

Tragende Gründe

zum 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

Inhalt

| | | |
|------------|--|-----------|
| 1. | Rechtsgrundlage | 2 |
| 2. | Eckpunkte der Entscheidung | 3 |
| 2.1 | Zusatznutzen des Arzneimittels | 4 |
| 2.1.1 | Zugelassenes Anwendungsgebiet von Exagamglogen autotemcel (Casgevy) gemäß Fachinformation | 4 |
| 2.1.2 | Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise | 4 |
| 2.1.3 | Kurzfassung der Bewertung | 9 |
| 2.2 | Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen | 10 |
| 2.3 | Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 11 |
| 2.4 | Therapiekosten | 11 |
| 2.5 | 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 | 15 |
| 2.6 | Anteil der Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 SGB V | 18 |
| 3. | Bürokratiekostenermittlung | 18 |
| 4. | Verfahrensablauf | 19 |

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen.

Für zugelassene Arzneimittel für neuartige Therapien im Sinne von § 4 Absatz 9 des Arzneimittelgesetzes besteht gemäß § 35a Absatz 1b SGB V die Verpflichtung zur Vorlage von Nachweisen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V. Die ärztliche Behandlung mit einem solchen Arzneimittel unterliegt nicht der Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden nach den §§ 135, 137c oder 137h.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbsatz SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und

damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Exagamglogen autotemcel am 15. Januar 2025 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 14. Januar 2025 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Exagamglogen autotemcel zur Behandlung der transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie bei Patienten ab 12 Jahren ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Bei Exagamglogen autotemcel handelt es sich um eine Gentherapie im Sinne von § 4 Absatz 9 des Arzneimittelgesetzes.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. April 2025 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G12-01) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Exagamglogen autotemcel nicht abgestellt.

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Exagamglogen autotemcel (Casgevy) gemäß Fachinformation

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

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

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Exagamglogen autotemcel wie folgt bewertet:

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

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

Begründung:

Für die Nutzenbewertung von Exagamglogen autotemcel zur Behandlung von 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, legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der pivotalen, einarmigen, offenen, multizentrischen Phase-I/II/III-Studie CLIMB-TDT-111 sowie der Extensionsstudie CLIMB-CTX001-131 vor.

Die Studie ist in 4 Phasen unterteilt: In Phase 1 erfolgt das Screening und Prämobilisierung, in Phase 2 die Mobilisierung und Gewinnung der autologen CD34+-Stammzellen sowie die Herstellung von Exagamglogen autotemcel, in Phase 3 erfolgt die myeloablative Konditionierung und Infusion von Exagamglogen autotemcel, in Abschnitt 4 die Nachbeobachtung (Follow-up) für 24 Monate. Nach erfolgreichem Abschluss der Studie war ein Übergang in die Extensionsstudie CLIMB-CTX001-131 möglich.

In der Studie wurden 59 Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis einschließlich 35 Jahren mit gesicherter Diagnose einer transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie (TDT) und für die eine allogene SZT geeignet ist, aber für die kein kompatibler oder verwandter Stammzellspender zur Verfügung steht, eingeschlossen (ITT-Population).

Davon haben 56 Patientinnen und Patienten eine Infusion mit Exagamglogen autotemcel erhalten (Full Analysis Set (FAS)). Für die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte wurden vom pharmazeutischen Unternehmer 54 Patientinnen und Patienten ausgewertet, welche mindestens 16 Monate lang nach der Infusion und mindestens 14 Monate lang nach Abschluss

der EK-Transfusionen zur Unterstützung nach der Transplantation oder zur Behandlung der TDT-Krankheit beobachtet wurden (Primary Efficacy Set (PES)).

Die Zeit von der Therapieinitiierung (Beginn der Mobilisierung) bis zur Infusion von Exagamglogen autotemcel wird als wesentlicher Bestandteil der Behandlung angesehen. Für die Nutzenbewertung wird deshalb die ITT-Population herangezogen.

Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die Transfusionsvermeidung für mindestens 12 bzw. 6 Monate. Darüber hinaus wurden weitere Endpunkte der Kategorie Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Der Nutzenbewertung lag der durch die EMA nachgeforderte 2. Datenschnitt vom 16. April 2023 zugrunde. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer den 5. Datenschnitt vom 2. Januar 2025 nachgereicht. Die folgenden Ergebnisse beziehen sich auf den aktuellen Datenschnitt.

Indirekte Vergleiche

Neben den Ergebnissen der pivotalen Studien legt der pharmazeutische Unternehmer darüber hinaus zwei nicht-randomisierte, indirekte Vergleiche vor. Diese umfassen einen indirekten Vergleich mit der randomisiert kontrollierten Believe-Studie gegenüber Luspatercept sowie einem indirekten, naiven Vergleich gegenüber den individuellen Patientendaten aus der WebTHAL-Datenbank.

Aufgrund unterschiedlicher langer Zeiträume im Vergleich der Transfusionsfreiheit (3 Monate in der Believe-Studie vs. 6 Monate in der CLIMB-TDT-111) sowie weiteren systematischen Unterschieden der Ein- und Ausschlusskriterien z.B. in der eingeschlossenen Altersspanne, kann der indirekte Vergleich gegenüber der Studie Believe nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Die Grundpopulation der WebTHAL-Datenbank umfasst 831 Patienten und Patientinnen mit TDT, wovon 268 Patienten und Patientinnen zwischen 12 und 35 Jahre alt waren und die Datenerfassung lag zwischen 2016 und 2019. Es wurden 54 im indirekten Vergleich mit der Studie CLIMB eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten erhielten als Standard of Care regelmäßige EK-Transfusionen und keine Person wurde mit Luspatercept behandelt. Es bestehen Limitationen hinsichtlich potenziell systematischer Unterschiede zwischen den Studienpopulationen der WebTHAL-Datenbank und der Studie CLIMB aufgrund unterschiedlicher Selektionskriterien, Unterschieden in den Baselinecharakteristika und bezüglich des unterschiedlichen Starts des Beobachtungszeitraums.

Zu den Ergebnissen:

Mortalität

Todesfälle werden in der Studie CLIMB-TDT-111 als Sicherheitsereignisse erfasst. Zum Zeitpunkt des relevanten Datenschnitts trat kein Todesfall auf.

Morbidität

Transfusionsfreiheit

Der transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie liegt eine durch die deutlich reduzierte Produktion von funktionsfähigem β -Globin verursachten Anämie zugrunde, die häufige und

lebenslange EK-Transfusionen erforderlich macht. Die erforderlichen Transfusionen können bei den Patienten trotz einer Eiseneliminationstherapie zu einer zunehmenden Eisenüberladung der Organe und daraus folgenden Langzeitkomplikationen führen. Eine langfristige bzw. nachhaltige Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsfreiheit) unter Einhaltung eines definierten Mindestwertes an Hämoglobin stellt in dem vorliegenden Anwendungsgebiet ein vorrangiges Therapieziel dar, mit dem eine Kontrolle der Anämie und von Anämie-bedingten Symptomen bei gleichzeitigem Verzicht auf EK-Transfusionen erreicht wird.

Hinsichtlich der Auswertungen zu den verschiedenen Zeiträumen der Transfusionsfreiheit wird für die vorliegende Bewertung eine Transfusionsfreiheit von ≥ 24 Wochen als maßgeblicher Zeitraum angesehen, um von einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsfreiheit) ausgehen zu können. Somit kann die Transfusionsfreiheit von ≥ 24 Wochen einen patientenrelevanten Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen.

Der Transfusionsfreiheit wurde im Rahmen der Studie definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten, die für mindestens 12 beziehungsweise 6 aufeinanderfolgende Monate nach der Exagamglogen-Infusion keine EK-Transfusionen erhielten und einen gewichteten durchschnittlichen Hämoglobin-Wert ≥ 9 g/dl aufwiesen.

In der Studie CLIMB-TDT-111 konnte zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts bei 53 von 59 (89,8 %) Patientinnen und Patienten in der ITT-Population eine Transfusionsunabhängigkeit nach 12 Monaten festgestellt werden.

Aufgrund des bekannten natürlichen Verlaufs der Erkrankung ist nicht davon auszugehen, dass Patienten, die unter einer transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie leiden, im natürlichen Verlauf ihrer Erkrankung spontan klinisch relevant höhere Hämoglobinwerte erlangen und/oder unabhängig von regelmäßigen Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten werden.

Diesbezüglich wird das in der Studie CLIMB-TDT-111 erzielte Ergebnis zur Transfusionsunabhängigkeit nach 12 Monaten als ein dramatischer Effekt der Behandlung gegenüber dem erwarteten natürlichen Krankheitsverlauf gewertet.

Vor diesem Hintergrund werden zudem die Ergebnisse des vorgelegten naiven indirekten Vergleichs gegenüber Daten aus der WebTHAL-Datenbank von Patientinnen und Patienten mit natürlichem Krankheitsverlauf bzw. unter Behandlung mit „Standard of Care“ trotz der genannten Limitationen und unter Berücksichtigung der hohen Effektstärke für die vorliegende Bewertung herangezogen.

In der Gesamtschau ergibt sich ein relevanter Vorteil für die Behandlung mit Exagamglogen autotemcel für den Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit.

Es kann jedoch keine Einschätzung vorgenommen werden, in welchem Ausmaß die bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten gezeigte Transfusionsunabhängigkeit zu einer Vermeidung von Komplikationen, die sich aus den bereits erfolgten regelmäßigen Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten ergeben können, führt. Insbesondere bleibt unklar, inwieweit für Patientinnen und Patienten mit erlangter Transfusionsunabhängigkeit weiterhin eine Eisen-Chelattherapie notwendig ist. Diese Unsicherheiten konnten auch durch die vom pharmazeutischen Unternehmer nachgereichten Unterlagen nicht ausgeräumt werden.

Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS

Die visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension (EQ-5D-VAS) erfasst die Selbsteinschätzung des allgemeinen Gesundheitszustands. Die Studienteilnehmenden bewerteten den Gesundheitszustand auf einer vertikalen Skala, deren Punktwerte von 100 („Denkbar bester Gesundheitszustand“) bis 0 („Denkbar schlechtester Gesundheitszustand“) bezeichnet sind. Die Jugendversion der VAS ist identisch mit der VAS der Erwachsenen.

Der Wert zu Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung (geplant oder ungeplant) vor Beginn der Mobilisierung. Es liegen Responderanalysen zur Verbesserung bzw. Verschlechterung der relevanten Schwelle von 15 % vor.

Bei 7 Patientinnen und Patienten in der Altersgruppe von ≥ 18 bis ≤ 35 Jahren und bei 2 Patientinnen und Patienten in der Altersgruppe von ≥ 12 bis < 18 Jahren wurde eine Verbesserung um 15 % zu Monat 24 erreicht.

Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lassen sich aus den Ergebnissen des Endpunktes Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

Lebensqualität

FACT-BMT

Der „Functional Assessment of Cancer Therapy – Bone Marrow Transplantation“ (FACT-BMT) ist ein Fragebogen zur Selbstbeurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für Personen, die eine Knochenmarktransplantation erhalten haben. Der FACT-BMT setzt sich aus dem „Functional Assessment of Cancer Therapy – General“ (FACT-G) und der „Bone Marrow Transplantation Subscale“ (BMTS), die behandlungsspezifische Aspekte der Knochenmarktransplantation bewertet, zusammen. Der FACT-BMT besteht aus 5 Kategorien mit insgesamt 50 Fragen, folgende Domänen wurden erfasst: Physisches Wohlbefinden (PWB), Soziales/Familiäres Wohlbefinden (SWB), Emotionales Wohlbefinden (EWB), Funktionales Wohlbefinden (FWB), Knochenmarktransplantation (BMTS)

Mittels einer 5-Punkte-Likert-Skala von 0 bis 4 wird eine Komponente mit einem Bezugszeitraum von 7 Tagen abgefragt. Im Scoring bedeutet ein höher Wert eine höhere Lebensqualität. Laut Angaben des pharmazeutischen Unternehmers wurde die Gesamtskala von 0 bis 200 transformiert. Der Wert zu Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung (geplant oder ungeplant) vor Beginn der Mobilisierung.

Im FACT-BMT Gesamtscore zeigte sich bei 9 Patientinnen und Patienten, im FACT-G Gesamtscore bei 8 Patientinnen und Patienten und beim BMTS bei 10 Patientinnen und Patienten eine Verbesserung um 15 % zu Monat 24.

Es bestehen Unsicherheiten bezüglich der Übertragbarkeit des FACT-BMT, welcher für Patientinnen und Patienten mit einer Krebserkrankung entwickelten wurde, auf die Studienpopulation mit Beta-Thalassämie. Aufgrund der bestehenden Unsicherheiten wird der Endpunkt im Rahmen der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

PedsQL

Der PedsQL erfasst die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen und wurde in der Studie CLIMB-TDT-111 als Teen-Version bei Studienteilnehmenden im Alter von 12 bis 18 Jahren eingesetzt. Der Fragebogen besteht aus vier multidimensionalen Skalen (physische, emotionale, soziale und schulische Funktion) und 3 Summenwerten (Gesamtscore, Summenwert zur physischen Gesundheit, Summenwert zur psychosozialen Gesundheit). Der Fragebogen besteht aus einer Likert-Skala von 1 bis 4 (1 = beste Funktion [nie] bis 4 = schlechteste Funktion [immer]); die Werte werden anschließend in eine Skala von 1 bis 100 transformiert. Höhere Werte zeigen eine höhere Lebensqualität an.

Der Wert zu Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung (geplant oder ungeplant) vor Beginn der Mobilisierung in der Studie. Es liegen Responderanalysen zur Verbesserung bzw. Verschlechterung mit der relevanten 15%-Schwelle vor.

Im Rahmen des PedsQL Teen zeigte sich im Gesamtscore bei 7 Patientinnen und Patienten, in der Domäne „physische Gesundheit“ bei 7 und in der Domäne „psychosoziale Gesundheit“ bei 4 Patientinnen und Patienten eine Verbesserung um 15 % zu Monat 24.

Da keine vergleichenden Daten vorliegen, sind keine Aussagen über Veränderungen der Lebensqualität, gemessen mittels PedsQL und FACT-BMT, möglich. Zusammenfassend lassen sich aus den Ergebnissen zu den Endpunkten der Lebensqualität daher keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

Nebenwirkungen

In den vorgelegten Studien wurden keine Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen beobachtet.

Unerwünschte Ereignisse (UE) traten bei fast allen Patienten in den Studien auf. Schwere UE des Grades ≥ 3 traten bei 88,1 % der Patientinnen und Patienten auf. Es handelte sich hierbei insbesondere um UE der Systemorganklassen „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Untersuchungen“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ sowie „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“. Hämatologische und gastrointestinale Nebenwirkungen sind charakteristisch für die vor Verabreichung von Exagamglogen autotemcel durchgeführte myeloablative Therapie. Schwerwiegende UE (SUE) traten bei 44,1 % der Patientinnen und Patienten auf.

Eine abschließende Einschätzung des Nebenwirkungsprofils von Exagamglogen autotemcel ist aufgrund der begrenzten Daten zur Langzeitsicherheit und aufgrund fehlender vergleichender Daten nicht möglich. Aussagen zum langfristigen Nebenwirkungsprofil können ohne Langzeitdaten zum Sicherheitsprofil, nicht getroffen werden.

Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lassen sich zusammenfassend keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens aus den Daten zu den Nebenwirkungen ableiten.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Exagamglogen autotemcel für die Behandlung von 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, wurden Daten der pivotalen, einarmigen, offenen, multizentrischen Phase-I/II/III-Studie CLIMB-TDT-111, der Extensionsstudie CLIMB-CTX001-131 sowie ein naiver indirekter Vergleich gegenüber Daten der WebTHAL-Datenbank zum Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit vorgelegt.

Aus den vorgelegten Daten ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, zur Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen. Außer zum Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit, lassen sich aufgrund fehlender vergleichender Daten für keinen in den Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkt Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

Diesbezüglich wird das in der Studie CLIMB-TDT-111 erzielte Ergebnis zur Transfusionsunabhängigkeit nach 12 Monaten als ein dramatischer Effekt der Behandlung gegenüber dem erwarteten natürlichen Krankheitsverlauf gewertet. Vor diesem Hintergrund werden zudem die Ergebnisse des vorgelegten naiven indirekten Vergleichs gegenüber Daten aus der WebTHAL-Datenbank von Patientinnen und Patienten mit natürlichem Krankheitsverlauf bzw. unter Behandlung mit „Standard of Care“ trotz der genannten Limitationen und unter Berücksichtigung der hohen Effektstärke für die vorliegende Bewertung herangezogen.

In der Gesamtschau liegt ein relevanter Vorteil für den Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit vor. Für die weiteren patientenrelevante Endpunkte sind die Daten nicht bewertbar, da keine vergleichenden Daten vorliegen. Somit lassen sich zu diesen Endpunkten keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Exagamglogen autotemcel ableiten und es kann in der Gesamtbewertung auch keine Abwägung gegenüber dem Vorteil hinsichtlich der Transfusionsunabhängigkeit vorgenommen werden.

Im Ergebnis wird ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für Exagamglogen autotemcel festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Der Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse der einarmigen, offenen Studie CLIMB-TDT-111 und der Extensionsstudie CLIMB-CTX001-131 sowie für den Endpunkt Transfusionsfreiheit des naiven indirekten Vergleiches gegenüber Daten der WebTHAL-Datenbank zugrunde.

Unter Berücksichtigung der ausreichend langen Beobachtungsdauer insbesondere bezüglich der Sicherheits- und Wirksamkeitsendpunkte sowie der Ergebnisse des naiven indirekten Vergleiches in Verbindung mit einer hohen Effektstärke wird die Aussagekraft der Nachweise trotz der vorhandenen Limitationen der Datengrundlage als ein Hinweis eingestuft.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Casgevy mit dem Wirkstoff Exagamglogen autotemcel. Casgevy wurde als Orphan Drug unter besonderen Bedingungen zugelassen.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Behandlung von transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie bei Patienten ab 12 Jahren, die für eine Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen geeignet sind und für die kein humaner Leukozyten-Antigen-kompatibler, verwandter HSZ- Spender zur Verfügung steht.

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der pivotalen, einarmigen, offenen, multizentrischen Phase-I/II/III-Studie CLIMB-TDT-111 und der Extensionsstudie CLIMB-CTX001-131 sowie zwei indirekte Vergleiche für den Endpunkt Transfusionsfreiheit vor.

Aus den vorgelegten Daten ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, zur Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen. Außer zum Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit, lassen sich aufgrund fehlender vergleichender Daten für keinen in den Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkt Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

Diesbezüglich wird das in der Studie CLIMB-TDT-111 erzielte Ergebnis zur Transfusionsunabhängigkeit nach 12 Monaten als ein dramatischer Effekt der Behandlung gegenüber dem erwarteten natürlichen Krankheitsverlauf gewertet. Vor diesem Hintergrund werden zudem die Ergebnisse des vorgelegten naiven indirekten Vergleichs gegenüber Daten aus der WebTHAL-Datenbank von Patientinnen und Patienten mit natürlichem Krankheitsverlauf bzw. unter Behandlung mit „Standard of Care“ trotz der genannten Limitationen und unter Berücksichtigung der hohen Effektstärke für die vorliegende Bewertung herangezogen.

In der Gesamtschau liegt ein relevanter Vorteil für den Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit vor. Für die weiteren patientenrelevante Endpunkte sind die Daten nicht bewertbar, da keine vergleichenden Daten vorliegen. Somit lassen sich zu diesen Endpunkten keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Exagamglogen autotemcel ableiten und es kann in der Gesamtbewertung auch keine Abwägung gegenüber dem Vorteil hinsichtlich der Transfusionsunabhängigkeit vorgenommen werden.

In der Gesamtschau wird ein nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Die Aussagekraft der Nachweise wird als ein Hinweis eingestuft.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers ist grundsätzlich rechnerisch nachvollziehbar. Unsicherheiten bestehen insbesondere durch die herangezogenen Quellen zur Operationalisierung der Transfusionsabhängigkeit, der fehlenden Alterseinschränkung, der Untergrenze aus den Registerdaten sowie der Anteilswerte der HLA-identischen Geschwisterspender. Aufgrund der Unsicherheiten wird die eigene Berechnung des IQWiG unter Einbeziehung der Daten des vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahrens von Luspatercept² im gleichen Anwendungsgebiet herangezogen, was zu einer höheren Obergrenze und einer breiteren Spanne der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation führt.

² <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/574/>

2.3 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: 25. März 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 Patienten-Pass 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 Blutkrebserkrankungen aufklären sowie die Notwendigkeit erklären, die Symptome sofort der behandelnden Ärztin bzw. dem behandelnden Arzt zu melden und die Patienten-Pass 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zum Abgabepreis aus Modul 3 des Dossiers.

Exagamglogen autotemcel wird nur an entsprechende qualifizierte, stationäre Behandlungseinrichtungen abgegeben. Der Wirkstoff unterliegt demnach nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach §130 bzw. §130a SGB V an. Der Berechnung wird – abweichend von den üblicherweise berücksichtigten Angaben der Lauer Taxe – der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers zu Grunde gelegt.

Exagamglogen autotemcel wird entsprechend der Angaben in der Fachinformation als einmalige intravenöse Infusion verabreicht.

Behandlungsdauer:

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungs-modus | Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr |
|-----------------------------|-------------------|--|-------------------------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Exagamglogen autotemcel | Einmalgabe | 1 | 1 | 1 |

Verbrauch:

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung/ Anwendung | Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|-----------------------------|--|--|---|---|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Exagamglogen autotemcel | 3 x 10 ⁶ CD34+-Zellen/kg KG | 3 x 10 ⁶ CD34+-Zellen/kg KG | 1 Einzel-Infusionsbeutel | 1 | 1 Einzel-Infusionsbeutel |

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

| Bezeichnung der Therapie | Packungsgröße | Kosten (Apothekenabgabepreis) ³ | Mehrwertsteuer ⁴ | Kosten |
|-----------------------------|--------------------------|--|-----------------------------|-------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Exagamglogen autotemcel | 1 Einzel-Infusionsbeutel | 2 200 000 € | - | 2 200 000 € |

Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2025

³ Angaben des Unternehmers zum Abgabepreis aus Modul 3 des Dossiers.

⁴ Gemäß den Angaben des Unternehmers ist das Arzneimittel von der Mehrwertsteuer befreit.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Bei Exagamglogen autotemcel handelt es sich um ein Zellprodukt, welches aus autologen CD34+-Stammzellen hergestellt wird. Zur Gewinnung des Zellmaterials ist daher regelhaft eine HSZ-Mobilisierung und Leukapherese notwendig. Da die HSZ-Mobilisierung und Leukapherese Teil der Herstellung des Arzneimittels gemäß § 4 Absatz 14 AMG ist, fallen diesbezüglich keine weiteren Kosten für das zu bewertende Arzneimittel an.

Vor der Behandlung mit Casgevy ist laut Fachinformation eine vollständige myeloablative Konditionierung durchzuführen. Das in der in der Fachinformation aufgeführte, in der klinischen Studie verwendete Konditionierungsschema erfolgte mit Busulfan.

Die geplante Busulfan-Dosis betrug intravenös 3,2 mg/kg/Tag einmal täglich oder 0,8 mg/kg alle 6 Stunden an 4 aufeinanderfolgenden Tagen. Bei einmal täglicher Gabe war der empfohlene AUC-Zielbereich (0 – 24 h) 4500 – 5500 $\mu\text{M} \cdot \text{min}$ bzw. bei der Anwendung alle 6 Stunden ein AUC-Zielbereich (0 – 6 h) 900 – 1350 $\mu\text{M} \cdot \text{min}$.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche durchschnittliches Körpergewicht: Erwachsene = 77,7 kg⁵; 12-Jährige = 47,1 kg⁶).

Patientinnen bzw. Patienten sind auf das Vorliegen einer Infektion mit Hepatitis B, Hepatitis C und HIV zu testen, bevor die Behandlung mit Exagamglogen autotemcel eingeleitet wird.

Für die Diagnostik zum Ausschluss einer chronischen Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich⁷. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. In bestimmten Fallkonstellationen können weitere Schritte gemäß aktueller Leitlinienempfehlungen notwendig werden.

Die Diagnostik zum Ausschluss einer Hepatitis C erfordert sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte⁸. Das HCV-Screening basiert auf der Bestimmung von Anti-HCV-Antikörpern. In bestimmten Fallkonstellationen kann es zur Sicherung der Diagnose einer HCV-Infektion erforderlich sein, die positiven Anti-HCV-Antikörper-Befunde parallel oder nachfolgend durch einen HCV-RNA-Nachweis zu verifizieren.

⁵ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2021: <http://www.gbe-bund.de/>

⁶ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2017: <http://www.gbe-bund.de/>

⁷ S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion; AWMF-Register-Nr.: 021/011 https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-011|_S3_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion_2021-07.pdf

⁸ S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion; AWMF-Register-Nr.: 021/012 https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-012|_S3_Hepatitis-C-Virus_HCV-Infektion_2018-07.pdf

| Bezeichnung der Therapie | Packungsgröße | Kosten (Apothekenabgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte | Behandlungstage / Jahr | Kosten / Patient / Jahr |
|---|---------------|-------------------------------|--------------------|---------------------|---|------------------------|-------------------------|
| <i>myeloablative Konditionierung mit Busulfan</i> | | | | | | | |
| - Erwachsene (3,2 mg/kg = 248,6 mg) | 8 x 60 mg IFK | 1274,37 € | 1,77 € | 59,94 € | 1212,66 € | 4 | 3 637,98 € |
| - 12-Jährige (3,2 mg/kg = 150,7 mg) | 8 x 60 mg IFK | 1274,37 € | 1,77 € | 59,94 € | 1212,66 € | 4 | 2 425,32 € |
| <i>HBV-Screening</i> | | | | | | | |
| HBV-Test Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP 32781) | - | - | - | - | 5,06 € | 1,0 | 5,06 € |
| anti-HBc-Antikörper (GOP 32614) | - | - | - | - | 5,43 € | 1,0 | 5,43 € |
| <i>HCV-Screening</i> | | | | | | | |
| Hepatitis-C HCV-Antikörper - Status (GOP 32618) | - | - | - | - | 9,02 € | 1,0 | 9,02 € |
| <i>HIV-Screening</i> | | | | | | | |
| HIV HIV-1- und HIV-2-Antikörper-Status (GOP: 32575) | - | - | - | - | 4,09 € | 1,0 | 4,09 € |
| Abkürzungen: IFK = Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung | | | | | | | |

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Absatz 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die

Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 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

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel Verfo des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

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

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

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.

Referenzen:

Fachinformation zu Exagamglogen autotemcel (Casgevy); Casgevy 4 – 13 x 10⁶ Zellen/ml Infusionsdispersion; Stand: Februar 2025

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

Bei dem Arzneimittel Exagamglogen autotemcel handelt es sich um ein nach dem 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachtes Arzneimittel. Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 hat der G-BA festzustellen, ob die klinischen Prüfungen des Arzneimittels zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Basis für die Berechnung sind nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 7 SGB V alle vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen Studien, die er als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet an den G-BA zu übermitteln hat. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden (vgl. dazu § 4 Absatz 6 Satz 1 und 2 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 9 Absatz 4 Satz 1 und 2 VerfO).

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.

Im Abschnitt 2.7.4 des Common Technical Documents (CTD) erfolgt keine eindeutige Trennung der für das jeweilige Anwendungsgebiet vorgelegten Studien. Im Rahmen der Studie CLIMB-TDT-111 liegt der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer bei 30,4 %. Unter Berücksichtigung der weiteren Studie CLIMB-SCD-121 ergibt sich eine Änderung des Anteils der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer, welcher aber weiterhin oberhalb von 5 % liegt.

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

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. **Verfahrensablauf**

Am 14. Januar 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Exagamglogen autotemcel beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. April 2025 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Mai 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 26. Mai 2025 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung wurde am 13. Juni 2025 vorgelegt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 24. Juni 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 3. Juli 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

| Sitzung | Datum | Beratungsgegenstand |
|-----------------------------|--------------------------------|---|
| Unterausschuss Arzneimittel | 8. April 2025 | Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA |
| AG § 35a | 13. Mai 2025 | Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung |
| Unterausschuss Arzneimittel | 26. Mai 2025 | Durchführung der mündlichen Anhörung |
| AG § 35a | 3. Juni 2025; 17. Juni 2025 | Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens |
| Unterausschuss Arzneimittel | 24. Juni 2025 | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage |
| Plenum | 3. Juli 2025 | Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL |

Berlin, den 3. Juli 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken