten, die die Ein- und Ausschlusskriterien der AbD erfüllen zugeordnet. Patientinnen und Patienten, die nach dem Rekrutierungszeitraum eine Therapieentscheidung für Exagamglogen Autotemcel erhalten, werden gemäß Studienunterlagen im Vergleichsarm ausgewertet.

Das Vorgehen des pU ist sachgerecht.

2.2.3.4 Indexdatum

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

korrespondierenden Zeitpunkt für Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms. Dies ist sachgerecht.

Um mit der Situation umzugehen, dass nicht in beiden Behandlungsgruppen zum Beobachtungsstart mit einer neuen Therapie begonnen wird, plant der pU für die Bestimmung geeigneter Indexdaten für die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm ein von ihm als Modified active Comparator new User – Design (MACNU) bezeichnetes Verfahren, in Anlehnung an das Prevalent New User – Design nach Suissa 2017 [25]. Das Verfahren geht von einer Basiskohorte aus, in der sich alle Patientinnen und Patienten aus dem Register befinden, die den Ein- und Ausschlusskriterien für die AbD entsprechen ohne sich konkret dazu zu äußern, wie dies für die Variablen, die bislang noch nicht im GPOH-Register dokumentiert werden, sichergestellt wird.

Zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung einer Patientin bzw. eines Patienten für die Behandlung mit Exagamglogen Autotemcel, wird die Basiskohorte aktualisiert. Jeder Patientin bzw. jedem Patienten mit Therapieentscheidung für Exagamglogen Autotemcel werden all jene Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms aus der Basiskohorte zugeordnet, welche bezüglich 3 Stratifizierungsfaktoren vergleichbare Patientencharakteristika aufweisen. Die folgenden 3 Stratifizierungsfaktoren werden zur Selektion der Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms herangezogen:

- Behandlung mit chronischen Erythrozytentransfusionen (ja / nein),
- Anzahl vasookklusiver Krisen (kategorisiert: Anzahl 0, 1 bis 2, ≥ 3 während der Baselineperiode [siehe unten]) sowie
- Alter (kategorisiert: 12 bis 21, 22 bis 35, ≥ 36 Jahre).

Diese Patientinnen und Patienten bilden das jeweilige sogenannte Expositionssset. Zu diesem Zeitpunkt (Zuordnung zu einem Expositionssset) wird die Einverständniserklärung für die Teilnahme an der AbD für die Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppe im Expositionssset eingeholt, sofern diese nicht bereits vorliegt. Insgesamt können prinzipiell 18 Strata entstehen. Im Laufe des Verfahrens kann eine Patientin bzw. ein Patient mehrmals einem Stratum zugeordnet werden, aber auch – aufgrund der zeitabhängigen Patientencharakteristika – unterschiedlichen Strata. Jedes Stratum, welchem mindestens 1 Patientin bzw. Patient mit Therapieentscheidung für Exagamglogen Autotemcel zugeordnet wird, soll mindestens 3 Patientinnen und Patienten des Vergleichsarm enthalten, andernfalls wird in einem ersten Schritt das Kriterium Alter aus der Betrachtung ausgeschlossen, sodass lediglich 6 Strata sich ergeben. Bevor Strata mit weniger als 3 Patientinnen und Patienten akzeptiert werden, werden auch Patientinnen und Patienten berücksichtigt, deren Datenerfassung ≥ 1 bis < 3 Jahre zurückliegt. Für diese Patientinnen und Patienten sollten die Daten aus dem Vorjahr so zeitnah wie möglich im Register nachgetragen werden. Sollten

weiterhin weniger als 3 Patientinnen und Patienten des Vergleichsarm in einem Stratum vorliegen, kommt es zu keiner weiteren Anpassung und die < 3 Patientinnen und Patienten werden berücksichtigt. Die Studienpopulation umfasst letztlich alle Patientinnen und Patienten mit Therapieentscheidung für Exagamglogen Autotemcel sowie alle Patientinnen und Patienten mit der Vergleichstherapie (siehe Abschnitt 2.2.1.2), die mindestens einem Expositionssatz zugeordnet sind und die Einwilligung unterschrieben haben.

Anschließend (nach Ende der Rekrutierungsphase) wird ein zeitabhängiger Propensity Score mittels derselben 3 Patientencharakteristika, die als Stratifikationsfaktoren herangezogen wurden, modelliert. Mittels Nearest Neighbor – Matching ohne Zurücklegen wird in chronologischer Reihenfolge jeder Patientin bzw. jedem Patienten mit Therapieentscheidung für Exagamglogen Autotemcel zunächst genau eine Kontrolle aus dem jeweiligen Expositionssatz zugeordnet. Als Indexdatum der Kontrolle wird das Datum der Therapieentscheidung des zugeordneten Partners definiert. Das Matching mit anschließender Zuteilung des Indexdatums wird so häufig wiederholt, bis jeder Patientin / jedem Patienten im Vergleichsarm ein Indexdatum zugewiesen wurde.

Als alternativen Ansatz zu diesem beschriebenen grundlegenden MACNU-Design, benennt der pU ein angepasstes MACNU-Design. Dieses soll angewendet werden, sofern die Anzahl an Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm gemäß Kriterien für die Prüfung auf Abbruch wegen Vergeblichkeit (siehe Abschnitt 2.2.9) nicht ausreicht, um genügend Patientinnen und Patienten für die Analyse (Propensity-Score Verfahren und anschließende Effektschätzung) einzuschließen. Beim alternativen Ansatz wird ab dem Zeitpunkt der 1. Interimsanalyse die Definition der Basiskohorte geändert. In die Basiskohorte würden nur noch diejenigen Patientinnen und Patienten der Vergleichsgruppe eingeschlossen, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch nicht in einem Expositionssatz enthalten sind. Das bedeutet, dass ab diesem Zeitpunkt alle neuen Patientinnen und Patienten mit Vergleichstherapie nur noch in einem Expositionssatz enthalten wären und bereits berücksichtigte Patientinnen und Patienten für zukünftige Patientinnen und Patienten mit Therapieentscheidung für Exagamglogen Autotemcel nicht mehr berücksichtigt würden.

Das vom pU dargelegte Vorgehen ist vor dem Hintergrund, dass zum Beobachtungsstart nicht in beiden Behandlungsgruppe mit einer neuen Therapie begonnen wird und entsprechend Verfahren angewendet werden müssen, um Verzerrungen durch eine falsche Wahl des Beobachtungsstarts zu reduzieren, nachvollziehbar. Jedoch sind einige Punkte vom pU anzupassen bzw. zu ändern.

Die Kategorien für den Stratifizierungsfaktor vasookklusive Krisen sind nicht sachgerecht. Das Anwendungsgebiet beinhaltet lediglich Patientinnen und Patienten mit rezidivierenden vasookklusiven Krisen. Sofern die Definition der Zulassungsstudie [16] zugrunde gelegt wird – entsprechend der KCO-Empfehlung (siehe Abschnitt 2.2.1.1) – müssen die Patientinnen und

Patienten für den Einschluss in die AbD jährlich mindestens 2 vasookklusive Krisen erleiden. Entsprechend ist die Kategorie 0 vasookklusive Krisen zu streichen sowie die Kategorie 1 bis 2 anzupassen. Es ist ein inhaltlich begründeter Trennwert festzulegen, der für die Population der AbD sinnvoll ist. Mögliche Änderungen, die sich durch die in Abschnitt 2.2.1.1 vorgeschlagene Abfrage von vasookklusiven Krisen ohne Hospitalisierung ergeben, sind zu berücksichtigen. Außerdem ist, wie in 2.2.7 beschrieben, unabhängig von den inhaltlichen Aspekten unklar, ob das Altersstratum der ≥ 36 -Jährigen besetzt sein wird. Daher sollte auf diese Stratum verzichtet werden und das Alter dichotomisiert in 12 bis 21 Jahre und ≥ 22 Jahre werden. Damit wird auch die Wahrscheinlichkeit erhöht genügend Patientinnen und Patienten in die Strata einzuordnen.

Um sicherzustellen, dass für die Auswertung der Daten im Rahmen der AbD alle relevanten Informationen vorliegen, wären für alle Patientinnen und Patienten eines jeden Expositionssets die Erhebung aller relevanten Patientencharakteristika (Confounder) zum jeweiligen Zeitpunkt notwendig. Der pU gibt jedoch an hierfür ein Erhebungszeitfenster von bis zu 1 Jahr zu nutzen (Baselineperiode). In wieweit dies für alle relevanten Patientencharakteristika adäquat ist, bleibt fraglich (siehe hierzu Abschnitt 2.2.3.5 unten).

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

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

2.2.3.5 Baselineerhebung

Der pU gibt an, dass als Baselinewert einer Variable derjenige Wert angenommen wird, der innerhalb der Baselineperiode erhoben wurde und am nächsten zum Indexdatum liegt. Dazu definiert der pU eine Baselineperiode von 1 Jahr vor dem Indexdatum.

Die Baselineerhebung sollte für alle Patientinnen und Patienten möglichst zum Indexdatum erfolgen. Sofern das nicht möglich ist, muss zum einen für alle Confounder begründet werden, dass diese innerhalb von 1 Jahr stabil bleiben. Wenn für einzelne Confounder erwartet wird,

dass diese sich innerhalb von 1 Jahr ändern, ist eine kürzere Baselineperiode mindestens für diese Confounder festzulegen. Zudem ist der zeitliche Abstand der Baselineerhebung zum Indexdatum zu dokumentieren. Zum anderen muss sichergestellt sein, dass sich an der (Nicht-)Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien zwischen Baseline-Erhebung und Indexdatum nichts verändert hat. Hierzu sollte in regelmäßigen Zeitabständen eine gezielte Abfrage bei der Prüferin oder beim Prüfer etabliert werden, ob bei der Patientin oder dem Patienten eine Veränderung aufgetreten ist, die die Eignung von Exagamglogen Autotemcel für die Patientin oder den Patienten infrage stellt.

Wie in Abschnitt 2.2.2 beschrieben, ist davon auszugehen, dass retrospektive Daten nicht vollständig vorliegen, ungeachtet der Qualität der vorliegenden Daten. In den Studienunterlagen ist festzuhalten, welche retrospektiven Daten in der AbD berücksichtigt werden und die Unsicherheiten hinsichtlich der Vollständigkeit und Qualität sind bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.

2.2.4 Studienpopulation der Registerstudie

2.2.4.1 Fallzahlplanung

Der pU führt keine Fallzahlkalkulation durch, sondern beruft sich in seinen Studienunterlagen auf die Ausführungen im Beschluss des G-BA [2]. Hierbei wird ein Verteilungsverhältnis zwischen den Studienarmen von 1 : 2 (Intervention : Kontrolle) sowie Ereignisanteile von 93 % für den Interventionsarm und 25 % für den Vergleichsarm für den Endpunkt Freiheit von vasookklusiven Krisen (über einen Zeitraum von 36 Monaten) angenommen. Weitere Annahmen sind übliche Werte für die Power (mindestens 80 %), sowie eine verschobene Nullhypothese (relatives Risiko [RR] = 2,0), wodurch ein Stichprobenumfang von 75 Patientinnen und Patienten (25 im Interventionsarm und 50 im Vergleichsarm) resultiert.

Der pU geht weiterhin davon aus, dass ca. 25 % der Patientinnen und Patienten, welche sich für eine Behandlung mit Exagamglogen Autotemcel entschieden haben, diese Therapie aus unterschiedlichen Gründen nicht erhalten. Daher erhöht er den Anteil an in die AbD einzuschließenden Patientinnen und Patienten im Interventionsarm von 25 auf 33. Insgesamt gibt der pU an, mindestens 100 Patientinnen und Patienten einschließen zu wollen.

Weiterhin gibt der pU an, dass er für die erste Zwischenanalyse keine Rekalkulation der Fallzahl plant (siehe dazu Abschnitt 2.2.11).

Zusätzlich hat der pU auf Basis verschiedener historischer Datenquellen (u. a. Zulassungsstudie CLIMB-121, GPOH-Register Sichelzellerkrankheit, Abrechnungsdaten) verschiedene Simulationen durchgeführt, mit dem Ziel den Mechanismus des vorgeschlagenen MACNU-Designs besser zu verstehen und die aus diesem Design resultierende Stichprobengröße besser abschätzen zu können. Dadurch versucht der pU

abzuschätzen, wie viele Patientinnen und Patienten, welche den Ein- und Ausschlusskriterien der Studie genügen (Basiskohorte), mindestens im Register enthalten sein müssen, um mindestens 100 Patientinnen und Patienten für die Analysen im Rahmen der AbD zu erhalten. Hierfür hat er 5000 Datensätze erzeugt, mit einem Stichprobenumfang von $N = 250$. Diese unterteilen sich in 33 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 217 Patientinnen und Patienten der Vergleichsgruppe. Weiterhin traf er Annahmen zur Verteilung und Korrelation der für das MACNU-Design notwendigen Variablen zur Definition der Expositionssets (siehe MACNU-Design in Abschnitt 2.2.3.4). Im Rahmen dieser Simulationen zeigte sich, dass durch das MACNU-Design bei festem Anteil der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm ($N = 33$) ein erheblicher Anteil an Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen werden (bis zu 50 %). Der pU schlussfolgert, dass die Basiskohorte mindestens 200 Patientinnen und Patienten beinhalten müsse, damit im Median mindestens 100 Patientinnen und Patienten für die Analyse (Propensity-Score Weighting mit anschließender Effektschätzung) zur Verfügung stünden.

Die Angaben des pU sind grundsätzlich nachvollziehbar. Unter Berücksichtigung der Anmerkungen zur Confounderadjustierung im Abschnitt 2.2.5 ist vom pU zu prüfen, ob die angestrebte Patientenzahl von 100 für eine adäquate Modellierung ausreicht.

2.2.4.2 Rekrutierung der Studienpopulation

Der pU gibt an, dass für Zentren, die nicht für Exagamglogen Autotemcel autorisiert sind, eine geringe Motivation erwartet wird, Patientinnen und Patienten für den Vergleichsarm in die AbD einzuschließen und zusätzliche Daten für diese zu dokumentieren. Zudem erwartet der pU Schwierigkeiten bei der Motivation zur Teilnahme von Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm trotz aller Bemühungen des pU und der teilnehmenden Zentren.

Für Erwachsene Patientinnen und Patienten, die aktuell im GPOH-Register Sichelzellerkrankheit unterrepräsentiert sind, gibt der pU hingegen an, dass er aufgrund der Beschränkung der Versorgungsbefugnis für Exagamglogen Autotemcel [19] einen ausreichenden Anteil an Erwachsenen für beide Behandlungsgruppen erwartet (siehe Abschnitt 2.2.2).

Zum aktuellen Zeitpunkt ist die Rekrutierung nicht abschätzbar. Es ist unklar, welche konkreten Bemühungen der pU plant zu unternehmen. Dies ist vom pU zu konkretisieren. Denkbare Maßnahmen sind z. B. eine Vergütung des Aufwands der teilnehmenden Zentren durch Zahlung einer Aufwandsentschädigung, Einsatz materieller Anreize für die Patientinnen und Patienten (z. B. Geschenkgutscheine).

Angaben zum Verlauf der Rekrutierung sind grundsätzlich im Zuge der geforderten Statusberichte nach Beginn der AbD vorzulegen (siehe Abschnitt 2.2.11). Zum Zeitpunkt des 1. Statusberichts sollte darüber hinaus eine Abschätzung möglich sein, inwieweit die Kriterien

aus den Begutachtungshinweisen des Kompetenz-Centrum Onkologie [15] die Rekrutierung beeinflussen, wie im Beratungsgespräch durch den pU thematisiert.

2.2.4.3 Auswertungspopulationen

Der pU definiert 2 Auswertungspopulationen. Das Full Analysis Set umfasst alle in die AbD eingeschlossenen Patientinnen und Patienten und wird gemäß pU für die Auswertung aller Endpunkte mit Ausnahme des Endpunkts Vermeidung vasookklusiver Krisen herangezogen. Daneben definiert der pU für die Auswertung des Endpunkts Vermeidung vasookklusiver Krisen eine weitere Auswertungspopulation (vom pU als Full Analysis Set 36 bezeichnet), welche nur Patientinnen und Patienten mit einer mindestens 36-monatigen Nachbeobachtung ab 60 Tage nach der letzten Erythrozytentransfusion im Rahmen des post-Transplantationsmanagements umfasst.

Die Definition des Full Analysis Set ist sachgerecht. Allerdings ist durch die vom pU geplante Auswertung der Endpunkte getrennt nach Periode 1 und Periode 2 und die damit einhergehende Definition der Periode 2 dennoch das ITT-Prinzip für Auswertungen zu Periode 2 verletzt (siehe Abschnitt 2.2.3.2). Dies ist in den Studienunterlagen anzupassen.

Die Definition des Full Analysis Set 36 ist hingegen nicht sachgerecht. Zwar soll für die Auswertung der Vermeidung vasookklusiver Krisen mindestens 3 Jahre beobachtet werden. Jedoch sollte dies bereits durch die Studienplanung für jede Patientin und jeden Patienten sichergestellt sein. Patientinnen und Patienten, die aus Gründen wie Rückzug der Einwilligungserklärung die Beobachtung nach weniger als 3 Jahren abbrechen oder in diesem Zeitraum versterben, sollten aus der Auswertung nicht ausgeschlossen werden, sondern mit geeigneten statistischen Methoden berücksichtigt werden (siehe z. B. Higgins 2008 [26] für das RR). Zum Zeitpunkt 60 Tage nach der letzten Erythrozytentransfusion im Rahmen des post-Transplantationsmanagements siehe Abschnitt 2.2.3.2.

2.2.4.4 Charakterisierung der Studienpopulation

Baseline-Charakteristika und Dokumentation der Therapie

Der pU gibt in den Studienunterlagen an, dass er für alle in die AbD eingeschlossenen Patientinnen und Patienten demografische und klinische Charakteristika erhebt. Wo immer möglich, soll gemäß pU die im Register bereits verwendete Operationalisierung übernommen werden. Der pU gibt an, dass als Baselinewert einer Variable derjenige Wert angenommen wird, der innerhalb der Baselineperiode erhoben wurde und am nächsten zum Indexdatum liegt (zur Baselineperiode siehe Abschnitt 2.2.3).

Die vom pU benannten Baseline-Charakteristika sind nachvollziehbar. Es ist sicherzustellen, dass für alle Variablen die Definitionen in den Studienunterlagen hinterlegt sind.

Beispielsweise ist bei den vorherigen Erkrankungen und Begleiterkrankungen unklar, wie diese operationalisiert sind.

Zur Erfassung der Therapie ist anzumerken, dass gemäß Fachinformation von Exagamglogen Autotemcel [6] für die Patientinnen und Patienten eine Brückentherapie möglich ist. Diese ist ebenfalls im Register zu dokumentieren. Dem widerspricht, dass der pU derzeit die Erfassung einer Therapie mit Hydroxycarbamid nur für den Vergleichsarm plant. Sofern Patientinnen und Patienten im Interventionsarm mit Hydroxycarbamid behandelt werden, als Brückentherapie oder aufgrund von Versagen der Therapie mit Exagamglogen Autotemcel, ist diese Therapie auch für den Interventionsarm zu dokumentieren.

Begleittherapien

Im Beschluss des G-BA werden beispielhaft Analgetika, Chelatbildner bei Eisenüberladung antithrombotische Therapien bei Gefäßverschlüssen und Infektionsprophylaxe als Begleittherapien genannt, die für beide Behandlungsgruppen dokumentiert werden sollten.

Die vom pU vorgesehene Dokumentation deckt nicht alle der vom G-BA beispielhaft benannten Begleitmedikationen ab, es fehlen Therapien zur Infektionsprophylaxe sowie antithrombotische Therapien. Für antithrombotische Therapien begründet der pU die Nichterfassung mit Bezug auf die S2k-Leitlinie Sichelzellkrankheit [27] sowie das Beratungsgespräch [9] damit, dass diese Therapie keine regelhafte Therapie bei der Sichelzellkrankheit darstellt. Die Begründung ist nachvollziehbar. Für die Infektionsprophylaxe legt der pU keine Begründung vor. In den Studienunterlagen ist daher die Dokumentation der Infektionsprophylaxe zu ergänzen oder eine inhaltliche Begründung vorzulegen, warum auf die Erfassung dieser verzichtet werden kann.

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

2.2.5 Identifikation und Erhebung von Confoundern, Adjustierung für Confounder

Einen zentralen Aspekt bei vergleichenden Studien ohne Randomisierung stellt die adäquate Adjustierung für Confounder dar, um interpretierbare Schätzungen des interessierenden Effekts zu erhalten. Für eine adäquate Kontrolle für Confounder ist es daher unabhängig von der verwendeten Methodik zur Adjustierung notwendig [28-31],

- vorab alle wichtigen Confounder (inklusive wichtiger Wechselwirkungen) zu identifizieren und diese wichtigen Confounder in der Registerstudie vollständig zu erheben sowie
- die wichtigen Confounder in angemessener Form bei der Auswertung im Modell zu berücksichtigen.

2.2.5.1 Identifikation und Erhebung wichtiger Confounder

Die systematische Confounder-Identifikation wird vom pU in einem eigenständigen Bericht beschrieben. Zur Identifizierung von relevanten Confoundern führt der pU zunächst eine Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten und Metaanalysen sowie Leitlinien durch. Aufgrund der hohen Anzahl an Treffern beschränkt der pU sich in der Selektion der Treffer nachfolgend auf den Zeitraum vom 01.01.2019 bis 19.10.2023. Die in den eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten enthaltenen randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) wurden ebenfalls gesichtet. Für die enthaltenen Beobachtungsstudien wurde ein Zufallsset von 10 Publikationen ausgewählt (unter Anwendung eines Sättigungskriteriums entsprechend Pufulete 2022 [30]). Da in den systematischen Übersichtsarbeiten hauptsächlich Daten aus Beobachtungsstudien und nur zu einem geringen Anteil aus RCTs berücksichtigt wurden, führt der pU eine Recherche spezifisch nach RCTs über den Zeitraum (2022 bis 2023) durch, der nicht von den systematischen Übersichtsarbeiten abgedeckt ist. Zusätzlich wurde die im Oktober 2024 veröffentlichte aktuelle Fassung der DGHO Leitlinie [32] gesichtet, um sicherzustellen, dass mögliche Confounder auch aus aktueller Literatur berücksichtigt wurden.

Identifizierte potenzielle Confounder wurden, wenn möglich, unter Oberbegriffen zusammengefasst und nur weiter berücksichtigt, wenn diese in mindestens 3 unabhängigen Publikationen (darunter mindestens 1 Leitlinie oder Nennung mit statistischer Evidenz) benannt wurden. Parallel zur Informationsbeschaffung fand eine Befragung von 4 klinischen Expertinnen und Experten statt, durch die weitere potenzielle Confounder ergänzt wurden. Die durch die Befragung der Expertinnen und Experten identifizierten potenziellen Confounder wurden nachfolgend nur weiter berücksichtigt, wenn diese von mindestens 2 der 4 klinischen Expertinnen und Experten genannt wurden.

Zur Einstufung der aus der Informationsbeschaffung und der Expertenbefragung identifizierten potenziellen Confounder als „wahre“ Confounder mussten diese von mindestens 3 der 4 klinischen Expertinnen und Experten als sowohl die Therapieentscheidung als auch das Behandlungsergebnis beeinflussend eingeschätzt werden.

In einem letzten Schritt sollten die klinischen Expertinnen und Experten die Confounder in Bezug auf die Stärke (Kategorien: niedrig, stark, sehr stark) des Effekts auf das Behandlungsergebnis oder die Therapieentscheidung sowie die Zuverlässigkeit (Kategorien:

unsicher, sicher, sehr sicher) des Effekts kategorisieren. Anschließend wurden auf Basis dieser Einschätzungen Scores von 0 bis 3 Punkten vergeben. Confounder, die einen Mittelwert von mindestens 2 Punkten in der Stärke des Effekts (stark) und der Zuverlässigkeit (sicher) bezogen auf die Beeinflussung des Behandlungsergebnisses oder der Therapieentscheidung erhielten, wurden als relevant für die AbD gewertet und anhand dieser Scores in eine abschließende Rangfolge gebracht. Diese Rangfolge stellt das Entscheidungskriterium dar im vom pU geplanten hierarchischen Vorgehen im Falle fehlender Konvergenz des statistischen Modells (siehe Abschnitt 2.2.5.2). Insgesamt identifizierte der pU 10 relevante Confounder, deren wechselseitige Beeinflussung in einem gerichteten azyklischen Graphen (DAG) dargestellt wurde.

Bewertung des IQWiG

Das Vorgehen des pU zur Identifizierung von Confoundern über eine systematische Literaturrecherche und unter Einbindung von klinischen Expertinnen und Experten ist grundsätzlich ein angemessenes Vorgehen, wie es beispielsweise auch bei Pufulete 2022 [30] angewendet wurde.

Im Folgenden wird auf einzelne Punkte des Vorgehens des pUs zur Identifizierung potenzieller Confounder eingegangen.

Systematische Literaturrecherche

Die durchgeführte Recherche des pU ist zwar prinzipiell geeignet, systematische Übersichten und Leitlinien als Basis für die Identifizierung von Confoundern zu finden. Es bestehen jedoch folgende Limitationen:

Der pU greift im vorliegenden Fall primär auf Sekundärliteratur zurück, und sichtet die Originalpublikationen vollständig nur für die in der Sekundärliteratur enthaltenen sowie nachrecherchierten RCTs. Die Identifikation von Primärstudien über geeignete Sekundärliteratur ist prinzipiell möglich, allerdings nur unter der Voraussetzung, dass für die Sekundärliteratur gewährleistet ist, dass in ausreichendem Umfang RCTs und Beobachtungsstudien enthalten sind und die vollständige Fragestellung abgedeckt ist. Der pU führt zudem, anders als für die RCTs, keine zusätzliche systematische Recherche und Auswertung von Beobachtungsstudien für den Zeitraum durch, der nicht durch die systematischen Übersichten abgedeckt ist. Der pU begründet dies damit, dass über die Sichtung der im Oktober 2024 veröffentlichten aktuellen Fassung der DGHO Leitlinie [32] keine weiteren Confounder identifiziert werden konnten.

Insgesamt ist das Vorgehen des pU zur Informationsbeschaffung nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen, insbesondere bezogen auf die für die Identifikation maßgeblichen Beobachtungsstudien. In der vorliegenden Situation wird aber

davon ausgegangen, dass eine ausreichend vollständige Liste an potenziell relevanten Confoundern identifiziert wurde.

Selektion der potenziellen Confounder

Wie oben beschrieben, wendet der pU zur Auswahl potenzieller Confounder an verschiedenen Stellen Schwellenwerte an. Das Ziel einer möglichst geringen Anzahl zu erhebender und in der statistischen Analyse zu berücksichtigender Confounder ist zunächst grundsätzlich nachvollziehbar. Dies muss jedoch immer dem damit einhergehenden Informationsverlust sowie dem potenziellen Verlust der Ergebnissicherheit gegenübergestellt werden. Das vom pU gewählte Vorgehen weist an verschiedenen Stellen Limitation auf. Dies wird im Folgenden zusammen mit einem alternativen Vorschlag der Verdichtung der Confounder-Variablen beschrieben.

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. Entsprechend sollten Confounder-Variablen, deren Einfluss auf Therapieentscheidung und Behandlungsergebnis unsicher ist, nicht ausgeschlossen werden. Lediglich eine literaturgestützte Begründung kann den Ausschluss eines potenziellen Confounders gegebenenfalls rechtfertigen [31]. Darüber hinaus wurden alle identifizierten Variablen von mindestens 1 der 4 klinischen Expertinnen und Experten als relevant für mindestens die Behandlung oder einen Endpunkt eingestuft. Unter den vom pU aufgrund dieses Schritts ausgeschlossenen Confoundern befand sich zum Beispiel auch der Confounder Genotyp, der u. a. auch über die Publikation Glassberg 2012 [33] identifiziert wurde. Dort ist für diesen Confounder ein statistisch signifikanter Effekt auf den Endpunkt Besuch der Notfallambulanz aufgrund von akutem Thoraxsyndrom angegeben. Ein Ausschluss dieser Variable ist entsprechend nicht sachgerecht.

Auch die vom pU angelegte Schwelle, Confounder dann auszuschließen, wenn sie in < 3 Publikationen genannt wurden, ist in der vorliegenden Situation nicht sachgerecht. Das vom pU gewählte Vorgehen, Confounder zunächst nur aus Sekundärliteratur und darin referenzierten RCTs zu extrahieren – und für Beobachtungsstudien nur nachgelagert ein kleines Set an Referenzen hinsichtlich der Sättigung zu screenen – führt dazu, dass die vom pU angegebene Anzahl an Referenzen, in denen der Confounder gefunden wurde, nicht vollständig ist. Beispielsweise ist für die Variable psychiatrische Erkrankungen angegeben, dass sie nur in 1 Referenz identifiziert wurde, nämlich in der Übersichtsarbeit Ballas 2020 [34]. Allein in dieser Übersichtsarbeit finden sich aber unter den gelisteten Faktoren mit statistisch signifikantem Einfluss auf die Inanspruchnahme von Notfallambulanzen 3 Referenzen zu diesem Confounder („higher family history of psychiatric illness“ [35], „Psychiatric diagnosis“ [36], „socially withdrawn or other signs of depression in children“ [37]).

Um ein vollständiges Set der potenziell relevanten Confounder zu identifizieren, sollte zunächst anhand aller identifizierten Variablen (sowohl aus der Literaturrecherche als auch der Befragung klinischer Expertinnen und Experten) versucht werden, die Liste der Confounder auf Basis inhaltlicher Überlegungen zusammenzufassen und damit die Zahl der Confounder ohne relevanten Informationsverlust zu reduzieren [31].

Anhand der vom pU transparent dargelegten Informationen, in welchem Schritt er welche Variablen ausgeschlossen hat (vgl. auch Tabelle 1 in Anhang A), wurde ein Vorschlag einer ersten Zusammenfassung der identifizierten Confounder-Variablen erarbeitet (siehe Tabelle 2 in Anhang A). Von den ursprünglich 48 identifizierten Confounder-Variablen verbleiben noch 28 Variablen, von denen ein Großteil bereits im GPOH-Register Sichelzellerkrankung erhoben wird (Angabe siehe ebenfalls Tabelle 2). Für den Confounder vasookklusive Krisen (mit / ohne Hospitalisierung) ist zu beachten, dass im GPOH-Register Sichelzellerkrankung bislang ausschließlich vasookklusive Krisen, die an eine Hospitalisierung geknüpft sind, erfasst sind. Der pU äußert sich nicht, wie er hiermit für die Operationalisierung des Confounders umgehen möchte. Das ist in den Studienunterlagen zu ergänzen. Für den Confounder chronische Schmerzen ist unklar, ob die bislang im Register erfassten Datenfelder für eine messsichere Erfassung ausreichen. Für chronische Schmerzen wäre die Erfassung über einen validierten patientenberichteten Fragebogen zu bevorzugen (zur Erfassung von Schmerzen als relevanter Endpunkt siehe auch Abschnitt 2.2.1.3).

Im Sinne der Aufwandsreduktion hinsichtlich der Datenerhebung und der Konvergenz der Modelle ist es sinnvoll, anhand inhaltlicher Überlegungen die Zahl der Confounder weiter zu reduzieren. Der pU sollte hierzu jeweils inhaltliche, bevorzugt literaturgestützte Begründungen vorlegen, welche Confounder für die AbD verzichtbar sind. Beispielsweise ist zu prüfen, inwieweit für Patientinnen und Patienten mit einer psychiatrischen Erkrankung eine Bestätigung der Kostenübernahme einer Behandlung mit Exagamglogen Autotemcel zu erwarten ist (eine Vorgeschichte psychiatrischer Erkrankungen ist in der Zulassungsstudie als mögliches Kriterium genannt, das nach Ansicht des Prüfers die Ergebnisse der Studie beeinträchtigen könnte oder ein zusätzliches Risiko für die Patientin oder den Patienten darstellen könnte).

Für alle Confounder ist eine eindeutige Operationalisierung festzulegen. Dies ist in den Studienunterlagen zu ergänzen.

Der vom pU identifizierte Confounder Patientenwunsch (patient request) ist aufgrund der Komplexität und Vielschichtigkeit ein nicht messbarer Confounder, der entsprechend nicht in die Auswertung einbezogen werden kann. Dies muss bei der Ergebnisinterpretation berücksichtigt werden.

Weitere Anmerkungen

Der pU gibt an, dass 2 von 4 der eingebundenen Expertinnen und Experten am Studienprogramm von Exagamglogen Autotemcel beteiligt sind oder waren, alle Expertinnen und Experten arbeiten an einem der potenziell für Exagamglogen Autotemcel autorisierten Zentren. Idealerweise sollten die klinischen Expertinnen und Experten (oder zumindest ein Teil derer) keine Kenntnis des Datensatzes der zur Verfügung stehenden Datenquelle (d. h. des Indikationsregisters) haben. Für eine transparente Dokumentation sollten die klinischen Expertinnen und Experten namentlich benannt und potenzielle Interessenkonflikte offengelegt werden.

2.2.5.2 Berücksichtigung wichtiger Confounder bei der Analyse

Eine hinreichende Prä-Spezifikation des Vorgehens zur Adjustierung für Confounder ist für die Auswertung von vergleichenden Studien ohne Randomisierung von besonderer Bedeutung.

Vorgehen des pU

Für die Effektschätzungen plant der pU zur Confounderadjustierung die Anwendung eines Propensity Score-Verfahrens in Kombination mit einem Verfahren der multiplen Imputation zum Umgang mit fehlenden Werten bei Confoundern.

Um für fehlende Werte bei Confoundern zu adjustieren, plant der pU die Verwendung eines Verfahrens der multiplen Imputation. Dazu werden 50 imputierte Datensätze erzeugt und für jeden Datensatz die Propensity Scores berechnet. Sowohl die multiplen Imputationen als auch die Berechnung der Propensity Scores sollen auf allen identifizierten Confounder beruhen. Falls der Algorithmus zur Berechnung der Propensity Scores nicht konvergiert, schlägt der pU ein hierarchisches Verfahren vor. Im ersten Schritt wird der Confounder mit der geringsten Relevanz (siehe Abschnitt 2.2.5.1), Alloimmunisierung, von der Propensity Score-Berechnung ausgeschlossen. Wenn auch dieses reduzierte Modell nicht konvergiert, soll abhängig vom Endpunkt unterschiedliche Modelle verwendet werden. Dazu werden nach und nach Confounder je nach Relevanz aus dem Modell ausgeschlossen. Da sich die angenommene Relevanz der Confounder je nach Endpunkt (vasookklusive Krisen vs. andere Endpunkte) unterscheidet, kann dieses Vorgehen zu unterschiedlichen Modellen für die Propensity Score-Berechnungen führen. Sollte kein Modell mit mindestens einem Confounder konvergieren, plant der pU nicht adjustierte naive Effektschätzungen.

Für die Effektschätzung wählt der pU das within-Verfahren, bei dem die Effektschätzung in jedem imputierten Datensatz separat erfolgt und anschließend zusammengefasst wird, entsprechend den Angaben in der Literatur [38,39].

Der pU wählt das Gewichtungsverfahren der Overlap Weights. Das Gewicht, das jede Person erhält, entspricht der Wahrscheinlichkeit, die jeweils entgegengesetzte Behandlung

bekommen zu haben. Damit können in Situationen mit schlechter Überlappung extreme Gewichte vermieden werden [40,41]. Mit den Overlap Weights kann der Estimand Average Treatment Effect (ATE) in der überlappenden Studienpopulation geschätzt werden.

Der pU plant, für jeden imputierten Datensatz die Verteilungen der Confounder und weiterer Baselinecharakteristika zu beschreiben als auch aggregierte Beschreibungen über alle imputierten Datensätze anzugeben. Zur Einschätzung der Balanciertheit wählt der pU die standardisierte Differenz der Mittelwerte (SMD) [42]. Die SMD soll in jedem imputierten Datensatz vor und nach der Gewichtung mittels der Overlap Weights berechnet werden, eine aggregierte Zusammenfassung über alle Datensätze soll ebenfalls dargestellt werden. Zur Beschreibung der Überlappung der Propensity Scores-Verteilungen zwischen den Therapiearmen wählt der pU die prozentuale Überlappung. Die mediane Überlappung über alle imputierten Datensätze soll diskutiert werden.

Bewertung des IQWiG

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

Das vom pU geplante hierarchische Vorgehen zur Variablenselektion im Falle fehlender Konvergenz des statistischen Modells ist grundsätzlich nachvollziehbar. Allerdings ist auf Basis der vorliegenden Informationen unklar, wie das Ranking der Confounder für vasookklusive Krisen abgeleitet wurde. Des Weiteren kann die Nichtberücksichtigung einer oder mehrerer relevanter Confounder zu deutlich verzerrten Ergebnissen führen. Dies ist bei der Interpretation der Ergebnisse auf Basis einer verschobenen Hypothesengrenze entsprechend zu berücksichtigen und zu ergänzen [43].

Zum Umgang mit fehlenden Werten bei Confoundern fehlt die Angabe, welches Verfahren der multiplen Imputation, wie beispielsweise die Multiple Imputation mittels Chained Equations (MICE) [44], benutzt werden soll. Die Auswahl des konkreten Verfahrens ist zu begründen und mit entsprechenden Angaben zu Parametern, falls notwendig, zu präspezifizieren. Des Weiteren fehlen konkrete Angaben dazu, inwieweit sich das Ausmaß an fehlenden Werten (pro Confounder und pro Patientin und Patient) auf das geplante Vorgehen sowie die Interpretation der Ergebnisse auswirkt. Diese Angaben sind zu ergänzen. Die Anzahl an Imputationen ist mit 50 angemessen.

Das geplante Vorgehen des pU zur Bewertung der Balanciertheit und der Überlappung ist nicht sachgerecht. Zwar beschreibt der pU die deskriptive Darstellung, sowohl für die einzelnen imputierten Datensätze als auch aggregiert über die imputierten Datensätze, es fehlen jedoch konkrete Angaben, wie die Balanciertheit und die Überlappung beurteilt

werden sowie welche Konsequenzen aus den Beurteilungen gezogen werden. Der pU hat entsprechende Schwellenwerte anzugeben sowie die Konsequenzen, die sich daraus ergeben. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Einschränkung auf die aggregierten Informationen hinsichtlich Balanciertheit und Überlappung bei der Interpretation der Effektschätzung nicht ausreichend ist [45].

Der pU macht keine Angaben zum Vorgehen, wenn der Algorithmus der multiplen Imputation in einzelnen Imputationen oder insgesamt nicht konvergiert. Diese sind ebenfalls zu ergänzen.

2.2.6 Anmerkungen zu den geplanten Auswertungen für die Endpunkte der AbD

Im Studienprotokoll und SAP sind zu den verschiedenen vom pU geplanten Endpunkten jeweils endpunktspezifische Ausführungen zu den geplanten Auswertungen enthalten. Diese werden nachfolgend adressiert.

Bislang plant der pU auf die Erfassung von patientenberichteten Endpunkten zu Schmerzen oder der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu verzichten. Entsprechend sind in den Studienunterlagen bislang keine Auswertungen dieser Endpunkte geplant. In Abschnitt 2.2.1.3 ist beschrieben, warum die Argumentation des pU nicht nachvollziehbar ist und Anstrengungen zur Erfassung dieser Endpunkt unternommen werden sollten.

2.2.6.1 Auswertung des Morbiditätsendpunktes vasookklusive Krisen

Der pU wählt 2 Endpunktoperationalisierungen, für die er unterschiedliche Analyseverfahren wählt:

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

Für die Vermeidung vasookklusiver Krisen plant der pU für die Auswertung ein gewichtetes logistisches Regressionsmodell unter Verwendung von Propensity Score-Gewichten. Als Effektmaß wählt der pU das RR. Als Auswertungspopulation plant der pU das von ihm definierte Full Analysis Set 36 (siehe dazu Abschnitt 2.2.4.3). Dieses umfasst nur Patientinnen und Patienten mit einer mindestens 36-monatigen Nachbeobachtung ab 60 Tage nach der letzten Erythrozytentransfusion im Rahmen des post-Transplantationsmanagements. Als Auswertungszeitraum wählt der pU die Periode 2 (siehe Abschnitt 2.2.3).

Die Angaben des pU sind nicht vollständig und zum Teil nicht sachgerecht. Die Auswertungspopulation sollte alle Patientinnen und Patienten beinhalten, die für die AbD geeignet sind, weitere Anmerkungen hierzu siehe Abschnitte 2.2.3.2 und 2.2.4.3. Weiterhin sind die Angaben zum Regressionsmodell, welches zur Effektschätzung angewendet wird,

unvollständig. Der pU gibt eine gewichtete logistische Regression (weighted logistic regression) an, aus welchem das Effektmaß Odds Ratio, aber nicht das RR geschätzt werden kann. Diese Aspekte sind in den Unterlagen anzupassen.

Der pU plant für die annualisierte Rate von vasookklusiven Krisen Analysen mittels eines gewichteten Negativ-binomial-Modells. Als Auswertungspopulation plant der pU das Full Analysis Set (siehe Abschnitt 2.2.4.3) zu verwenden. Die Auswertung soll für die primäre Analyse alle Ereignisse berücksichtigen, die während der Periode 2 beobachtet werden. Im Rahmen der sekundären Analyse werden alle Ereignisse berücksichtigt, die in der Periode 1 beobachtet wurden. Anmerkungen zu den vom pU definierten Perioden siehe Abschnitt 2.2.3.2. Die Angaben des pU sind nicht vollständig. Aufgrund individueller Beobachtungszeiten ist die Spezifizierung eines Offsets im Modell notwendig.

Über beide Operationalisierungen hinweg sind Angaben bezüglich der Darstellung und Auswertung zu ergänzen. Zum einen handelt es sich beim Endpunkt vasookklusive Krisen um einen kombinierten Endpunkt (siehe hierzu Abschnitt 2.2.1.3), weshalb sowohl alle aufgetretenen Ereignisse als auch die qualifizierenden Ereignisse der Endpunktkomponenten berichtet werden müssen und entsprechende Analysen durchgeführt werden müssen. Dies ist vom pU in seinen Unterlagen zu ergänzen. Zum anderen wurde in der Niederschrift des G-BA angemerkt, dass Sensitivitätsanalysen für beide Endpunktopationalisierungen über den gesamten Studienverlauf (Periode 1 + Periode 2) durchzuführen sind. Diese plant der pU in seinen Unterlagen nicht, was teilweise nicht sachgerecht ist. Für die Endpunktopationalisierung Vermeidung vasookklusiver Krisen ist nachvollziehbar, dass keine Sensitivitätsanalyse über den gesamten Studienverlauf durchgeführt wird, da im Zeitraum der Periode 1 die Vermeidung vasookklusiver Krisen unwahrscheinlich ist, da die Patientinnen und Patienten mindestens 8 Wochen vor der Mobilisierung und Apherese ihre Medikation mit Hydroxycarbamid absetzen müssen. Für die Endpunktopationalisierung Reduktion vasookklusiver Krisen sind hingegen entsprechende Änderungen vom pU in seinen Studienunterlagen zu ergänzen.

2.2.6.2 Auswertung der weiteren Morbiditätsendpunkte

Für die weiteren Endpunkte der Endpunktkategorie Morbidität (chronische Organschäden und zerebrovaskuläre Ereignisse) plant der pU Responderanalysen mittels gewichteter logistischer Regression über das Effektmaß RR. Die hier beschriebenen Endpunkte sind kombinierte Endpunkte, für die der pU deskriptive Auswertungen der einzelnen Komponenten durchführen will. Die Auswertungen erfolgen jeweils für das Full Analysis Set und separat für die Periode 1 und Periode 2.

Wie bereits für den Endpunkt vasookklusive Krisen beschrieben fehlen genauere Angaben zum gewichteten logistischen Regressionsmodell, was vom pU zu ergänzen ist. Weiterhin ist primär

eine Auswertung über den gesamten Studienzeitraum (Periode 1 + Periode 2) durchzuführen. Bezüglich der Endpunktkomponenten ist vom pU zu ergänzen, dass sowohl alle aufgetretenen Ereignisse als auch die qualifizierenden Ereignisse berichtet werden und entsprechende Analysen durchgeführt werden.

2.2.6.3 Auswertung der UE-Endpunkte und Mortalität

Sowohl für den Endpunkt Mortalität, als auch für die Gesamtrate der SUEs sowie für die spezifischen UEs plant der pU zum einen Responderanalysen mittels gewichteter logistischer Regression über das Effektmaß RR, zum anderen die Auswertung der annualisierten Rate über ein gewichtetes Negativ-binomial-Modelle. Die Auswertungen erfolgen jeweils über die FAS-Population und sowohl für die Periode 1 und die Periode 2 separat.

Wie bereits für den Endpunkt vasookklusive Krisen beschrieben fehlen genauere Angaben zum gewichteten logistischen Regressionsmodell, was vom pU zu ergänzen ist. Weiterhin soll der pU in seinen Studienunterlagen primär eine Auswertung über den gesamten Studienzeitraum (Periode 1 + Periode 2) durchführen.

Darüber hinaus ist anzumerken, dass die jeweilige Auswertung als annualisierte Rate verzichtbar ist.

2.2.7 Untersuchung auf potenzielle Effektmodifikatoren und Subgruppenanalysen

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

Für die AbD wird vorgeschlagen beim Faktor Alter die Subgruppen 22 bis 35 Jahre und ≥ 36 Jahre zusammenzufassen. Es ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten ≥ 36 Jahre eine Therapieentscheidung für Exagamglogen Autotemcel erhalten. Patientinnen und Patienten über 35 Jahre waren von der Zulassungsstudie [16] ausgeschlossen. Wie oben beschrieben wird in den Begutachtungshinweisen des Kompetenz-Centrum Onkologie [15] im Rahmen der Einzelfallbegutachtung die Darlegung und Bewertung von Abweichungen in Bezug auf die Ein- / Ausschlusskriterien der Zulassungsstudie als notwendig angesehen. Für die vom pU durchgeführten Simulationen zur Abschätzung der für die AbD zur Verfügung stehenden Patientenzahl (siehe Abschnitt 2.2.4.1), nimmt der pU für ≥ 36 -Jährige einen Anteil von 5 % in der AbD an. Sollte sich dies als realistisch herausstellen, sind beim angenommenen Stichprobenumfang von ca. 100 Patientinnen und Patienten keine sinnvollen Subgruppenanalysen mit der Einteilung in 3 Subgruppen möglich.

Die Einteilung der Anzahl vasookklusiver Krisen in die 3 Subgruppen 0 vs. 1 bis 2 vs. 3 ist nicht sinnvoll. Das Anwendungsgebiet umfasst Patientinnen und Patienten mit rezidivierenden vasookklusiven Krisen. Sofern die Definition der Zulassungsstudie zugrunde gelegt wird (siehe

Abschnitt 2.2.1.1), müssen die Patientinnen und Patienten für den Einschluss in die AbD jährlich mindestens 2 vasookklusive Krisen erleiden. Somit sind keine Patientinnen und Patienten mit 0 oder 1 vasookklusiven Krise von der AbD umfasst. Es ist ein inhaltlich begründeter Trennwert festzulegen, der für die Population der AbD sinnvoll ist.

Methodik der Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen sollen nur durchgeführt werden, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten und Überlebenszeiten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Diese Kriterien sind sachgerecht.

Des Weiteren beschreibt der pU, dass für die statistische Analyse in den entsprechenden Regressionsanalysen sowohl die Subgruppe als auch der Interaktionsterm Behandlung x Subgruppe als abhängige Variablen hinzugefügt werden. Dies ist sachgerecht.

Allerdings beschreibt der pU nicht, wie die Subgruppenanalysen mit den Berechnungen der Propensity Scores und der multiplen Imputation kombiniert werden sollen. Dies ist nicht sachgerecht. In der Literatur werden für Subgruppenanalysen mehrere Ansätze diskutiert [46-48]. Der pU hat ein angemessenes Verfahren zu wählen, zu begründen und entsprechend zu präspezifizieren.

2.2.8 Qualität und Vollständigkeit der Datenerhebung

2.2.8.1 Maßnahmen zur Sicherstellung der Qualität und Vollständigkeit der Datenerhebung

Der pU gibt an, dass für die Patientendaten innerhalb der AbD gemäß den Vorgaben des G-BA eine Source Data Verification durchgeführt werden soll, deren Details in einem separaten Data Monitoring Plan dargelegt werden. Diese Maßnahmen sollen gemäß pU die Wahrscheinlichkeit einer hohen Datenqualität erhöhen. Der Data Monitoring Plan liegt jedoch nicht vor. Wie die Source Data Verification für die AbD im Detail geplant ist, kann daher nicht geprüft werden. Gemäß Beschluss des G-BA [2] sollte 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 durchgeführt werden.

2.2.8.2 Umgang mit fehlenden Daten

Gemäß G-BA-Beschluss sind Angaben zum erwarteten Umfang und den Gründen für fehlende Daten, sowie Maßnahmen zur Vermeidung fehlender Daten und Auswertungsstrategien zum Umgang mit fehlenden Daten darzulegen [2].

Der pU plant, dass das Datenmanagement für die AbD vom GPOH-Register Sichelzellkrankheit durchgeführt wird. Daher soll dasselbe elektronische Datenerfassungssystem (MARVIN-RDE von XClinical) verwendet werden. Für die AbD werden zusätzlich zu den bereits im Register enthaltenen Datenfeldern zusätzliche eCRFs in MARVIN geplant.

Für die AbD sollen die Grundsätze der standardisierten Dateneingabe des GPOH-Registers Sichelzellkrankheit übernommen werden. Diese werden durch die Verwendung eines Kodierungshandbuchs und die Schulung der dateneingebenden Personen erreicht. Die Daten werden durch automatisierte Abfragen auf Plausibilität geprüft. Für die in die AbD eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sollen zusätzliche automatische und manuelle Plausibilitätskontrollen durchgeführt werden, die in einem separaten Data Management Plan beschrieben werden. Unstimmigkeiten sollen mit dem dokumentierenden Zentrum geklärt und unplausible Daten korrigiert werden. Darüber hinaus seien die Mitarbeitenden des Zentrums angehalten, fehlende Daten (z. B. über den Hausarzt, wenn möglich) und den Grund für fehlende Visiten (z. B. Umzug) so genau wie möglich zu erfassen.

Grundsätzlich erscheinen die vom pU beschriebenen Maßnahmen sinnvoll. Da der Data Management Plan nicht vorliegt, kann nicht geprüft werden, welche zusätzlichen Plausibilitätskontrollen für die AbD vorgesehen sind.

Fehlende Werte bei Endpunkten

Der pU beschreibt die deskriptive Darstellung fehlender Werte bei stetigen Endpunkten. Es fehlen Angaben zu binären oder kategorialen Endpunkten. Der pU macht zudem keine Angaben zum Umgang mit fehlenden Werten bei Endpunkten in den statistischen Verfahren zur Effektschätzung. Dies ist nicht sachgerecht. Das Fehlen von Werten in relevantem Ausmaß bei Endpunkten führt in der Regel dazu, dass die hiervon betroffenen Patientinnen und Patienten nicht in der Effektschätzung berücksichtigt werden können. Daher sind Ergänzungen zum Umgang mit fehlenden Werten notwendig.

Fehlende Werte bei Datumsangaben

Mit unvollständigen oder fehlenden Werten bei Datumsangaben plant der pU wie folgt zu verfahren: Bei Start- und Stoppdaten, z. B. bei Beginn und Abbruch der Studienbehandlung oder der Begleitmedikation oder bei klinischen Ereignissen (ohne konkret anzugeben, welche Ereignisse hiermit gemeint sind), werden teilweise fehlende Daten ersetzt. Fehlt nur der Tag, wird das fehlende Datum des Startdatums auf den Ersten des Monats und bei Stoppdaten auf den Letzten des Monats gesetzt. Bei Daten, bei denen sowohl der Monat als auch der Tag fehlen, wird ein Startdatum als der erste Tag des ersten Monats des Jahres und ein Enddatum als der letzte Tag des letzten Monats des Jahres imputiert. Während die geplante Ersetzung des fehlenden Tages sachgerecht ist, führt die geplante Ersetzung des Monats potenziell zu

erheblichen Verzerrungen und ist nicht sachgerecht. Es sind vielmehr entsprechende Anstrengungen erforderlich, um die Rate fehlender Werte bei Datumsangaben zu minimieren.

Fehlende Werte bei Confoundern

Zum geplanten Vorgehen des pU zum Umgang mit fehlenden Werten bei Confoundern siehe Abschnitt 2.2.5.2.

2.2.9 Weitere Anpassungen der AbD

Estimand

In den Studienunterlagen beschreibt der pU den jeweils geplanten Estimand separat für die Endpunkte Vermeidung vasookklusiver Krisen, Reduktion vasookklusiver Krisen und alle weiteren Endpunkte. Dabei beschreibt der pU teils den Estimand Treatment Policy Strategy gemäß dem ITT-Prinzip und teils den Hypothetical Approach. Dies ist 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.

Abbruchkriterien

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

Für die Rekrutierung in den Vergleichsarm gibt er an, ein alternatives Vorgehen im MACNU-Design durchzuführen (siehe hierzu Abschnitt 2.2.3), sofern die Wahrscheinlichkeit mindestens 67 Patientinnen und Patienten (siehe Abschnitt 2.2.4.1) für den Vergleichsarm zu rekrutieren geringer als 80 % ist. Weiterhin gibt er an, dass er sein Vorgehen bezüglich der Weiterführung der Studie mit dem G-BA abstimmen will, wenn die Rekrutierung in den Interventionsarm nicht der Erwartung entspricht.

Das vom pU vorgeschlagene Vorgehen ist nicht sachgerecht. Die Anforderung an die Rekrutierung in den Vergleichsarm ist zwar nachvollziehbar und sachgerecht. Jedoch sind die in diesem Zusammenhang angegebenen Formeln zur Beurteilung der Rekrutierung methodisch nicht nachvollziehbar. Der pU muss dies korrigieren. Für die Rekrutierung in den Interventionsarm fehlt ein konkretes Kriterium, wann die Rekrutierung von Patientinnen und Patienten als zu gering eingestuft wird. Ein angemessenes Kriterium ist entsprechend anzugeben.

2.2.10 Interpretation der Ergebnisse der AbD

Aus einer nicht randomisierten Studie kann aufgrund potenziell unbekannter Confounder aus den in der Studie beobachteten Effekten erst ab einer bestimmten Effektstärke eine Aussage zum Nutzen oder Schaden einer Intervention abgeleitet werden. Eine (positive oder negative) Aussage zum Nutzen oder Schaden ergibt sich dann, wenn das Konfidenzintervall für den beobachteten Effekt ober- bzw. unterhalb einer zu definierenden Schwelle liegt (Test auf verschobene Nullhypothese). Die konkrete Schwelle ergibt sich durch die Qualität der Daten im Einzelfall, u. a. durch das Wissen über wichtige Confounder [43].

Davon abweichend gibt der pU für die sekundären Endpunkte an, keine Tests gegenüber einer verschobenen Nullhypothese durchführen zu wollen. Dies ist nicht sachgerecht. Im Rahmen der erneuten Nutzenbewertung werden die vom 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, siehe dazu Abschnitt 2.2.5.2) vom pU interpretiert werden. Dies ist nicht sachgerecht und ist vom pU zu ergänzen. In diesen Fällen kann ein Zusatznutzen nur bei sehr großen Effekten im Sinne eines dramatischen Effekts abgeleitet werden [49,50]).

2.2.11 Zeitplan für die AbD

Der G-BA fordert Statusberichte nach 6, 18, 36 und 54 Monaten nach Beginn der AbD sowie Zwischenanalysen nach 18 und 36 Monaten. Auf Basis der Zwischenanalyse nach 18 Monaten soll gemäß Beschluss des G-BA anhand der dann möglichen, genaueren Effektannahmen eine endgültige Fallzahlschätzung vorgenommen werden. Zudem ist bei jeder Zwischenanalyse eine Prüfung auf Abbruch wegen Vergeblichkeit vorzunehmen. Für die Durchführung einer erneuten Nutzenbewertung sind die Auswertungen der mit der AbD erhobenen Daten spätestens 6 Jahre nach Inkrafttreten des Beschlusses [2] vorzulegen, d. h. spätestens am 15.01.2031.

Grundsätzlich plant der pU für die Statusberichte und die Zwischenanalysen die vom G-BA geforderten Zeitpunkte. Bei den Zwischenanalysen gibt er als Datenschnitt jeweils 6 Monate vor der Einreichung an. Dies ist nicht sachgerecht. Für die Zwischenanalysen sollten jeweils Daten bis zu 4 Monate vor der jeweiligen Zwischenanalyse umfasst sein.

Der pU gibt an, zur Zwischenanalyse nach 18 Monaten keine Rekalkulation der Fallzahl vorzunehmen. Er begründet dies damit, dass die Fallzahlschätzung auf dem Endpunkt Vermeidung von vasookklusiven Krisen basiere, für den die Beobachtung erst 60 Tage nach der letzten Erythrozytentransfusion im Rahmen des post-Transplantationsmanagements beginnen würde. 6 Monate nach Beginn der AbD sei dieser Zeitpunkt für die die meisten

Patientinnen und Patienten noch nicht erreicht. Insbesondere im Interventionsarm müsse die Herstellungszeit von Exagamglogen Autotemcel berücksichtigt werden. Eine Angabe zur Herstellungsdauer macht der pU jedoch nicht.

Es ist nicht nachvollziehbar, wieso sich der pU auf den Zeitpunkt 6 Monate nach Beginn der AbD bezieht. Die Zwischenanalyse, zu der eine endgültige Fallzahlschätzung vorgenommen werden soll, ist 18 Monate nach Beginn der AbD. Da auch nach 18 Monaten noch keine Patientin oder kein Patient vollständig beobachtet sein wird (36 Monate), ist zu prüfen, inwieweit die Fallzahlplanung [2] gegebenenfalls auch auf Basis anderer als der im G-BA-Beschluss aufgeführten Endpunkte (z. B. Reduktion vasookklusiver Krisen) durchgeführt werden kann [2]. Dies ist in den Studienunterlagen anzupassen.

Der pU gibt an, dass der finale Bericht 1 Jahr nach dem Studienende zur Verfügung gestellt wird. Als Studienende gibt der pU den Zeitpunkt an, zu dem die Beobachtungsdauer ab 60 Tage nach letzter Erythrozytentransfusion für alle Patientinnen und Patienten mit einem entsprechenden Zeitpunkt 36 Monate ist. Zur Festlegung des Zeitpunkts bei Patientinnen und Patienten ohne einen entsprechenden Zeitpunkt siehe Abschnitt 2.2.3.

Der Zeitraum zwischen Studienende und Bereitstellung des finalen Berichts ist anzupassen. Für die Erstellung des Dossiers erscheinen 6 Monate als angemessen. Wie oben beschrieben sind die Auswertungen der mit der AbD erhobenen Daten spätestens am 15.01.2031 vorzulegen. Je nach Verlauf der Rekrutierung kann der G-BA über eine Anpassung des Zeitplans entscheiden. Zu beachten ist, dass eine Verlängerung des Rekrutierungszeitraums zu einer späteren Vorlage der Daten für die Durchführung einer erneuten Nutzenbewertung führen würde, sofern die geplante Mindestbeobachtung von 3 Jahren für den Endpunkt Vermeidung von vasookklusiven Krisen beibehalten werden soll.

2.3 Zusammenfassung und Fazit

Die Prüfung des Studienprotokolls (Version vom 13.06.2025) und SAP (Version vom 13.06.2025) 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. Eine Anpassung ist insbesondere in nachfolgend aufgelisteten Bereichen erforderlich.

Dabei müssen folgende Punkte vor dem Start der AbD umgesetzt werden:

- Ergänzung von AbD-spezifischen Datenfeldern im GPOH-Register Sichelzellerkrankheit (siehe Abschnitt 2.1)
- Ergänzung konkreter Definitionen und Operationalisierungen (siehe Abschnitte 2.2.1.1 zu Ein- und Ausschlusskriterien, 2.2.1.3 zu Endpunkten, 2.2.4.4 zu Baseline-Charakteristika und 2.2.5.1 zu Confoundern)
- ausreichende Gewährleistung der Positivität (siehe Abschnitt 2.2.1.1 und 2.2.3.5)
- Anpassung der Vergleichstherapie (siehe Abschnitt 2.2.1.2)
- Ergänzung eines Erhebungsplans (siehe Abschnitt 2.2.1.3)
- Anpassung und Erweiterung der Erhebung vasookklusiver Krisen (siehe Abschnitt 2.2.1.3)
- Ergänzung der Erhebung patientenberichteter Endpunkte (siehe Abschnitt 2.2.1.3)
- Anpassung und Erweiterung der Erhebung spezifischer UEs (siehe Abschnitt 2.2.1.3)
- Ergänzungen zur Erfassung der Baseline-Daten (Umgang mit retrospektiven Daten siehe Abschnitt 2.2.2, Baseline-Periode siehe Abschnitt 2.2.3.5)
- Erhebung exakter Datumsangaben (siehe Abschnitt 2.2.2)
- Einheitliche Erhebungs- und Meldezeitpunkte (siehe Abschnitt 2.2.2)
- Identifikation und Erhebung von Confoundern (siehe Abschnitt 2.2.5)
- Nachreichung des Data Management Plans und Data Monitoring Plans (siehe Abschnitt 2.2.8)

Die folgenden weiteren Punkte müssen angepasst werden, behindern den Start der AbD aber nicht:

- Anpassung der Auswertungspopulationen (siehe Abschnitte 2.2.3.2 und 2.2.4.3)
- detailliertere Beschreibung des Verfahrens der Confounder-Adjustierung (siehe Abschnitt 2.2.5.2)

- detailliertere Beschreibung der Auswertungen für die Endpunkte der AbD (siehe Abschnitte 2.2.6 und 2.2.7)
- Anpassung der Trennwerte der Stratifizierungsfaktoren des MACNU und der Subgruppenanalysen (siehe Abschnitte 2.2.3.4 und 2.2.7)
- detaillierte Beschreibung des Umgangs mit fehlenden Werten (siehe Abschnitte 2.2.5.2 zu Confoundern und 2.2.8.2 zu Endpunkten und Datumsangaben)
- Konsequente Umsetzung der Treatment Policy Strategy mit ITT-Analyse als Estimand (siehe Abschnitt 2.2.9)
- Abbruchkriterien im Rahmen der Prüfung auf Vergeblichkeit (siehe Abschnitt 2.2.9)
- Anpassungen an den zu den Zwischenanalysen und finalen Analysen vorzulegenden Daten (siehe Abschnitt 2.2.11)

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: 01.07.2025]. 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: 01.07.2025]. 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. 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: 08.07.2025]. 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.
4. 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: 08.07.2025]. 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.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Exagamglogen Autotemcel (Sichelzellkrankheit); Bewertung gemäß § 35a SGB V; AbD-Konzept [online]. 2023 [Zugriff: 21.01.2025]. 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]. 03.2024 [Zugriff: 01.07.2025]. 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. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/anwendungsbegleitende-datenerhebung-verfahren/9/>].
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. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/anwendungsbegleitende-datenerhebung-verfahren/9/>].
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2024-B-324 [unveröffentlicht]. 2025.
10. Systematic identification of confounders in treatment of sickle cell disease; Technical Report [unveröffentlicht]. 2025.
11. Vertex Pharmaceuticals Europe. Routine practice data collection (AbD) of Exagamglogene autotemcel (Exa-cel): Patient reported outcomes (PRO) in the indication sickle cell disease (SCD); Version 1.0 [unveröffentlicht]. 2025.
12. Vertex Pharmaceuticals. Simulation Report for Patient Enrollment into German Post-Launch Data Collection Study (AbD); Version 1.0 [unveröffentlicht]. 2025.
13. Vertex Pharmaceuticals. Supplement for Study Protocol / Statistical Analysis Plan for a Routine Practice Data Collection („Anwendungsbegleitende Datenerhebung“) of Exagamglogene autotemcel (Exa-cel) in sickle cell disease (SCD) [unveröffentlicht]. 2025.
14. GPOH-Konsortium Sichelzellkrankheit. Register Sichelzellkrankheit; Studienprotokoll [online]. 2014 [Zugriff: 07.07.2025]. URL: <https://www.sichelzellkrankheit.info/app/download/8971045985/Studienprotokoll+mit+Informations-+und+Einwilligungsschriften+17-12-2014....pdf?t=1528924355>.
15. Kompetenz-Centrum Onkologie. Begutachtungshinweise des KC Onkologie zur stationären Behandlung mit Exagamglogen autotemcel; Version (V1.0) vom 14.02.2025 [online]. 2025 [Zugriff: 07.07.2025]. URL: https://www.kconkologie.de/fileadmin/Kconkologie/Offen_zugaengliche_Dokumente/080535-2025_KCO-Begutachtungshinweise_ExaCel_V1.0_14.02.2025_zur_Einstellung.pdf.
16. 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>.
17. HealthMeasures. ASCQ-Me; Available Translations [online]. [Zugriff: 08.07.2025]. URL: <https://www.healthmeasures.net/explore-measurement-systems/ascq-me/intro-to-ascq-me/available-translations>.

18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO; Wirkstoff: Exagamglogene autotemcel; Neues Anwendungsgebiet: Sichelzellerkrankheit [online]. 2025 [Zugriff: 09.07.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8313/2025-01-15_Nutzenbewertung-G-BA_Exagamglogen-autotemcel_D-1146.pdf.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses 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); Beschränkung der Versorgungsbefugnis [online]. 2023 [Zugriff: 07.07.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7010/2023-12-21_AM-RL-XII_Exagamglogen-Autotemcel_2023-AbD-001_Versorgungsbeschaenkung_BAnz.pdf.
20. Deutsches Rheuma-Forschungszentrum. ActiMON; Aktivitätsmonitoring bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Rheuma; Flyer [online]. [Zugriff: 09.07.2025]. URL: https://www.drfs.de/wp-content/uploads/2025/02/Flyer-Actimon_compressed3.pdf.
21. EuroBloodNet. RAdEEP last press release is available! [online]. 2023 [Zugriff: 14.07.2025]. URL: <https://eurobloodnet.eu/news/409/radeep-last-press-release-is-available>.
22. Vall d'Hebron Research Institute, Hôpital ERASME, Cyprus Institute of Neurology and Genetics. RAdEEP [online]. [Zugriff: 14.07.2025]. URL: <https://www.radeepnetwork.eu/>.
23. Valle VG, Pereira MDMM, Kleanthous M et al. Pb2285 Rare Anaemia Disorders European Epidemiological Platform. HemaSphere 2019; 3(S1): 1020-1021. <https://doi.org/10.1097/01.HS9.0000567608.96928.c9>.
24. Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A et al. Recommendations for the transfusion of red blood cells. Blood Transfus 2009; 7(1): 49-64. <https://doi.org/10.2450/2008.0020-08>.
25. Suissa S, Moodie EE, Dell'Aniello S. Prevalent new-user cohort designs for comparative drug effect studies by time-conditional propensity scores. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2017; 26(4): 459-468. <https://doi.org/10.1002/pds.4107>.
26. 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>.
27. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin. AWMF-Leitlinie 025/016 „Sichelzellerkrankheit“ [online]. 2020 [Zugriff: 08.07.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/025-016l_S2k_Sichelzellerkrankheit_2020-12.pdf.

28. Berger ML, Mamdani M, Atkins D et al. Good research practices for comparative effectiveness research: defining, reporting and interpreting nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the ISPOR Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report—Part I. *Value Health* 2009; 12(8): 1044-1052. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00600.x>.
29. Cox E, Martin BC, Van Staa T et al. Good research practices for comparative effectiveness research: approaches to mitigate bias and confounding in the design of nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report—Part II. *Value Health* 2009; 12(8): 1053-1061. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00601.x>.
30. Pufulete M, Mahadevan K, Johnson TW et al. Confounders and co-interventions identified in non-randomized studies of interventions. *J Clin Epidemiol* 2022; 148: 115-123. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2022.03.018>.
31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Systematische Confounderidentifikation in der Indikation schubförmig remittierende multiple Sklerose (RRMS); Arbeitspapier [online]. 2025 [Zugriff: 26.06.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/GA23-02>.
32. Hoferer A, Alashkar F, Cario H et al. Sichelzellkrankheiten [online]. 2024 [Zugriff: 15.01.2025]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/sichelzellkrankheiten/@@pdf-latest?filename=sichelzellkrankheiten.pdf>.
33. Glassberg JA, Wang J, Cohen R et al. Risk factors for increased ED utilization in a multinational cohort of children with sickle cell disease. *Acad Emerg Med* 2012; 19(6): 664-672. <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2012.01364.x>.
34. 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>.
35. Carroll PC, Haywood C Jr, Hoot MR et al. A preliminary study of psychiatric, familial, and medical characteristics of high-utilizing sickle cell disease patients. *Clin J Pain* 2013; 29(4): 317-323. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e3182579b87>.
36. Jonassaint CR, Beach MC, Haythornthwaite JA et al. The Association between Educational Attainment and Patterns of Emergency Department Utilization among Adults with Sickle Cell Disease. *Int J Behav Med* 2016; 23(3): 300-309. <https://doi.org/10.1007/s12529-016-9538-y>.

37. Latzman RD, Shishido Y, Latzman NE et al. Associations among emergency room visits, parenting styles, and psychopathology among pediatric patients with sickle cell. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61(10): 1822-1827. <https://doi.org/10.1002/pbc.25141>.
38. Leyrat C, Seaman SR, White IR et al. Propensity score analysis with partially observed covariates: How should multiple imputation be used? *Stat Methods Med Res* 2019; 28(1): 3-19. <https://doi.org/10.1177/0962280217713032>.
39. Nguyen TQ, Stuart EA. Multiple imputation for propensity score analysis with covariates missing at random: some clarity on "within" and "across" methods. *Am J Epidemiol* 2024; 193(10): 1470-1476. <https://doi.org/10.1093/aje/kwae105>.
40. Desai RJ, Franklin JM. Alternative approaches for confounding adjustment in observational studies using weighting based on the propensity score: a primer for practitioners. *BMJ* 2019; 367: l5657. <https://doi.org/10.1136/bmj.l5657>.
41. Kuss O, Strobel A. Gütemaße und Kriterien bei der Anwendung von Propensity Scores. *GMS Med Inform Biom Epidemiol* 2024; 20: Doc01. <https://doi.org/10.3205/mibe000257>.
42. Austin PC, Stuart EA. Moving towards best practice when using inverse probability of treatment weighting (IPTW) using the propensity score to estimate causal treatment effects in observational studies. *Stat Med* 2015; 34(28): 3661-3679. <https://doi.org/10.1002/sim.6607>.
43. 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_versorgungsnaher-daten-zum-zwecke-der-nutzenbewertung_rapid-report_v1-1.pdf.
44. Azur MJ, Stuart EA, Frangakis C et al. Multiple imputation by chained equations: what is it and how does it work? *Int J Methods Psychiatr Res* 2011; 20(1): 40-49. <https://doi.org/10.1002/mpr.329>.
45. Yucel Karakaya SP, Unal I. Balance diagnostics in propensity score analysis following multiple imputation: A new method. *Pharm Stat* 2024; 23(5): 763-777. <https://doi.org/10.1002/pst.2389>.
46. 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>.
47. Izem R, Liao J, Hu M et al. Comparison of propensity score methods for pre-specified subgroup analysis with survival data. *J Biopharm Stat* 2020; 30(4): 734-751. <https://doi.org/10.1080/10543406.2020.1730868>.

48. Wang SV, Jin Y, Fireman B et al. Relative Performance of Propensity Score Matching Strategies for Subgroup Analyses. *Am J Epidemiol* 2018; 187(8): 1799-1807.

<https://doi.org/10.1093/aje/kwy049>.

49. Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M et al. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007; 334(7589): 349-351.

<https://doi.org/10.1136/bmj.39070.527986.68>.

50. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL:

https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

Anhang A Confounder

Tabelle 1: Übersicht der vom pU eingeschlossenen und ausgeschlossenen Confounder-Variablen (mehrseitige Tabelle)

Nr.	Potenzieller Confounder
Vom pU als relevant identifizierte Confounder	
1	Iron overload
2	Chronic renal insufficiency
3	Chronic pain
4	Hepatopathy
5	Pulmonary hypertension
6	Cerebrovascular risk
7	VOC with/without hospitalization
8	Age
9	Chronic transfusion therapy
10	Alloimmunization
Vom pU ausgeschlossene Confounder	
keine „wahren“ Confounder	
11	Arterial hypertension
12	Genotype
13	HbF
14	Low total hemoglobin
15	Pulmonary complications (excl. pulmonary hypertension)
16	Sex
17	Splenectomy/Asplenia/Splenic sequestration
In der Literaturrecherche in < 3 Publikationen genannt	
18	Ankle ulcer / Ulcus cruris / Leg ulcers
19	Hypoxia (nocturnal) / Oximetry reading
20	Aseptic necrosis of bone
21	Chelat therapy
22	Smoking
23	Alpha-Thalassemia / Four alpha-globin chains
24	Body Mass Index
25	Commitment / Family situation
26	Mild-moderate vasculopathy
27	Poor quality of life
28	Psychiatric diagnosis
29	Red cell alloimmunization during long-term transfusion therapy
30	Sepsis
31	Transitioning from pediatric to adult providers (turning 19 years)

Tabelle 1: Übersicht der vom pU eingeschlossenen und ausgeschlossenen Confounder-Variablen (mehrsseitige Tabelle)

Nr.	Potenzieller Confounder
Von < 2 klinischen Expertinnen und Experten genannt	
32	Splenic sequestration
33	Splenectomy
34	Priapism
35	Chronic pain medication
36	Cardiac dysfunction
37	Liver toxicity
38	Liver fibrosis
39	Bilirubin
40	Hepatitis B or C
41	Endocrine dysfunction
42	Assurance of aftercare
43	Coagulation disorder
44	Immunodeficiency
45	Donor availability
46	Patient request
47	Funding/insurance
48	Manufacturing capacity
HbF: fetales Hämoglobin; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VOC: vasookklusive Krise	

Tabelle 2: Vorschlag für einen ersten Schritt der Zusammenfassung der vom pU identifizierten Confounder-Variablen (mehrseitige Tabelle)

Nr. ^a	Potenzieller Confounder	Nr. ^b	Zugeordnete Variablen	Übergeordneter Confounder bereits im Register erhoben
1	Iron overload	1	Iron overload	ja
		21	Chelat therapy	
2	Chronic renal insufficiency	2	Chronic renal insufficiency	ja
3	Chronic pain	3	Chronic pain	nur teilweise ^c
		35	Chronic pain medication	
4	Hepatopathy	4	Hepatopathy	nein
		37	Liver toxicity	
		38	Liver fibrosis	
		39	Bilirubin	
5	Pulmonary hypertension	5	Pulmonary hypertension	ja
		19	Hypoxia (nocturnal) / Oximetry reading	
6	Cerebrovascular risk	6	Cerebrovascular risk	ja
7	VOC with/without hospitalization	7	VOC with/without hospitalization	nur teilweise ^d
		34	Priapism	
8	Age	8	Age	ja
		31	Transitioning from pediatric to adult providers (turning 19 years)	
9	Chronic transfusion therapy	9	Chronic transfusion therapy	ja
10	Alloimmunization	10	Alloimmunization	ja
		29	Red cell alloimmunization during long-term transfusion therapy	
11	Arterial hypertension	11	Arterial hypertension	nein
		36	Cardiac dysfunction	
12	Genotype	12	Genotype	ja
13	HbF	13	HbF	ja
14	Low total hemoglobin	14	Low total hemoglobin	ja
15	Pulmonary complications (excl. pulmonary hypertension)	15	Pulmonary complications (excl. pulmonary hypertension)	nein
		22	Smoking	
16	Sex	16	Sex	ja

Tabelle 2: Vorschlag für einen ersten Schritt der Zusammenfassung der vom pU identifizierten Confounder-Variablen (mehrseitige Tabelle)

Nr. ^a	Potenzieller Confounder	Nr. ^b	Zugeordnete Variablen	Übergeordneter Confounder bereits im Register erhoben
17	Splenectomy/Asplenia/Splenic sequestration	17	Splenectomy/Asplenia/Splenic sequestration	ja
		32	Splenic sequestration	
		33	Splenectomy	
		30	Sepsis	
		44	Immunodeficiency	
18	Ankle ulcer / Ulcus cruris / Leg ulcers	18	Ankle ulcer / Ulcus cruris / Leg ulcers	ja
19	Aseptic necrosis of bone	20	Aseptic necrosis of bone	ja
20	Alpha-Thalassemia / Four alpha-globin chains	23	Alpha-Thalassemia / Four alpha-globin chains	ja
21	Body Mass Index	24	Body Mass Index	ja
22	Commitment / Family situation	25	Commitment / Family situation	nein
23	Mild-moderate vasculopathy	26	Mild-moderate vasculopathy	nein
24	Poor quality of life	27	Poor quality of life	nein
25	Psychiatric diagnosis	28	Psychiatric diagnosis	nein
26	Endocrine dysfunction	41	Endocrine dysfunction	nein
27	Coagulation disorder	43	Coagulation disorder	nein
28	Patient request	46	Patient request	nein
Confounder, deren Ausschluss aus inhaltlichen Gründen nachvollziehbar ist (siehe Begründung in Klammern)				
		40	Hepatitis B or C (Kontraindikation für Exagamglogen Autotemcel)	
		42	Assurance of aftercare (in ATMP QS-Richtlinie geregelt)	
		47	Funding/insurance (Bestätigung der Kostenübernahme ist Einschlusskriterium der AbD)	
		48	Manufacturing capacity (keine Relevanz für Vergleichsgruppe)	
a. Nummerierung basierend auf den zusammengefassten inhaltlich überlappenden Confoundern. b. durchgehende Nummerierung aller identifizierten potenziellen Confounder-Variablen von 0 bis 48, siehe Tabelle 1. c. Bislang im GPOH-Register Sichelzellerkrankheit ausschließlich über eine Selbsteinschätzung der Schmerzmedikation erhoben. Für eine messsichere Erfassung chronischer Schmerzen sollte ein validiertes PRO-Instrument eingesetzt werden. d. Bislang werden im GPOH-Register Sichelzellerkrankheit ausschließlich vasookklusive Krisen erhoben, die im Zusammenhang mit einer Hospitalisierung stehen, siehe auch Abschnitt 2.2.1.3. GPOH: Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie; HbF: fetales Hämoglobin; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VOC: vasookklusive Krise				