

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 (Sichelzellkrankheit mit
rezidivierenden vasookklusiven Krisen; ≥ 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	12
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	12
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	14
2.4	Therapiekosten	15
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	19
2.6	Anteil der Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 SGB V	22
3.	Bürokratiekostenermittlung	23
4.	Verfahrensablauf	23

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 Sichelzellerkrankung 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 G25-05) 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

Casgevy wird angewendet zur Behandlung von schwerer Sichelzellkrankheit (SCD) bei Patienten ab 12 Jahren mit rezidivierenden vasookklusiven Krisen (VOC), 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 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 schwerer Sichelzellkrankheit und rezidivierenden vasookklusiven Krisen, die für eine Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen (HSZ) geeignet sind und für die kein verwandter, HLA-identischer Stammzellspender zur Verfügung steht

Anhaltspunkt für 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 schwerer Sichelzellkrankheit und rezidivierenden vasookklusiven Krisen, die für eine Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen (HSZ) geeignet sind und für die kein verwandter, HLA-identischer Stammzellspender zur Verfügung steht, legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der pivotalen Phase-I/II/III-Studie CLIMB-SCD-121 sowie der Extensionsstudie CTX001-131 vor. Bei der Studie CLIMB-SCD-121 handelt es sich um eine einarmige, offene, multizentrische Studie, in die 63 Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis einschließlich 35 Jahren mit Sichelzellkrankheit und dokumentiertem β^S/β^S , β^S/β^0 oder β^S/β^+ -SCD-Genotyp sowie mindestens zwei vasookklusive Schmerzkrisen (VOCs) pro Jahr im Zweijahresraum vor dem Screening eingeschlossen wurden.

Die Studie CLIMB-SCD-121 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 Phase 4 die Nachbeobachtung (Follow-up) für 24 Monate. Nach erfolgreichem Abschluss der Studie war ein Übergang in die Extensionsstudie CLIMB-CTX001-131 möglich.

Die Mobilisierung von CD34-positiven Stammzellen und die Myeloablation sowie das vorübergehende Absetzen der Standardmedikation sind notwendige Schritte vor der

Exagamglogen autotemcel-Infusion. Bei Patientinnen und Patienten mit Sichelzellerkrankung besteht ein erhöhtes Risiko einer unzureichenden Mobilisierung und Apherese.

Die Studienteilnehmenden erhielten für mindestens 8 Wochen Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen vor dem geplanten Start der Mobilisierung, um den HbS-Level bei < 30 % und den Gesamt-Hb-Wert für mindestens 8 Wochen bei ≤ 11 g/dl zu halten, und erhielten diese bis zum Beginn ihrer Konditionierung; krankheitsmodifizierende Therapien (z. B. Hydroxyurea/Hydroxycarbamid) mussten 8 Wochen vor dem geplanten Beginn der Mobilisierung und Konditionierung abgesetzt werden.

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

Von den 63 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten haben 17 (27,0%) die Behandlung abgebrochen, davon 5 (7,9 %) vor Beginn der Mobilisierung und 12 (19,0 %) vor Beginn der Konditionierung. Die Patientinnen und Patienten absolvierten im Median 2 Mobilisierungszyklen (min. 1; max. 6). Von den 12 Personen, die die Studie während der Mobilisierung abbrachen, brachen 7 die Studie ab, da die erforderliche Mindestmenge an Zellen nicht erreicht wurde. Eine Person brach die Studie ab, weil sie die Einschlusskriterien für die Nierenfunktion nicht mehr erfüllte, eine weitere Person brach die Studie wegen mangelnder Compliance ab. Des Weiteren zogen 2 Personen ihre Einwilligungserklärung zurück und eine Person brach die Studie wegen psychischer und physischer Belastung ab.²

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

Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die Freiheit von schweren VOC für 12 Monate (VF12).

Die mediane Beobachtungsdauer ab Gabe von Exagamglogen autotemcel beträgt zum 5. Datenschnitt vom 2. Januar 2025 38,2 Monate (min. 17,8; max. 67,1), wobei 40 (63,5%) Studienteilnehmende 24 Monate Nachbeobachtungszeit erreicht haben und 28 (44,4%) 36 Monate.

Indirekte Vergleiche

Der pharmazeutische Unternehmer legt zudem mehrere adjustierte indirekte Vergleiche vor, die sich auf den Endpunkt „Schwere vasookklusiven Krisen“ beziehen. Für diese zieht er aggregierte Daten verschiedener Komparatorarme aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT) heran und führt „Matching-Adjusted Indirect Comparisons“ (MAIC) durch. Des Weiteren legt er einen indirekten Vergleich gegenüber individuellen Patientendaten vor. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer weitere indirekte Vergleiche auf Basis von aggregierten Daten zum Endpunkt „schwere vasookklusive Krisen“ vor. Diese umfassen MAICs und naive Vergleiche gegenüber Kontrollarmen von Phase-III-Studien. MAICs und naive Auswertungen gegenüber aggregierten Studienarme werden grundsätzlich als nicht sachgerecht im Kontext einer Nutzenbewertung erachtet. Außerdem

² Die Angaben zu Studienabbruchgründen entstammen dem Modul 4 des Dossiers.

liegen abweichende Ein- und Ausschlusskriterien zwischen den Studien vor (z.B. Altersgrenzen), so dass es sich um abweichende Studienpopulationen handelt. Als Analysepopulation zur annualisierten Rate wird das PES herangezogen, welches als nicht sachgerecht bewertet wird. Auf Basis der vorliegenden Unterlagen liegen des Weiteren abweichende Operationalisierungen der Endpunkte (Endpunkterhebung, Erhebungsdauer) zwischen den RCTs und der einarmigen Studie SCD-121 zur Erhebung der VOC vor, so dass ein Vergleich nicht möglich ist.

Der nicht-randomisierte, adjustierte indirekte Vergleich gegenüber individuellen Patientendaten wird auch unter Berücksichtigung der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten als nicht sachgerecht bewertet. Es wurde kein naiver Vergleich auf Basis von patientenindividuellen Daten eingereicht. Die nachgereichte Auswertung bezieht sich auf fünf statt einem Matchingpartner und nicht auf die identifizierte Grundpopulation. Die Fallzahl der eingereichten Auswertung und die Fallzahl der eingereichten Datenbank weichen voneinander ab. Die Gründe für die Abweichungen konnten nicht dargelegt werden. Auf Basis der vorgelegten Datensituation (berichtete Baseline-Charakteristiken, Analysepopulationen, Confounder-Auswahl, Time-Zero, Berichterstattung des Modells, Abweichungen der Fallzahlen) kann nicht davon ausgegangen werden, dass eine ausreichende statistische Positivität der beiden Populationen für eine adjustierte Analyse vorhanden ist.

Die vorgelegten indirekten Vergleiche sind insgesamt für die Fragestellung der Nutzenbewertung nicht geeignet.

Zu den Ergebnissen der Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-13:

Mortalität

Todesfälle werden über den gesamten Zeitraum der Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 erhoben.

Die während der Studie aufgetretenen Todesfälle mit Bezug zur Exagamglogen autotemcel-Infusion oder Busulfan-Gabe nach Ermessen des Prüfpersonals wurden im Rahmen der Sicherheitserfassung bis zum Ende von Monat 12 (bzw. bis zu 100 Tage nach Infusion) erhoben.

Zum 5. Datenschnitt vom 2. Januar 2025 ist ein Todesfall aufgetreten, welcher transplantationsbezogen bewertet wurde.

Morbidität

Schwere vasookklusive Krisen

Mit der Sichelzellkrankheit einhergehende vasookklusive Schmerzkrisen und weitere für die Patienten spürbare vasookklusive Komplikationen werden als patientenrelevante Ereignisse betrachtet.

In der Studie CLIMB-SCD-121 war das Ereignis einer vasookklusiven Schmerzkrise definiert als:

- Akute Schmerzen, die einen Aufenthalt in einer medizinischen Einrichtung und die Verabreichung von Schmerzmitteln (Opioide oder intravenöse nichtsteroidale Antirheumatika (NSAID)) oder Bluttransfusionen erforderlich machen,

- Auftreten eines akuten Thoraxsyndroms, welches durch das Auftreten eines neuen Lungeninfiltrats in Verbindung mit Pneumonieähnlichen Symptomen, Schmerzen oder Fieber gekennzeichnet ist,
- Auftreten von Priapismus, der länger als 2 Stunden anhält und einen Aufenthalt in einer medizinischen Einrichtung erfordert, oder
- Auftreten einer Milzsequestration, definiert durch eine vergrößerte Milz, Schmerzen im linken oberen Quadranten und einen akuten Abfall der Hämoglobin (Hb)-Konzentration ≥ 2 g/dl.

Vorgelegt wurden die Auswertungen „Freiheit von schweren VOC für 12 Monate (VF12)“, erhoben ab 60 Tage nach dem Zeitpunkt der Gabe der letzten unterstützenden EK-Transfusion sowie die annualisierten Raten im Vergleich zwischen Baseline-Phase und Follow-Up-Phase. Letztere liegen nur für die FAS-Population vor. Aufgetretene VOC im Zeitraum zwischen Therapieentscheidung und Transfusion werden im Rahmen der eingereichten Auswertungen zur annualisierten Rate nicht berücksichtigt.

Unter Einbezug der Beobachtungszeit in der Studie CTX001-131 erreichten 43 von 63 Personen der ITT-Population die VF12, erhoben ab 60 Tage nach dem Zeitpunkt der Gabe der letzten unterstützenden EK-Transfusion.

Die mediane Freiheit von schweren VOC für die Personen, die die Freiheit von schweren VOC erreicht haben, beträgt 33,4 Monate (min: 12,7; max.: 64,5). Wenn eine Person mehrere für VF12 qualifizierende Perioden erreicht hat, wird die längste VF12 Zeit für die Auswertung herangezogen. In einer Auswertung erhoben ab dem Zeitpunkt der Infusion ohne weitere Einschränkung der Analysepopulation (FAS, N = 46) trat bei 11 Personen nach der Exagamglogen autotemcel-Infusion eine schwere VOC auf.

Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lassen sich aus diesen Ergebnissen keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Exagamglogen autotemcel ableiten.

Für die annualisierten Raten von schweren VOC liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor. Insbesondere liegen keine Angaben für die ITT-Population vor. Der intraindividuelle Vergleich zwischen Baseline-Phase und Follow-Up-Phase erscheint zudem aufgrund des nicht deterministischen Krankheitsverlaufs nicht angezeigt. Ein Ungleichgewicht besteht in der Analyse darüber hinaus durch die unterschiedlich langen Beobachtungszeiträume.

Allgemeines zu den Patient-Reported Outcomes

Die Darstellung der Patient-Reported Outcomes (PROs) erfolgt im Beschluss getrennt nach Erwachsenen und Jugendlichen. Von den 50 in die Studie eingeschlossenen Erwachsenen haben 34 (68,0%) Exagamglogen autotemcel erhalten. Von den 13 eingeschlossenen Jugendlichen wurden 12 (92,3%) mit Exagamglogen autotemcel behandelt. Eine Erhebung der PROs nach Baseline erfolgte nach Studienprotokoll erstmalig 90 Tage nach der Infusion mit Exagamglogen autotemcel. Personen, die nicht mit Exagamglogen autotemcel behandelt wurden und für die damit im weiteren Studienverlauf keine PROs erhoben wurden, gehen als Non-Responder in die Auswertung ein. Im Zeitraum der Mobilisierung und Konditionierung sowie unmittelbar nach der Exagamglogen autotemcel-Infusion erfolgte keine Erhebung der PROs.

Pain NRS-11

Die „Pain Numeric Rating Scale“ (Pain NRS-11) ist eine 11-stufige numerische Ratingskala zur Selbstbeurteilung der Intensität der auftretenden Schmerzen. Der generische Fragebogen wurde bei den Jugendlichen und Erwachsenen in der Studie erhoben. Es handelt sich hierbei um eine eindimensionale Erfassung der Schmerzintensität. Die Ausprägung der Skala geht von 0 bis 10, wobei 0 „keine Schmerzen“ und 10 „den schlimmstmöglichen Schmerz“ repräsentiert. Die genaue Fragestellung zur Erfassung des Schmerzes konnte in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden. Somit konnte ebenfalls der Bezugszeitraum der Fragestellung hinsichtlich des Schmerzes in den Unterlagen nicht identifiziert werden. 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 Responderschwelle von 15 % vor.

Bei 13 Patientinnen und Patienten in der Altersgruppe von ≥ 18 bis ≤ 35 Jahren und bei einer Person 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 Pain NRS-11 keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

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 13 Patientinnen und Patienten in der Altersgruppe von ≥ 18 bis ≤ 35 Jahren und bei 4 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.

Gesundheitszustand mittels ASCQ-Me

Der „Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement Information System“ (ASCQ-Me) ist ein erkrankungsspezifischer mehrdimensionaler Fragebogen zur Selbstbeurteilung der Lebensqualität für Erwachsene mit SCD. Weiterhin wird die „Sickle Cell Disease Medical History Checklist“ (SCD-MHC) mittels 9 Fragen erhoben, welche die Schwere der Erkrankung einer Person mit SCD beschreiben soll. Die Fragestellungen beziehen sich auf Symptome, Organschädigungen, Knochenschäden und Behandlungen, welche charakteristisch für SCD sind und werden jeweils mit „Ja“ oder „Nein“

beantwortet. Das Scoring bezieht alle Fragen ein, die mit „Ja“ beantwortet worden sind. Ein niedriger Score deutet auf einen besseren Gesundheitszustand hin.

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 Responderschwelle von 15 % vor.

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

Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lassen sich aus den Ergebnissen des Endpunktes Gesundheitszustand mittels ASCQ-Me SCD-MHC keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

Lebensqualität

Lebensqualität mittels ASCQ-Me

Der ASCQ-Me ist ein erkrankungsspezifischer mehrdimensionaler Fragebogen zur Selbstbeurteilung der Lebensqualität für Erwachsene mit Sichelzellerkrankung. Auf einer Likert-Skala werden die Domänen erfasst, Emotionale Belastung, Beeinträchtigung durch Schmerzen, Beeinträchtigung durch Schmerzkrisen (Häufigkeit), Beeinträchtigung durch Schmerzkrisen (Schweregrad), Beeinträchtigung des Schlafs, Beeinträchtigung des Soziallebens und Beeinträchtigung durch Steifigkeit.

In den Domänen „Beeinträchtigung durch Schmerzkrisen“ deutet ein niedrigerer Score auf eine Verbesserung der Lebensqualität hin, in den anderen Domänen deutet ein höherer Score auf eine Verbesserung hin.

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 Responderschwelle von 15 % vor. Es wurden Responderanalysen der „Raw Scores“ sowie des normierten T-Scores vorgelegt.

Bei 10 bis 28 Patientinnen und Patienten in der Altersgruppe von ≥ 18 bis ≤ 35 Jahren wurde eine Verbesserung um 15 % zu Monat 24 in den jeweiligen Einzeldomänen erreicht: Emotionale Belastung 11, Beeinträchtigung durch Schmerzen 11, Beeinträchtigung durch Schmerzkrisen (Häufigkeit) 28, Beeinträchtigung durch Schmerzkrisen (Schweregrad) 7, Beeinträchtigung des Schlafs 10, Beeinträchtigung des Soziallebens und Beeinträchtigung durch Steifigkeit 11.

Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lassen sich aus den Ergebnissen des Endpunktes Gesundheitszustand mittels ASCQ-Me keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

PedsQL

Der PedsQL erfasst die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen und wurde in der Studie CLIMB-SCD-121 bei Studienteilnehmenden eingesetzt, die mindestens 12 Jahre alt waren. 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.

Bei 6 Patientinnen und Patienten in der Altersgruppe von ≥ 12 bis < 18 Jahre Jahren wurde eine Verbesserung um 15 % zu Monat 24 im Gesamtscore erreicht, in der Einzeldomäne Gesundheit bei 7 und in der Domäne Psychosoziale Gesundheit bei 6.

Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lassen sich aus den Ergebnissen des Endpunktes Gesundheitszustand mittels PedsQL keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

PedsQL-SCD

Das spezifische „PedsQL Sickle Cell Disease Module“ (PedsQL-SCD) enthält 9 Skalen: Schmerz und Verletzung, Schmerzwirkung, Schmerzmanagement und -kontrolle, Sorge I, Sorge II, Emotionen, Behandlung, Kommunikation I und Kommunikation II.

Die Modulskalen bestehen aus parallelem Selbstbericht und Eltern-Proxybericht für Kinder und Jugendliche im Alter von 5 bis 18 Jahren und einem Eltern-Proxybericht für Kinder im Alter von 2 bis 4 Jahren.

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 Responderschwelle von 15 % vor.

Bei 6 Patientinnen und Patienten in der Altersgruppe von ≥ 12 bis < 18 Jahre Jahren wurde eine Verbesserung um 15 % zu Monat 24 im Gesamtscore erreicht.

Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lassen sich aus den Ergebnissen des Endpunktes Gesundheitszustand mittels PedsQL-SCD keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

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 hoher 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.

Unsicherheiten bestehen bezüglich der Übertragbarkeit der Validität des Fragebogens auf das Anwendungsgebiet Sichelzellerkrankheit. Zudem wurde das Scoring nicht hinreichend nachvollziehbar beschrieben. Aufgrund der bestehenden Unsicherheiten wird der Endpunkt im Rahmen der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

Im FACT-BMT Gesamtscore zeigte sich bei 8 Patientinnen und Patienten, im FACT-G Gesamtscore bei 12 Patientinnen und Patienten und beim BMTS bei 8 Patientinnen und Patienten eine Verbesserung um 15 % zu Monat 24.

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 91,4 % 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 65,5 % 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.

Aus den Daten zu den Nebenwirkungen lassen sich zusammenfassend keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

Gesamtbewertung

Grundlage für die Nutzenbewertung sind die Ergebnisse der einarmigen, offenen Studie CLIMB-SCD-121 und der Extensionsstudie CLIMB-CTX001-131, aus denen Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vorliegen. Da es sich um einarmige Studien handelt, ist eine vergleichende Bewertung und damit eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf Grundlage dieser Daten nicht möglich.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten adjustierten und naiven indirekte Vergleiche sind insgesamt für die Nutzenbewertung aus den zuvor genannten Gründen nicht geeignet.

Insgesamt wird für Exagamglogen autotemcel ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen abgeleitet, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Der Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse der einarmigen, offenen Studie CLIMB-SCD-121 und der Extensionsstudie CLIMB-CTX001-131 zugrunde. Da es sich um einarmige Studien handelt ist eine vergleichende Bewertung auf Grundlage dieser Daten nicht möglich. Die Aussagekraft der Nachweise ist daher stark limitiert und wird entsprechend als „Anhaltspunkt“ 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 schwerer Sichelzellerkrankheit (SCD) bei Patienten ab 12 Jahren mit rezidivierenden vasookklusiven Krisen (VOC), 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.

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der pivotalen, einarmigen, offenen, multizentrischen Phase-I/II/III-Studie CLIMB-SCD-121 und der Extensionsstudie CLIMB-CTX001-131 sowie indirekte Vergleiche für den Endpunkt „Schwere vasookklusiven Krisen“ vor.

Aus den vorgelegten Daten ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, zur Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen. Aufgrund fehlender vergleichender Daten lassen sich daraus keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten adjustierten und naiven indirekte Vergleiche sind insgesamt für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

Im Ergebnis wird daher für Exagamglogen autotemcel ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

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).

In den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in dem Dossier zur Nutzenbewertung zur Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in Schritt 3 konnte der Anteilswert

von 39 % für rezidivierende VOC anhand der zitierten Publikationen nicht reproduziert werden. Der pharmazeutische Unternehmer reichte hierzu auch im Stellungnahmeverfahren keine weiteren Informationen ein. Zudem liegen den Schritten der Herleitung des pharmazeutischen Unternehmers nur vereinzelt Angaben zu einer Unter- bzw. Obergrenze vor, womit bestehende Unsicherheiten nur bedingt abgebildet werden. Aus einer orientierenden Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten aus dem AbD-Konzept des IQWiG zu Exagamglogen autotemcel (Sichelzellkrankheit) gehen weitere Angaben und Quellen hervor, die insgesamt als eine bessere Schätzung für den vorliegenden Beschluss erachtet werden.³ Dem Beschluss wird deshalb eine eigene Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten zugrunde gelegt, die sich an den Patientenzahlen aus dem AbD-Konzept orientiert.

Die Prävalenz der Sichelzellkrankheit in Deutschland wurde basierend auf Daten des GPOH-Registers⁴ (untere Grenze: 2 000) sowie einer AOK-Routinedatenanalyse⁵, welche unter Heranziehung einer jährlichen Steigerungsrate von 7,25 %⁶ bis in das Jahr 2025 fortgeschrieben wurde (obere Grenze 4 890), ermittelt.

Über folgende Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt:

1. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem Alter von ≥ 12 Jahren beträgt 74,1 % – 75,8 % (1 482–3 645 Patientinnen und Patienten).^{7, 8}
2. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 VOC pro Jahr beträgt 22,9 % – 81,5 % (339 – 2 971) im Jahr. Die Untergrenze basiert auf einer US-amerikanischen Versorgungsdatenanalyse von 20 909 Patientinnen und Patienten mit Sichelzellkrankheit im Zeitraum von 2009 bis 2013.⁹ In der Routinedatenanalyse werden ausschließlich VOCs erfasst, die im ambulant oder stationär behandelt wurden. Bei 22,9 % der Patientinnen und Patienten wurde eine ärztliche Behandlung aufgrund von ≥ 2 VOC innerhalb eines Jahres dokumentiert. Eine Behandlung mittels Selbstmedikation ist jedoch nicht ausgeschlossen, weshalb tendenziell von einer Unterschätzung auszugehen ist. Zur Schätzung der Obergrenze wird deshalb die Studie von Rizio et al aus dem Jahr 2020 herangezogen, die auf der Befragung von 303 US-amerikanischen Patientinnen und Patienten mit Sichelzellkrankheit basiert. Von diesen gaben 81,5 % an 2 oder mehr VOC innerhalb eines Jahres erfahren zu haben. Die Mehrheit der Befragten (76,6 %) gab zudem an, dass sie ihre VOC zu Hause behandeln, weil sie wüssten, wie sie ihre Schmerzen behandeln können.¹⁰

³ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Exagamglogen Autotemcel (Sichelzellkrankheit). URL: https://www.iqwig.de/download/a23-49_exagamglogen-autotemcel_abd-konzept_v1-0.pdf.

⁴ Kunz JB, Lobitz S, Grosse R et al. Sickle cell disease in Germany: Results from a national registry. *Pediatr Blood Cancer* 2020; 67(4): e28130. <https://dx.doi.org/10.1002/pbc.28130>.

⁵ Kunz JB, Schlotmann A, Daubenbüchel A et al. Benefits of a Disease Management Program for Sickle Cell Disease in Germany 2011-2019: The Increased Use of Hydroxyurea Correlates with a Reduced Frequency of Acute Chest Syndrome. *J Clin Med* 2021; 10(19). <https://dx.doi.org/10.3390/jcm10194543>.

⁶ Eleftheriou, A. & Angastiniotis M. (2021). *Global Thalassaemia Review 2021*, Thalassaemia International Federation.

⁷ Kunz JB, Schlotmann A, Daubenbüchel A, Lobitz S, Jarisch A, Grosse R, et al. Age strata (SCD patients age >12; Disease Management Program for Sickle Cell Disease in Germany 2011-2019) as provided by the author upon request.

⁸ Statistisches Bundesamt. Gesundheit; Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten [online]. 2018 [Zugriff: 14.08.2023]. URL: https://www.statistischebibliothek.de/mir/receive/DEHeft_mods_00131400

⁹ Shah N, Bhor M, Xie L et al. Evaluation of Vaso-occlusive Crises in United States Sickle Cell Disease Patients: A Retrospective Claims-based Study. *J Health Econ Outcomes Res* 2019; 6(3): 106-117. <https://doi.org/10.36469/9667>

¹⁰ Rizio AA, Bhor M, Lin X et al. The relationship between frequency and severity of vaso-occlusive crises and health-related quality of life and work productivity in adults with sickle cell disease. *Qual Life Res* 2020; 29(6): 1533-1547. <https://dx.doi.org/10.1007/s11136-019-02412-5>

Beide Quellen beziehen sich auf den US-amerikanischen Versorgungskontext, so dass Unsicherheiten bezüglich der Übertragbarkeit bestehen.

3. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, für die die Behandlungsprozedur (insbesondere eine myeloablative Konditionierung) infrage kommt, beträgt 54 %. In Ermangelung weiterer Daten wurde der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier genannte Anteilswert zugrunde gelegt.
4. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, für die keine HLA-kompatible, verwandte HSZ-Spenderin und kein HLA-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht, beträgt 80–86 (147–1 380).^{11,12}
5. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patientinnen und Patienten von 88,99 % ergeben sich im Anwendungsgebiet schwere Sichelzellerkrankung (SCD) bei Patienten ab 12 Jahren mit rezidivierenden vasookklusiven Krisen (VOC), 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, 130 – 1 228 Patientinnen und Patienten.

Die Spanne 130 bis 1 228 Patientinnen und Patienten bildet eine Minimal- und Maximalschätzung ab. Die Breite der Spanne trägt in höherem Maße den bestehenden Unsicherheiten Rechnung als die vom pharmazeutischen Unternehmer eingereichte Schätzung.

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 Sichelzellerkrankung erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte erfolgen. Exagamglogen autotemcel muss in einer qualifizierten Behandlungseinrichtung angewendet werden.

Für die Anwendung des ATMP Exagamglogen autotemcel im Anwendungsgebiet Sichelzellerkrankung 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.

¹¹ Hoferer A, Cario H, Corbacioglu S et al. Sichelzellerkrankheiten [online]. 2021 [Zugriff: 14.07.2023]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/sichelzellerkrankheiten/@@guideline/html/index.html>

¹² Walters MC, Patience M, Leisenring W et al. Barriers to bone marrow transplantation for sickle cell anemia. Biol Blood Marrow Transplant 1996; 2(2): 100-104

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	Behandlungsmodus	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) ¹³	Mehrwertsteuer ¹⁴	Kosten
Zu bewertendes Arzneimittel				
Exagamglogen autotemcel	1 Einzel-Infusionsbeutel	2 200 000 €	-	2 200 000 €

Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2025

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

¹³ Angaben des Unternehmers zum Abgabepreis aus Modul 3 des Dossiers.

¹⁴ Gemäß den Angaben des Unternehmers ist das Arzneimittel von der Mehrwertsteuer befreit.

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 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 kg¹⁵; 12-Jährige = 47,1 kg¹⁶).

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 erforderlich¹⁷. 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 Schritte¹⁸. 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.

¹⁵ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2021: <http://www.gbe-bund.de/>

¹⁶ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2017: <http://www.gbe-bund.de/>

¹⁷ S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion; AWMF-Register-Nr.: 021/011 https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-011l_S3_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion_2021-07.pdf

¹⁸ S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion; AWMF-Register-Nr.: 021/012 https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-012l_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
Zweckmäßige Vergleichstherapie:							
<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 schwerer Sichelzellerkrankung und rezidivierenden vasookklusiven Krisen, die für eine Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen (HSZ) geeignet sind und für die kein verwandter, HLA-identischer 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 Casgevy 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-SCD-121 liegt der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer bei 0 % und in der Studie CLIMB-TDT-111 bei 30,4 %. Unter Berücksichtigung beider Studien ergibt sich zusammengenommen ein Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer, der 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 von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten 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	14. 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