

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Exagamglogen autotemcel (Beta-Thalassämie, transfusionsabhängig, ≥ 12 Jahre, keine HLA-kompatible verwandte Stammzellspende verfügbar)

Vom 3. Juli 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 3. Juli 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 18. Juni 2025 (BAnz AT 16.17.2025 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Exagamglogen autotemcel wie folgt ergänzt:

Exagamglogen autotemcel

Beschluss vom: 3. Juli 2025

In Kraft getreten am: 3. Juli 2025

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 9. Februar 2024):

Casgevy wird angewendet zur Behandlung von transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie (TDT) bei Patienten ab 12 Jahren, die für eine Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen (HSZ) geeignet sind und für die kein humaner Leukozyten-Antigen (HLA)-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 3. Juli 2025):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Exagamglogen autotemcel ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der G-BA bestimmt gemäß dem 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V.m. § 5 Absatz 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie, die für eine Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen (HSZ) geeignet sind und für die kein HLA-kompatibler, verwandter Stammzellspender zur Verfügung steht

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Exagamglogen autotemcel:

Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie, die für eine Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen (HSZ) geeignet sind und für die kein HLA-kompatibler, verwandter Stammzellspender zur Verfügung steht

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	↑↑	Vorteil im Endpunkt Transfusionsfreiheit
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

CLIMB-TDT-111: einarmige, offene, multizentrische Phase-I/II/III-Studie und

CTX001-131: Extensionsstudie;

5. Datenschnitt vom 02.01.2025

Indirekter Vergleich: Naiver Vergleich der Studien CLIMB-TDT-111 und CTX001-131 gegenüber Daten der WebTHAL-Datenbank von Patientinnen und Patienten mit natürlichem Krankheitsverlauf und Standard of Care (Endpunkt Transfusionsfreiheit).

Mortalität

Endpunkt	Exagamglogen autotemcel	
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Todesfälle	59	Es traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Endpunkt	Exagamglogen autotemcel	
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 15. April 2025) und dem Amendment zur Dossierbewertung vom 13. Juni 2025, sofern nicht anders indiziert.

Transfusionsfreiheit		
Transfusionsunabhängigkeit für 12 Monate ^e	59	53 (89,8)

Naiver Indirekter Vergleich	Exagamglogen autotemcel		WebTHAL (Standard of Care)		Intervention vs. Kontrolle
	N^a	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) [95%-KI]^b</i>	N	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) [95%-KI]</i>	
Endpunkt					RR [95%-KI] ^c ; p-Wert ^d
Transfusionsfreiheit					
Transfusionsunabhängigkeit für 12 Monate ^e	59	53 (89,8) [79,2; 96,2]	54	0 (0)	98,1 [6,20; 1550,6]; < 0,0001

Endpunkt	Exagamglogen autotemcel	
	N^a	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS (≥ 18 bis ≤ 35 Jahre)		
- Verbesserung zu Monat 24	39	7 (17,9)
Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS (≥ 12 bis < 18 Jahre)		
- Verbesserung zu Monat 24	20	2 (10,0)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Exagamglogen autotemcel	
	N^a	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) „Teen-Version“		
- Gesamtscore (Verbesserung zu Monat 24)	20	7 (35,0)
- Physische Gesundheit (Verbesserung zu Monat 24)	20	7 (35,0)
- Psychosoziale Gesundheit (Verbesserung zu Monat 24)	20	4 (20,0)
Functional Assessment of Cancer Therapy – Bone Marrow Transplantation (FACT-BMT) (ergänzend dargestellt)		

- FACT-BMT Gesamtscore (Verbesserung zu Monat 24)	39	9 (23,1)
- FACT-G Gesamtscore (Verbesserung zu Monat 24)	39	8 (20,5)
- BMTS (Verbesserung zu Monat 24)	39	10 (25,6)

Nebenwirkungen

Endpunkt MedDRA-Systemorganklassen	Exagamglogen autotemcel	
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^f
Unerwünschte Ereignisse gesamt <i>(ergänzend dargestellt)</i>	59	58 (98,3)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	59	26 (44,1)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)	59	52 (88,1)
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	59	0 (0)
Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-Systemorganklasse (mit einer Inzidenz ≥ 10 %)		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	59	42 (71,2)
Febrile Neutropenie	59	34 (57,6)
Anämie	59	25 (42,4)
Thrombozytopenie	59	18 (30,5)
Neutropenie	59	7 (11,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	59	33 (55,9)
Stomatitis	59	24 (40,7)
Übelkeit	59	7 (11,9)
Untersuchungen	59	27 (45,8)
Thrombozytenzahl vermindert	59	22 (37,3)
Neutrophilenzahl erniedrigt	59	17 (28,8)
Leukozytenzahl erniedrigt	59	8 (13,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	59	20 (33,9)
Schleimhautentzündung	59	17 (28,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	59	22 (37,3)
Appetit vermindert	59	12 (20,3)
Hyperphosphatämie	59	6 (10,2)

Endpunkt MedDRA-Systemorganklassen	Exagamglogen autotemcel	
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^f
Hypokaliämie	59	8 (13,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	59	16 (27,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums	59	14 (23,7)
Epistaxis	59	8 (13,6)
Leber- und Gallenerkrankungen	59	8 (13,6)
Leberkrankheit mit Venenokklusion	59	6 (10,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	59	6 (10,2)
SUEs nach MedDRA-Systemorganklasse (mit einer Inzidenz ≥ 10 %)		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	59	15 (25,4)
Leber- und Gallenerkrankungen	59	6 (10,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums	59	6 (10,2)
<p>a. Entspricht der ITT- (Enrolled Set) und der Sicherheitspopulation.</p> <p>b. Zweiseitige 95%-KI werden nach der exakten Clopper-Pearson-Methode berechnet.</p> <p>c. Eigene Berechnung des RR und zweiseitigen 95%-KI (asymptotisch). Anwendung eines Korrekturfaktors (Addition 0,5 in beiden Studienarmen) im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm.</p> <p>d. Eigene Berechnung des p-Werts mittels unbedingten exakten Tests (z-pooled).</p> <p>e. Transfusionsfreiheit für mind. 12 (TI12) aufeinanderfolgende Monate nach der Exa-Cel-Infusion bei gleichzeitig gewichtetem durchschnittlichen Hb-Wert ≥ 9 g/dl. Die Auswertung beginnt 60 Tage nach der jeweils letzten EK-Transfusion, die zur Nachbehandlung der Exa-Cel-Infusion (nicht TDT-bedingt) oder zur Behandlung der TDT-Erkrankung verabreicht wurde.</p> <p>f. Aufnahme bis Monat 24</p>		
<p>Verwendete Abkürzungen: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); ITT = Intention to Treat; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; PES = Primary Efficacy Set; (S)UE = (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; TI12/6 = Transfusionsfreiheit für mindestens 12 bzw. 6 Monate</p>		

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie, die für eine Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen (HSZ) geeignet sind und für die kein HLA-kompatibler, verwandter Stammzellspender zur Verfügung steht

circa 20 – 150 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Casgevy (Wirkstoff: Exagamglogen autotemcel) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. Juni 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/casgevy-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Exagamglogen autotemcel soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Beta-Thalassämie erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte erfolgen. Exagamglogen autotemcel muss in einer qualifizierten Behandlungseinrichtung angewendet werden.

Für die Anwendung des ATMP Exagamglogen autotemcel im Anwendungsgebiet Beta-Thalassämie gelten die Maßnahmen zur Qualitätssicherung gemäß ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie. Näheres regelt die Anlage VI „Exagamglogen autotemcel bei Beta-Thalassämie und Sichelzellerkrankung“ der ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten (inkl. Patientenpass) enthält, zur Verfügung zu stellen.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und ein Patientenpass zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen, welche Exagamglogen autotemcel verschreiben, anwenden oder die Anwendung überwachen, enthält Informationen über das wichtige identifizierte Risiko eines verzögerten Thrombozyten-Engraftments und die wichtigen potenziellen Risiken eines Versagens des Neutrophilen-Engraftments sowie einer mit der Genom-Editierung verbundenen Onkogenese und wie diese Risiken auf ein Minimum begrenzt werden können. Darüber hinaus beinhaltet es Anweisungen zur Bereitstellung des Patientenpasses und des Leitfadens für Patientinnen und Patienten.

Der Leitfaden für Patientinnen und Patienten soll über Risiken und Nutzen der Exagamglogen autotemcel Behandlung, die nur begrenzte Daten über die Langzeitwirkungen, die Anzeichen für niedrige Thrombozyten- oder Leukozyten-Werte sowie für Blutkreberkrankungen aufklären sowie die Notwendigkeit erklären, die Symptome sofort der behandelnden Ärztin bzw. dem behandelnden Arzt zu melden und den Patientenpass immer bei sich zu tragen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie, die für eine Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen (HSZ) geeignet sind und für die kein HLA-kompatibler, verwandter Stammzellspender zur Verfügung steht

Bezeichnung der Therapie	Therapiekosten/ Patientin bzw. Patient ²
zu bewertendes Arzneimittel:	
Exagamglogen autotemcel	2 200 000 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	2 448,92 – 3 661,58 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2025)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Busulfan	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	100 €	4	4	400 €

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie, die für eine Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen (HSZ) geeignet sind und für die kein HLA-kompatibler, verwandter Stammzellspender zur Verfügung steht

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen

² Exagamglogen autotemcel wird einmalig angewendet.

Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

6. Anteil der Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 SGB V

Bei dem Arzneimittel Casgevy handelt es sich um ein ab dem 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachtes Arzneimittel.

Der Anteil der Prüfungsteilnehmer und -teilnehmerinnen an den vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer und -teilnehmerinnen beträgt ≥ 5 % Prozent.

Die klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet wurden somit zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 3. Juli 2025 in Kraft.

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

Berlin, den 3. Juli 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken