

Dokumentvorlage, Version vom
04.04.2024

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Exagamglogene autotemcel (Casgevy®)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Modul 3 B

Behandlung von schwerer SCD bei Patienten ab 12 Jahren mit rezidivierenden VOC, die für eine Transplantation von HSZ geeignet sind und für die kein HLA-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 14.01.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	16
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	16
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	28
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	37
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	45
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	47
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	48
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	49
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	61
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	61
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	63
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	66
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	67
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	73
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	74
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	76
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	77
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	78
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	78
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	87
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	87
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	92
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	93
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	94
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	94
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	95
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	96

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	97
3.6.1	Referenzliste für Abschnitt 3.6.....	98

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Herleitung zur Berechnung der Anzahl der prävalenten SCD-Patienten in der Zielpopulation	38
Tabelle 3-2: Publikationen zur Spenderverfügbarkeit bei HSZT, die nicht zur Herleitung der Zielpopulation berücksichtigt wurden.....	44
Tabelle 3-3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	45
Tabelle 3-4: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	47
Tabelle 3-5: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	62
Tabelle 3-6: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	64
Tabelle 3-7: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	66
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	68
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	70
Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	73
Tabelle 3-11: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	74
Tabelle 3-12: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung für Exagamglogene autotemcel.....	92
Tabelle 3-13: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	95
Tabelle 3-14: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet	98

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Expression unterschiedlicher Globin-Ketten während der Embryonal- und Fetalentwicklung sowie postnatal (9).....	17
Abbildung 3-2: Pathogenese und Ätiologie der Gefäßverschlüsse der SCD (3, 18).	18
Abbildung 3-3: Akute und chronische SCD-Komplikationen, sortiert nach Alter (3, 18)	21

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ANC	Absolute Neutrophilenzahl
ATMP	Advanced Therapy Medicinal Products
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ATS	Akutes Thoraxsyndrom
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CKD	Chronische Niereninsuffizienz (engl. chronic kidney disease)
CRISPR	Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats
d.h.	Das heißt
dl	Deziliter
EAC	Endpoint Adjudication Committee
EK	Erythrozytenkonzentrat
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
Exa-Cel	Exagamglogene Autotemcel
FFP	Gefrorenes Frischplasma (engl. fresh frozen plasma)
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
GvHD	Graft-versus-Host-Reaktion (engl. graft-versus-host-disease)
h	Stunde
Hb	Hämoglobin
HbA	Adultes Hämoglobin
HbF	Fetales Hämoglobin
HbS	Sichelhämoglobin
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus

Abkürzung	Bedeutung
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
HSZ	Hämatopoetische Stammzellen
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IU	International Unit
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit in der Medizin
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
LIS	Chargeninformationsblatt
MAH	engl. Marketing Authorisation Holder
min	Minute
ml	Mililiter
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
PRO	Patient Reported Outcome
RMP	Risk Management Plan
SAS	Statistical Analysis Software
SCD	Sichelzellkrankheit (engl. sickle cell disease)
SGB	Sozialgesetzbuch
s.o.	Siehe oben
s.u.	Siehe unten
SZT	Stammzelltransplantation
TDT	Transfusionsabhängige Thalassämie (engl. Transfusion-dependent thalassaemia)
TIA	Transitorische ischämische Attacke
u.a.	Unter anderem
UE	Unerwünschte Ereignisse
UK	United Kingdom
US	United States
VOC	Vasookklusive Krise (engl. vasoocclusive crisis)
VTE	venöse Thromboembolien
WHO	World Health Organization
WPAI	engl. Work productivity and activity impairment

Abkürzung	Bedeutung
z.B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- beziehungsweise Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Die Gen-Editierungstherapie Exagamglogene Autotemcel (Exa-Cel, Casgevy®) ist zugelassen für die Behandlung der Sichelzellerkrankung (engl. sickle cell disease, SCD) bei Patienten ab 12 Jahren mit schwerer Sichelzellerkrankung (SCD) mit rezidivierenden vaso-okklusiven 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 (1). Durch die EU-Zulassung am 09.02.2024 wurde die Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und Qualität von Exa-Cel belegt (1).

Am 09. Januar 2020 erhielt Exa-Cel zur Behandlung der SCD den Status als Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Designation) (2). Dieser Status wurde im Rahmen der Zulassung bestätigt (3). Als Orphan Drugs gelten Arzneimittel, die zur Diagnose, Verhütung oder Behandlung eines schweren Leidens bestimmt sind, das bei höchstens als 5 von 10.000 Personen auftritt und die der gesonderten Förderung des Gesetzgebers unterliegen. Zur Anerkennung als Orphan Drug bedarf es gemäß Artikel 3 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 der Voraussetzung, dass bisher noch keine zufriedenstellende Behandlung des betreffenden Leidens zugelassen worden ist oder dass das betreffende Arzneimittel von erheblichem Nutzen für den betroffenen Personenkreis ist.

Als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gilt der medizinische Zusatznutzen von Exa-Cel nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen

Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen somit nicht erbracht werden. Das Ausmaß des Zusatznutzen ist für die Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, gemäß 5. Kapitel § 12, Nummer 1 der G-BA Verfahrensordnung nachzuweisen.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (Beratungsanforderung 2021-B-387) nach § 8 AM-NutzenV für den Wirkstoff Exa-Cel hat am 13. Januar 2022 stattgefunden (4). Innerhalb dieses Beratungsgesprächs wurde die zVT ohne Berücksichtigung des Orphan-Status und somit für den Fall eines zukünftigen Volldossiers hergeleitet. Der aktuelle Versorgungsstandard wird im Folgenden im Überblick beschrieben. Details werden in Abschnitt 3.2.2 dargestellt.

Patienten mit SCD leiden an wiederkehrenden Gefäßverschlüssen in den kleinen und großen Blutgefäßen, die zu erheblichen Schmerzen mit akuten und chronischen Organ- und Gewebeschäden führen. Die Versorgung der betroffenen Patienten beruht nahezu ausschließlich auf dem patientenindividuellen Management von Symptomen (5). Im vorliegenden Anwendungsgebiet entspricht einzig die hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) einem potenziell kurativen Ansatz. Allerdings ist die Transplantation von körperfremden Zellen mit hohen Risiken, wie etwa einer Graft-versus-Host-Reaktion (engl. Graft versus host disease, GvHD), also einer Reaktion, bei der sich das Immunsystem gegen die als fremd gespendeten Zellen richtet, assoziiert (5, 6). Daher kommt der Goldstandard, eine allogene HSZT, nur für eine sehr limitierte Patientenpopulation, nämlich Patienten mit einem HLA-kompatiblen, verwandten hämatopoetischen Stammzellspender, in Frage (5, 6). Die Resultate einer Transplantation mit einem HLA-identischen Fremdspender entsprechen nicht denen eines Familienspenders und werden in aktuellen Leitlinien kritisch gesehen (7). Die Transplantation mit haploidentischen verwandten Spendern (Eltern, Geschwister und leibliche Kinder) wird in den letzten Jahren vermehrt experimentell untersucht, ist allerdings aktuell nur erfahrenen Transplantateuren in dafür ausgewiesenen Zentren vorbehalten und wird im Rahmen klinischer Studien (z.B. „T-Haplo for SCD“, EudraCT: 2018-002652-33) erforscht (7, 8).

Da allerdings die Verfügbarkeit von passenden Fremdspendern stark limitiert ist, werden Betroffene bisher primär symptomatisch behandelt. Die Therapie der SCD umfasst präventive Ansätze, der Fokus liegt jedoch primär auf dem symptomatischen Management von Akutkomplikationen, insbesondere der vasookklusiven Schmerzkrisen (9).

In der Präventionstherapie der durch die SCD hervorgerufenen Schmerzkrisen ist das Zytostatikum Hydroxycarbamid bereits ab einem Alter von 9 Monaten zugelassen (10, 11). Der präventive Ansatz bei Hydroxycarbamid besteht darin, dass es die Expression von fetalem Hämoglobin in Erythrozytenvorläufern erhöhen kann. Da es sich bei Hydroxycarbamid um ein Zytostatikum handelt, ist die Einnahme mit potenziell schwerwiegenden Nebenwirkungen verbunden und kann eine hohe Belastung darstellen (5). Allerdings kann der Wirkstoff das wiederkehrende Auftreten der mitunter schwerwiegenden Schmerzkrisen nicht komplett verhindern; zudem sprechen viele Patienten auf diese Therapie nicht wie gewünscht an (12). Der im Oktober 2020 zugelassene monoklonale Antikörper Crizanlizumab (Adakveo®) steht aufgrund des Widerrufs der Zulassung vom 03.08.2023 nicht mehr als Therapieoption zur Verfügung (13, 14).

Ein zentraler Aspekt der symptomatischen Akuttherapie ist das Management der durch VOC verursachten Schmerzen der Patienten (5). Außerdem zielt die symptomatische Therapie auf eine Verbesserung der Anämie der Patienten und dadurch auf einen verbesserten Sauerstofftransport des Blutes ab (5). Die verfügbaren Maßnahmen können die Symptome allerdings nicht vollständig verhindern (9). Um den Patienten eine optimierte Therapie zu ermöglichen, ist zudem lebenslang eine regelmäßige Verlaufskontrolle der Erkrankung in spezialisierten Zentren notwendig (5).

Die symptomatische Therapie der VOC fußt auf der individuell optimierten Schmerztherapie (15). Neben pharmakologischen Ansätzen können zudem physikalische Maßnahmen, Entspannungstechniken und kognitive Verhaltenstherapie zur unterstützenden Schmerzlinderung infrage kommen (5). Zum Beispiel können zerebrovaskuläre Zwischenfälle neurochirurgische Eingriffe zur Kontrolle von Blutungen oder Aneurysmen erfordern oder eine lebensbedrohliche Milzsequestration die operative Entfernung der Milz notwendig machen (5). Zudem sollte die Therapie der Patienten mit SCD eine umfassende psychosoziale Betreuung der Patienten umfassen, um die Betroffenen im Umgang mit ihrer schweren, chronischen Erkrankung zu unterstützen und ihre Therapietreue bestmöglich zu gewährleisten (5).

Für die symptomatische Behandlung der hämolytischen Anämie infolge von SCD war seit 2022 der Wirkstoff Voxelotor (Oxbryta®) verfügbar, welcher jedoch am 25.09.2024 weltweit vom Markt genommen wurde (16). Ein Verfahren zum Widerruf der Zulassung läuft zudem derzeit, nachdem das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) diesen am 26.09.2024 empfohlen hat (17). Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung ist die Nutzung von Voxelotor in der Europäischen Union somit ausgesetzt (18).

Zur weiteren symptomatischen Behandlung der Anämie der SCD-Patienten werden Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten eingesetzt. Diese Transfusionen führen allerdings durch das überschüssige Eisen im System langfristig zu Organschäden, weshalb die Leitlinien die Anwendung nach Risikoabschätzung lediglich bei klarer Indikationsstellung empfehlen (5, 9, 19).

Insgesamt setzt sich die symptomatische Behandlung von Patienten mit SCD aus individuell kombinierten Therapieoptionen zusammen. Aufgrund der Komplexität der

Behandlungssituation und der verschiedenen Limitationen der einzelnen Therapieoptionen existiert im vorliegenden Anwendungsgebiet kein genereller Goldstandard. Folgerichtig hat auch der G-BA im Beratungsgespräch für den Fall eines möglichen Volldossiers für das vorliegende Anwendungsgebiet eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Hydroxycarbamid, Transfusionen mit Erythrozytenkonzentrat (EK-Transfusionen) und der allogenen Stammzelltransplantation unter Berücksichtigung der Symptome der Erkrankung, der Verfügbarkeit eines hinreichend HLA-kompatiblen Spenders für eine allogene Stammzelltransplantation und des Risikos für zerebrovaskuläre Ereignisse, als derzeitigen Versorgungsstandard definiert (4).

Die Bestimmung einer zVT für Exa-Cel ist nicht notwendig, da der Nachweis für den medizinischen Nutzen bzw. Zusatznutzen von Orphan Drugs per Definition bereits durch die Zulassung als belegt gilt und lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens darzustellen ist.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Das Anwendungsgebiet von Exa-Cel, wurde der Produktinformation entnommen (1). Die Angaben aus dem Beratungsgespräch mit dem G-BA wurden der finalen Fassung der Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV entnommen (4). Zusätzlich dazu wurde zur Erfassung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse die aktualisierte S2k-Leitlinie zur Sichelzellerkrankung der AWMF herangezogen (20).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency. *Produktinformationen Exagamglogene autotemcel (Casgevy®)*. 2024.
2. European Medicines Agency. *EU/3/19/2242: Orphan designation for the treatment of sickle cell disease* 2020 [13.02.2023]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-19-2242>.
3. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. *Clinical Study Report - A Phase 1/2/3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Single Dose of Autologous CRISPR-Cas9 Modified CD34+ Human Hematopoietic Stem and Progenitor Cells (CTX001) in Subjects With Severe Sickle Cell Disease, 1.0, Addendum 1* 2023.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV (Beratungsanforderung 2021-B-387) - CTX001 bei schwerer Sichelzellanämie*. 2022.
5. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. *S2k-Leitlinie Sichelzellerkrankheit Version 2.0*. 2020.
6. Kanter J, Liem RI, Bernaudin F, Bolaños-Meade J, Fitzhugh CD, Hankins JS, et al. *American Society of Hematology 2021 guidelines for sickle cell disease: stem cell transplantation*. *Blood Adv.* 2021;5(18):3668-89.
7. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). *Onkopedia Leitlinien Sichelzellerkrankheiten*. 2024. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/sichelzellerkrankheiten/@@guideline/html/index.html>.
8. Kompetenznetz Akute und chronische Leukämien. *KURZPROTOKOLL Haplo for SCD; A phase 2 trial to assess haploidentical alpha/beta T-depleted stem cell transplantation in patients with sickle cell disease with no available sibling donor*. 2020.
9. National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI). *Evidence-Based Management of Sickle Cell Disease: Expert Panel Report, 2014*. 2014 [cited 2023 14.02.2023]. https://www.nhlbi.nih.gov/sites/default/files/media/docs/sickle-cell-disease-report%20020816_0.pdf.
10. European Medicines Agency. *Produktinformation Hydroxycarbamid (Xromi®)*. 2024. https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/xromi-epar-product-information_de.pdf.
11. European Medicines Agency. *Produktinformation Hydroxycarbamid (Siklos®)*. 2007. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/siklos-epar-product-information_de.pdf.
12. de Montalembert M, Voskaridou E, Oevermann L, Cannas G, Habibi A, Loko G, et al. *Real-Life experience with hydroxyurea in patients with sickle cell disease: Results from the prospective ESCORT-HU cohort study*. *Am J Hematol.* 2021;96(10):1223-31.
13. European Medicines Agency. *Adakveo, crizanlizumab*. 2023.
14. European Medicines Agency. *Produktinformation Crizanlizumab (Adakveo®)*. 2023. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/adakveo>.

15. Mahesri M, Lee SB, Levin R, Imren S, Zhang L, Beukelman T, et al. *P1482: Patients with severe sickle cell disease on standard of care treatment are very unlikely to become VOC free for one year: a cohort study of medicaid enrollees*. *Hemasphere*. 2022;6.
16. Pfizer Inc. *Pfizer Voluntarily Withdraws All Lots of Sickle Cell Disease Treatment OXBRYTA® (voxelotor) From Worldwide Markets*. 2024.
17. European Medicines Agency. *EMA recommends suspension of sickle cell disease medicine Oxbryta*. 2024.
18. European Medicines Agency. *Oxbryta Voxelotor EPAR Overview 2024* [27.11.2014]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/oxbryta>.
19. Davis BA, Allard S, Qureshi A, Porter JB, Pancham S, Win N, et al. *Guidelines on red cell transfusion in sickle cell disease Part II: indications for transfusion*. *Br J Haematol*. 2017;176(2):192-209.
20. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) und Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ). *S1-Leitlinie Thalassämien (AWMF-Register Nr. 025/017)*. AWMF online; 2023. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/025-017>.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die SCD ist eine schwerwiegende, seltene Erkrankung des Blutes.

Die SCD ist eine seltene schwere, genetisch bedingte Erkrankung des Blutes, die zu den Hämoglobinopathien gezählt wird. SCD ist durch die Bildung von abnormalem Sichelhämoglobin (HbS) gekennzeichnet, welches durch Polymerisation in den roten Blutkörperchen (Erythrozyten) zu einer charakteristischen, namensgebenden Sichelform führt. Diese Sichelzellen führen u.a. zu wiederkehrenden Gefäßverschlüssen in den kleinen und großen Blutgefäßen (Vasookklusion), die mit erheblichen Schmerzen und akuten und chronischen Organ- und Gewebeschäden einhergehen.

Ätiologie und Pathomechanismus

In Modul 2 wird der Pathomechanismus der SCD in Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus der Gen-Editierungstherapie Exa-Cel hergeleitet. Im Folgenden wird der Pathomechanismus in Bezug auf die Manifestationen der Symptome und der erheblichen Krankheitslast von SCD-Patienten beschrieben.

Die SCD ist eine seltene, schwere Erkrankung des Blutes und basiert auf einer gestörten Hb-Synthese und Funktion. Die physiologische Aufgabe des Hb ist der Transport von Sauerstoff über die Erythrozyten im Blut. Hb ist ein Proteinkomplex, der aus 4 Untereinheiten besteht. Jede Untereinheit setzt sich aus einem Proteinteil (Globin) und einem eisenhaltigen Porphyrinkomplex (Häm) zusammen (1, 2). Während verschiedener Entwicklungsphasen des menschlichen Organismus werden unterschiedliche Hb-Typen gebildet, die sich aus unterschiedlichen Kombinationen der Globin-Untereinheiten ergeben (3): HbF besteht strukturell aus je zwei α - und zwei γ -Globineinheiten ($\alpha_2\gamma_2$), im HbA sind die γ -Globineinheiten durch β -Globineinheiten ersetzt ($\alpha_2\beta_2$) (4-8). Während im Mutterleib vorwiegend das fetale Hämoglobin HbF gebildet wird, findet kurz nach der Geburt ein regulatorischer Switch statt, so dass die HbF Expression zurückgeht und das adulte Hämoglobin (HbA) überwiegt (Abbildung 3-1).

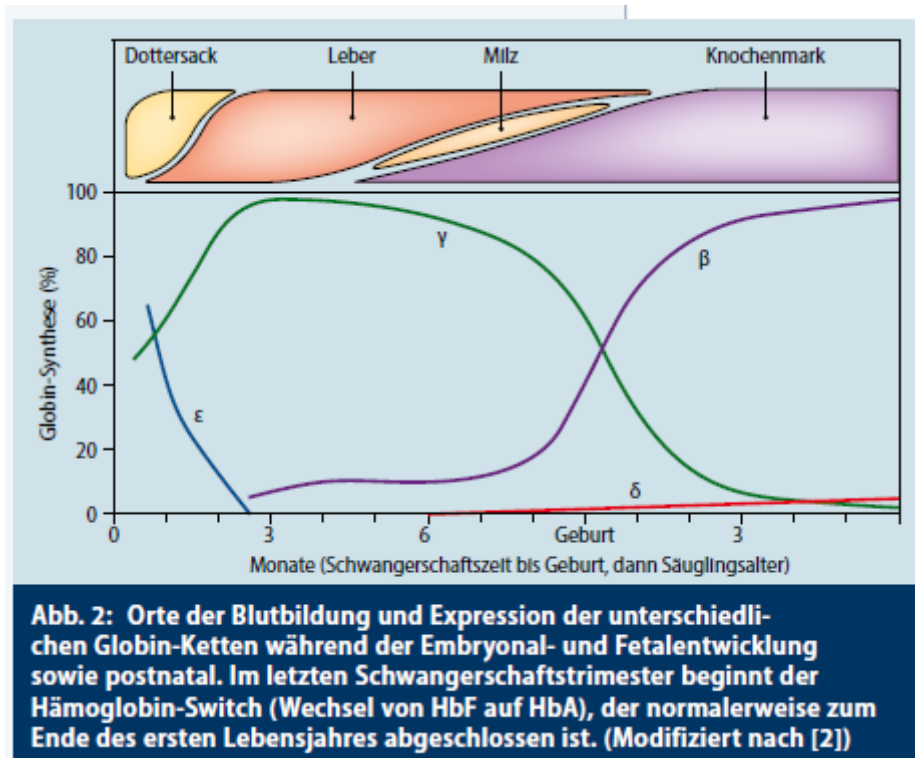


Abbildung 3-1: Expression unterschiedlicher Globin-Ketten während der Embryonal- und Fetalentwicklung sowie postnatal (9).

Die SCD wird durch Mutationen innerhalb des Genlokus der β -Globineinheiten des HbA verursacht. Das HbF enthält kein β -Globin (sondern stattdessen γ -Globin) und ist entsprechend durch diese Mutationen nicht beeinflusst. Daher manifestieren sich die Symptome erst, wenn der HbF-Anteil am Gesamthämoglobin so weit abnimmt, dass es seinen protektiven Effekt verliert, sodass die Symptome in Ausprägung und Schwere etwa nach dem 3. bis 4. Lebensmonat zunehmen (4-8). Eine Mutation innerhalb des für das β -Globin kodierenden *HBB*-Gens führt zur Bildung einer instabilen Hb-Variante: das HbS. Im desoxygenierten, also sauerstoffarmen Zustand führt diese Instabilität zur Polymerisation mehrerer HbS innerhalb der Zelle und daraus folgend zu der namensgebenden und symptomauslösenden sichelartigen Verformung der Erythrozyten (3, 10-12).

Diese Polymerisation von HbS ist im oxygenierten Zustand (also nach der Anreicherung des Hämoglobins mit Sauerstoff in der Lunge) reversibel, führt allerdings zu zwei wesentlichen Problemen. Zunächst führt die wiederholte intrazelluläre De- und Repolymerisation von HbS zu Zellmembranschädigungen bis hin zur Hämolyse und reduziert insgesamt die Lebensdauer der Erythrozyten deutlich (13). Darüber hinaus führen die sichelförmigen Erythrozyten zu den für die SCD charakteristischen sogenannten vasookklusiven Krisen: Gefäßverschlüsse (Vasookklusionen) in kleinen und großen Blutgefäßen führen zu erheblichen Schmerzen, assoziiert mit akuten und chronischen Organ- und Gewebeschäden (14-16). Zugrunde liegen eine Hämolyse-bedingte Aktivierung von Koagulationskaskaden und eine chronische Induktion von inflammatorischen Prozessen, welche durch Adhäsion gesichelter Erythrozyten

untereinander sowie mit Endothelzellen zu einem erheblichen Risiko für Gefäßverschlüsse bzw. Thromben führen (siehe Abbildung 3-2 und Modul 2) (3, 14, 17). Diese wiederkehrenden und schwerwiegenden vasookklusiven Krisen (VOC) stellen sich als Kreislauf aus Gefäßverschlüssen, eingeschränkter Sauerstoffversorgung und Gewebeschäden durch Infarkt und Reperfusion (Wiederdurchströmung des Gewebes) dar, und entsprechen der zentralen Symptomatik der Erkrankung (14-16). Im Folgenden wird auf die einzelnen Symptome und die daraus resultierende Belastung für die Betroffenen im Detail eingegangen.

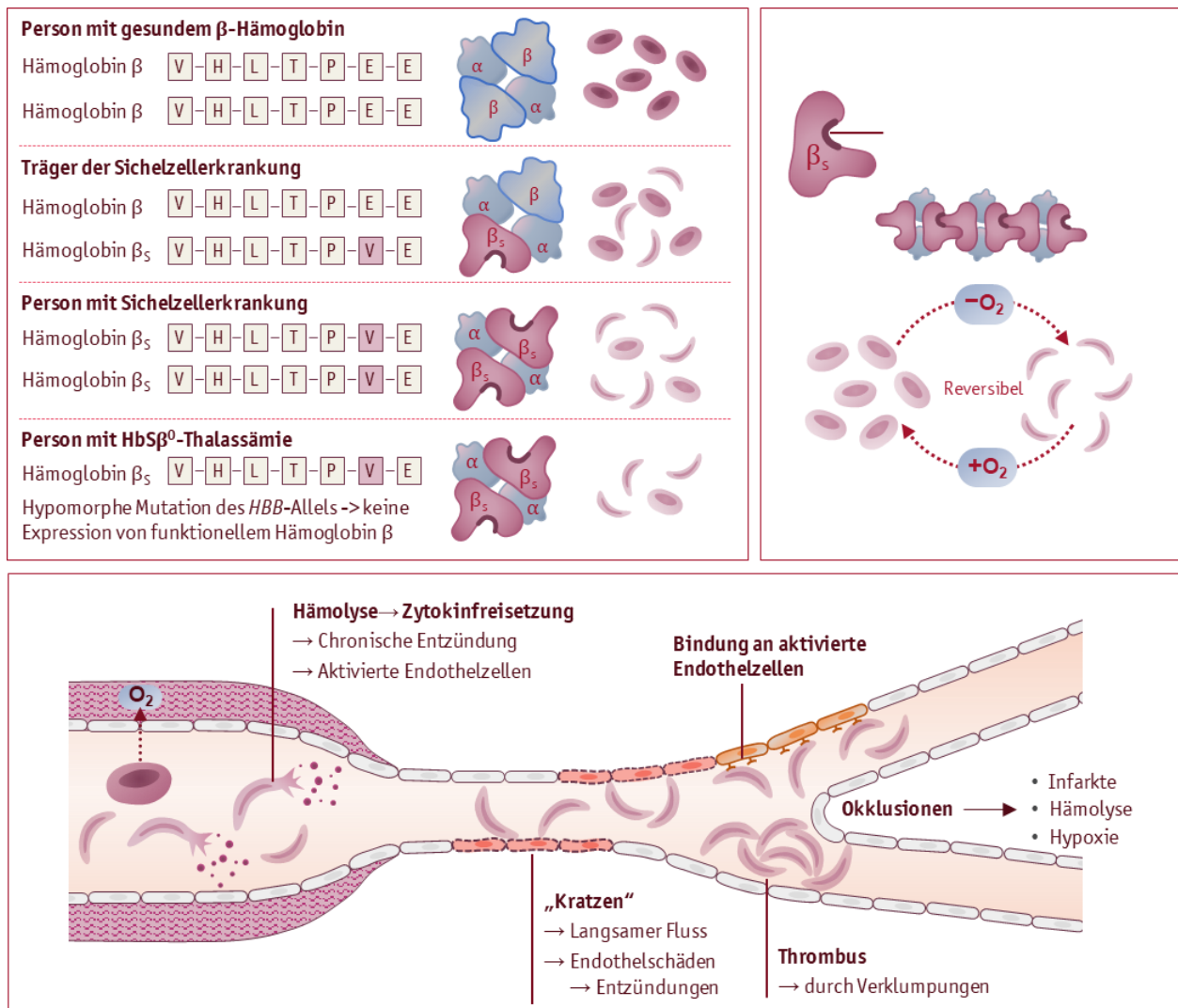


Abbildung 3-2: Pathogenese und Ätiologie der Gefäßverschlüsse der SCD (3, 18).

Das klinische Bild der SCD ist komplex und heterogen: Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst die am schwersten erkrankten Patienten mit permanent wiederkehrenden vasookklusiven Schmerzkrisen.

Die SCD ist durch eine bemerkenswerte phänotypische Komplexität gekennzeichnet. Während einige Erkrankte bis ins Erwachsenenalter weitgehend asymptomatische Verläufe aufweisen, leidet ein Teil der Erkrankten unter einer schweren Multiorganerkrankung, die bereits im jungen Kindesalter beginnt.

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst die am schwersten Erkrankten. Betroffene leiden an rezidivierenden vasookklusiven Krisen, der zentralen Krankheitsmanifestation der SCD. Diese typischen Gefäßverschlüsse können in allen Organen auftreten und sowohl akute als auch chronische Komplikationen auslösen, die nahezu jedes Organsystem betreffen, einschließlich des Nerven-, Muskel-Skelett-System, Urogenital- und Magen-Darm-Trakt (3, 10, 15). Die SCD manifestiert sich entsprechend patientenindividuell unterschiedlich. Ein Überblick über die charakteristisch betroffenen Organsysteme ist in Abbildung 3-2 dargestellt.

Akute vasookklusive Krisen führen bei SCD-Patienten zu schwerwiegenden und erheblich einschränkenden Schmerzen.

Schmerzen sind mit Abstand das häufigste akute Symptom der SCD: Sie dominieren in allen Altersklassen das klinische Bild und sind die häufigste Ursache für eine stationäre Aufnahme im Krankenhaus (12, 19). Zudem sind sie häufig das erste Symptom, welches bei Kindern, die nicht durch das Neugeborenencreening diagnostiziert werden, zur Diagnose führt (20, 21). Bei Säuglingen und Kleinkindern manifestiert sich hier oft eine Daktylitis, d.h. eine durch eine Gefäßverschlusskrisen im Knochenmark verursachte schmerzhaft Schwellung der Finger- und Zehenknochen (12).

Die aktuell geltende AWMF-Leitlinie zur Behandlung der SCD definiert eine akute Schmerzkrise als mindestens zwei Stunden andauernde Schmerzen in den Extremitäten, im Rücken, im Bauch, im Brustkorb oder im Kopfbereich, die zu einer Vorstellung im Krankenhaus führen und für die keine alternative Erklärung gefunden werden kann. Anhand dieser Definition erleidet ein SCD-Patient im Durchschnitt 0,8 Schmerzkrise pro Jahr (12). Dabei ist anzumerken, dass die Häufigkeit und Intensität von Schmerzkrise bei den einzelnen Patienten sehr unterschiedlich ist (22). Stärkere Schmerzkrise bedingen häufiger eine stationäre Aufnahme: Eine von Vertex durchgeführte Studie konnte zeigen, dass Patienten mit SCD signifikant häufiger an Schmerzen leiden als die Normalbevölkerung (23). Hier stellen allerdings auch Schmerzkrise, die nicht zur ärztlichen Vorstellung führen, eine substantielle Belastung für Betroffene dar. In einer US-amerikanischen Studie hatten 40 % aller SCD-Patienten mindestens eine Schmerzepisode pro Monat (12).

Typische Faktoren, die das Auftreten von VOC begünstigen sind Dehydrierung, Kälte, Stress oder andere Schmerzen, allerdings treten die meisten VOC unvorhergesehen und ohne Vorwarnung auf (22, 24, 25). Häufige Ursache des tatsächlich empfundenen Schmerzes ist der sogenannte Ischämieschmerz: Durch Gefäßverschlüsse kommt es zu einer Minderdurchblutung und Schädigung des betroffenen Gewebes; von einer solchen schmerzhaft empfundenen Schädigung können alle Gewebe und Organe betroffen sein. Die meisten Patienten leiden zeitgleich an multiplen Schmerzlokalisationen (12). Vorwiegend vom Ischämieschmerz ist das Knochenmark betroffen, was zu Knochenschmerzen führt und als „Knochenkrise“ bezeichnet wird (12). Diese Schmerzen entstehen durch eine Schwellung des Knochenmarks, welche von innen gegen das schmerzempfindliche Knochengewebe drückt. Diesem Pathomechanismus entsprechend sind vor allem Knochen betroffen, die viel Knochenmark enthalten, wie Wirbelsäule und Brustbein. Ferner führt nach spontaner oder durch Behandlung erreichte Auflösung des Gefäßverschlusses auch die Reperfusion des Gewebes zu Schmerzen und

Gewebsschäden. Diese rezidivierenden Gewebsschäden können chronische Schmerzsyndrome verursachen (12, 26, 27).

Somit benötigen SCD-Patienten mit rezidivierenden Schmerzkrisen meist auch eine chronische Schmerztherapie – 64,9 % der befragten Patienten gaben an sich bei der Inanspruchnahme von medizinischer Versorgung ungerecht behandelt zu fühlen, was sie unter anderem auf die Anforderung von mehr Schmerzmedikamenten zurückführen (23). Die notwendige regelmäßige Einnahme von Schmerzmitteln kann durch die Entwicklung einer Therapietoleranz immer höhere Analgetika-Dosierungen oder Therapieeskalationen mit anderen Schmerzmitteln erforderlich machen, was wiederum unerwünschte Nebenwirkungen und Suchtpotentiale (z.B. bei Opioiden) mit sich bringt (12, 28). Vor allem die Behandlung chronischer Schmerzen (siehe Abschnitt 3.2.2) und die Entwicklung einer Sucht bei SCD-Patienten stellt ein wachsendes und noch nicht ausreichend erforschtes und adressiertes medizinisches Problem dar (26, 28). Auch andere VOC-bedingte Komplikationen können zu extremen Schmerzen führen, wie beispielsweise das ATS (akutes Thoraxsyndrom) oder der Priapismus (s.u.).

Neben den erheblichen Schmerzen per se können vasookklusive Schmerzkrisen den Alltag der Patienten deutlich einschränken. Zum einen, weil durch die Schmerzkrisen die Patienten akut in der Arbeit oder in der Schule ausfallen (23); zum anderen, weil die Patienten durch präventives Verhalten (z.B. Vermeidung von Aktivitäten im Freien bei Kälte) deutlich auch in ihren sozialen Aktivitäten beeinträchtigt sind. Hier besteht ein großer Bedarf, den Patienten ein uneingeschränktes Leben zu ermöglichen.

Wiederkehrend auftretende Gefäßverschlüsse führen zu akuten und chronischen Komplikationen, die nahezu jedes Organsystem betreffen können.

VOC können sich als einzelne Schmerzkrisen präsentieren, sind allerdings häufig mit zusätzlichen Komplikationen verbunden. So gehen etwa 30 % aller VOC mit Begleiterkrankungen wie Infektionen, Fieber, Lungenerkrankungen, zerebrovaskulären Erkrankungen und Thrombosen einher (29). Diese zusätzlichen Komplikationen manifestieren sich zunächst akut, durch die wiederkehrenden Gefäßverschlüsse entstehen jedoch auch chronische, akkumulierende Organ- und Gewebeschäden mit potenziell lebensbedrohlichen Konsequenzen. Ein besseres Management akuter Komplikationen hat, beispielsweise durch die Behandlung von Infektionen durch Antibiotika, die Lebensdauer der Patienten verlängert, dadurch allerdings die Bedeutung chronischer, kumulativer Organschäden für die Morbidität und Mortalität der SCD-Patienten erhöht. Entsprechend verändert sich das typische Bild der SCD über die Altersgruppen der Betroffenen. Häufige akute und chronische Auswirkungen der SCD sind in Abbildung 3-3 sortiert nach Altersgruppen dargestellt.

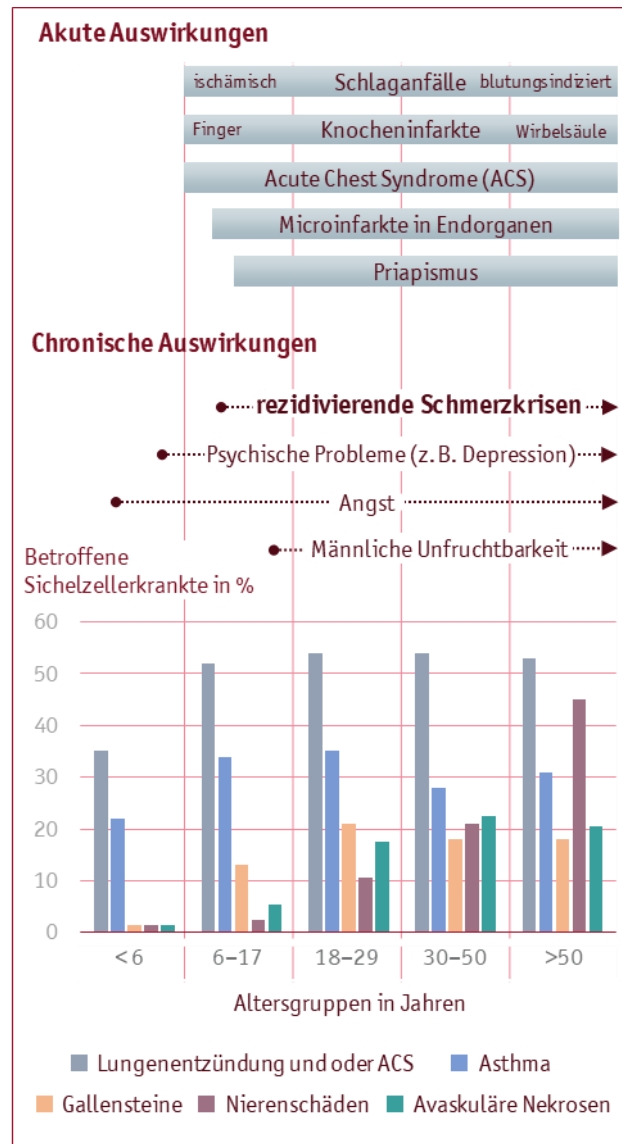


Abbildung 3-3: Akute und chronische SCD-Komplikationen, sortiert nach Alter (3, 18)

Im Folgenden sind die typischen akuten sowie chronischen Komplikationen der SCD nach den jeweiligen Organsystemen dargestellt.

Kardiopulmonale Komplikationen

Akutes Thoraxsyndrom (ATS)

Das ATS ist eine akute, pulmonale, potenziell lebensbedrohliche Komplikation einer VOC der pulmonalen Gefäße und tritt oft in unmittelbarem zeitlichem Zusammenhang mit einer Schmerzkrise auf (3, 12, 30): Es ist der zweithäufigste Grund für einen Krankenhausaufenthalt und eine der häufigsten Todesursachen bei Menschen mit SCD (3). Es treten Pneumonie-ähnliche Symptome wie starke Schmerzen, Atemnot und/oder Fieber auf, die sich innerhalb von 24 h bis hin zu einem lebensbedrohlichen akuten Atemstillstand entwickeln können (30,

31). In einer multizentrischen Studie mit Kindern und Erwachsenen mit SCD, entwickelten 13 % der Patienten ein Atemversagen und mussten durchschnittlich 4,6 Tage lang mechanisch beatmet werden (32). Der Schweregrad nimmt dabei mit dem Alter zu: Bei Erwachsenen verlaufen >10 % der Fälle tödlich (3, 33).

Pulmonale Hypertonie

Eine pulmonale Hypertonie, d.h. die Erhöhung des Drucks im Lungenkreislauf, ist eine typische Komplikation bei Patienten mit SCD (12, 34). Bei ca. einem Drittel der SCD-Patienten werden beschleunigte Flussgeschwindigkeiten über die Trikuspidalklappe als positiver prädiktiver Faktor für die Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie festgestellt (12, 35). Das mittlere Überleben von SCD-Patienten mit einem nachgewiesenen pulmonalen Hypertonus liegt bei etwa 2 Jahren und es gibt derzeit keine klare Empfehlung zur Therapie der pulmonalen Hypertonie bei SCD-Patienten (12).

Pulmonale Embolien

Patienten mit SCD haben ein erhöhtes Thromboserisiko. Insbesondere venöse Thromboembolien (VTE), zu denen tiefe Venenthrombosen und Lungenembolien gehören, treten bei Patienten mit SCD aufgrund der prothrombotischen Eigenschaften der Sichelerythrozyten auf (36). Zudem können Infarkte im Knochenmark zu sogenannten Fettembolien führen. Dabei wird aufgrund der VOC und resultierender Gewebsnekrose Fettgewebe aus dem Knochenmark in den venösen Kreislauf geschwemmt und verursacht in der Lunge eine Embolie, die wiederum das Auftreten von ATS begünstigen kann. In einer US-amerikanischen Studie zu SCD-Patienten mit VTE wurden kumulative 1- und 5-Jahres-Rezidivraten von 13,2 % bzw. 24,1 % ermittelt, 6 von 8 tödlichen Ereignissen waren Lungenembolien (36).

Kardiale Komplikationen

Kardiale Komplikationen stellen insgesamt die häufigsten Todesursachen bei erwachsenen Patienten mit SCD dar (12). Die Pathophysiologie von SCD mit wiederkehrenden Gefäßverschlüssen setzt das kardiovaskuläre System des Patienten unter anhaltenden Stress, der zur Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen wie pulmonaler Hypertonie, linksventrikulärer diastolischer Herzerkrankung, Herzrhythmusstörungen und Myokardinfarkt beitragen kann (12, 37). Durch die anhaltende Belastung des Herzens kommt es zu einer Vergrößerung und strukturellen Beeinträchtigung der Herzkammern, die letztendlich die Funktion des Herzens schädigt (12).

Außerdem kommt es durch die Sichelung der Erythrozyten zu einer Perfusionsstörung des Herzmuskels (Myokards) und somit zunehmend zu einer Schädigung des Gewebes. (12, 38).

Zerebrovaskuläre Komplikationen

Ausgelöst durch die typischen Gefäßverschlüsse leiden Patienten mit SCD auch an neurologischen Komplikationen. Dabei kann es zu transitorischen ischämischen Attacken (TIA), ischämischen (v.a. bei Kindern) oder hämorrhagischen (insbesondere bei Erwachsenen) Schlaganfällen kommen (10). Patienten können zudem Aneurysmen oder arteriovenöse

Malformationen entwickeln, wobei dies bei Erwachsenen häufiger auftritt als bei Kindern (39). Diese zerebrovaskulären Zwischenfälle können neurochirurgische Eingriffe zur Kontrolle von Blutungen oder Aneurysmen zur Folge haben (12). Kinder mit SCD haben ein 200-fach erhöhtes Risiko für einen Hirninfarkt (39), welcher zu einer lebenslangen Invalidität führen kann (14, 40). Es wird geschätzt, dass ohne Präventionsmaßnahmen etwa 11 % der Kinder mit SCD einen ischämischen Schlaganfall erleiden und bis zu 39 % stille Hirninfarkte haben, die mit erheblichen kognitiven Beeinträchtigungen verbunden sind (40).

Retinopathie

Die Sichelzell-Retinopathie ist durch Gefäßverschlüsse der Kapillarbetten der Netzhaut gekennzeichnet, die eine Reihe von pathologischen Veränderungen auslöst, zu denen auch eine Neovaskularisierung (proliferative Sichelzell-Retinopathie) gehören kann. Asymptomatische proliferative Retinopathie kann bei bis zu 43 % der Patienten mit SCD auftreten und führt unbehandelt zum Verlust der Sehkraft (3).

Milzkomplikationen

Chronisch rezidivierende Milzinfarkte

VOC können schon sehr früh zu Infarkten in der Milz führen. Diese verlaufen zunächst klinisch stumm, können jedoch bereits im frühen Kindesalter zu einem Funktionsverlust der Milz führen. Nach den Daten der Baby-HUG-Studie kann szintigraphisch bereits im Alter von 12 Monaten bei 86 % der SCD-Patienten eine Einschränkung der Milzfunktion nachgewiesen werden (12). Eine reduzierte Milzfunktion oder eine funktionelle Asplenie (kompletter Funktionsverlust der Milz, entweder durch Atrophie oder therapeutische Splenektomie) kann für Kinder und auch Erwachsene schwerwiegende Folgen haben (s.u.).

Milzsequestration

Eine akute Milzsequestration ist eine akut lebensbedrohliche Komplikation der SCD, die vor allem junge Kinder betrifft. Die abnormen Sichelzellen setzen sich dabei in der Milz fest (41). In der Regel löst sich der Komplex von selbst auf oder führt zur Bildung isolierter Bereiche mit Stauung und Fibrose. Im Rahmen einer Sequestrationskrise sind weite Teile der Milz betroffen, wodurch sich die Milz schnell mit Erythrozyten füllt und ein großer Prozentsatz des Blutvolumens in der Milz eingeschlossen wird (41). Es kommt zu einem erheblichen Hb-Abfall mit der Gefahr des hypovolämischen und hypoxischen Schocks, was eine akute Lebensgefahr darstellt. Die Sequestrationskrise gilt als zweithäufigste Todesursache bei Patienten mit SCD in der ersten Lebensdekade und betrifft vor allem Kinder im Alter von 3 Monaten bis zu 5 Jahren (12).

Implikation einer Splenektomie

Nach einer lebensbedrohlichen Milzsequestration ist eine Splenektomie, also eine Entfernung der Milz indiziert. Ohne eine Milz (Zustand der Asplenie) als sekundäres lymphatisches Organ sind die Patienten deutlich anfälliger für Infektionen. Bei Säuglingen und Kleinkindern wird das erhöhte Infektionsrisiko mit dem Faktor 10x angegeben (42). Besonders hoch ist das Infektionsrisiko durch bekapselte Erreger wie Pneumokokken, Haemophilus influenzae und

Meningokokken, diese Infektionen können lebensbedrohlich sein (12). Daher sind nach Splenektomie zusätzliche Impfungen und teilweise prophylaktische Antibiotikagaben empfohlen (12).

Nach einer Splenektomie kommt es zu einem Anstieg der Thrombozyten, da die Filterfunktion der Milz für diese Blutzellen entfällt. Daraus ergibt sich postoperativ ein erhöhtes Thromboserisiko, das mindestens 4 Wochen mit konsequenter Antikoagulation behandelt werden muss (42). Bis zu 3 Jahre nach Splenektomie kann es zum sogenannten OPSI-Syndrom (engl. overwhelming postsplenectomy infection) kommen, dieses tritt bei 1-5 % der Splenektomien auf (42). Dabei kommt es zu einer massiven und plötzlich einsetzenden Bakteriämie, die in 50-70 % der Fälle letal verläuft (42).

Hepatobiliäre Komplikationen

Komplikationen der SCD, die die Leber- und Gallenwege betreffen können hinsichtlich ihrer Genese in zwei Kategorien aufgeteilt werden: durch chronische Hämolyse bedingte- und durch Mikrozirkulationsstörungen bedingte Komplikationen.

Komplikationen durch chronische Hämolyse

Akute und chronische Cholezystitis: Bei der Hämolyse wird durch den Abbau von Hämoglobin Bilirubin gebildet, was in der Folge zur Bildung von Gallensteinen führt. Diese Gallensteine können eine Cholezystitis auslösen, was eine Cholezystektomie (operative Entfernung der Gallenblase) erforderlich macht. Das Risiko für Gallensteine ist bei SCD-Patienten erhöht: Ungefähr ein Fünftel der SCD-Patienten entwickelt im Erwachsenenalter akute Komplikationen durch Gallensteine (3, 43). Außerdem deuten Ergebnisse einer Studie mit SCD-Patienten daraufhin, dass es bei SCD-Patienten vermehrt zu Komplikationen durch Cholezystektomie kommt, demnach erlitten 26 % der betrachteten SCD-Patienten mit Gallensteinen schwerwiegende Komplikationen (43).

Komplikationen durch Mikrozirkulationsstörungen

Lebersequestrationskrise: Die Lebersequestration ist eine sehr seltene, lebensbedrohliche Komplikation und Folge der Verstopfung der Leberkapillaren mit Sichelerythrozyten. Sie ist durch eine plötzliche Lebervergrößerung mit gleichzeitigem Hämoglobinabfall und Anstieg der Retikulozyten (Erythrozytenvorläuferzellen) gekennzeichnet. Diese Komplikation muss sofort mittels EK-Transfusion und Infusionstherapie behandelt werden (12).

Intrahepatische Cholestase: Bei der progressiven intrahepatischen Cholestase handelt es sich um eine akute und lebensbedrohliche Komplikation, die schnell zu einem Multiorganversagen führen kann (12, 44). Sie ist gekennzeichnet durch eine Thrombozytopenie (Verminderung der Blutplättchen) und massive Koagulopathie (gestörter Ablauf der Blutgerinnung), die oft zum Tod durch akute Blutungskomplikationen und Leberversagen führt (12). Um diesen Zustand zu durchbrechen, erhalten die meisten Patienten eine Austauschtransfusion, sowie Transfusionen von Thrombozyten und anderen gerinnungsfördernden Mitteln (z.B. FFP, engl. fresh frozen plasma), um Blutungskomplikationen entgegenzuwirken (12).

Die Prävalenz dieser akuten Leberkomplikationen liegt bei Kindern mit SCD bei etwa 6 % und bei Erwachsenen bei etwa 10 % (44).

Nieren- und Harnwegskomplikationen

Sichelzelnephropathie

Neben der Milz gehören die Nieren zu den am frühesten geschädigten Organen bei SCD-Patienten. Die Pathogenese einer Nierenerkrankung bei SCD ist multifaktoriell und lässt sich maßgeblich durch den enormen Sauerstoffverbrauch der Nieren erklären. Durch diesen Sauerstoffverbrauch herrscht ein hypoxisches, also sauerstoffarmes, Milieu, was die Sichelung der Erythrozyten und damit einhergehend die Bildung von Gefäßverschlüssen begünstigt (12).

Durch diese Schädigung entsteht eine simultane Hypoperfusion des Nierenmarks und kompensatorisch eine Hyperperfusion in der Nierenrinde, sowie eine verstärkte vasokonstriktive Reaktion der Nieren auf systemischen und regionalen Stress (45): Durch die Gefäßverschlüsse wird das Nierenmark nicht mehr ausreichend mit Blut versorgt (Papillennekrose) und kann den Urin nicht mehr ausreichend aufkonzentrieren, sodass mehr Urin ausgeschieden wird als beim gesunden Menschen. Dies tritt häufig schon im Kindesalter auf (12). Es besteht daher für die Patienten ein besonders hohes Risiko für eine Dehydration, welche wiederum Gefäßverschlüsse begünstigt (12). Um dem entgegenzuwirken ist es notwendig, dass die Patienten deutlich mehr trinken, auch in der Nacht. In der Folge kommt es häufig zu nächtlichem Einnässen (Enuresis), was eine zusätzliche Stigmatisierung der betroffenen Patienten zur Folge hat (12).

Die Nierenschädigung führt zudem zu Hämaturie (Blut im Urin) und Proteinurie (Protein im Urin) als erste Anzeichen einer sich entwickelnden chronischen Niereninsuffizienz (CKD) (10, 12, 45, 46). Patienten mit SCD sind daher überproportional häufig von einer CKD betroffen und entsprechend häufiger dialysepflichtig. Die Sichelzelnephropathie ist für bis zu 18 % der Sterblichkeit bei Patienten mit SCD verantwortlich (10, 45, 46).

Priapismus

Ein Priapismus ist eine durch Gefäßverschluss der Penisgefäße verursachte schmerzhafte, unwillentliche und anhaltende Peniserektion (47). Im Alter von 20 Jahren haben bis zu 89 % der männlichen Patienten mindestens eine Episode von Priapismus erfahren (12, 48). Sowohl der Zustand des Priapismus per se als auch seine Behandlung mittels Aspiration von Blut aus dem Penis kann höchst schmerzhaft sein (12). Hält der Priapismus länger als 3 h an, kann ohne sofortige Intervention die Potenz nachhaltig geschädigt oder komplett verloren sein (12-14, 49). In der deutschen Leitlinie zur Behandlung der SCD wird darauf hingewiesen, dass Patienten aus Schamgefühl oft nicht von ihren Priapismus Episoden berichten (12).

Anämie

Chronische Anämie

SCD-Patienten leben in einem chronisch anämischen Zustand. Sie leiden unter anderem unter Müdigkeit und Schlappeitsgefühl. Da es sich bei SCD um eine lebenslange Erkrankung

handelt, adaptieren sich Betroffene teilweise an einen niedrigen Hämoglobingehalt und schränken sich entsprechend in ihrem Alltag ein, um vergleichsweise symptomarm leben zu können (12).

Akute Anämie

Bei mehr als der Hälfte der Patienten mit SCD kommt es zu einem akuten anämischen Ereignis, das unbehandelt tödlich sein kann (3). Eine akute Anämie geht mit Müdigkeit, Kurzatmigkeit und Herzklopfen einher (50, 51). Häufige Ursachen von anämischen Ereignissen sind akute Milz- oder Lebersequestration (s.o.), aplastische Krisen und hyperhämolytische Krisen (3). Eine banale Infektion mit Parvovirus B19 (Erreger von Ringelröteln) kann aplastische Krisen bei Patienten mit SCD verursachen, die häufig mit einer Hospitalisierung einhergehen. Hyperhämolytische Krisen sind eine Komplikation von Transfusionen, die einen schweren und lebensbedrohlichen Verlauf nehmen können (52).

Infektionen

Patienten mit SCD haben ein massiv erhöhtes Risiko für bakterielle Infektionen verglichen mit gesunden Personen, insbesondere in den ersten 5 Lebensjahren (14, 25, 53). Bei vielen Säuglingen kommt es bereits zu einer Schädigung der Milzfunktion und ggf. zu einer Splenektomie, wodurch das Risiko lebensbedrohlicher Infektionen deutlich steigt (siehe Milzkomplikationen). Darunter Lungenentzündung, Sepsis und Meningitis (10, 53). Daher empfehlen aktuelle Leitlinien bei Kindern bis zum Vollenden des 5. Lebensjahrs eine prophylaktische Antibiotikadauertherapie (12). Zudem sind zusätzliche Impfungen als prophylaktische Maßnahme ebenfalls zu erwägen, allerdings nicht für alle lebensbedrohlichen Infektionen verfügbar (54, 55).

Vor diesem Hintergrund war die Integration der SCD im Rahmen des Neugeborenen Screenings von besonderer Bedeutung. So können die erkrankten Kinder identifiziert und eine prophylaktische Antibiotikatherapie eingeleitet werden. Diese Maßnahme hat zu einer Abnahme der Kindermortalität durch Infektionen geführt (12).

Mortalität

Obwohl sich das Gesamtüberleben von Patienten mit SCD in Industrieländern u.a. aufgrund von Neugeborenen Screening, Antibiotikaprophylaxe und symptomatischer Therapie in den letzten Jahrzehnten verbessert hat (s.o.), ist die Lebenserwartung im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung um mehr als 30 Jahre auf etwa 40 Jahre reduziert (15, 56). Die wiederkehrenden Vasookklusionen führen bei SCD-Patienten je nach Lokalisation zu lebensbedrohlichen akuten oder chronischen Folgeschäden und ggf. Invalidität. Insbesondere kardiovaskuläre Komplikationen wie ischämische Myokardschädigung oder eine linksventrikuläre diastolische Herzerkrankung sind häufig die zugrunde liegende oder maßgeblich mitwirkende Todesursache. So waren in einem Zeitraum von 2015-2017 chronische Herz-Kreislauf-Erkrankungen für 25 % und akute kardiale Komplikationen für 24 % der Todesfälle bei SCD-Patienten verantwortlich (56, 57). Weitere wesentliche Komorbiditäten, die zur frühen Sterblichkeit von SCD-Patienten beitragen sind unter anderem renale-, zerebrovaskuläre-, und pulmonale Komplikationen sowie Infektionen (s.o.) (57).

Belastung der SCD-Patienten durch die Erkrankung und ihre Behandlung

Die SCD wirkt sich negativ auf alle Aspekte des Lebens der betroffenen Patienten aus, einschließlich der körperlichen, geistigen und sozialen Funktionen (58). Schmerzen (akute und chronische) sind das zentrale Symptom und ein ständiger Begleiter der Betroffenen (3): Im Rahmen einer Patientenbefragung gaben 90 % der Patienten an, von Schmerz oder Unbehagen betroffen zu sein (23).

Die körperliche Funktionsfähigkeit von SCD-Patienten wird als vergleichbar oder schlechter im Vergleich zu anderen chronischen Krankheiten wie Krebs angesehen (59). Mittels WPAI (engl. Work Productivity and Activity Impairment) wurde gezeigt, dass mehr als die Hälfte der befragten Patienten ihre Arbeitsproduktivität durch SCD eingeschränkt sehen, was unter anderem auch durch höhere Fehlzeiten begründet ist (23). Auch das soziale Leben ist erheblich beeinträchtigt: 74 % der befragten Patienten gaben an, unter Angst oder Depression zu leiden, 71 % der Patienten haben Probleme mit ihrer Mobilität und 46 % der Patienten gaben an Probleme damit zu haben, sich selbst zu versorgen (23). Eine SCD schränkt den Alltag der Betroffenen lebenslang ein und stellt auch auf psychischer Ebene eine erhebliche Belastung dar (3, 58). Die Patienten leben in ständiger Gewissheit, dass sich ihr Gesundheitszustand ohne eigenes Verschulden jeden Tag verschlechtern könnte (23).

Die Diagnose der SCD ist gesichert und eindeutig.

Aufgrund der hohen Mortalität und Morbidität bei verzögerter Diagnose, wurde die SCD vom G-BA im Jahre 2021 in das flächendeckende Neugeborenen-Screening integriert (21). Es ist essenziell eine SCD so früh wie möglich zu diagnostizieren, um auftretende Komplikationen frühzeitig adressieren zu können.

Die im Neugeborenen-Screening integrierten Erkrankungen stellen bei zu später oder nicht erfolgter Diagnose eine akute Lebensgefahr dar und rechtfertigen damit die vorsorgliche Untersuchung aller Neugeborenen. Im Falle der SCD können insbesondere Infektionen und akute Anämie-Episoden eine lebensbedrohliche Situation für die Kinder darstellen. Die Früherkennung einer SCD ist wichtig, damit alle erkrankten Säuglinge eine Infektionsprophylaxe erhalten und Eltern rechtzeitig und angemessen geschult werden können, um lebensbedrohliche Komplikationen zu erkennen und bei Bedarf ärztliche Hilfe zu suchen (12).

Für Kinder, die vor der Einführung des Neugeborenen-Screenings geboren worden sind oder für Kinder, die in Ländern ohne Screening geboren worden sind, erfolgt die Diagnostik über Hämoglobinanalyse und eine DNA-Analyse zur Ermittlung des vorliegenden Genotyps der SCD (12).

Charakterisierung der Zielpopulation

Die SCD ist eine seltene, schwere, genetisch bedingte Erkrankung des Blutes. Betroffene leiden an wiederkehrenden vasookklusiven Schmerzkrisen mit akuten und chronischen Organ- und Gewebeschäden, welche zu diversen schwerwiegenden und lebensbedrohlichen Komorbiditäten wie Herz-Kreislauf-, zerebrovaskulären- und hepatobiliären Erkrankungen

führen können. Bei der Zielpopulation von Exa-Cel handelt es sich laut Fachinformation um Patienten ab 12 Jahren mit schwerer Sichelzellerkrankung (SCD) 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 (60).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Der derzeitige Behandlungsstandard der SCD ist komplex und patientenindividuell unterschiedlich.

Für Patienten mit SCD gibt es im vorliegenden Anwendungsgebiet keinen allgemeingültigen Therapieansatz (12, 61). Die zentralen und charakteristischen Symptome der SCD sind wiederkehrende schwerwiegende Schmerzkrisen, chronische hämolytische Anämie und akute sowie chronische, teilweise lebensbedrohliche Organschäden, die je nach Lokalisation zu unterschiedlichen Komplikationen und Folgeerkrankungen führen (siehe Abschnitt 3.2.1) (62). Entsprechend sind die Symptome der SCD vielfältig und können praktisch alle Organsysteme des Körpers betreffen (12, 63). Die Belastung der Betroffenen wird zusätzlich durch negative Begleiterscheinungen derzeitiger Therapieansätze, wie z.B. den Nebenwirkungen des Zytostatikums Hydroxycarbamid oder der Eisenüberladung aufgrund von hämolytischer Anämie und häufiger EK-Transfusionen bestimmt.

Die Versorgung der betroffenen Patienten beruht nahezu ausschließlich auf dem patientenindividuellen Management von Symptomen, d.h. einer Optimierung der Therapie mit Hydroxycarbamid, EK-Transfusionen, ggf. Eisen-Chelatbildnern und Schmerztherapie, um akute und chronische Komplikationen der SCD oder deren Behandlung zu lindern; SCD-Patienten benötigen eine andauernde und intensive medizinische Betreuung, wobei die meisten Betroffenen trotz dieser Maßnahmen eine Progression ihrer Erkrankung erfahren, VOCs erleiden und stets dem Risiko eines Schlaganfalls ausgesetzt sind (3, 12, 64).

Dem im Oktober 2020 zugelassenen, humanisierten, monoklonalen Antikörper Crizanlizumab wurde die Zulassung als Monotherapie, oder in Kombination mit Hydroxycarbamid zur Prävention wiederkehrender VOC bei Patienten ab 16 Jahren mit SCD am 03.08.2023 entzogen (65). Somit steht Crizanlizumab nicht mehr als Therapieoption für SCD-Patienten zur Verfügung (66). Der Wirkstoff Voxelotor wurde im 25.09.2024 weltweit vom Markt genommen und nachdem am 26.09.2026 das CHMP den Widerruf der Zulassung als Monotherapie, oder in Kombination mit Hydroxycarbamid zur Behandlung der hämolytischen Anämie bei Patienten ab 12 Jahren mit SCD empfohlen hat, läuft ein entsprechendes Verfahren

derzeit (67, 68). Somit steht auch Voxelotor nicht mehr als Therapieoption für SCD-Patienten zur Verfügung.

Neben pharmakologischen Ansätzen können zudem physikalische Maßnahmen, Entspannungstechniken und kognitive Verhaltenstherapie zur unterstützenden Schmerzlinderung infrage kommen (12). Zudem sollte die Therapie der Patienten mit SCD eine umfassende psychosoziale Betreuung der Patienten umfassen, um die Betroffenen im Umgang mit ihrer schweren, chronischen Erkrankung zu unterstützen und ihre Therapietreue bestmöglich zu gewährleisten (12). Nichtsdestotrotz kommt es trotz dieser Maßnahmen bei den meisten Patienten weiterhin zu einer Krankheitsprogression und VOCs, die die Morbidität der Patienten erhöhen. Die diversen Krankheitsmanifestationen und zentralen schwerwiegenden Schmerzkrisen können nicht komplett verhindert werden (24). Vor diesem Hintergrund ist es von fundamentaler Bedeutung, die verschiedenen therapeutischen Optionen richtig einzuordnen: sie stellen eine Form des patientenindividuellen Krankheitsmanagements und keine kurative Behandlung dar.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet entspricht einzig eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) einem potenziell kurativen Ansatz. Allerdings kommt eine SZT, vor allem aufgrund der limitierten Verfügbarkeit eines passenden Spenders, nur für eine sehr begrenzte Patientenpopulation in Frage und ist bei Transplantation von körperfremden Zellen mit hohen Risiken, wie etwa GvHD, assoziiert (12, 69). Abgesehen von Risiken, die durch die Transplantation von körperfremden Zellen entstehen, entspricht das Nebenwirkungsprofil der SZT maßgeblich der Vorbereitung der Patienten für die Behandlung durch die sogenannte myeloablative Therapie (12, 69).

Für die jeweilige Therapieentscheidung bedarf es somit einer für den jeweiligen Patienten maßgeschneiderten, individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung unter Berücksichtigung der verfügbaren Therapieoptionen und Therapiekombinationen (12).

Im Folgenden werden die einzelnen Therapiekomponenten mit ihren jeweiligen Limitationen beschrieben.

Symptomatische Therapie

Alle Behandlungsoptionen mit ihren jeweiligen Limitationen werden im Folgenden dargestellt.

Hydroxycarbamid (Hydroxyurea, Hydroxyharnstoff)

Das Zytostatikum Hydroxycarbamid ist zur Prävention vasoookklusiver Komplikationen (Gefäßverschlüsse) infolge von Sichelzellanämie bei Patienten im Alter ab 9 Monaten indiziert (12, 70). Der Wirkmechanismus bei Patienten mit SCD ist nicht vollständig aufgeklärt. Unter anderem wird der Anteil an HbF gesteigert, die Membran der erythroiden Vorläuferzellen stabilisiert und die Expression bestimmter Adhäsionsmoleküle auf deren Oberfläche reduziert (3, 12, 70).

Eine Therapie mit Hydroxycarbamid sollte auch laut Empfehlung der deutschen AWMF-Leitlinien zur SCD bei allen Patienten mit VOC ab einem Alter 9 Monaten in

Erwägung gezogen werden. Durch eine Therapie mit Hydroxycarbamid werden HbF-Konzentrationen am Gesamt-Hb von etwa 15 % erreicht. Die protektive Relevanzschwelle liegt allerdings bei 30 %, d.h. eine natürlich persistente Expression von HbF von mindestens 30 % verhindert die Manifestation der VOC und assoziierte Folgeerscheinungen vollständig (71-74). Daher kann die Therapie mit Hydroxycarbamid die Symptome lindern, jedoch Patienten nicht vollständig von ihren Leiden befreien (12, 75-78). De Montalambert et al. berichten von einer Reduktion von Schmerzkrisen durch Hydroxycarbamid um 40-50 %, einer Reduktion des ATS um 57-68 % und 44-45 % weniger Hospitalisierungen. Die Notwendigkeit von zusätzlichen EK-Transfusionen konnte um 50 % reduziert werden (77). Einige Patienten sprechen allerdings auf eine Therapie nicht an, eine Reduktion der VOC wurde lediglich bei ca. 70 % der Patienten beobachtet (62, 79). Die Therapie mit Hydroxycarbamid ist entsprechend in Wirksamkeit und Ansprechrate nicht ausreichend (80-82).

Des Weiteren ist eine Therapie mit Hydroxycarbamid mit teilweise gravierenden Nebenwirkungen assoziiert. Dazu gehören u.a. eine (dosisabhängige) Myelosuppression, eine mit einem hohen Risiko für Infektionen einhergehende Immunsuppression und eine gestörte Spermatogenese bis hin zur Azoospermie (12, 76). Die Belastung durch die Therapie spiegelt sich auch in einer unzureichenden Therapieadhärenz wider (77, 83, 84). Hydroxycarbamid ist assoziiert mit einem heterogenen Ansprechen, potenziellen Risiken wie Teratogenese, Malignität und Genotoxizität, sowie einer schlechten Therapietreue und ist entsprechend nicht für alle Patienten geeignet (85-87).

Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten

Für das Management akuter und chronischer Komplikationen der SCD können EK-Transfusionen durchgeführt werden (10, 12, 88-91). Je nach Indikationsstellung können Einfach- oder Austauschtransfusionen durchgeführt werden (12). Diese sollen die Sauerstofftransportkapazität des Blutes erhöhen und das Verhältnis von HbS zu HbA verringern, um die Vasookklusionen in kleinen Blutgefäßen zu reduzieren (12, 92, 93).

Allerdings sollten EK-Transfusionen bei Patienten mit SCD aufgrund von gravierenden Risiken nur bei strenger Indikationsstellung erfolgen (12, 62). Zu den Risiken gehören u.a. ein mögliches Hyperviskositätssyndrom, Übertragung von Infektionen, Alloimmunisierung und eine Eisenüberladung und entsprechende Beschleunigung der Organschäden durch oxidativen Stress (3, 12, 89, 92, 94).

Das Hyperviskositätssyndrom manifestiert sich durch ein signifikant herabgesetztes Fließvermögen des Blutes bei Anhebung des Hb-Wertes über 10,5-11 g/dl bei Patienten mit einem HbS-Anteil >30 % auftreten kann (12, 94). Patienten leiden unter systemischen Folgen wie einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes mit neurologischen Störungen und Blutungen.

Eine Alloimmunisierung ist eine körpereigene Abwehrreaktion auf als fremd erkannte Oberflächenmerkmale auf Spenderzellen (12, 90, 95). Während die Inzidenz der allgemeinen Bevölkerung auf etwa 0,5 bis 1,5 % geschätzt wird, wird bei Patienten mit SCD von deutlich höheren Inzidenzen von bis zu 80 % berichtet (90, 95-97). Da die Alloimmunisierung die

lebensbedrohliche Folge einer verzögerten hämolytischen Transfusionsreaktion nach sich ziehen kann, stellt das Ausmaß der Alloimmunisierung einen wichtigen limitierenden Faktor der Transfusionstherapie dar (95, 97-99).

Regelmäßige EK-Transfusionen können eine Eisenüberladung zur Folge haben (12). In Organen wie Herz, Leber und verschiedenen Hormondrüsen (z.B. Schild-, Nebenschilddrüse, Hirnanhangs-, Bauchspeicheldrüse) kann dies vor allem bei unzureichend behandelten Patienten zu mitunter tödlich verlaufenden Komplikationen, wie z.B. einer Kardiomyopathie oder Leberfunktionsstörungen führen (Details siehe Abschnitt 3.2.1) (12, 62, 100).

Eisen-Chelatbildner

Im Regelfall wird zusätzlich zur EK-Transfusionstherapie eine Therapie mit Eisen-Chelatbildnern nötig, um die Eisenüberladung in den Organen von SCD-Patienten zu verhindern bzw. zu lindern, denn unbehandelt hat die Eisenüberladung verheerende lebensbedrohliche Folgen. Allerdings sind Chelatbildner mit Nebenwirkungen und Risiken verbunden (s.u.) (12, 62). Diese Eisenüberladung entsteht bei SCD-Patienten durch Eisen, das mit dem Hämoglobin der EK-Transfusionen zugeführt wird (62, 101, 102).

Für die Therapie der Eisenüberladung kommen das subkutan zu applizierende Deferoxamin und der orale Chelatbildner Deferasirox in Frage (103). Außerdem der orale Chelatbildner Deferyprone zur Verfügung (104). In Abhängigkeit der von der Eisenüberladung betroffenen Organe, insbesondere des Herzens und der Leber, sind die einzelnen Medikamente unterschiedlich effektiv (12, 102). Keine der verfügbaren Eisen-Chelatbildner kann die chronische Eisenüberladung vollständig eliminieren, weshalb die Eisenüberladung in den Organen trotz Therapie deterministisch fortschreitet (105).

Trotz leitliniengerechter Therapie mit Eisen-Chelatbildnern bleibt die durch EK-Transfusionen verursachte chronische Eisenüberladung in Organen bei regelmäßig transfundierten SCD-Patienten eine Herausforderung im Krankheitsmanagement der SCD. Sie kann sich erheblich auf einzelne oder mehrere Organsysteme auswirken und führt zu einer Reihe von schwerwiegenden Komorbiditäten und Komplikationen (siehe Abschnitt 3.2.1) (102). Beispielsweise kann die Therapie mit Eisen-Chelatbildnern mit schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Neutropenie, Agranulozytose oder einer renalen oder hepatischen Dysfunktion einhergehen (102). Des Weiteren stellen häufige Nebenwirkungen wie Bauchschmerzen, Übelkeit und Durchfall limitierende Faktoren für die Therapie dar, mit negativen Effekten auf die Adhärenz (100). Da eine Eisenüberladung im Regelfall therapiert werden muss, müssen die Patienten die Nebenwirkungen derzeit, soweit tolerierbar, hinnehmen.

Schmerzmanagement bei Patienten mit SCD

Schmerzen, akute wie chronische, sind das zentrale Symptom der SCD und dominieren in allen Altersklassen das klinische Bild (12, 106, 107). Sie sind zudem die häufigste Ursache für Hospitalisierungen (12). Daher stellt ein adäquates Schmerzmanagement einen wichtigen Teil der komplexen Therapie der SCD dar (106).

Aufgrund des Mangels an erkrankungsspezifischer Evidenz für das Schmerzmanagement von Patienten mit SCD empfiehlt die deutsche AWMF-S2k-Leitlinie die Therapie der Schmerzen an das allgemeine WHO-Schema zur Behandlung von Schmerzen anzulehnen (12). Außerdem sollte das komplexe Management der Schmerzen bei Sichelzellerkrankten durch Schmerztherapie-Spezialisten erfolgen (12).

Grundsätzlich wird für das Management der Schmerzen bei Patienten mit SCD zwischen akuten und chronischen Schmerzen unterschieden. Da die Betroffenen ihr gesamtes Leben an Schmerzkrisen leiden, sollten akute Schmerzen behandelt werden, um eine Chronifizierung des Schmerzes zu vermeiden (12). Beispielsweise können kurzfristig nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) wie Paracetamol oder Ibuprofen angewendet werden (12, 62). Da diese allerdings durch ihre geringe therapeutische Breite in ihrer Anwendung oft limitiert sind, wird insbesondere bei stärkeren Schmerzen häufig eine Opiattherapie nötig (12, 62, 88). Opioide bringen allerdings insbesondere in der wiederkehrenden Anwendung kritische Nebenwirkungen und Risiken mit sich, wie beispielsweise eine lebensgefährliche Atemdepression, eine Opiattoleranz oder, -abhängigkeit (107, 108). Zusätzlich zur pharmakologischen Behandlung werden außerdem oft nicht-medikamentöse Maßnahmen wie eine kognitive Verhaltenstherapie oder Physiotherapie zum unterstützenden Schmerzmanagement notwendig, um den Leidensdruck der Patienten zu verringern (12). Diese unterstützende nicht-medikamentöse Therapie kann insbesondere durch kulturelle und sprachliche Barrieren erschwert werden.

Das individuell ausgeprägte Schmerzmanagement bei SCD beeinflusst weder den Verlauf der einzelnen Schmerzkrisen noch das Auftreten möglicher Folgekomplikationen (108). Insbesondere die Behandlung von Schmerzen mit opiathaltigen Analgetika ist mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines ATS assoziiert (109-111). Einige experimentelle Studien deuten sogar auch auf eine Verschlimmerung von Organschädigungen bei SCD durch Opioide hin (107).

Therapie von SCD-bedingten Komorbiditäten und Organkomplikationen

Die derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten der SCD reichen für eine Verhinderung von krankheitsbedingten Spätfolgen und Organschädigungen nicht aus, oder führen sogar selbst zu nebenwirkungsbedingten Folgeschäden. Bei den meisten Betroffenen ist zusätzlich zu den o.g. Therapieoptionen eine komplexe, individuelle symptomatische Therapie der Komplikationen und Komorbiditäten notwendig (12). Da einige der Organkomplikationen zu akut lebensbedrohlichen Situationen oder bleibenden Schäden führen können (siehe Abschnitt 3.2.1), wird ein langfristiges Therapiekonzept zur Sicherstellung der Sauerstofftransportkapazität des Blutes und der Senkung des Verklumpungsrisikos der Erythrozyten empfohlen (12).

Kurative Therapie

Bisher stellt bei SCD einzig eine allogene SZT einen potenziell kurativen Therapieansatz dar. Im vorliegenden Anwendungsgebiet kommen ausschließlich nicht-verwandte HLA-identische Spender in Frage (60). Die Resultate einer Transplantation mit einem HLA-identischen Fremdspender entsprechen indes jedoch nicht denen eines Familienspenders und werden in aktuellen Leitlinien kritisch gesehen (12, 62, 69, 112-114). Zudem ist die Verfügbarkeit von passenden Fremdspendern stark limitiert (115). Der Erfolg einer SZT von einem nicht-verwandten Spender hängt stark vom Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Transplantation, von der Krankheitsschwere und vom Ausmaß des HLA-Matchings ab (12, 69, 116). Eine solche Transplantation von Patienten, die älter als 16 Jahre alt sind, ist etwa mit einem deutlich reduzierten Gesamtüberleben assoziiert (117).

Die Transplantation mit haploidentischen verwandten Spendern (Eltern, Geschwister und leibliche Kinder) wird in den letzten Jahren vermehrt experimentell untersucht, ist allerdings aktuell nur erfahrenen Transplantateuren in dafür ausgewiesenen Zentren vorbehalten und wird im Rahmen klinischer Studien (z.B. „T-Haplo for SCD“; EudraCT: 2018-002652-33) erforscht (62, 118).

Insgesamt ist die Therapieentscheidung für eine SZT hochkomplex und individuell abzuwägen. Die SZT sollte möglichst durchgeführt werden, bevor die Organe durch die SCD nachhaltig geschädigt wurden. Eine exakte Vorhersage ist allerdings kaum möglich, was die Nutzen-Risiko-Abwägung weiter erschwert (12, 69).

Eine allogene SZT ist, ist, insbesondere je weiter man sich vom Goldstandard eines HLA-identischen verwandten Spenders entfernt, mit erheblichen Risiken assoziiert, u.a. Infektionen, akute und chronische GvHD, Transplantatabstoßung und eine erhöhte Mortalität (12, 69, 119-121).

Die akute GvHD ist eine systemische, entzündliche Erkrankung, die nach allogener SZT auftreten kann und zur Schädigung insbesondere von Darm, Haut und Leber führt (122, 123). Es kommt unter anderem zu Hautausschlägen, Appetitlosigkeit bis hin zu starkem Gewichtsverlust und schweren gastrointestinalen Störungen. Außerdem kann es zu einer lebensbedrohlichen Beeinträchtigung der Leberfunktion kommen (122-124). Die Symptome der chronischen GvHD sind vergleichbar mit denen einer Autoimmunerkrankung oder Immunschwäche (123). Das bedeutet, dass die Patienten sowohl kurzfristig als auch langfristig nach einer SZT besonders anfällig für schwerwiegende Komplikationen (z.B. neurologische, kardiovaskuläre, pulmonale, hepatobiliäre, renale und infektiöse Komplikationen) sind (123). Gluckman et al. berichteten sowohl für die akute als auch chronische GvHD von einem Auftreten bei 23 % der entsprechenden Patienten (114). Shenoy et al. zeigten eine 1-Jahres-Inzidenz der akuten GvHD von 28 % und der chronischen GvHD von 62 % (125).

Auch Transplantatabstoßungen durch das Immunsystems des Empfängers stellen bei einer SZT ein großes Risiko dar (3, 12, 62). Diese können sowohl akut als auch chronisch auftreten und lebensbedrohliche Folgen für die Patienten haben (120). Die Patienten erhalten prophylaktisch eine Immunsystem unterdrückende Therapie. Eine Unterdrückung des eigenen Immunsystems

erhöht allerdings das Risiko für Infektionen deutlich und schränkt die Patienten entsprechend in ihrem Alltag ein.

Die individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung für eine allogene SZT muss alle genannten Faktoren mit einbeziehen, führt allerdings dennoch bei vielen Betroffenen nicht zum Erfolg. Eapen et al. berichten von einer Wahrscheinlichkeit für ein 3-Jahres-Gesamtüberleben von nur 81 % bei einer SZT mit einem übereinstimmenden nicht-verwandten Spender bzw. 87 % bei einer Transplantation mit einem haploidenten Spender (119).

Aufgrund dieser Limitationen und Risiken ist eine SZT mit einem nicht-verwandten Spender nur bei wenigen SCD-Patienten zweckmäßig bzw. überhaupt möglich (12).

Es besteht ein hoher therapeutischer Bedarf für eine kurativen und sicheren Therapieansatz für alle Patienten mit SCD.

Patienten mit SCD leiden an wiederkehrenden schwerwiegenden Schmerzkrisen und akuten und chronischen Folgeschäden, mit erheblichen Einschränkungen auf ihre Lebensqualität. Die derzeit verfügbaren Therapien im vorliegenden Anwendungsgebiet weisen starke Limitationen auf: Die einzelnen und kombinierten Behandlungsoptionen sind nicht ausreichend wirksam, teilweise mit erheblichen Nebenwirkungen und Risiken assoziiert, und per se nicht für alle Betroffenen geeignet (3, 12, 89, 92, 94, 126, 127). Die zugrundeliegende Ursache der Krankheit wird nicht behoben: Die Krankheitsmanifestationen einschließlich der schwerwiegenden Schmerzkrisen werden nicht komplett verhindert und SCD-Patienten haben weiterhin eine deutlich verkürzte Lebenserwartung (24, 56, 128-132). Zudem ist die Lebensqualität der SCD-Patienten trotz – und teilweise auch zusätzlich durch – die Behandlung deutlich beeinträchtigt (58, 133-135). Betroffene sind in ihrem sozialen und beruflichen Alltag stark eingeschränkt und berichten von Angstzuständen und Depressionen (58, 133-135). Insbesondere die wiederkehrenden teilweise schwerwiegenden Schmerzkrisen haben erheblich negative Auswirkungen auf das Leben der Patienten (133, 136, 137). Es besteht ein großer Bedarf für eine Therapie, welche die zugrunde liegende Ursache der Erkrankung adressiert und effektiv das Auftreten aller VOC und dadurch verursachte akute und langfristige Gewebeschäden komplett verhindert.

Mit den derzeitigen Therapieoptionen ist der Verlauf der SCD klar vorhersagbar: Die Patienten leiden an wiederkehrenden Gefäßverschlüssen mit schwerwiegenden akuten und chronischen Folgeschäden und unter den behandlungsbedingten Beeinträchtigungen und Komplikationen bei deutlich reduzierter Lebenserwartung.

Die SCD hat einen sicher vorhersagbaren Verlauf: Unbehandelt stirbt ein Großteil (bis zu 90 %) der Kinder mit SCD in Afrika bereits vor Vollendung des 5. Lebensjahres (138, 139). In Industrieländern erreicht ein Großteil der Kinder mit SCD das Erwachsenenalter, trotzdem ist ihre Lebenserwartung trotz Neugeborenen-Screening, Antibiotikaphylaxe und symptomatischer Therapie im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung um mehr als 30 Jahre reduziert (15, 56). Zugrunde liegen vor allem die wiederkehrenden Vasookklusionen, die bei SCD-Patienten sowohl zu akuten und sehr belastenden Schmerzkrisen führen, darüber hinaus

allerdings auch chronische zelluläre Schäden in lebenswichtigen Organen und Geweben verursachen.

Das klinische Bild der SCD-Patienten ist komplex und individuell unterschiedlich, der Verlauf der SCD ist jedoch klar deterministisch. Alle Patienten leiden an zunehmend schwerwiegenden Symptomen und Einschränkungen ihrer Lebensqualität (58, 133-135). Die akuten und chronischen Komplikationen und Manifestationen der SCD einschließlich der VOC werden durch die lebenslang notwendigen Therapien nicht vollständig verhindert und führen zu einer deutlich verkürzten Lebenserwartung der Patienten. Diese können in allen Organen auftreten und verursachen je nach Lokalisation lebensbedrohliche akute oder chronische Folgeschäden. Insbesondere kardiovaskuläre Komplikationen wie ischämische Myokardschädigung oder eine linksventrikuläre diastolische Herzerkrankung sind häufig die zugrunde liegende oder maßgeblich mitwirkende Todesursache (56, 57). Auch der G-BA sieht im Rahmen der Prüfung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung chronische Organschäden im zunehmenden Alter als wesentliches Merkmal der SCD (140).

Es besteht ein erheblicher Bedarf, allen Betroffenen einen kurativen und sicheren Therapieansatz zur Verfügung zu stellen, um sie sowohl von den schwerwiegenden Manifestationen der Grunderkrankung als auch von den zusätzlichen Beeinträchtigungen und Komplikationen durch die lebenslang notwendige Therapie zu befreien.

Exa-Cel deckt den therapeutischen Bedarf für Patienten mit SCD

Der vorliegende therapeutische Bedarf wird durch Exa-Cel (Casgevy®) erstmals vollumfänglich für alle Patienten im Anwendungsgebiet adressiert. Exa-Cel wurde zur Behandlung von Patienten mit SCD und TDT entwickelt.

Exa-Cel besteht aus patienteneigenen erythropoetischen Stammzellen, bei denen durch die präzise Gen-Editierung mittels CRISPR-Cas9 das Gen für die Produktion von γ -Globin wieder reaktiviert wird – HbF wird gebildet. Das HbF enthält kein β -Globin und ist daher von der genetischen Mutation der SCD nicht beeinträchtigt. Durch die einmalige Behandlung wird der grundlegende Pathomechanismus der SCD adressiert: Durch die Reaktivierung von HbF wird die Sichelung der Erythrozyten als Ursache der Gefäßverschlüsse verhindert. Ohne Gefäßverschlüsse bleiben sowohl akute Schmerzkrisen als auch assoziierte chronische Folgeschäden aus. Darüber hinaus fällt die zusätzliche Belastung durch Therapie bedingte Nebenwirkungen und Komplikationen weg. Die Patienten werden funktionell geheilt (64, 141).

Die irreversible Gen-Editierung erfolgt bei allen behandelten Patienten hochspezifisch und effektiv (siehe Modul 2) (60). Das Studienprogramm zur SCD beinhaltet die pivotale Studie CLIMB SCD-121 (ClinicalTrials.gov: NCT03745287) und die derzeit über bis zu 15 Jahre laufende Extensionsstudie CTX001-131 (ClinicalTrials.gov: NCT04208529). Exa-Cel ist hoch effektiv und die Wirkung stellt sich innerhalb weniger Wochen ein. Die Produktion des reaktivierten HbF beginnt direkt nach der Anwendung und erreicht ab dem 3. Monat den klinisch relevanten protektiven Anteil am Gesamt-Hb von 30%; ab dem 4. Monat bleibt dieser Anteil konstant hoch bei über 40% (siehe Modul 2 & Modul 4). Zum derzeitigen Datenschnitt (medianer Beobachtungszeitraum von 33,2 Monaten [Min = 8,9; Max = 62,2; Full Analysis

Set]) erreichten 96,6 % der behandelten Patienten ([95 %-KI] = [82,2; 99,9]) eine Freiheit von schwerwiegenden VOC für mindestens 12 Monate (siehe Modul 4 Abschnitt 4.3.2.3.1.3.). Auch der Hb-Wert der ursprünglich teilweise schwer anämischen Patienten normalisiert sich schnell innerhalb von etwa 4 Monaten (siehe Modul 4, (141)). Exa-Cel ist somit die erste Therapie für SCD, die allen Betroffenen eine funktionelle Heilung anbietet: VOC und daraus resultierende langfristige Folgeschäden werden verhindert.

In Bezug auf Gesundheitszustand und Lebensqualität zeigen Patienten mit SCD bereits 6 Monate nach Exa-Cel-Infusion erhebliche und klinisch bedeutsame Verbesserungen in allen Patient Reported Outcome (PRO)-Tools und Subskalen, die das körperliche, soziale, funktionale (einschließlich der schulischen Leistung bei Jugendlichen) und emotionale Wohlbefinden messen. Die Werte erreichen nachhaltig und anhaltend den Normbereich der Allgemeinbevölkerung. Das über PRO erhobene Schmerzempfinden der Patienten verbessert sich ebenfalls bedeutsam und anhaltend. Die Verbesserungen zeigen sich gleichermaßen für erwachsene und jugendliche SCD-Patienten (siehe Modul 4 Abschnitt 4.3.2.3.1.3.)

Die allogene HSZT ist durch die Transplantation von körperfremden Zellen mit hohen Risiken, wie etwa GvHD oder Transplantatabstoßungen, assoziiert (12). Diese Risiken werden bei der Behandlung mit Exa-Cel durch die Verwendung von körpereigenen Zellen eliminiert, auch eine lange Abstoßungsprophylaxe mit Immunsuppressiva ist nicht erforderlich (142). Das Nebenwirkungsprofil von Exa-Cel definiert sich durch die myeloablative Konditionierung im Rahmen der Vorbereitung der Patienten, welche bei einer SZT regelhaft Anwendung findet und entsprechend gut behandelbar ist (siehe Modul 4 Abschnitt 4.3.2.3.1.3)(141, 143). Dies zeigt sich vor allem dadurch, dass die UE im weiteren Verlauf der Therapie deutlich abnehmen.

Die Prozedur ist belastend, etwaige unerwünschte Ereignisse (UE) allerdings behandelbar und in Bezug auf die Aussichten für die Patienten zweckmäßig. Keiner der Studienteilnehmer der CLIMB SCD-121, brach die Studie in dieser Therapiephase aufgrund eines UE ab (141). Es wurden zum aktuellen Datenschnitt keine schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen von Exa-Cel beobachtet (siehe Modul 4) (141, 143). Außerdem werden lebenslange Nebenwirkungen von derzeit etablierten Therapien, wie beispielsweise einer Therapie mit dem Chemotherapeutikum Hydroxycarbamid vermieden (76). Auch aufwändige und zeitintensive Transfusionstherapien werden nach einer Behandlung mit Exa-Cel überflüssig.

Mit Exa-Cel steht allen SCD-Patienten erstmals eine Therapie zur Verfügung, welche durch Reaktivierung eines natürlichen, körpereigenen Mechanismus eine funktionelle Heilung bewirkt, sodass nach einmaliger Behandlung das Auftreten von VOC und aller assoziierter Folgeschäden dauerhaft verhindert wird. Sowohl die schwerwiegenden Manifestationen der Grunderkrankung als auch die zusätzlichen Beeinträchtigungen und Komplikationen durch die lebenslang notwendige Therapie werden erfolgreich adressiert. Durch die Verwendung körpereigener Zellen wird die Therapie nicht durch die Verfügbarkeit fremder Spender beeinträchtigt und assoziierte Risiken werden komplett verhindert. Exa-Cel stellt damit einen Paradigmen-Wechsel in der SCD-Therapie dar.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Die SCD zählt zu den seltenen Erkrankungen, bei welchen verlässliche epidemiologische Daten nur in begrenztem Umfang vorliegen (12, 62, 63, 144-147).

Die SCD ist vor allem in Malariagebieten, wie den tropischen Anteilen Afrikas, im mittleren Osten, in weiten Teilen Indiens, und in Teilen des östlichen Mittelmeerraums endemisch, da Anlageträger mit einem gewissen Schutz vor schwerer Malaria assoziiert sind (12, 15, 63). Die globale Verbreitung der Erkrankung ist daher maßgeblich durch Migrationsbewegungen aus diesen Regionen bedingt und kann regional sowie bei Betrachtung verschiedener Zeiträume deutlich schwanken. Die Übertragbarkeit globaler epidemiologischer Daten auf den deutschen Versorgungskontext ist entsprechend eingeschränkt. Für die Herleitung der Prävalenz wird ausschließlich Literatur zur Epidemiologie der SCD in Deutschland herangezogen.

Die Zielpopulation für Exagamglogene autotemcel (Exa-Cel, Casgevy®) umfasst Patienten ab 12 Jahren mit schwerer Sichelzellerkrankung (SCD) mit rezidivierenden vaso-okklusiven 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 (60).

Die Anzahl der prävalenten SCD-Patienten in der o.g. Zielpopulationen wird schrittweise auf Basis unterschiedlicher Kriterien und Einschränkungen hergeleitet (siehe Tabelle 3-1). Die einzelnen Schritte definieren sich maßgeblich durch die Verfügbarkeit von Daten und Literatur für die jeweiligen Patientengruppen.

Tabelle 3-1: Herleitung zur Berechnung der Anzahl der prävalenten SCD-Patienten in der Zielpopulation

	Berechnungsschritt	Patientenzahl
1	Anzahl der Patienten mit Sichelzellerkrankung in Deutschland (144)	3.160
2	Anzahl der Patienten ≥ 12 Jahren mit Sichelzellerkrankung in Deutschland (144)	2.339
3	Anteil der Patienten mit ≥ 2 vasookklusiven Krisen pro Jahr (148-150)	912
4	Anteil der Patienten, die für die Behandlungsprozedur (insbesondere für die myeloablative Konditionierung) in Frage kommen (interne Erhebungen des pU)	492
5	Anteil der Patienten für die kein HLA-kompatibler, verwandter hämatopoetischer Stammzellspender zur Verfügung steht (151-153)	411 (399-423)

Schritt 1: Anzahl der SCD-Patienten in Deutschland

Im ersten Schritt wird die Anzahl aller SCD-Patienten in Deutschland bestimmt. Zur Bestimmung dieser Patientenzahl wird eine Publikation von Kunz et al. 2021 herangezogen, welche auf einer Auswertung von Daten des deutschen SCD-Registers basiert (144): Das in Deutschland durch das Konsortium der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) eingeführte landesweite Patientenregister *Sichelzellerkrankung* erfasst seit 2016 unter anderem Daten zur Epidemiologie der SCD in zahlreichen deutschen Zentren und stellt daher eine geeignete Informationsquelle für die Herleitung der prävalenten SCD-Patienten dar (154). In der Publikation werten Kunz et al. 2021 Daten aus der Datenbank der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) aus, welche die für die Erstattung erforderlichen Daten wie Diagnosen, Verfahren und verordnete Medikamente von AOK-Versicherten erfasst. Für die Analyse wurden Daten aller Patientinnen und Patienten ausgewertet, die zwischen 2011 und 2019 mindestens 1 Jahr in der AOK versichert waren (144). Zu dem im Oktober 2021 eingeführten Neugeborenen-Screening auf SCD liegen derzeit noch keine publizierten Daten vor (Stand: 09.12.2024). Daten aus 2022 deuten darauf hin, dass im ersten Jahr nach Einführung des Neugeborenen-Screenings 120-150 von 800.000 Neugeborene an der Sichelzellerkrankung leiden (155).

Kunz et al. bestimmten die Anzahl an Patienten mit SCD anhand folgender Kriterien: eine Diagnose anhand der ICD-10-Codes D57.0 (Sichelzellenanämie mit Krisen), D57.1 (Sichelzellenanämie ohne Krisen) oder D57.2 (Sichelzellerkrankung, doppelt heterozygot), entweder durch einen (pädiatrischen) Hämatologen, durch eine Krankenhausambulanz oder als Hauptdiagnose für eine Krankenhausaufnahme dokumentiert, oder durch 2 Ärzte jeglicher Fachrichtung (einschließlich Krankenhausdiagnosen) unabhängig voneinander gestellt. Anschließend wurden diejenigen Patienten ausgeschlossen, welche die Diagnose ausschließlich von einem einzigen nicht-hämatologischen Arzt erhalten haben. Da in der AOK Kinder und Jugendliche mit Migrationshintergrund im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung in Deutschland vermeintlich überrepräsentiert sind, wurde die Analyse zusätzlich anhand eines

Korrekturfaktors adjustiert (144). Zur Berechnung dieses Korrekturfaktors wurden Daten des Statistischen Bundesamtes zum Verhältnis der Krankenhausaufnahmen mit einer der Hauptdiagnosen D57.0 oder D57.1 mit den AOK-Daten zu dem entsprechenden Verhältnis verwendet. Somit ergab sich für das Jahr 2019 **eine Anzahl von 3.160 SCD-Patienten**.

Aufgrund des hohen Anteils an SCD-Patienten mit einem Alter ab 70 Jahren in der Publikation von Kunz et al. 2021, kann eine vermeintliche Fehldiagnose und eine potenzielle Überschätzung nicht ausgeschlossen werden. Dennoch stellen die in der Publikation aufgeführten Daten eine geeignete Quelle für die Abschätzung der prävalenten SCD-Patienten dar, da sie spezifisch den deutschen Versorgungskontext abbilden. Auch das IQWiG schätzt die Anzahl der prävalenten SCD-Patienten im Rahmen der Nutzenbewertung zum Neugeborenen-Screening auf SCD ebenfalls auf etwa 3000 Patienten (156).

Die Publikation von Kunz et al. (2021) stellt die aktuellste Abschätzung der Anzahl von SCD-Patienten in Deutschland dar und adressiert methodische Schwachstellen vorangegangener Publikationen.

So ergibt sich für den Schritt 1 eine Anzahl von **3.160 SCD-Patienten** in Deutschland (144).

Schritt 2: Anzahl der SCD-Patienten ≥ 12 Jahre in Deutschland

Im zweiten Schritt wurde die oben bestimmte Patientenzahl anhand der von Kunz et al. 2021 publizierten Registerdaten über die Altersverteilung von SCD-Patienten in Deutschland weiter auf die Zielpopulation gemäß Zulassung reduziert: Es ergibt sich eine Patientenzahl von **2.339 SCD-Patienten ≥ 12 Jahre** (144, 157).

Schritt 3: Anteil der Patienten mit ≥ 2 vasookklusiven Krisen pro Jahr

Im nächsten Schritt wurde die Anzahl der Patienten auf diejenigen reduziert, die an ≥ 2 VOC pro Jahr leiden. Dies wird zwar als zweckmäßige und hinreichend realitätsnahe Operationalisierung von „rezidivierenden VOC“ angesehen, stellt allerdings eine Behelfslösung dar, da keine etablierten Definitionen für dieses Kriterium vorliegen. Für die Bestimmung wurde der gewichtete Mittelwert (nach Kostenträgern) der Anteile an Patienten mit ≥ 2 VOC der Publikationen von Shah et al. 2019, Shah et al. 2020 und Desai et al. 2020 verwendet (148-150).

Zur Herleitung des Anteils an Patienten mit ≥ 2 VOC pro Jahr wurde unter anderem die Publikation von Shah et al. 2020 verwendet (149). Dabei handelt es sich um eine retrospektive Routinedatenanalyse, in der Daten von US-amerikanischen Krankenkassen ausgewertet wurden. In der Studie wurden Versorgungsdaten von insgesamt 49.810 Patienten ausgewertet, die entweder Medicaid (in den Jahren 2008-2014), Medicare (in den Jahren 2012-2016), oder privat (in den Jahren 2000-2018) krankenversichert waren (149).

Anhand der Versorgungsdaten wurden diejenigen Patienten identifiziert, die 2 oder mehr SCD-Diagnosen aufwiesen und ≥ 16 Jahre alt waren. Die Studiendaten wurden während einer 12-monatigen Follow-Up-Periode ausgewertet, wobei die Daten nach der jährlichen Anzahl der VOCs stratifiziert wurden (149). So ergibt sich an Anteil von 46,8 % Patienten mit ≥ 2 VOC

pro Jahr, die bei Medicaid versichert waren und ein Anteil von 21,2 % Patienten mit ≥ 2 VOC pro Jahr, die privat versichert waren. Da in Shah et al. 2020 nur Patienten ≥ 16 Jahre betrachtet worden sind wurden die Daten nach Alter (basierend auf Daten von Desai et al. 2020) und nach nationalem Kostenträger-Mix (generiert durch eine interne Studie) gewichtet. Aus der Publikation von Shah et al. 2020 ergibt sich so **ein Anteil von 34 % SCD-Patienten mit ≥ 2 VOC pro Jahr.**

Zwar führt die Nutzung US-amerikanischer Daten grundsätzlich auch hier zu Unsicherheiten bzgl. der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext, allerdings wurden in der Studie Daten einer großen Anzahl an Patienten und mehrerer Krankenkassen mit Daten von Patienten mit unterschiedlichem sozioökonomischem Hintergrund ausgewertet, wodurch die Analyse als repräsentativ auch für deutsche Patienten angesehen werden kann (149). Da nur Daten von Patienten ≥ 16 Jahre ausgewertet wurden, wäre eine alleinige Verwendung dieser Studiendaten für die Herleitung der Zielpopulation von Exa-Cel, die Patienten ab ≥ 12 Jahren umfasst, mit weiteren Unsicherheiten behaftet. Zu diesem Zweck wird zusätzlich die Studie von Shah et al. 2019 und die Studie von Desai et al. 2020 verwendet, die jeweils Patienten ab 12 Jahren einschließen (148, 150).

Desai et al. 2020 werten in einer retrospektiven Kohortenstudie Versorgungsdaten von Patienten, die im Zeitraum von 2000-2013 mindestens ein Jahr in der US-amerikanischen staatlichen Krankenkasse Medicaid versichert waren (150). Die ausschließliche Analyse von Medicaid Daten kann zu Unsicherheiten führen, da diese einen großen Anteil an Patienten mit schwächerem sozioökonomischem Hintergrund aufweist. Die Identifizierung der Patienten erfolgte anhand der Diagnose der homozygoten SCD (Genotyp HbSS) auf Basis von ICD-9 Codes (282.61 und 282.62). Es wurden Patienten ≥ 12 Jahre in die Studie eingeschlossen die entweder mindestens eine stationäre Diagnose HbSS, oder mindestens zwei ambulante Diagnosen von HbSS erhielten (150).

Desai et al. 2020 kann entnommen werden, dass **44 % der Patienten ≥ 2 VOC pro Jahr** erleiden. Da die ausschließliche Betrachtung von Patienten mit HbSS-Diagnose, zu Unsicherheiten bezüglich der Patientenzahl führen kann, wurde zur Ermittlung des Anteils von Patienten mit ≥ 2 VOC pro Jahr ebenfalls Shah et al. 2019 herangezogen, da dort alle Genotypen betrachtet werden.

Bei der Publikation von Shah et al. 2019 handelt es sich um die Publikation einer retrospektiven, beobachtenden Kohortenstudie unter Verwendung von US-Medicaid Datenbanken (148). Medicaid (Medical Assistance) ist ein Gesundheitsfürsorgeprogramm für Personengruppen mit geringem Einkommen, Kinder, ältere Menschen und Menschen mit Behinderungen in den USA, das von den einzelnen Bundesstaaten organisiert und zusammen mit der Bundesregierung finanziert wird (158). Ziel der Studie war die Analyse der Epidemiologie von Schmerzkrisen und des Zusammenhangs zwischen Schmerzkrisen und schweren akuten Komplikationen bei SCD-Patienten. Der Beobachtungszeitraum der Studie umfasst den Zeitraum vom 1. Januar 2009 bis zum 31. Dezember 2013, sodass die Baseline aller Patienten mindestens 6 Monate und der Nachbeobachtungszeitraum mindestens 1 Jahr betrug (148). Die für die Analyse verwendete Medicaid Analytic Extracts (MAX) Datenbank enthält umfangreiche

Informationen auf individueller Ebene über die Merkmale der Medicaid-Versicherten in allen US-Bundesstaaten sowie über die während eines Kalenderjahres in Anspruch genommenen Leistungen.

Voraussetzung für den Einschluss von Patienten in die Studie war mindestens 1 Claim anhand der International Classification of Diseases, 9th revision, Clinical Modification (ICD-9-CM Codes) 282.41, 282.42 oder 282.60-282.69 in der Periode von Juli 2009 bis Dezember 2012). Die Patienten mussten während des Studienzeitraums ununterbrochen sowie mindestens 6 Monate vor und mindestens 1 Jahr nach Erhebung der Baseline Mitglied der Krankenversicherung sein und durften während des Studienzeitraums nicht in eine klinische Studie eingeschrieben sein. Medicaid-Versicherte mit doppelter Anspruchsberechtigung für Medicare waren in dieser Studie aufgrund unvollständiger Informationen in der Datenbank ausgeschlossen (148). So kann ein Anteil von **39 % Patienten** ermittelt werden, die ≥ 2 VOC pro Jahr aufweisen (148).

Trotz der Nutzung US-amerikanischer Routinedaten, die bezüglich der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext eine Limitation darstellen, stellt die Publikation aufgrund der großen Anzahl an verfügbaren Daten dennoch eine geeignete Quelle zur Herleitung des Anteils an SCD-Patienten mit ≥ 2 VOC pro Jahr dar. Eine weitere Limitation der Publikation besteht darin, dass lediglich Daten von Medicaid-versicherten Patienten ausgewertet wurden, die tendenziell eher sozial schwächere Patienten einschließt. Dies kann ebenfalls zu Unsicherheiten bezüglich der Auswertungen führen (148).

Eine weitere Publikation von Kang et al. 2020 wurde für die Berechnung nicht gesondert berücksichtigt, da diese ebenfalls Medicaid-Routinedaten beinhaltet und lediglich eine geringe Patientenzahl aus Texas beinhaltet und somit keine zusätzlichen Informationen zu den verwendeten Publikationen enthält (159). Zudem wurden in der Studie auch Patienten <12 Jahre eingeschlossen, welche für die Zielpopulation von Exa-Cel nicht relevant sind. Der von Kang et al. ermittelte Anteil an Patienten mit ≥ 2 VOC ist allerdings vergleichbar mit denen der oben genannten Publikationen (148-150).

Da es sich bei den herangezogenen Daten um US-amerikanischer Routinedaten handelt, wurde der für die USA berechnete alters- und genotypspezifische Anteil von Patienten mit ≥ 2 VOC pro Jahr auf die alters- und genotypspezifischen prävalenten SCD-Fälle in Deutschland angewandt. So dass der ermittelte Anteil die alters- und genotypspezifische SCD-Population in Deutschland widerspiegelt. Der so beschriebene, anhand der Publikationen von Shah et al. 2019, Shah et al. 2020 und Desai et al. 2020 berechnete gewichtete Mittelwert des Anteils an Patienten mit mehr als zwei VOC pro Jahr beträgt somit **39 %**. Daraus ergibt sich eine Anzahl von **912 SCD-Patienten ≥ 12 Jahre mit ≥ 2 vasookklusiven Krisen pro Jahr**.

Schritt 4: Anteil der Patienten, die für die Behandlungsprozedur (insbesondere für eine myeloablative Konditionierung) in Frage kommen

Die Behandlungsprozedur mit Exa-Cel beinhaltet vergleichbar mit einer SZT die Durchführung einer myeloablativen Konditionierung. Diese notwendige Chemotherapie zur Vorbereitung der Patienten kann vor allem für ältere oder gesundheitlich stark eingeschränkte Patienten ein

Ausschlussgrund sein. Die Einschätzung geschieht nach Ermessen des klinischen Experten, es gelten abseits der Angaben der Fachinformation keine klaren Ausschlusskriterien.

Zur Herleitung der Zielpopulation von Exa-Cel wird die Anzahl der SCD-Patienten um den Anteil an Patienten reduziert, die für die Behandlungsprozedur nicht infrage kommen. Zur Herleitung dieses Anteils wird der Mittelwert der EU-spezifischen Schätzwerte der von Vertex gesponserten Bedarfsstudien der Jahre 2021 und 2022 (**54 %**) verwendet (interne Erhebungen des pU). Es ergibt sich eine Anzahl von **492 SCD-Patienten, die für eine myeloablative Konditionierung in Frage kommen.**

Schritt 5: Anteil der Patienten für die kein HLA-kompatibler, verwandter hämatopoetischer Stammzellspender zur Verfügung steht

Im letzten Schritt wird die Anzahl der Patienten auf die Zulassungspopulation, d.h. auf Patienten, für die kein verwandter HLA-kompatibler Spender zur Verfügung steht, reduziert. Zu diesem Zweck wurden zur Berechnung der Untergrenze die die Publikation von Gragert et al. 2014, und zur Berechnung der Obergrenze die Publikationen von Shenoy et al. 2013 und Walters et al. 1996 herangezogen (151-153).

In der zur Berechnung der Untergrenze herangezogene Publikation analysieren Gragert et al. 2014 die Wahrscheinlichkeit, mit der einem Patient ein geeigneter Spender in einem Register zur Verfügung steht (151). Für die Analyse werteten Gragert et al. Daten des US-amerikanischen National Marrow Donor Program (NMDP) Registers aus, in dem sowohl HLA-Daten erwachsener Stammzellspender, als auch Nabelschnureinheiten registriert werden. Anhand dieser Daten entwickelten Gragert et al. bevölkerungsbasierte genetische Modelle, um die Wahrscheinlichkeit der Identifizierung eines geeigneten Spenders (entweder eines erwachsenen Spenders oder einer Nabelschnurblut-Einheit) für Patienten in jeder Gruppe vorherzusagen (151). Diese Modelle beinhalten den Grad des HLA-Matchings, die Verfügbarkeit von erwachsenen Spendern (d.h. die Spendebereitschaft) und die Zelldosis des Nabelschnurblutes.

Das NMDP-Register wurde 1986 gegründet und enthielt zum Zeitpunkt der Analyse bereits Daten von mehr als 10,5 Millionen typisierten Spendern und nahezu 200.000 Nabelschnureinheiten. Zudem wurden bei mehr als der Hälfte aller in den USA durchgeführten Stammzelltransplantationen mithilfe von Spendern aus diesem Register durchgeführt (151). Gragert et al. analysierten die Daten der HLA-Genotypen und Nabelschnureinheiten des Registers und antizipierten zudem ein zukünftiges kumulatives Wachstum des Registers um 9 % pro Jahr. Der ethnische Hintergrund der Probanden wurde anhand von standardisiertem, patientenberichteten Outcomes erhoben.

Der Prozess der Spendersuche hat mehrere Schritte, die jeweils ungeeignete Patienten exkludieren: Nach der Identifizierung eines potenziell geeigneten Spenders, wird eine erneute Bestätigung des HLA-Matchings durchgeführt (confirmatorische Typisierung). Dabei zeigte sich, dass nicht alle gelisteten Spender im Register auch tatsächlich für die Stammzellspende zur Verfügung stehen. Gründe dafür stellten beispielsweise Unerreichbarkeit sowie berufliche oder persönliche Konflikte dar. Zudem stimmte die confirmatorische HLA-Typisierung häufig

nicht mit der ursprünglichen Typisierung überein. Wenn trotz der zuvor beschriebenen Hürden ein geeigneter Spender gefunden wurde, waren einige Spender aus medizinischen Gründen ungeeignet, weshalb letztlich nur ein Teil der im Register gelisteten Spender zur Verfügung stand (151). Der Anteil an SCD-Patienten für die kein HLA-kompatibler Spender zur Verfügung steht, beträgt somit **81 %** (151).

Aufgrund der alleinigen Auswertung von Daten eines US-amerikanischen Registers, ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext mit Unsicherheiten behaftet. Aufgrund der grundlegend vergleichbaren Prozesse bei der Spenderidentifikation und der großen Anzahl an ausgewerteten Daten wird die Studie dennoch als geeignete Quelle zur Abschätzung der Verfügbarkeit eines HLA-kompatiblen Spenders in Deutschland angesehen. Dies wird auch durch die deutsche Leitlinie bestätigt, die die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines HLA-identischen Geschwister- oder Fremdspender auf $< 20 \%$ beziffert (62). Daher kann, obwohl die vorliegende Analyse nicht spezifisch für SCD-Patienten durchgeführt wurde, von einer Übertragbarkeit der generellen Verfügbarkeit eines HLA-kompatiblen Spenders auf SCD-Patienten ausgegangen werden, da aus medizinischer Sicht die jeweilige Erkrankung für die wahrscheinliche Verfügbarkeit eines Spenders vernachlässigbar erscheint. Insbesondere durch die Beschränkung der Anteile auf Individuen, die aus Gebieten mit Malaria stammen oder deren Vorfahren aus solchen Gebieten stammen, wird eine zusätzliche Spezifikation für SCD sichergestellt.

Aufgrund der limitierten Verfügbarkeit von epidemiologischen Daten zur Spenderverfügbarkeit HLA-kompatibler Spender, werden für die Schätzung der Obergrenze im Sinne eines Maximalansatzes die Publikationen herangezogen, die die höchstmögliche Spenderverfügbarkeit publizieren. Zu diesem Zweck werden die Publikationen von Walters et al. 1996 und Shenoy et al. 2013 verwendet (152, 153). Beide Publikationen schätzen, dass HLA-kompatible Spender für **86 %** der Patienten nicht verfügbar sind.

Weitere Publikationen, die für die Herleitung der Spenderverfügbarkeit nicht herangezogen wurden, sind inklusive der jeweiligen Ausschlussgründe als Übersicht in Tabelle 3-2 dargestellt.

Darunter auch die deutsche Leitlinie, die zwar nicht direkt zur Berechnung der Spenderverfügbarkeit herangezogen worden ist, dennoch aber das Ergebnis der eigenen Berechnungen (Wahrscheinlichkeit eines HLA-identischen Spenders $< 20 \%$) und damit auch die Übertragbarkeit der vorliegenden Analyse auf den deutschen Versorgungskontext bestätigt (62).

Tabelle 3-2: Publikationen zur Spenderverfügbarkeit bei HSZT, die nicht zur Herleitung der Zielpopulation berücksichtigt wurden.

Publikation	Anteil der Patienten ohne verfügbaren, verwandten, HLA-kompatiblen Spender	Ausschlussgrund
Kanakry et al. 2016 (160)	n.v.	Nur haploidentische Stammzellspender berücksichtigt.
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) (62)	> 80 %	Methodik der Herleitung unklar.
Ottinger et al. 1994 (161)	54,6 %	Ausgeschlossen, da aufgrund des Stands der medizinischen Erkenntnisse laut Experten für deutlich mehr Patienten ein Spender zur Verfügung steht.
Ottinger et al. 2003 (162)	70 %	Nur HLA-identische Geschwister berücksichtigt
Gragert et al. 2023 (163)	n.v.	Nur SZT von nicht-verwandten Spender berücksichtigt.
Alfraih et al. 2016 (164)	75 %	Nur HLA-kompatible Geschwister berücksichtigt.
Delfini et al. 1985 (165)	70 %	Aktualität fraglich und nur HLA-kompatible Geschwister berücksichtigt.
Passweg et al. 2021 (166)	n.v.	Nur Patienten berücksichtigt, die bereits transplantiert wurden.
Mentzer et al. 1994 (167)	82 %	Nur HLA-kompatible Geschwister berücksichtigt.

Es ergibt sich somit eine Spanne von **399-423 (Ø=411) SCD-Patienten, für die kein HLA-kompatibler Spender zur Verfügung steht.**

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Exagamglogene autotemcel (Casgevy®)	411 399-423	365 355-376

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Die Zielpopulation von Exa-Cel umfasst Patienten ab 12 Jahren mit schwerer Sichelzellerkrankung (SCD) mit rezidivierenden vaso-okklusiven 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 (60). Zur Quantifizierung der Zielpopulation existieren keine direkten, publizierten Daten. Zudem gibt es derzeit wenig aussagekräftige Quellen zu epidemiologischen Daten zu SCD-Patienten, weshalb die Schätzung der Zielpopulation mit Unsicherheiten behaftet ist. Daher wurde ein Modell erstellt, um die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation und dem

Anteil der davon GKV-versicherten Patienten sowie die erwarteten Versorgungsanteile im Gesundheitssystem systematisch abzuschätzen.

Die in Tabelle 3-1 gezeigten **399-423 (Ø=411) Patienten** in der Zielpopulation von Exa-Cel werden in einem nächsten Schritt auf die GKV-Patienten der Zielpopulation reduziert. In Deutschland liegt der Anteil an GKV-Patienten bei 88,99% (Stand: 31. Dezember 2023) (168, 169). Damit errechnet sich ein Anteil von **355-376 (Ø=365) GKV-Patienten** mit SCD ab 12 Jahren mit rezidivierenden vasookklusiven Krisen für die kein humanes Leukozyten-Antigen (HLA)-kompatibler, verwandter hämatopoetischer Stammzellspender zur Verfügung steht (siehe Tabelle 3-3).

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Die Datenlage zur Inzidenz der SCD in Deutschland kann als extrem limitiert angesehen werden und es können keine Deutschland-spezifischen Angaben zur Inzidenz identifiziert werden. Dies wird auch dadurch verdeutlicht, dass sich auch der G-BA zum Beschluss des Neugeborenen Screenings für die SCD nur auf die Prävalenz berufen kann (147). Auch die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) beruft sich zur Schätzung der Patientenzahlen in Deutschland auf die Prävalenz.

Die globale Inzidenz der SCD pro Jahr beträgt 300.000 bis 400.000 Neugeborene (3, 10). Davon betreffen die meisten Fälle Afrika: am häufigsten betroffenen sind Neugeborene in Nigeria, der demokratischen Republik Kongo und Indien (15). Daher ist die Prävalenz und Inzidenz der SCD stark geprägt durch Migrationsbewegungen aus Malariagebieten (12, 15, 63). Ein Großteil der derzeit in Deutschland lebenden Merkmalsträger stammt entweder aus Gebieten mit hoher SCD-Prävalenz, wie beispielsweise den tropischen Anteilen Afrikas, dem mittleren Osten, oder Teilen Indiens oder des östlichen Mittelmeerraums, oder hat Vorfahren aus diesen Regionen (12, 15, 63). Insbesondere die Zuwanderung aus Gebieten mit hoher Prävalenz führte zu einem Anstieg der prävalenten SCD-Patienten in Deutschland. Allerdings stagnieren die SCD-Fallzahlen seit 2019 gemäß tiefgegliederter Krankenhausdiagnosedaten des statistischen Bundesamtes tendenziell, weshalb ein weiterer Anstieg der Patientenzahlen bei derzeitigen Migrationsbewegungen nicht zu erwarten (170-172). Da zukünftige Migrationsbewegungen schwer vorhersehbar sind, ist eine Abschätzung der Änderung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation dennoch mit Unsicherheit behaftet.

Zudem wird das im Oktober 2021 eingeführte Neugeborenen-Screening auf SCD voraussichtlich zu einer systematischen Erfassung der Inzidenz von SCD in Deutschland und tendenziell zu einem Anstieg der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation führen. Derzeit (Stand: 09. Dezember 2024) liegen allerdings noch keine publizierten Daten vor. Daten aus 2022 deuten allerdings darauf hin, dass im ersten Jahr nach Einführung des Neugeborenen-Screenings 120-150 von 800.000 Neugeborene an der Sichelzellerkrankung leiden (155).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-4: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Exagamglogene autotemcel (Casgevy®)	Patienten mit schwerer SCD ab 12 Jahren mit rezidivierenden VOC, die für eine Transplantation von HSZ geeignet sind und für die kein HLA-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht	Erheblich	365 (355-376)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Exa-Cel wurde in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 hergeleitet. Da Exa-Cel für alle Patienten wirksam ist, entspricht die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen den **355-376 GKV-Patienten**. Allerdings kann die zu erwartende Versorgungsrealität trotz hohen therapeutischen Bedarfs von der tatsächlichen Versorgungsrealität u.a. aufgrund der intensiven Behandlungsprozedur, sowie aufgrund von kulturellen Barrieren abweichen. Dies wird in Abschnitt 3.3.6 näher beschrieben.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2

Für die Charakterisierung der Zielpopulation und der Beschreibung des therapeutischen Bedarfs innerhalb der Erkrankung wurde einschlägige Fachliteratur in Form von Leitlinien sowie Publikationen zum Behandlungskonsens, Übersichtspublikationen und primären Fachpublikationen herangezogen. Dafür wurde eine orientierende, bibliographische Freihandsuche durchgeführt. Die Literaturrecherche erfolgte mithilfe der Datenbanken Google Scholar und PubMed. Für die Suche wurden folgende Begriffe separat und/oder in verschiedenen Kombinationen verwendet:

Englischsprachige Recherche

sickle cell disease; sickle cell anemia; anemia; SCD; vasoocclusive crisis; VOC; symptoms; quality of life; complications; diagnosis; diagnostic; therapy; Crizanlizumab; Voxelator; fetal hemoglobin; HbF; hemoglobin; Hb; hereditary persistence of hemoglobin; HPH; hematopoietic stem cell transplantation; HSCT; mortality; Germany; treatment; manifestation; consensus; pathophysiology

Deutschsprachige Recherche

Sichelzellkrankheit; Sichelzellanämie; Anämie; SCD; vasookklusive Krise; VOC; Symptome; Lebensqualität; Komplikationen; Diagnose; Diagnostik; Therapie; Voxelotor; fetales Hämoglobin; HbF; Hämoglobin; Hb; hereditäre Persistenz von Hämoglobin; HPFH; hämatopoetische Stammzelltransplantation; HSZT; Mortalität; Deutschland; Behandlung; Manifestation; Konsens; Pathophysiologie

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.3

Zur Informationsbeschaffung epidemiologischer Daten im Anwendungsgebiet SCD von Exa-Cel wurde ebenfalls eine Literaturrecherche wie im obigen Absatz beschrieben durchgeführt. Dafür wurden folgende Suchbegriffe separat und/oder in verschiedenen Kombinationen verwendet:

Englischsprachige Recherche

sickle cell disease; sickle cell anemia; anemia; SCD; epidemiology; prevalence; incidence; patients; population; registry; Germany; newborn screening

Deutschsprachige Recherche

Sichelzellkrankheit; Sichelzellanämie; Anämie; SCD; Epidemiologie; Prävalenz; Inzidenz; Patienten; Population; Register; Deutschland; Neugeborenen-Screening

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.4 und 3.2.5

Die Zielpopulation für die Therapie mit Exa-Cel wurde anhand der Literaturrecherche und der daraus resultierenden Prävalenzspanne für SCD, wie für den Abschnitt 3.2.3 dargelegt, ermittelt.

Die Bestimmung der Anzahl der SCD-Patienten in der GKV-Zielpopulation in Deutschland erfolgte mithilfe von Statistiken des Bundesministeriums für Gesundheit.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Ahmed MH, Ghatge MS, Safo MK. *Hemoglobin: Structure, Function and Allostery*. Subcell Biochem. 2020;94:345-82.
2. Cao A, Galanello R. *Beta-thalassemia*. Genet Med. 2010;12(2):61-76.
3. Kato GJ, Piel FB, Reid CD, Gaston MH, Ohene-Frempong K, Krishnamurti L, et al. *Sickle cell disease*. Nat Rev Dis Primers. 2018;4:18010.
4. Betts M, Flight PA, Paramore LC, Tian L, Milenković D, Sheth S. *Systematic Literature Review of the Burden of Disease and Treatment for Transfusion-dependent β -Thalassemia*. Clin Ther. 2020;42(2):322-37.e2.
5. Origa R. *β -Thalassemia*. Genet Med. 2017;19(6):609-19.
6. Galanello R, Origa R. *Beta-thalassemia*. Orphanet J Rare Dis. 2010;5:11.

7. Weatherall DJ. *The genetic control of protein synthesis: The haemoglobin model*. J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol). 1974;8:1-11.
8. Schnog JB, Duits AJ, Muskiet FA, ten Cate H, Rojer RA, Brandjes DP. *Sickle cell disease; a general overview*. Neth J Med. 2004;62(10):364-74.
9. Forget BG. *Progress in understanding the hemoglobin switch*. N Engl J Med. 2011;365(9):852-4.
10. Ware RE, de Montalembert M, Tshilolo L, Abboud MR. *Sickle cell disease*. Lancet. 2017;390(10091):311-23.
11. Steinberg MH. *Sickle cell anemia, the first molecular disease: overview of molecular etiology, pathophysiology, and therapeutic approaches*. ScientificWorldJournal. 2008;8:1295-324.
12. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. *S2k-Leitlinie Sichelzellerkrankheit Version 2.0*. 2020.
13. Kato GJ, Steinberg MH, Gladwin MT. *Intravascular hemolysis and the pathophysiology of sickle cell disease*. J Clin Invest. 2017;127(3):750-60.
14. Sundd P, Gladwin MT, Novelli EM. *Pathophysiology of Sickle Cell Disease*. Annu Rev Pathol. 2019;14:263-92.
15. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. *Sickle Cell Disease*. N Engl J Med. 2017;376(16):1561-73.
16. Kohne E. *Hemoglobinopathies: clinical manifestations, diagnosis, and treatment*. Dtsch Arztebl Int. 2011;108(31-32):532-40.
17. Gladwin MT, Vichinsky E. *Pulmonary complications of sickle cell disease*. N Engl J Med. 2008;359(21):2254-65.
18. Pagare PP, Rastegar A, Abdulmalik O, Omar AM, Zhang Y, Fleischman A, et al. *Modulating hemoglobin allostery for treatment of sickle cell disease: current progress and intellectual property*. Expert Opin Ther Pat. 2022;32(2):115-30.
19. Nelson M, Noisette L, Pugh N, Gordeuk V, Hsu LL, Wun T, et al. *The clinical spectrum of HbSC sickle cell disease-not a benign condition*. British Journal of Haematology. 2024;n/a(n/a).
20. Lieberman Lea. *Initial Presentation of Unscreened Children With Sickle Cell Disease: The Toronto Experience*. 2009.
21. Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI) DGfN-SD, u.a. *S2k-Leitlinie Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen, Endokrinopathien, schwere kombinierte Immundefekte (SCID), Sichelzellerkrankheit, 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) und Mukoviszidose*. 2022.
22. Veluswamy S, Shah P, Denton C, Chalacheva P, Khoo M, Coates T. *Vaso-Occlusion in Sickle Cell Disease: Is Autonomic Dysregulation of the Microvasculature the Trigger?* Journal of Clinical Medicine. 2019;8:1690.
23. Drahos J, Boateng-Kuffour A, Calvert M, Levine L, Dongha N, Li N, et al. *Health-Related Quality-of-Life Impacts Associated with Transfusion-Dependent β -Thalassemia in the USA and UK: A Qualitative Assessment*. The Patient - Patient-Centered Outcomes Research. 2024;17(4):421-39.
24. Brandow AM, Liem RI. *Advances in the diagnosis and treatment of sickle cell disease*. J Hematol Oncol. 2022;15(1):20.
25. Ochocinski D, Dalal M, Black L, Carr S, Lew J, Sullivan K, et al. *Life-Threatening Infectious Complications in Sickle Cell Disease: A Concise Narrative Review*. Frontiers in Pediatrics. 2020;8.

26. Osunkwo I, O'Connor HF, Saah E. *Optimizing the management of chronic pain in sickle cell disease*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2020;2020(1):562-9.
27. Ansari J, Gavins FNE. *Ischemia-Reperfusion Injury in Sickle Cell Disease: From Basics to Therapeutics*. The American Journal of Pathology. 2019;189(4):706-18.
28. Kotila TR, Busari OE, Makanjuola V, Eyelade OR. *Addiction or pseudoaddiction in sickle cell disease patients: time to decide - a case series*. Ann Ib Postgrad Med. 2015;13(1):44-7.
29. Shah N, Bhor M, Xie L, Paulose J, Yuce H. *Sickle cell disease complications: Prevalence and resource utilization*. PLoS One. 2019;14(7):e0214355.
30. Jain S, Bakshi N, Krishnamurti L. *Acute Chest Syndrome in Children with Sickle Cell Disease*. Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology. 2017;30:191-201.
31. Allareddy V, Roy A, Lee M, Nalliah R, Rampa S, Allareddy V, et al. *Outcomes of Acute Chest Syndrome in Adult Patients with Sickle Cell Disease: Predictors of Mortality*. PLoS One. 2014;9:e94387.
32. Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, Williams R, Lennette ET, Dean D, et al. *Causes and Outcomes of the Acute Chest Syndrome in Sickle Cell Disease*. New England Journal of Medicine. 2000;342(25):1855-65.
33. Vichinsky EP, Styles LA, Colangelo LH, Wright EC, Castro O, Nickerson B. *Acute chest syndrome in sickle cell disease: clinical presentation and course. Cooperative Study of Sickle Cell Disease*. Blood. 1997;89(5):1787-92.
34. Mehari A, Klings ES. *Chronic Pulmonary Complications of Sickle Cell Disease*. Chest. 2016;149(5):1313-24.
35. Kato GJ, Onyekwere OC, Gladwin MT. *Pulmonary hypertension in sickle cell disease: relevance to children*. Pediatr Hematol Oncol. 2007;24(3):159-70.
36. Brunson A, Keegan T, Mahajan A, White R. *High Incidence of Venous Thromboembolism Recurrence in Patients with Sickle Cell Disease*. American Journal of Hematology. 2019;94.
37. Gladwin MT. *Cardiovascular complications and risk of death in sickle-cell disease*. Lancet. 2016;387(10037):2565-74.
38. de Montalembert M, Maunoury C, Acar P, Brousse V, Sidi D, Lenoir G. *Myocardial ischaemia in children with sickle cell disease*. Arch Dis Child. 2004;89(4):359-62.
39. Venkataraman A, Adams RJ. *Neurologic complications of sickle cell disease*. Handb Clin Neurol. 2014;120:1015-25.
40. DeBaun MR, Jordan LC, King AA, Schatz J, Vichinsky E, Fox CK, et al. *American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: prevention, diagnosis, and treatment of cerebrovascular disease in children and adults*. Blood Adv. 2020;4(8):1554-88.
41. Kane Iea. *Splenic Sequestration Crisis*. 2022.
42. Onkopedia (Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen). *Asplenie und Hyposplenismus - Leitlinie*. 2022.
43. Coats T, Gardner K, Thein SL. *Gallstones in Sickle Cell Disease: A Single Institution Experience*. Blood. 2014;124(21):4939.
44. Lacaille F, Allali S, de Montalembert M. *The Liver in Sickle Cell Disease*. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2021;72(1).
45. Nath KA, Heibel RP. *Sickle cell disease: renal manifestations and mechanisms*. Nat Rev Nephrol. 2015;11(3):161-71.

46. Ataga KI, Derebail VK, Archer DR. *The glomerulopathy of sickle cell disease*. Am J Hematol. 2014;89(9):907-14.
47. Olujohungbe A, Burnett AL. *How I manage priapism due to sickle cell disease*. British Journal of Haematology. 2013;160(6):754-65.
48. Furtado PS, Costa MP, Ribeiro do Prado Valladares F, Oliveira da Silva L, Lordêlo M, Lyra I, et al. *The prevalence of priapism in children and adolescents with sickle cell disease in Brazil*. Int J Hematol. 2012;95(6):648-51.
49. Idris IM, Galadanci JA, Abba A, Mashi SA, Uzoma A, Bonnet KR, et al. *Cross Sectional Survey of Priapism and Sexual Dysfunction in 353 Men with Sickle Cell Disease*. Blood. 2019;134:2302.
50. Chaparro CM, Suchdev PS. *Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries*. Ann N Y Acad Sci. 2019;1450(1):15-31.
51. Howard J. *Sickle cell disease: when and how to transfuse*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2016;2016(1):625-31.
52. Novelli EM, Gladwin MT. *Crises in Sickle Cell Disease*. Chest. 2016;149(4):1082-93.
53. McGann PT, Nero AC, Ware RE. *Current management of sickle cell anemia*. Cold Spring Harb Perspect Med. 2013;3(8).
54. Booth C, Inusa B, Obaro SK. *Infection in sickle cell disease: a review*. Int J Infect Dis. 2010;14(1):e2-e12.
55. Cannas G, Merazga S, Virot E. *Sickle Cell Disease and Infections in High- and Low-Income Countries*. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2019;11(1):e2019042.
56. Payne AB, Mehal JM, Chapman C, Haberling DL, Richardson LC, Bean CJ, et al. *Trends in Sickle Cell Disease-Related Mortality in the United States, 1979 to 2017*. Ann Emerg Med. 2020;76(3s):S28-s36.
57. Payne AB, Mehal JM, Chapman C, Haberling DL, Richardson LC, Bean CJ, et al. *Mortality Trends and Causes of Death in Persons with Sickle Cell Disease in the United States, 1979-2014*. Blood. 2017;130:865.
58. Dampier C, LeBeau P, Rhee S, Lieff S, Kesler K, Ballas S, et al. *Health-related quality of life in adults with sickle cell disease (SCD): a report from the comprehensive sickle cell centers clinical trial consortium*. Am J Hematol. 2011;86(2):203-5.
59. McClish DK, Penberthy LT, Bovbjerg VE, Roberts JD, Aisiku IP, Levenson JL, et al. *Health related quality of life in sickle cell patients: the PiSCES project*. Health Qual Life Outcomes. 2005;3:50.
60. European Medicines Agency. *Produktinformationen Exagamglogene autotemcel (Casgevy®)*. 2024.
61. Sickle Cell Society. *Standards for Clinical Care of Adults with Sickle Cell Disease in the UK*. 2018. <https://www.sicklecellsociety.org/wp-content/uploads/2018/05/Standards-for-the-Clinical-Care-of-Adults-with-Sickle-Cell-in-the-UK-2018.pdf>.
62. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). *Onkopedia Leitlinien Sichelzellerkrankheiten*. 2024. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/sichelzellerkrankheiten/@@guideline/html/index.html>.
63. Kunz JB, Lobitz S, Grosse R, Oevermann L, Hakimeh D, Jarisch A, et al. *Sickle cell disease in Germany: Results from a national registry*. Pediatr Blood Cancer. 2020;67(4):e28130.

64. Frangoul H, Altshuler D, Cappellini MD, Chen YS, Domm J, Eustace BK, et al. *CRISPR-Cas9 Gene Editing for Sickle Cell Disease and beta-Thalassemia*. *N Engl J Med*. 2021;384(3):252-60.
65. European Medicines Agency. *EU/3/19/2242: Orphan designation for the treatment of sickle cell disease* 2020 [13.02.2023]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-19-2242>.
66. European Medicines Agency. *Adakveo, crizanlizumab*. 2023.
67. European Medicines Agency. *EMA recommends suspension of sickle cell disease medicine Oxbryta*. 2024.
68. Pfizer Inc. *Pfizer Voluntarily Withdraws All Lots of Sickle Cell Disease Treatment OXBRYTA® (voxelotor) From Worldwide Markets*. 2024.
69. Kanter J, Liem RI, Bernaudin F, Bolaños-Meade J, Fitzhugh CD, Hankins JS, et al. *American Society of Hematology 2021 guidelines for sickle cell disease: stem cell transplantation*. *Blood Adv*. 2021;5(18):3668-89.
70. European Medicines Agency. *Produktinformation Hydroxycarbamid (Xromi®)*. 2024. https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/xromi-epar-product-information_de.pdf.
71. Ngo DA, Aygun B, Akinsheye I, Hankins JS, Bhan I, Luo HY, et al. *Fetal haemoglobin levels and haematological characteristics of compound heterozygotes for haemoglobin S and deletional hereditary persistence of fetal haemoglobin*. *Br J Haematol*. 2012;156(2):259-64.
72. orpha.net. *Hereditäre Persistenz des fetalen Hämoglobins - beta-Thalassämie* 2011 [01.12.2022]. [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=10601&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Hereditary-persistence-of-fetal-hemoglobin-beta-thalassemia-syndrome&title=Hereditary%20persistence%20of%20fetal%20hemoglobin-beta-thalassemia%20syndrome&search=Disease_Search_Simple&ChdId=0](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=10601&Disease(s)/group%20of%20diseases=Hereditary-persistence-of-fetal-hemoglobin-beta-thalassemia-syndrome&title=Hereditary%20persistence%20of%20fetal%20hemoglobin-beta-thalassemia%20syndrome&search=Disease_Search_Simple&ChdId=0).
73. Murji A, Sobel ML, Hasan L, McLeod A, Waye JS, Sermer M, et al. *Pregnancy outcomes in women with elevated levels of fetal hemoglobin*. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25(2):125-9.
74. Rochette J, Craig JE, Thein SL. *Fetal hemoglobin levels in adults*. *Blood Rev*. 1994;8(4):213-24.
75. Charache S, Dover GJ, Moore RD, Eckert S, Ballas SK, Koshy M, et al. *Hydroxyurea: effects on hemoglobin F production in patients with sickle cell anemia*. *Blood*. 1992;79(10):2555-65.
76. European Medicines Agency. *Produktinformation Hydroxycarbamid (Siklos®)*. 2007. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/siklos-epar-product-information_de.pdf.
77. de Montalembert M, Voskaridou E, Oevermann L, Cannas G, Habibi A, Loko G, et al. *Real-Life experience with hydroxyurea in patients with sickle cell disease: Results from the prospective ESCORT-HU cohort study*. *Am J Hematol*. 2021;96(10):1223-31.
78. Nevitt SJ, Jones AP, Howard J. *Hydroxyurea (hydroxycarbamide) for sickle cell disease*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4(4):Cd002202.
79. Qureshi A, Kaya B, Pancham S, Keenan R, Anderson J, Akanni M, et al. *Guidelines for the use of hydroxycarbamide in children and adults with sickle cell disease: A British Society for Haematology Guideline*. *Br J Haematol*. 2018;181(4):460-75.

80. Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert SV, et al. *Effect of Hydroxyurea on the Frequency of Painful Crises in Sickle Cell Anemia*. New England Journal of Medicine. 1995;332(20):1317-22.
81. Mahesri M, Lee SB, Levin R, Imren S, Zhang L, Beukelman T, et al. *P1482: Patients with severe sickle cell disease on standard of care treatment are very unlikely to become VOC free for one year: a cohort study of medicaid enrollees*. Hemasphere. 2022;6.
82. Steinberg MH, Barton F, Castro O, Pegelow CH, Ballas SK, Kutlar A, et al. *Effect of Hydroxyurea on Mortality and Morbidity in Adult Sickle Cell Anemia Risks and Benefits Up to 9 Years of Treatment*. JAMA. 2003;289(13):1645-51.
83. Cervi A, Diamantouros A, Azzam M, Lane SJ, Sapru H, Verhovsek M. *Pharmacy hydroxyurea education materials for patients with sickle cell disease: An environmental scan and assessment of accuracy*. Pediatr Blood Cancer. 2020;67(5):e28179.
84. Phillips K, Healy L, Smith L, Keenan R. *Hydroxyurea therapy in UK children with sickle cell anaemia: A single-centre experience*. Pediatr Blood Cancer. 2018;65(2).
85. Rai P, Ataga KI. *Drug Therapies for the Management of Sickle Cell Disease*. F1000Res. 2020;9.
86. Matte A, Zorzi F, Mazzi F, Federti E, Olivieri O, De Franceschi L. *New Therapeutic Options for the Treatment of Sickle Cell Disease*. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2019;11(1):e2019002.
87. Gardner RV. *Sickle Cell Disease: Advances in Treatment*. Ochsner J. 2018;18(4):377-89.
88. National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI). *Evidence-Based Management of Sickle Cell Disease: Expert Panel Report, 2014*. 2014 [cited 2023 14.02.2023]. https://www.nhlbi.nih.gov/sites/default/files/media/docs/sickle-cell-disease-report%20020816_0.pdf.
89. Chou ST, Alsawas M, Fasano RM, Field JJ, Hendrickson JE, Howard J, et al. *American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: transfusion support*. Blood Adv. 2020;4(2):327-55.
90. Chou ST. *Transfusion therapy for sickle cell disease: a balancing act*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2013;2013:439-46.
91. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. *Sickle-cell disease*. Lancet. 2010;376(9757):2018-31.
92. Davis BA, Allard S, Qureshi A, Porter JB, Panchar S, Win N, et al. *Guidelines on red cell transfusion in sickle cell disease Part II: indications for transfusion*. Br J Haematol. 2017;176(2):192-209.
93. Wallace LR, Thibodeaux SR. *Transfusion support for patients with sickle cell disease*. Transfus Apher Sci. 2022;61(5):103556.
94. Rollins MR, Chou ST. *Adverse events of red blood cell transfusions in patients with sickle cell disease*. Transfus Apher Sci. 2022;61(5):103557.
95. Linder GE, Chou ST. *Red cell transfusion and alloimmunization in sickle cell disease*. Haematologica. 2021;106(7):1805-15.
96. Fasano RM, Meyer EK, Branscomb J, White MS, Gibson RW, Eckman JR. *Impact of Red Blood Cell Antigen Matching on Alloimmunization and Transfusion Complications in Patients with Sickle Cell Disease: A Systematic Review*. Transfus Med Rev. 2019;33(1):12-23.
97. Tormey CA, Hendrickson JE. *Routine non-ABO blood group antigen genotyping in sickle cell disease: the new frontier in pretransfusion testing?* Transfusion. 2015;55(6 Pt 2):1374-7.

98. Arthur CM, Stowell SR. *The Development and Consequences of Red Blood Cell Alloimmunization*. *Annu Rev Pathol*. 2023;18:537-64.
99. Habibi A, Mekontso-Dessap A, Guillaud C, Michel M, Razazi K, Khellaf M, et al. *Delayed hemolytic transfusion reaction in adult sickle-cell disease: presentations, outcomes, and treatments of 99 referral center episodes*. *Am J Hematol*. 2016;91(10):989-94.
100. Coates TD, Wood JC. *How we manage iron overload in sickle cell patients*. *Br J Haematol*. 2017;177(5):703-16.
101. Allali S, de Montalembert M, Brousse V, Chalumeau M, Karim Z. *Management of iron overload in hemoglobinopathies*. *Transfus Clin Biol*. 2017;24(3):223-6.
102. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). *S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie der sekundären Eisenüberladung bei Patienten mit angeborenen Anämien (Aktualisierung 02/2022) 2022 [20.03.2023]*. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/025-029.html>.
103. European Medicines Agency. *Produktinformation Defasirox (Exjade®)*. 2006. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/exjade>.
104. *Produktinformation Deferipron (Ferriprox®)* [Internet]. 1999 [cited 23.03.2023]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ferriprox>.
105. Vitrano A, Maggio, A., Meloni, A., Pepe, A., Di Marco, V., Filosa, A., Dardanoni, G. *A Retrospective database study of disease course and clinical outcomes in patients with transfusion-dependent thalassemia (tdt) in Italy*. *HemaSphere*, 5(SUPPL 2), 632-633. 2021.
106. Brandow AM, Zappia KJ, Stucky CL. *Sickle cell disease: a natural model of acute and chronic pain*. *Pain*. 2017;158 Suppl 1(Suppl 1):S79-s84.
107. Gupta M, Msambichaka L, Ballas SK, Gupta K. *Morphine for the treatment of pain in sickle cell disease*. *ScientificWorldJournal*. 2015;2015:540154.
108. Gupta K, Jahagirdar O, Gupta K. *Targeting pain at its source in sickle cell disease*. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2018;315(1):R104-r12.
109. Buchanan ID, Woodward M, Reed GW. *Opioid selection during sickle cell pain crisis and its impact on the development of acute chest syndrome*. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;45(5):716-24.
110. Tran H, Gupta M, Gupta K. *Targeting novel mechanisms of pain in sickle cell disease*. *Blood*. 2017;130(22):2377-85.
111. Birken CS, Khambalia A, Dupuis A, Pastor A, Lee M, Padavattan K, et al. *Morphine is associated with acute chest syndrome in children hospitalized with sickle cell disease*. *Hosp Pediatr*. 2013;3(2):149-55.
112. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Zusammenfassende Dokumentation über die Einstellung eines Beratungsverfahrens nach § 35a Abs. 3b des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Exagamglogen Autotemcel (Beta-Thalassämie): Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen 2024 [20.10.2024]*. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10210/2024-02-01_AM-RL-XII_Einstellung-Beratungsverfahren_Exagamglogen-Autotemcel_2023-AbD-002_ZD.pdf.
113. Oringanje C, Nemecek E, Oniyangi O. *Hematopoietic stem cell transplantation for people with sickle cell disease*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;7(7):Cd007001.
114. Gluckman E, Fuente J, Cappelli B, Scigliuolo GM, Volt F, Tozatto-Maio K, et al. *The role of HLA matching in unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease in Europe*. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55(10):1946-54.

115. Krishnamurti L. *Hematopoietic cell transplantation for sickle cell disease: updates and future directions*. Hematology. 2021;2021(1):181-9.
116. Hulbert ML, Shenoy S. *Hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease: Progress and challenges*. Pediatr Blood Cancer. 2018;65(9):e27263.
117. Gluckman E, Cappelli B, Bernaudin F, Labopin M, Volt F, Carreras J, et al. *Sickle cell disease: an international survey of results of HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation*. Blood. 2017;129(11):1548-56.
118. Kompetenznetz Akute und chronische Leukämien. *KURZPROTOKOLL Haplo for SCD; A phase 2 trial to assess haploidentical alpha/beta T-depleted stem cell transplantation in patients with sickle cell disease with no available sibling donor*. 2020.
119. Eapen M, Brazauskas R, Walters MC, Bernaudin F, Bo-Subait K, Fitzhugh CD, et al. *Effect of donor type and conditioning regimen intensity on allogeneic transplantation outcomes in patients with sickle cell disease: a retrospective multicentre, cohort study*. Lancet Haematol. 2019;6(11):e585-e96.
120. Bhalla N, Bhargav A, Yadav SK, Singh AK. *Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation to cure sickle cell disease: A review*. Front Med (Lausanne). 2023;10:1036939.
121. Iqbal M, Reljic T, Corbacioglu S, de la Fuente J, Gluckman E, Kumar A, et al. *Systematic Review/Meta-Analysis on Efficacy of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Sickle Cell Disease: An International Effort on Behalf of the Pediatric Diseases Working Party of European Society for Blood and Marrow Transplantation and the Sickle Cell Transplantation International Consortium*. Transplant Cell Ther. 2021;27(2):167.e1-.e12.
122. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). *Spender-gegen-Empfänger-Reaktion (GvHD) 2020 [20.03.2023]*. https://www.gpoh.de/kinderkrebsinfo/content/patienten/behandlung/behandlungsmethoden/pohkinderkrebsinfostammzelltransplantation/komplikationen/gvh_krankheit/index_ger.html.
123. Kenyon M BA, editors. *The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses*. 2018.
124. Ozdemir ZN, Civriz Bozdağ S. *Graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. Transfus Apher Sci. 2018;57(2):163-7.
125. Shenoy S, Eapen M, Panepinto JA, Logan BR, Wu J, Abraham A, et al. *A trial of unrelated donor marrow transplantation for children with severe sickle cell disease*. Blood. 2016;128(21):2561-7.
126. Fattizzo B, Motta I. *Rise of the planet of rare anemias: An update on emerging treatment strategies*. Front Med (Lausanne). 2022;9:1097426.
127. Ataga KI, Kutlar A, Kanter J, Liles D, Cancado R, Friedrisch J, et al. *Crizanlizumab for the Prevention of Pain Crises in Sickle Cell Disease*. N Engl J Med. 2017;376(5):429-39.
128. Lanzkron S, Carroll CP, Haywood C, Jr. *Mortality rates and age at death from sickle cell disease: U.S., 1979-2005*. Public Health Rep. 2013;128(2):110-6.
129. Maitra P, Caughey M, Robinson L, Desai PC, Jones S, Nourai M, et al. *Risk factors for mortality in adult patients with sickle cell disease: a meta-analysis of studies in North America and Europe*. Haematologica. 2017;102(4):626-36.
130. Gardner K, Douiri A, Drasar E, Allman M, Mwirigi A, Awogbade M, et al. *Survival in adults with sickle cell disease in a high-income setting*. Blood. 2016;128(10):1436-8.

131. Elmariah H, Garrett ME, De Castro LM, Jonassaint JC, Ataga KI, Eckman JR, et al. *Factors associated with survival in a contemporary adult sickle cell disease cohort*. Am J Hematol. 2014;89(5):530-5.
132. Piel FB, Jobanputra M, Gallagher M, Weber J, Laird SG, McGahan M. *Co-morbidities and mortality in patients with sickle cell disease in England: A 10-year cohort analysis using hospital episodes statistics (HES) data*. Blood Cells Mol Dis. 2021;89:102567.
133. Rizio AA, Bhor M, Lin X, McCausland KL, White MK, Paulose J, 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):1533-47.
134. Drahos J, Boateng-Kuffour A, Calvert M, Valentine A, Mason A, Zahra Pakbaz M, et al. *577 Health-Related Quality of Life, Disease Impacts, and Health Equity Concerns in Adults with Sickle Cell Disease with Recurrent Vaso-Occlusive Crises: Preliminary Results from a Global Longitudinal Survey* 64th ASH Annual Meeting an Exposition 2022. 2022.
135. Treadwell MJ, Anie KA. *Quality of Life in Sickle Cell Disease: What Matters*. Hematol Oncol Clin North Am. 2022;36(6):1137-49.
136. Moody KL. *Association of Sickle Cell Pain & Symptoms on Health-Related Quality of Life Among Pediatric Patients*. J Pain Symptom Manage. 2022;64(3):304-9.
137. Osunkwo I, Andemariam B, Minniti CP, Inusa BPD, El Rassi F, Francis-Gibson B, et al. *Impact of sickle cell disease on patients' daily lives, symptoms reported, and disease management strategies: Results from the international Sickle Cell World Assessment Survey (SWAY)*. Am J Hematol. 2021;96(4):404-17.
138. Grosse SD, Odame I, Atrash HK, Amendah DD, Piel FB, Williams TN. *Sickle cell disease in Africa: a neglected cause of early childhood mortality*. Am J Prev Med. 2011;41(6 Suppl 4):S398-405.
139. Quinn CT, Rogers ZR, McCavit TL, Buchanan GR. *Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease*. Blood. 2010;115(17):3447-52.
140. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (5GB V): Exagamglogen Autotemcel (Sichelzellerkrankheit); Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung*. 2023.
141. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. *Clinical Study Report - A Phase 1/2/3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Single Dose of Autologous CRISPR-Cas9 Modified CD34+ Human Hematopoietic Stem and Progenitor Cells (CTX001) in Subjects With Severe Sickle Cell Disease, 1.0, Addendum 1* 2023.
142. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. *Clinical Study Report - A phase 1/2/3 study of the safety and efficacy of a single dose of autologous CRISPR-Cas9 modified CD34+ human hematopoietic stem and progenitor cells (hHSPCS) in subjects with transfusion-dependent β -thalassemia*. 2023.
143. Frangoul H, Locatelli F, Bhatia M, Mapara MY, Molinari L, Sharma A, et al. *Efficacy and Safety of a Single Dose of Exagamglogene Autotemcel for Severe Sickle Cell Disease*. Blood. 2022;140(Supplement 1):29-31.
144. Kunz JB, Schlotmann A, Daubenbüchel A, Lobitz S, Jarisch A, Grosse R, 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).

145. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *IQWiG-Berichte – Nr. 797; Screening auf Sichelzellerkrankung (SCD) bei Neugeborenen*. 2019. https://www.iqwig.de/download/s18-01_screening-auf-sichelzellerkrankung-bei-neugeborenen_abschlussbericht_v1-0.pdf.
146. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Kinder-Richtlinie: Screening auf Sichelzellerkrankung bei Neugeborenen*. 2020. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4560/2020-11-20_Kinder-RL_Sichelzellerkrankung-Screening_BAnz.pdf.
147. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Kinder-Richtlinie: Screening auf Sichelzellerkrankung bei Neugeborenen*. 2020. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7066/2020-11-20_Kinder-RL_Sichelzellerkrankung-Screening_TrG.pdf.
148. Shah N, Bhor M, Xie L, Halloway R, Arcona S, Paulose J, 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):106-17.
149. Shah NR, Bhor M, Latremouille-Viau D, Kumar Sharma V, Puckrein GA, Gagnon-Sanschagrin P, et al. *Vaso-occlusive crises and costs of sickle cell disease in patients with commercial, Medicaid, and Medicare insurance - the perspective of private and public payers*. *J Med Econ*. 2020;23(11):1345-55.
150. Desai RJ, Mahesri M, Globe D, Mutebi A, Bohn R, Achebe M, et al. *Clinical outcomes and healthcare utilization in patients with sickle cell disease: a nationwide cohort study of Medicaid beneficiaries*. *Ann Hematol*. 2020;99(11):2497-505.
151. Gragert L, Eapen M, Williams E, Freeman J, Spellman S, Baitty R, et al. *HLA match likelihoods for hematopoietic stem-cell grafts in the U.S. registry*. *N Engl J Med*. 2014;371(4):339-48.
152. Shenoy S. *Hematopoietic stem-cell transplantation for sickle cell disease: current evidence and opinions*. *Ther Adv Hematol*. 2013;4(5):335-44.
153. Walters MC, Patience M, Leisenring W, Eckman JR, Buchanan GR, Rogers ZR, et al. *Barriers to bone marrow transplantation for sickle cell anemia*. *Biol Blood Marrow Transplant*. 1996;2(2):100-4.
154. GPOH Konsortium Sichelzellerkrankung. *Sickle-cell Disease Registry of the GPOH (SichReg); Stand: 9. November 2022 2017 [25.05.2023]*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03327428?term=kunz&cond=sickle+cell+disease&rank=1>.
155. Lobitz SK, J.B.; Ceglarek, U.; Grosse, R.; Hakimeh, D.; Holtkamp, U.; Jarisch, A.; Klein, J.; Kulozik, A.E.; Mirtschink, P.; Murko, S.; Neisse, T.; Nennstiel-Ratzel, U.; Oevermann, L.; Rödel, M.; Rönicke, S.; Sinemus, N.; Winter, T.; Cario, H. *Newborn Screening for Sickle Cell Disease in Germany - the first year*. 2022.
156. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *Neugeborenen-Screening auf Sichelzellerkrankung kann Todesfälle vermeiden* 2019 [27.06.2023]. https://www.iqwig.de/presse/pressemitteilungen/pressemitteilungen-detailseite_10045.html.
157. 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*. *J Clin Med*. 2021;10.
158. Medicaid.gov. *About us; Stand: 06.06.2023 2023 [06.06.2023]*. <https://www.medicaid.gov/about-us/index.html>.

159. Kang HA, Barner JC, Richards KM, Bhor M, Paulose J, Kutlar A. *Association between Vaso-occlusive Crises and Opioid Prescriptions among Patients with Sickle Cell Disease: A Retrospective Claims-based Study*. J Health Econ Outcomes Res. 2020;7(1):94-101.
160. Kanakry CG, Fuchs EJ, Luznik L. *Modern approaches to HLA-haploidentical blood or marrow transplantation*. Nat Rev Clin Oncol. 2016;13(1):10-24.
161. Ottinger H, Grosse-Wilde M, Schmitz A, Grosse-Wilde H. *Immunogenetic marrow donor search for 1012 patients: a retrospective analysis of strategies, outcome and costs*. Bone Marrow Transplant. 1994;14 Suppl 4:S34-8.
162. Ottinger HD, Ferencik S, Beelen DW, Lindemann M, Peceny R, Elmaagacli AH, et al. *Hematopoietic stem cell transplantation: contrasting the outcome of transplantations from HLA-identical siblings, partially HLA-mismatched related donors, and HLA-matched unrelated donors*. Blood. 2003;102(3):1131-7.
163. Gragert L, Spellman SR, Shaw BE, Maiers M. *Unrelated Stem Cell Donor HLA Match Likelihood in the US Registry Incorporating HLA-DPB1 Permissive Mismatching*. Transplant Cell Ther. 2023;29(4):244-52.
164. Alfraih F, Aljurf M, Fitzhugh CD, Kassim AA. *Alternative donor allogeneic hematopoietic cell transplantation for hemoglobinopathies*. Semin Hematol. 2016;53(2):120-8.
165. Delfini C, Polchi P, Izzi T, Nicolini G, Paradisi O, Lucarelli G. *Bone marrow donors other than HLA genotypically identical siblings for patients with thalassemia*. Exp Hematol. 1985;13(11):1197-200.
166. Passweg JR, Baldomero H, Chabannon C, Basak GW, de la Cámara R, Corbacioglu S, et al. *Hematopoietic cell transplantation and cellular therapy survey of the EBMT: monitoring of activities and trends over 30 years*. Bone Marrow Transplant. 2021;56(7):1651-64.
167. Mentzer WC, Heller S, Pearle PR, Hackney E, Vichinsky E. *Availability of related donors for bone marrow transplantation in sickle cell anemia*. Am J Pediatr Hematol Oncol. 1994;16(1):27-9.
168. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. *Berechnung der Anzahl von GKV-Patienten in der Zielpopulation von Exagamglogene autotemcel - SCD*. 2024.
169. Bundesministerium für Gesundheit (BMG-DdGW). *Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Jahresdurchschnitt 2023, Stand: 07.05.2024*.
170. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *IQWiG-Berichte – Nr. 1403; Voxelotor (Sichelzellerkrankheit) – Bewertung Therapiekosten und Patientenzahlen gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V*. 2022. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5743/2022-05-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Voxelotor_D-813.pdf.
171. Statistische Ämter des Bundes und der Länder. *Gesundheit / Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten 2021 2022 [27.11.2024]*. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Publikationen/Downloads-Krankenhaeuser/tiefgegliederte-diagnosedaten-5231301217015.html?nn=210520>.
172. Statistisches Bundesamt (Destatis). *Statistischer Bericht - Diagnosen der Krankenhauspatienten - 2022*. 2023. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Publikationen/Downloads-Krankenhaeuser/statistischer-bericht-diagnosedaten-5231301227015.html>.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-5: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Exagamglogene autotemcel	Patienten mit schwerer SCD ab 12 Jahren mit rezidivierenden VOC, die für eine Transplantation von HSZ geeignet sind und für die kein HLA-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht	Eine patientenspezifische Infusion mit einer Dosis von $\geq 3 \times 10^6$ CD34 ⁺ , editierten Zellen pro kg Körpergewicht ^t	1 (Einmalige Infusion)	1 (Einmalige Infusion)	1 (Einmalige Infusion)
Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b					
Patientenindividuelle Therapie	Patientenindividuell unterschiedlich				
<p>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</p> <p>a: Minimale empfohlene Dosis gemäß Fachinformation (1)</p> <p>b: Die Darstellung einer zVT ist nicht notwendig, da es sich bei Exa-Cel ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens handelt, dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt.</p> <p>CD: Cluster of Differentiation; HLA: Humanes Leukozyten-Antigen; HSZ: hämatopoetische Stammzellen kg: Kilogramm; SCD: Sichelzellerkrankung; VOC: vasookklusive Krisen</p>					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Exa-Cel wird angewendet zur Behandlung der schweren 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. Laut Fachinformation (Stand: September 2024) besteht die Behandlung aus einer einmaligen Dosis, die eine Infusionsdispersion von lebensfähigen CD34⁺-Zellen enthält. Die empfohlene Mindestdosis von Casgevy beträgt dabei 3×10^6 CD34⁺-Zellen/kg Körpergewicht (Tabelle 3-5) (1).

Hinweis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet ist die Bestimmung einer zVT für Exa-Cel nicht notwendig, da es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) handelt und der Nachweis für den medizinischen Nutzen bzw. Zusatznutzen von Orphan Drugs per Definition bereits durch die Zulassung als belegt gilt und lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens darzustellen ist. Der derzeitige Versorgungsstandard entspricht:

Einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von Hydroxycarbamid, Transfusionen mit Erythrozytenkonzentrat (EK-Transfusionen) und der allogenen Stammzelltransplantation unter Berücksichtigung der Symptome der Erkrankung, der Verfügbarkeit eines hinreichend HLA-kompatiblen Spenders für eine allogene Stammzelltransplantation und des Risikos für zerebrovaskuläre Ereignisse (2, 3) (siehe Abschnitt 3.1).

Insgesamt setzt sich die symptomatische Behandlung von Patienten mit SCD aus individuell kombinierten Therapieoptionen zusammen. Aufgrund der Komplexität der Behandlungssituation und der verschiedenen Limitationen der einzelnen Therapieoptionen existiert im vorliegenden Anwendungsgebiet kein genereller Goldstandard. Patientenindividuelle Therapieentscheidungen können daher nicht pauschalisiert erfolgen. Entsprechend werden im Folgenden die Kosten der Vergleichstherapie nicht weiter aufgeschlüsselt.

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Exagamglogene autotemcel	Patienten mit schwerer SCD ab 12 Jahren mit rezidivierenden VOC, die für eine Transplantation von HSZ geeignet sind und für die kein HLA-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht	1 (Einmalige Infusion)	Eine patientenspezifische Infusion mit einer Dosis von $\geq 3 \times 10^6$ CD34 ⁺ , editierten Zellen pro kg Körpergewicht ^a	Eine patientenspezifische Infusion mit einer Dosis von $\geq 3 \times 10^6$ CD34 ⁺ , editierten Zellen pro kg Körpergewicht ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b				
Patientenindividuelle Therapie	Patientenindividuelle Therapie			
<p>a: Minimale empfohlene Dosis gemäß Fachinformation (1)</p> <p>b: Die Darstellung einer zVT ist nicht notwendig, da es sich bei Exa-Cel ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens handelt, dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt.</p> <p>CD: Cluster of Differentiation; HLA: Humanes Leukozyten-Antigen; HSZ: hämatopoetische Stammzellen; kg: Kilogramm; SCD: Sichelzellerkrankheit; VOC: vasookklusive Krisen</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Laut Fachinformation (Stand: September 2024) besteht die Behandlung aus einer einmaligen Dosis, die eine Infusionsdispersion von lebensfähigen CD34⁺-Zellen enthält. Die empfohlene Mindestdosis von Casgevy beträgt dabei 3×10^6 CD34⁺-Zellen/kg Körpergewicht. Die exakte Dosis bemisst sich somit am Körpergewicht des Patienten. Es bedarf keiner Dosisanpassung für spezielle Patientengruppen (1).

Die exakte, patientenindividuelle Dosis hat dabei keinen Einfluss auf die Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-7 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-7: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Exagamglogene autotemcel	2.200.000 € ^a für eine patientenspezifische Infusion	2.200.000 € ^b für eine patientenspezifische Infusion
Zweckmäßige Vergleichstherapie ^c		
Patientenindividuelle Therapie	Patientenindividuelle Therapie	
<p>a: Exa-Cel ist ausschließlich als Direktbezug für qualifizierte Kliniken verfügbar. Es wird der Klinik-Einkaufspreis in Höhe von 2.200.000 € dargestellt. Exa-Cel ist von der Mehrwertsteuer befreit. Es fällt kein Großhandelszuschlag an, da Exa-Cel nicht über den Großhandel vertrieben wird.</p> <p>b: Für Exa-Cel fallen kein gesetzlicher Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V und kein Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 7,00 % für patentgeschützte nicht festbetragsgebundene Produkte des pharmazeutischen Unternehmers an, da Exa-Cel nur an entsprechend qualifizierte stationäre Behandlungszentren abgegeben und in solchen angewendet wird und somit nicht der Arzneimittelpreisverordnung unterliegt..</p> <p>c: Die Darstellung einer zVT ist nicht notwendig, da es sich bei Exa-Cel ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens handelt, dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SGB: Sozialgesetzbuch</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Exa-Cel ist gemäß Fachinformation ausschließlich zur Verwendung in einem qualifizierten Behandlungszentrum vorgesehen (1). Entsprechend werden in Tabelle 3-8 die Kosten für den stationären Bereich dargestellt.

Kliniken erhalten Exa-Cel im Direktbezug vom pharmazeutischen Unternehmer, weshalb kein Großhandelszuschlag anfällt. Die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte gemäß § 130 und § 130a Abs. 1b SGB V, d. h. der Apothekenabschlag in Höhe von 2,00 € sowie der Herstellerrabatt in Höhe von 7,00 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers, fallen für Exa-Cel ebenfalls nicht an, da Exa-Cel nur an entsprechend qualifizierte stationäre Behandlungszentren abgegeben und in solchen angewendet wird und somit nicht der Arzneimittelpreisverordnung unterliegt. Bei Exa-Cel handelt es sich um eine Lieferung i.S.d. § 3 Abs. 1 UStG, welche die Voraussetzungen der Befreiung von Mehrwertsteuer nach § 4 Nr. 17 lit. a UStG erfüllt (4).

Für die weitere Berechnung der Jahrestherapiekosten wird daher der Klinik-Einkaufspreis in Höhe von 2.200.000 € herangezogen.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie 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 darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Exagamglogene autotemcel	Patienten mit schwerer SCD ab 12 Jahren mit rezidivierenden VOC, die für eine Transplantation von HSZ geeignet sind und für die kein HLA-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht	Generelle Maßnahmen		
		Schwangerschaftsnachweis ^a	2x vor Therapiebeginn	2
		Infektionsmarker (HIV-1, HIV-2, HBV und HCV) ^b	1x vor Therapiebeginn	1
		Thrombozytenzahl ^c	3x nach Erhalt der Therapie mit Exa-Cel	3
		Neutrophilenzahl ^d	3x nach Erhalt der Therapie mit Exa-Cel	3
		Großes Blutbild ^e	1x jährlich zur Kontrolle	1
		Myeloablative Konditionierung		
		Busulfan	1x vor Therapiebeginn	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie ^f				
Patientenindividuelle Therapie	Patientenindividuelle Therapie			
<p>a: Ein negativer Schwangerschaftstest muss jeweils vor Durchführung der Mobilisierung und der Konditionierung vorliegen.</p> <p>b: Vor der Entnahme von Zellen für die Herstellung des Arzneimittels ist ein Screeningtest auf HIV-1, HIV-2, HBV und HCV durchzuführen.</p> <p>c: Die Thrombozytenzahlen sind entsprechend den Standardrichtlinien und nach ärztlichem Ermessen zu überwachen.</p> <p>d: Die Patienten müssen im Hinblick auf die absolute Neutrophilenzahl und Infektionen überwacht werden.</p> <p>e: Die Patienten müssen mit jährlichen Kontrolluntersuchungen (einschließlich Erstellung eines großen Blutbildes) gemäß den Standardrichtlinien und dem ärztlichen Ermessen überwacht werden.</p> <p>f: Die Darstellung einer zVT ist nicht notwendig, da es sich bei Exa-Cel ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens handelt, dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HLA: Humanes Leukozyten-Antigen; HSZ: hämatopoetische Stammzellen; SCD: Sichelzellerkrankung; VOC: vasookklusive Krisen</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

In Tabelle 3-8 werden alle zusätzlich notwendigen sowie sonstigen GKV-Leistungen dargestellt, die im Rahmen der Behandlungen mit Exa-Cel gemäß der Fachinformationen nötig sind (1).

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

Generelle Maßnahmen

Gemäß der Fachinformation muss für weibliche Patienten ein negativer Schwangerschaftstest im Serum vor dem Beginn jedes Mobilisierungszyklus bestätigt und vor der myeloablativen Konditionierung erneut bestätigt werden.

Gemäß der Fachinformation ist vor der Entnahme von Zellen für die Herstellung des Arzneimittels ein Screeningtest auf HIV-1, HIV-2, HBV und HCV sowie auf andere Infektionserreger gemäß den örtlichen Richtlinien durchzuführen.

Gemäß der Fachinformation müssen Patienten nach der Anwendung von Exa-Cel entsprechend den Standardleitlinien und nach ärztlichem Ermessen auf Blutungen überwacht werden. Häufige Messungen der Thrombozytenzahl sind so lange erforderlich, bis ein Thrombozyten-Engraftment und eine Erholung der Thrombozyten erreicht sind. In den zulassungsbegründenden Studien wurden zur Sicherstellung des Thrombozyten-Engraftments 3 aufeinanderfolgende Messungen der Thrombozytenzahl an 3 verschiedenen Tagen nach der Infusion von Exa-Cel über 7 Tage durchgeführt.

Gemäß der Fachinformation müssen Patienten nach der Anwendung von Exa-Cel im Hinblick auf die absolute Neutrophilenzahl (ANC) überwacht werden und Infektionen sind entsprechend den Standardleitlinien und nach ärztlichem Ermessen zu behandeln. In den zulassungsbegründenden Studien wurden zur Sicherstellung des Neutrophilen-Engraftments 3 aufeinanderfolgende Messungen der absoluten Neutrophilenzahl (ANC) an 3 verschiedenen Tagen nach der Infusion von Casgevy durchgeführt.

Gemäß der Fachinformation müssen Patienten nach der Anwendung von Exa-Cel mit jährlichen Kontrolluntersuchungen (einschließlich Erstellung eines großen Blutbildes) gemäß den Standardrichtlinien und dem ärztlichen Ermessen überwacht werden.

Apherese zur Gewinnung von CD34⁺-Zellen

Bei Exa-Cel handelt es sich um genetisch veränderte patienteneigene (autologe) CD34⁺-Zellen, zu deren Gewinnung regelhaft eine Apherese inklusive der vorherigen Verabreichung von Plerifaxor zur Mobilisierung von Stammzellen notwendig ist. Ein Mobilisierungs- und

Apheresezyklus ist ein aufwendiger mehrtägiger Prozess, bei dem die zu behandelnden Patienten stationär aufgenommen werden und während dieser Zeit eine patientenindividuell angepasste ärztliche Betreuung erhalten. Um eine für die Behandlung mit Exa-Cel ausreichende Menge an Zellen zu gewinnen, kann zudem die Durchführung von mehreren Zyklen notwendig sein. Vertex betrachtet diesen, der Herstellung von Exa-Cel vorausgehenden Schritt, als Teil der ärztlichen Behandlung im Rahmen der vorbereitenden Maßnahmen der Verabreichung von Exa-Cel und nicht als Teil der Herstellung des Arzneimittels gemäß § 4 Absatz 14 AMG. Da diese zeit- und kostenintensiven Schritte sich patientenindividuell unterscheiden können werden sie nicht gesondert ausgewiesen.

Myeloablative Konditionierung

Gemäß der Fachinformation ist vor der Behandlung mit Exa-Cel eine vollständige myeloablative Konditionierung mit Busulfan durchzuführen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-6 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel	
Generelle Maßnahmen	
Schwangerschaftsnachweis (EBM 32132) ^a	1,30
Infektionsmarker ^b :	
HIV-1- und HIV-2-Antikörper-Status (EBM 32575)	4,09
HBV-Antikörper-Status (EBM 32614)	5,43
HCV-Antikörper-Status (EBM 32618)	9,02
	Summe: 18,54
Thrombozytenzahl (EBM 32037) ^c	0,25
Neutrophilenzahl (EBM 32121) ^d	0,58
Großes Blutbild (EBM 32122) ^e	1,07
Myeloablative Konditionierung	
Busulfan (8 x 60 mg IFK)	3139,09
Erwachsene (≥ 18 Jahre)	9.417,27
Jugendliche (12 -17 Jahre)	6.278,18
Zweckmäßige Vergleichstherapie^f	
Patientenindividuelle Therapie	
a: Ein negativer Schwangerschaftstest muss jeweils vor Durchführung der Mobilisierung und der Konditionierung vorliegen.	

b: Vor der Entnahme von Zellen für die Herstellung des Arzneimittels ist ein Screeningtest auf HIV-1, HIV-2, HBV und HCV durchzuführen.

c: Die Thrombozytenzahlen sind entsprechend den Standardrichtlinien und nach ärztlichem Ermessen zu überwachen.

d: Die Patienten müssen im Hinblick auf die absolute Neutrophilenzahl und Infektionen überwacht werden.

e: Die Patienten müssen mit jährlichen Kontrolluntersuchungen (einschließlich Erstellung eines großen Blutbildes) gemäß den Standardrichtlinien und dem ärztlichen Ermessen überwacht werden.

h: Die Darstellung einer zVT ist nicht notwendig, da es sich bei Exa-Cel ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens handelt, dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt.

EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; IFK: Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Generelle Maßnahmen

Die Durchführung eines Schwangerschaftsnachweises erfolgt nach EBM-Ziffer 32132 und wird mit je 1,30 € vergütet (5).

Die Bestimmung des HIV-1- und HIV-2-Antikörper-Status erfolgt nach EBM-Ziffer 32575 und wird mit 4,09 € vergütet. Die Bestimmung HBV-Antikörper-Status erfolgt nach EBM-Ziffer 32614 mit einer Vergütung von 5,43 € und die Bestimmung des HCV-Antikörper-Status wird nach EBM-Ziffer 32618 durchgeführt und mit 9,02 € vergütet. Insgesamt fallen somit für die nach Fachinformation geforderten Screeningtests auf HIV-1, HIV-2, HBV und HCV 18,54 € an (5).

Die Bestimmung der Thrombozytenzahl erfolgt nach EBM-Ziffer 32037 und wird mit 0,25 € vergütet. Die Bestimmung der Neutrophilenzahl wird nach EBM-Ziffer 32121 mit 0,58 € und die Erstellung eines großen Blutbildes nach EBM-Ziffer 32122 mit 1,07 € vergütet (5).

Myeloablative Konditionierung

Die vollständige myeloablative Konditionierung mit Busulfan erfolgt laut der in der Fachinformation angegebenen zulassungsbegründenden Studien in einer Dosierung von 3,2 mg/kg/Tag über 4 Tage. Für Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren mit einem Durchschnittsgewicht von 77,0 kg ergibt sich daraus eine zu verabreichende Gesamtdosis von 985,6 mg Busulfan. Für Patienten von 12 - 17 Jahren mit einem durchschnittlichen Gewicht von 47,1 kg (Durchschnittswert eines 12-Jährigen wird herangezogen) ergibt sich daraus eine zu verabreichende Dosis von 602,88 mg (6). Busulfan ist erhältlich in Packungen von 8 x 60 mg. Zur Konditionierung mit Busulfan entsprechend der Fachinformation benötigt ein ≥ 18 -Jähriger somit 3 Packungen Busulfan und ein 12 - 17-Jähriger 2 Packungen Busulfan.

Eine Packung Busulfan hat einen Apothekenverkaufspreis von 3.299,80 €. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte gemäß § 130 und § 130a Abs. 1b SGB V, d. h. der Apothekenabschlag in Höhe von 2,00 € sowie der Herstellerrabatt in Höhe von 6,00 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers, ergeben sich pro Packung Busulfan

Kosten in Höhe von 3.139,09 € für die GKV. Für einen ≥ 18 -Jährigen entstehen im Rahmen der Konditionierung mit Busulfan somit Kosten von 9.417,27 € und für einen 12 - 17-Jährigen von 6.278,18 €.

Geben Sie in Tabelle 3-10 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-8 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-9 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Geben Sie in Tabelle 3-10 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-8 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-9 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Exagamglogene autotemcel	Patienten mit schwerer SCD ab 12 Jahren mit rezidivierenden VOC, die für eine Transplantation von HSZ geeignet sind und für die kein HLA-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht.	Generelle Maßnahmen	
		Schwangerschaftsnachweis ^a	2 x 1,30 = 2,60
		Infektionsmarker (HIV-1, HIV-2, HBV und HCV) ^b	1 x 18,54 = 18,54
		Thrombozytenzahl ^c	3 x 0,25 = 0,75
		Neutrophilenzahl ^d	3 x 0,58 = 1,74
		Großes Blutbild ^e	1 x 1,07 = 1,07
		Myeloablative Konditionierung	
Busulfan			
Erwachsene (≥ 18 Jahre)	9.417,27		
Jugendliche (12 -17 Jahre)	6.278,18		
Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a			
Patientenindividuelle Therapie	Patientenindividuelle Therapie		
<p>a: Die Darstellung einer zVT ist nicht notwendig, da es sich bei Exa-Cel ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens handelt, dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HLA: Humanes Leukozyten-Antigen; HSZ: hämatopoetische Stammzellen; SCD: Sichelzellerkrankheit; VOC: vasookklusive Krisen</p>			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-11 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-11: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittel -kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Exagamglogene autotemcel	Patienten mit schwerer SCD ab 12 Jahren mit rezidivierenden VOC, die für eine Transplantation von HSZ geeignet sind und für die kein HLA-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht	Erwachsene (≥ 18-Jährige)			
		2.200.000	2,60 + 18,54 + 0,75 + 1,74 + 1,07 + 9.417,27 = 9.441,97	-	2.209.441,97
		Jugendliche (12 - 17 Jährige)			
		2.200.000	2,60 + 18,54 + 0,75 + 1,74 + 1,07 + 6.278,18 = 6.302,88	-	2.206.302,88
Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a					
Patienten-individuelle Therapie	Patientenindividuelle Therapie				
Quelle: (7)					
a: Die Darstellung einer zVT ist nicht notwendig, da es sich bei Exa-Cel ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens handelt, dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt.					
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HLA: Humanes Leukozyten-Antigen; HSZ: hämatopoetische Stammzellen; SCD: Sichelzellerkrankheit; VOC: vasoookklusive Krisen					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Exa-Cel wird gemäß Fachinformation angewendet zur Behandlung der schweren Sichelzellerkrankung (SCD) bei Patienten ab 12 Jahren mit rezidivierenden vaso-okklusiven 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. Die nachfolgenden Angaben zu Versorgungsanteilen beruhen auf den Berechnungen und Annahmen aus den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4. Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation wird auf 355 bis 376 Patienten geschätzt.

Unter der Voraussetzung, dass keine Kontraindikationen gegenüber Exa-Cel bestehen, kommen grundsätzlich alle Patienten aus der GKV-Zielpopulation für eine Behandlung mit Exa-Cel in Betracht. Es kann allerdings nicht angenommen werden, dass alle Patienten im Anwendungsgebiet mit Exa-Cel behandelt werden. Grund dafür ist unter anderem die, gemäß Fachinformation, ausschließliche Behandlung mit Exa-Cel in qualifizierten und zertifizierten Behandlungszentren (1). Zusätzlich ist die patientenindividuelle Therapie mit Exa-Cel aufgrund der Komplexität der qualitätsgesicherten Herstellung und Anwendung ein herausfordernder und zeitaufwendiger Prozess, wodurch eine gewisse Latenz zwischen Therapiebeginn und Exa-Cel Infusion entsteht. Aufgrund dieser beiden Faktoren kann es insbesondere zu Beginn der Markteinführung von Exa-Cel zu zunächst geringen Versorgungsanteilen kommen. Die myeloablative Konditionierung, die vor der Exa-Cel Infusion eingesetzt wird, kann zusätzlich mit soziokulturellen Bedenken wie der Sorge vor Unfruchtbarkeit oder kulturellen Vorbehalten behaftet sein und daher zur Reduktion des Versorgungsanteils führen, was jedoch nicht quantifizierbar ist.

Kontraindikationen

Bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in der Fachinformation unter Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (CryoStor CS5; enthält Dimethylsulfoxid und Dextran 40) ist die Behandlung mit Exa-Cel kontraindiziert. Weiterhin sind mögliche Kontraindikationen gegenüber Plerixafor und Busulfan als aktive Substanzen zur Stammzellmobilisierung bzw. zur myeloablativen Konditionierung zu beachten. Es liegen keine Angaben zu Patientenanteilen mit Kontraindikationen gegenüber Exa-Cel vor, sodass der Einfluss von Kontraindikationen keine Berücksichtigung in der Ableitung von Versorgungsanteilen finden kann.

Therapieabbrüche

Die Behandlung mit Exa-Cel erfolgt als einmalige Infusion. Therapieabbrüche sind daher bei der Bestimmung der Versorgungsanteile von Exa-Cel nicht zu berücksichtigen.

Patientenpräferenzen

Es liegen keine Daten über Patientenpräferenzen vor, die einen Rückschluss auf den Einfluss dieses Faktors auf den Versorgungsanteil von Exa-Cel im gegenständlichen Anwendungsgebiet zulassen würden.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Eine belastbare Quantifizierung der zu erwartenden Versorgungsanteile von Exa-Cel im gegenständlichen Anwendungsgebiet ist aufgrund der begrenzten Informationen zu potenziell limitierenden Einflussfaktoren und aufgrund der Neuartigkeit des Behandlungsansatzes nicht möglich.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Arzneimittelkosten wurden der Lauer Taxe (Stand: 14.01.2025, Packungspreise aktualisiert am 14.01.2025) entnommen. Therapiekosten wurden auf Grundlage der aktuellen Regelungen der Arzneimittelpreisverordnung und der gesetzlichen Rabattregelungen kalkuliert. Angaben zur Dosierung und Anwendung wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen. Die Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) entnommen (Stand: 14.01.2025).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 0 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency. *Produktinformationen Exagamglogene autotemcel (Casgevy®)*. 2024.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV (Beratungsanforderung 2021-B-387) - CTX001 bei schwerer Sichelzellanämie*. 2022.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (5GB V): Exagamglogen Autotemcel (Sichelzellkrankheit); Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung*. 2023.
4. Finanzamt München. *Verbindliche Auskunft*. Sachverhalt gemäß § 89 Abs 2 der Abgabenordnung 2023.
5. Kassenärztliche Bundesvereinigung. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM)*. 2025.
6. Statistisches Bundesamt (Destatis). *Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht, Stand: 10.01.2024*. 2024.
7. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. *Jahrestherapiekosten (JTK) Exagamglogene autotemcel*. 2025.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die nachfolgenden Informationen bezüglich der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation des Arzneimittels Casgevy® (Stand: September 2024) entnommen (1). Der Verweis auf Abschnitte bezieht sich nachfolgend auf die jeweiligen Abschnitte der Fachinformation.

4.1 Anwendungsgebiete

Beta-Thalassämie

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

Sichelzellkrankheit

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.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Casgevy muss in einem qualifizierten Behandlungszentrum von einem Arzt angewendet werden, der über Erfahrung in der Transplantation von HSZ und in der Behandlung von Patienten mit Beta-Hämoglobinopathien verfügt und in der Anwendung des Arzneimittels und im Management von mit dem Arzneimittel behandelten Patienten geschult ist.

Bevor die Mobilisierung, Apherese und die myeloablative Konditionierung initiiert werden, ist zu bestätigen, dass der Patient für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommt.

Dosierung

Casgevy ist für die autologe Anwendung bestimmt (siehe Abschnitt 4.4).

Die Behandlung besteht aus einer einmaligen Dosis, die eine Infusionsdispersion von lebensfähigen CD34⁺-Zellen enthält, die in einer oder mehreren Durchstechflaschen verpackt sind.

Die empfohlene Mindestdosis von Casgevy beträgt 3×10^6 CD34⁺-Zellen/kg Körpergewicht.

Weitere Informationen zur Dosis sind dem beigegeführten Chargeninformationsblatt (LIS) zu entnehmen.

Mobilisierung und Apherese

Die Patienten müssen sich einer Mobilisierung von CD34⁺ HSPC mit anschließender Apherese unterziehen, damit die CD34⁺-Zellen für die Herstellung des Arzneimittels isoliert werden können.

Die CD34⁺-Zellentnahme für die Herstellung des Arzneimittels soll bei jedem Mobilisierungs- und Apheresezyklus maximiert werden. Die Zellentnahmen für die Herstellung des Arzneimittels sollen pro Zyklus an zwei aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt werden, wenn dies klinisch verträglich ist. Für die Herstellung des Arzneimittels wird eine Gesamtentnahme von mindestens 20×10^6 CD34⁺ Zellen/kg empfohlen. Die entnommenen Zellen sollen auch dann zur Herstellung des Arzneimittels eingeschickt werden, wenn nicht die gesamte angestrebte Zellmenge entnommen werden konnte. Darüber hinaus ist die Entnahme von mindestens 2×10^6 CD34⁺-Zellen/kg erforderlich, die als unveränderte Reservezellen benötigt werden. Ein dritter Tag kann bei Bedarf für die Entnahme der Reservezellen genutzt werden.

Wird die Mindestdosis von Casgevy bei der ersten Herstellung des Arzneimittels nicht erreicht, muss sich der Patient weiteren Mobilisierungs- und Apheresezyklen unterziehen, um mehr Zellen für die zusätzliche Herstellung des Arzneimittels zu gewinnen. Zwischen jedem Mobilisierung- und Apheresezyklus müssen mindestens 14 Tage liegen.

Dem Patienten müssen $\geq 2 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg als unveränderte Zellen zur Reserve entnommen werden und vor der myeloablativen Konditionierung und Infusion von Casgevy kryokonserviert werden.

Die unveränderten Zellen werden als Rescue-Therapie benötigt, wenn eine der folgenden Situationen eintritt: Qualitätsbeeinträchtigung von Casgevy nach Beginn der myeloablativen Konditionierung und vor der Infusion von Casgevy; Versagen des Neutrophilen-Engraftments oder Verlust des Engraftments nach der Infusion von Casgevy.

Siehe Abschnitt 5.1 für eine Beschreibung des in der klinischen Studie angewendeten Mobilisierungsschemas. Die Fachinformation(en) des/der Arzneimittel(s) für die Mobilisierung ist/sind vor der Behandlung mit Casgevy zu beachten.

Beta-Thalassämie

Es wird empfohlen, dass die Patienten vor dem Apherese-Verfahren eine oder mehrere Erythrozytentransfusionen erhalten, mit dem Ziel, einen Gesamthämoglobin (Hb)-Wert von ≥ 11 g/dl aufrecht zu erhalten.

Sichelzellkrankheit

Es wird empfohlen, dass die Patienten vor der Apherese einen Erythrozytenaustausch bzw. eine oder mehrere einfache Transfusionen erhalten, mit dem Ziel, einen Hämoglobin S (HbS)-Wert von < 30 % des Gesamt-Hb-Werts und gleichzeitig einen Gesamt-Hb-Wert von ≤ 11 g/dl aufrecht zu erhalten.

Krankheitsmodifizierende Therapien (z. B. Hydroxyurea/Hydroxycarbamid, Crizanlizumab, Voxelotor) müssen 8 Wochen vor dem geplanten Beginn der Mobilisierung und Konditionierung abgesetzt werden.

Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (G-CSF) darf bei Patienten mit Sichelzellkrankheit nicht für die Mobilisierung verwendet werden.

Vorbehandlung (Konditionierung)

Vor der Infusion von Casgevy muss eine vollständige myeloablative Konditionierung durchgeführt werden. Die Konditionierung darf erst begonnen werden, wenn die Gesamtzahl an Durchstechflaschen, aus denen die komplette Dosis Casgevy besteht, beim autorisierten Behandlungszentrum eingegangen und die Verfügbarkeit von unveränderten CD34⁺-Reservezellen bestätigt ist. Siehe Abschnitt 5.1 für eine Beschreibung des in der klinischen Studie verwendeten Konditionierungsschemas. Die Fachinformation(en) des/der Arzneimittel(s) für die myeloablative Konditionierung ist/sind vor der Behandlung zu beachten.

Beta-Thalassämie

Es wird empfohlen, dass bei den Patienten vor der myeloablativen Konditionierung 60 Tage lang ein Gesamt-Hb-Wert von ≥ 11 g/dl aufrechterhalten wird.

Sichelzellkrankheit

Es wird empfohlen, dass die Patienten mindestens in den 8 Wochen vor Beginn der myeloablativen Konditionierung einen Erythrozytenaustausch bzw. eine oder mehrere einfache Transfusionen erhalten, um einen HbS-Wert von < 30 % des Gesamt-Hb-Werts und gleichzeitig einen Gesamt-Hb-Wert von ≤ 11 g/dl aufrecht zu erhalten. Bei Beginn des Erythrozytenaustausches oder der einfachen Transfusionen sind die krankheitsmodifizierenden Therapien (z. B. Hydroxyurea/Hydroxycarbamid, Crizanlizumab, Voxelotor) abzusetzen.

Die Eisenchelat-Therapie muss spätestens 7 Tage vor der myeloablativen Konditionierung abgesetzt werden.

Eine Prophylaxe zur Anfallskontrolle ist ebenfalls in Erwägung zu ziehen. Informationen zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind der Fachinformation des verwendeten Arzneimittels für die myeloablativ Konditionierung zu entnehmen.

Eine Prophylaxe der hepatischen venookklusiven Erkrankung (VOD)/des hepatischen sinusoidalen Obstruktionssyndroms sollte gemäß den Leitlinien der Behandlungseinrichtung erwogen werden.

Vor dem Beginn des myeloablativen Konditionierungsschemas muss die Verfügbarkeit des vollständigen Sets von Durchstechflaschen, aus denen die Dosis von Casgevy besteht, und der unveränderten Reservezellen bestätigt werden. Zur Bestätigung der Anzahl der Durchstechflaschen und der Gesamtdosis von Casgevy ist das der Arzneimittellieferung beigelegte Chargeninformationsblatt (LIS) zu prüfen.

Prämedikation

Es wird empfohlen, vor der Infusion von Casgevy eine Prämedikation mit Paracetamol und Diphenhydramin oder gleichwertigen Arzneimitteln entsprechend den Leitlinien der Behandlungseinrichtung anzuwenden, um die Möglichkeit einer Infusionsreaktion zu verringern.

Spezielle Patientengruppen

Patienten ab 35 Jahren

Casgevy wurde nicht bei Patienten > 35 Jahren untersucht. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Casgevy in dieser Patientengruppe ist nicht erwiesen. Der Nutzen der Behandlung ist bei den einzelnen Patienten gegen die Risiken einer HSZ-Transplantation abzuwägen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Casgevy wurde nicht bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, definiert als geschätzte glomeruläre Filtrationsrate < 60 ml/min/1,73 m², untersucht. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Eingeschränkte Leberfunktion

Casgevy wurde nicht bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion untersucht. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Casgevy bei Patienten < 12 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Patienten, die seropositiv für das humane Immunschwächevirus (HIV), das Hepatitis-B-Virus (HBV) oder das Hepatitis-C-Virus (HCV) sind

Casgevy wurde nicht bei Patienten mit einer HIV-1-, HIV-2-, HBV- oder HCV-Infektion untersucht. Vor der Entnahme von Zellen für die Herstellung des Arzneimittels ist ein Screeningtest auf HIV-1, HIV-2, HBV und HCV sowie auf andere Infektionserreger gemäß den örtlichen Richtlinien durchzuführen. Casgevy darf nicht bei Patienten mit aktiver HIV-1-, HIV-2-, HBV- oder HCV-Infektion angewendet werden.

Patienten mit vorausgegangener HSZ-Transplantation

Casgevy wurde nicht bei Patienten untersucht, die zuvor ein allogenes oder autologes HSZ-Transplantat erhalten haben. Die Behandlung mit Casgevy wird bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Casgevy ist nur zur intravenösen Anwendung.

Nach Abschluss des myeloablativen Konditionierungsschemas müssen mindestens 48 Stunden vergehen, bevor Casgevy infundiert wird. Casgevy muss innerhalb eines Zeitraums von mindestens 48 Stunden bis maximal 7 Tagen nach der letzten Dosis der myeloablativen Konditionierung gegeben werden.

Vor dem Auftauen und der Anwendung ist zu bestätigen, dass die Identität des Patienten mit den eindeutigen Patienteninformationen auf der/den Durchstechflasche(n) mit Casgevy und den Begleitdokumenten übereinstimmt. Ferner ist die Gesamtzahl der zu verwendenden Durchstechflaschen anhand der patientenspezifischen Informationen auf dem Chargeninformationsblatt (LIS) zu bestätigen (siehe Abschnitt 4.4).

Casgevy wird als intravenöser Bolus über einen zentralen Venenkatheter gegeben. Die Infusion von Casgevy muss schnellstmöglich und nicht später als 20 Minuten nach dem Auftauen abgeschlossen sein. Falls mehr als eine Durchstechflasche bereitgestellt wird, müssen alle Durchstechflaschen verabreicht werden. Von jeder Durchstechflasche muss das gesamte Volumen infundiert werden.

Ausführliche Anweisungen zu Zubereitung, Anwendung, Maßnahmen im Falle einer versehentlichen Exposition und Beseitigung von Casgevy, siehe Abschnitt 6.6.

Nach der Anwendung von Casgevy

Nach der Infusion von Casgevy sind die Standardverfahren zur Patientenüberwachung und -versorgung nach einer HSZ-Transplantation zu befolgen, wie z. B. die Überwachung des großen Blutbildes und des Transfusionsbedarfs.

Blutprodukte, die in den ersten 3 Monaten nach der Infusion von Casgevy benötigt werden, müssen bestrahlt werden.

Nach der Infusion von Casgevy kann die Wiederaufnahme der Eisenchelation erforderlich sein. Die Anwendung von nicht myelosuppressiven Eisenchelatoren ist für mindestens 3 Monate nach der Infusion von Casgevy zu vermeiden und die Verwendung von myelosuppressiven Eisenchelatoren für mindestens 6 Monate. Anstelle einer Eisenchelation kann eine Phlebotomie durchgeführt werden, wenn dies angemessen ist (siehe Abschnitt 4.5).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Die Gegenanzeigen der zur Mobilisierung und myeloablativen Konditionierung eingesetzten Arzneimittel sind zu beachten.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Arzneimittel zur Mobilisierung und myeloablativen Konditionierung sind zu beachten.

Rückverfolgbarkeit

Es müssen die Anforderungen an die Rückverfolgbarkeit zellbasierter Arzneimittel für neuartige Therapien eingehalten werden. Um die Rückverfolgbarkeit zu gewährleisten, sind die Bezeichnung des angewendeten Arzneimittels, die Chargenbezeichnung und der Name des behandelten Patienten für einen Zeitraum von 30 Jahren nach dem Verfalldatum des Arzneimittels aufzubewahren.

Autologe Anwendung

Casgevy ist ausschließlich für die autologe Anwendung bestimmt und darf unter keinen Umständen an andere Patienten verabreicht werden. Casgevy darf nicht angewendet werden, wenn die Angaben auf den Produktetiketten und auf dem Chargeninformationsblatt (LIS) nicht mit der Identität des Patienten übereinstimmen.

Übertragung eines Infektionserregers

Obwohl Casgevy auf Sterilität, Mykoplasmen und Endotoxine getestet wurde, besteht ein Risiko für die Übertragung von Infektionserregern. Angehörige von Gesundheitsberufen, die Casgevy anwenden, müssen daher die Patienten nach der Behandlung auf Anzeichen und Symptome von Infektionen überwachen und bei Bedarf entsprechend behandeln.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Es besteht die Möglichkeit von Überempfindlichkeitsreaktionen bei Casgevy, einschließlich durch Cas9. Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, können durch das in Casgevy enthaltene Dimethylsulfoxid (DMSO) oder Dextran 40 auftreten. Die Patienten sollten während und nach der Infusion engmaschig überwacht werden. Eine Kontrolle der Vitalparameter (Blutdruck, Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung) sowie eine Überwachung auf Symptome ist vor Beginn der Infusion, alle 30 Minuten ab der Infusion der

ersten Durchstechflasche von Casgevy und bis 2 Stunden nach der Infusion der letzten Durchstechflasche von Casgevy erforderlich.

Mögliches Versagen des Neutrophilen-Engraftments

Das Versagen des Neutrophilen-Engraftments ist ein mögliches Risiko bei der hämatopoetischen Stammzelltransplantation und dadurch definiert, dass nach der Infusion von Casgevy keine Regeneration der Neutrophilen erreicht wird und die Anwendung von unveränderten CD34⁺-Reservezellen erforderlich ist. Die Patienten müssen im Hinblick auf die absolute Neutrophilenzahl (ANC) überwacht werden und Infektionen sind entsprechend den Standardleitlinien und nach ärztlichem Ermessen zu behandeln. Im Falle eines Versagens des Neutrophilen-Engraftments müssen den Patienten CD34⁺-Reservezellen infundiert werden (siehe Abschnitt 4.8).

Verzögertes Thrombozyten-Engraftment

Bei der Behandlung mit Casgevy wurden im Vergleich zur allogenen HSZ-Transplantation längere mediane Zeiten für das Thrombozyten-Engraftment beobachtet. Bis das Thrombozyten-Engraftment erreicht ist, besteht ein erhöhtes Blutungsrisiko.

Die Patienten müssen entsprechend den Standardleitlinien und nach ärztlichem Ermessen auf Blutungen überwacht werden. Häufige Messungen der Thrombozytenzahl sind so lange erforderlich, bis ein Thrombozyten-Engraftment und eine Erholung der Thrombozyten erreicht sind. Wenn klinische Symptome auftreten, die auf eine Blutung hindeuten, sind eine Bestimmung des Blutbildes und andere geeignete Untersuchungen durchzuführen (siehe Abschnitt 4.8).

Risiko einer unzureichenden Mobilisierung/Apherese bei Patienten mit SCD

Bei Patienten mit SCD sind gegebenenfalls mehr Mobilisierungs- und Apherese-Zyklen erforderlich als bei Patienten mit TDT und es besteht ein höheres Risiko des Versagens einer ausreichenden Mobilisierung/Apherese. Siehe Abschnitt 4.2 zur empfohlenen Gesamtzielmenge der CD34⁺- Zellgewinnung. Informationen bezüglich der durchschnittlichen Anzahl von Mobilisierungs- und Apherese-Zyklen und zu den Gesamtabbruchraten sind Abschnitt 5.1 zu entnehmen.

Onkogenese als Folge der Geneditierung

In klinischen Studien mit Casgevy wurden keine Fälle von Myelodysplasie, Leukämie oder Lymphomen berichtet. Es besteht theoretisch das Risiko einer Onkogenese im Zusammenhang mit der Geneditierung. Die Patienten sind 15 Jahre lang nach der Behandlung mit Casgevy mindestens einmal jährlich (einschließlich eines vollständigen Blutbildes) zu überwachen. Wenn Myelodysplasie, Leukämie oder Lymphome festgestellt werden, wenden Sie sich an den örtlichen Vertreter des Zulassungsinhabers, um geeignete Proben für die Analyse zu ermitteln.

Immunogenität

In klinischen Studien mit Casgevy wurden keine immunvermittelten Reaktionen beobachtet. Es ist nicht bekannt, ob bereits gebildete Antikörper gegen Cas9, auch nach einer kürzlich erfolgten Infektion mit *Streptococcus pyogenes*, zu immunvermittelten Reaktionen und/oder zur Eliminierung von Zellen mit restlichem Cas9 führen könnten.

Spende von Blut, Organen, Geweben und Zellen

Patienten, die mit Casgevy behandelt wurden, dürfen kein Blut, keine Organe, kein Gewebe und keine Zellen für eine Transplantation spenden.

Langzeitnachbeobachtung

Die Patienten müssen mit jährlichen Kontrolluntersuchungen (einschließlich Erstellung eines großen Blutbildes) gemäß den Standardrichtlinien und dem ärztlichen Ermessen überwacht werden. Die Patienten sollen an einer Langzeitnachbeobachtung teilnehmen, um die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Casgevy genauer zu beschreiben.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält 5,3 mg - 70 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 0,3 - 4 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Wechselwirkungen mit Arzneimitteln zur Mobilisierung und myeloablativen Konditionierung müssen berücksichtigt werden.

Es wurden keine formellen Wechselwirkungsstudien durchgeführt. Es ist nicht zu erwarten, dass Casgevy mit der hepatischen Cytochrom-P-450-Enzymfamilie oder mit Wirkstofftransportern interagiert.

Die Anwendung von Hydroxyurea/Hydroxycarbamid muss mindestens 8 Wochen vor dem Beginn der Mobilisierung und Konditionierung beendet werden. Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Hydroxyurea/Hydroxycarbamid nach der Infusion von Casgevy vor.

Die Anwendung von Voxelotor und Crizanlizumab ist mindestens 8 Wochen vor Beginn der Mobilisierung und Konditionierung zu beenden, da das Wechselwirkungspotenzial dieser Arzneimittel mit den Arzneimitteln zur Mobilisierung und myeloablativen Konditionierung nicht bekannt ist.

Eisenchelatoren müssen mindestens 7 Tage vor dem Beginn der myeloablativen Konditionierung abgesetzt werden, da es zu Wechselwirkungen mit dem Arzneimittel für die Konditionierung kommen kann. Einige Eisenchelatoren sind myelosuppressiv. Die Anwendung von nicht myelosuppressiven Eisenchelatoren ist für mindestens 3 Monate und die Anwendung von myelosuppressiven Eisenchelatoren für mindestens 6 Monate nach der Infusion von

Casgevy zu vermeiden. Anstelle der Eisenchelation kann eine Phlebotomie durchgeführt werden, wenn dies angemessen ist.

Lebendimpfstoffe

Die Sicherheit einer Immunisierung mit viralen Lebendimpfstoffen während oder nach der Behandlung mit Casgevy wurde nicht untersucht. Als Vorsichtsmaßnahme wird für mindestens 6 Wochen vor Beginn der Konditionierungsbehandlung, während der Behandlung mit Casgevy und bis zur hämatologischen Wiederherstellung nach der Behandlung eine Impfung mit Lebendimpfstoffen nicht empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Ein negativer Schwangerschaftstest im Serum muss vor dem Beginn jedes Mobilisierungszyklus bestätigt und vor der myeloablativen Konditionierung erneut bestätigt werden. Es liegen keine ausreichenden Expositionsdaten vor, um eine genaue Empfehlung für die Dauer der Empfängnisverhütung nach der Behandlung mit Casgevy zu geben. Gebärfähige Frauen und zeugungsfähige Männer müssen vom Beginn der Mobilisierung an bis mindestens 6 Monate nach der Anwendung der myeloablativen Konditionierung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Die Fachinformation für das Arzneimittel zur myeloablativen Konditionierung ist ebenfalls zu beachten.

Schwangerschaft

Es liegen keine klinischen Daten über die Anwendung von Exagamglogene autotemcel bei Schwangeren vor. Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität von Exagamglogene autotemcel durchgeführt, um zu beurteilen, ob es den Fötus schädigen kann, wenn es einer Schwangeren verabreicht wird. Es ist nicht bekannt, ob Exagamglogene autotemcel auf den Fötus übertragen werden kann. Casgevy darf wegen des mit der myeloablativen Konditionierung verbundenen Risikos während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Eine Schwangerschaft nach der Infusion von Casgevy muss mit dem behandelnden Arzt besprochen werden (siehe Hinweise zur Empfängnisverhütung oben).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Exagamglogene autotemcel in die Muttermilch ausgeschieden oder auf das gestillte Kind übertragen wird. Es liegen keine Daten vor.

Hinweise zur Anwendung während der Stillzeit sind in der Fachinformation des/der Arzneimittel(s) zur Mobilisierung und myeloablativen Konditionierung zu finden. Aufgrund der potenziellen Risiken, die mit der myeloablativen Konditionierung verbunden sind, muss während der Konditionierung abgestillt werden.

Die Entscheidung, nach der Behandlung mit Casgevy zu stillen, muss mit dem behandelnden Arzt besprochen werden, wobei der Nutzen des Stillens für das Kind gegen die möglichen Nebenwirkungen durch Casgevy oder durch die Grunderkrankung der Mutter abzuwägen ist.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Exagamglogene autotemcel auf die menschliche Fertilität vor. Die Auswirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität wurden nicht in tierexperimentellen Studien untersucht. Es liegen Daten über das Risiko von Unfruchtbarkeit nach einer myeloablativen Konditionierung vor. Daher wird empfohlen, vor der Behandlung nach Möglichkeit Optionen zur Erhaltung der Fertilität wie die Kryokonservierung von Spermien oder Eizellen in Betracht zu ziehen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Casegy hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Die Auswirkungen der Arzneimittel zur Mobilisierung und myeloablativen Konditionierung auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen müssen berücksichtigt werden.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Informationen wurden Anhang IIB (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) des EPAR entnommen (1).

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2 der SmPC).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Anmerkung: Ein Annex IV des EPAR liegt nicht vor. Die im Template oben angegebene Überschrift entspricht dem Annex IID des EPAR (1). Dort ist folgendes dazu aufgeführt:

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) muss vor der Anwendung von Casgevy (Exagamglogene autotemcel) in jedem Mitgliedstaat den Inhalt und das Format des Schulungsmaterials mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Casgevy in Verkehr gebracht wird, alle Ärzte/medizinisches Fachpersonal, von denen erwartet wird, dass sie Casgevy verschreiben, anwenden oder die Anwendung von Casgevy überwachen, sowie Patienten und Betreuer Zugang zu den folgenden zwei Schulungsmaterialpaketen haben bzw. diese erhalten, in denen die wichtigsten identifizierten und potenziellen Risiken von Casgevy beschrieben sind. Dieses Schulungsmaterial wird in die jeweilige Landessprache übersetzt, um sicherzustellen, dass Ärzte und Patienten die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Minimierung verstehen:

- **Das Schulungsmaterial für Ärzte umfasst Folgendes**
 - Leitfaden für Angehörige von Gesundheitsberufen;
 - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation);
 - Leitfaden für Patienten und Betreuer;
 - Patientenpass.
- **Das Schulungsmaterial für Patienten umfasst Folgendes**
 - Leitfaden für Patienten und Betreuer;

- Patientenpass;
- Gebrauchsinformation.
- **Der Leitfaden für Angehörige von Gesundheitsberufen** soll folgende Hauptelemente enthalten:
 - Der Arzt/das medizinische Fachpersonal soll Patienten, die mit Casgevy behandelt werden, 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 informieren, und wie diese Risiken auf ein Minimum begrenzt werden können.

Wenn Casgevy als Behandlungsoption vorgestellt wird und bevor eine Behandlungsentscheidung getroffen wird, soll der Arzt/das medizinische Fachpersonal über das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Casgevy aufklären und auf Folgendes hinweisen:

- Verzögertes Thrombozyten-Engraftment
 - Die Thrombozytenzahlen sind entsprechend den Standardrichtlinien und nach ärztlichem Ermessen zu überwachen und zu behandeln. Die Bestimmung des Blutbildes und andere geeignete Untersuchungen sollen sofort in Betracht gezogen werden, sobald klinische Symptome auftreten, die auf eine Blutung hindeuten.
 - Die Patienten müssen auf das Risiko eines verzögerten Thrombozyten-Engraftments hingewiesen werden, und auf die zu beachtenden Symptome und Anzeichen, die auf eine Blutung hindeuten könnten, und darauf, dass sie ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen müssen, wenn bei ihnen Anzeichen oder Symptome auftreten, die auf eine Blutung schließen lassen.
- Versagen des Neutrophilen-Engraftments
 - Die Patienten müssen im Hinblick auf die absolute Neutrophilenzahl (ANC) und Infektionen überwacht werden und sind entsprechend den Standardleitlinien und nach ärztlichem Ermessen zu behandeln. Im Falle eines Versagens des Neutrophilen-Engraftments müssen den Patienten unveränderte CD34⁺-Reservezellen infundiert werden.
 - Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass sie im Falle des Versagens des Neutrophilen-Engraftments nach der Behandlung mit Casgevy eine Infusion mit CD34⁺-Reservezellen benötigen und keinen Nutzen von der Behandlung mit Casgevy haben werden, aber trotzdem den möglichen Langzeitrisiken ausgesetzt sein werden.

- Onkogenese durch Genom-Editierung
 - Eine durch die Genom-Editierung bedingte Onkogenese stellt ein theoretisches Risiko dar. Nach der Behandlung mit Casgevy müssen die Patienten jährlichen Kontrolluntersuchungen (einschließlich der Erstellung eines vollständigen Blutbildes) gemäß den Standardrichtlinien sowie nach ärztlichem Ermessen unterzogen werden. Wenn Blut- und Knochenmarkproben für die Diagnose einer hämatologischen Malignität entnommen werden, sollten die Ärzte zusätzliche Proben für die Analyse durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen entnehmen, damit im Falle einer Bestätigung der Malignität untersucht werden kann, ob ein Zusammenhang zwischen der Malignität und der Behandlung mit Casgevy besteht.
 - Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass das theoretische Risiko einer durch Genom-Editierung bedingten Onkogenese besteht und sie bei Auftreten von Anzeichen oder Symptomen einer Myelodysplasie, Leukämie und eines Lymphoms einen Arzt aufsuchen müssen.
- Der Arzt/das medizinische Fachpersonal soll den Patienten/Betreuern den Patientenpass und den Leitfaden für Patienten/Betreuer aushändigen.
- Es liegen nur begrenzte Daten über die Langzeitwirkungen vor. Daher ist die Teilnahme an der Register-basierten Langzeitstudie zur Bewertung der Langzeitsicherheit und -wirksamkeit bei Patienten, die Casgevy zur Behandlung von TDT oder SCD erhalten haben, dringend zu empfehlen. Der Arzt/das medizinische Fachpersonal soll die Patienten darauf aufmerksam machen, dass die Teilnahme an der 15-jährigen Register-basierten Studie zu den Langzeitwirkungen wichtig ist, und ihnen mitteilen, wo weitere Informationen erhältlich sind.
- **Der Patientenpass** soll folgende Hauptelemente enthalten:
 - Dieser Patientenpass soll Ärzte/medizinisches Fachpersonal darüber informieren, dass der Patient eine Casgevy-Infusion erhalten hat.
 - Der Patient soll den Patientenpass bei jedem Arzttermin dem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal vorzeigen.
 - Der Patient muss Blutuntersuchungen gemäß den Anweisungen seines Arztes wahrnehmen.
 - Der Patient muss bei Anzeichen für niedrige Thrombozyten- oder Leukozytenwerte einen Arzt aufsuchen: starke Kopfschmerzen, abnormale Blutergüsse, länger anhaltende oder ohne Verletzung auftretende Blutungen (wie Nasenbluten, Zahnfleischbluten, Blut im Urin, Stuhl oder im Erbrochenen oder Aushusten von Blut), Fieber, Schüttelfrost oder Infektionen.

- Blutkrebserkrankungen sind ein theoretisches Risiko. Der Patient muss bei Anzeichen wie Ermüdung, unerklärlichem Fieber, Nachtschweiß, unerklärlichem Gewichtsverlust, häufigen Infektionen, Kurzatmigkeit oder Lymphknotenschwellung einen Arzt aufsuchen.

- **Der Leitfaden für Patienten/Betreuer** soll folgende Hauptelemente enthalten:

Der Leitfaden klärt darüber auf, wie wichtig es ist, Risiken und Nutzen der Casgevy-Behandlung richtig zu verstehen und dass nur begrenzte Daten über die Langzeitwirkungen vorliegen.

Deshalb wird der Arzt vor der Entscheidung, die Behandlung zu beginnen, mit dem Patienten/Betreuer über Folgendes sprechen:

- Wie das wichtige identifizierte Risiko eines verzögerten Thrombozyten-Engraftments und das wichtige potenzielle Risiko eines Versagens des Neutrophilen-Engraftments erkannt und auf ein Minimum begrenzt werden kann. Dies umfasst u. a. die Notwendigkeit zur Überwachung der Thrombozyten und Neutrophilen durch regelmäßige Blutuntersuchungen bis zur Erholung auf ein sicheres Niveau.
- Die Aufklärung über das theoretische Risiko einer durch die Genom-Editierung bedingten Onkogenese und die Notwendigkeit jährlicher Kontrolluntersuchungen.
- Die Erklärung, dass im Falle eines Versagens des Neutrophilen-Engraftments nach der Behandlung mit Casgevy unveränderte Reservezellen infundiert werden müssen und der Patient keinen Nutzen von Casgevy haben wird, aber trotzdem den möglichen Langzeitrisiken ausgesetzt sein wird.
- Den Hinweis, dass bei Anzeichen für niedrige Thrombozytenwerte ein Arzt aufgesucht werden muss: starke Kopfschmerzen, abnormale Blutergüsse, länger anhaltende oder ohne Verletzung auftretende Blutungen (wie Nasenbluten, Zahnfleischbluten, Blut im Urin, Stuhl oder im Erbrochenen oder Aushusten von Blut).
- Den Hinweis, dass bei Anzeichen für niedrige Leukozytenwerte ein Arzt aufgesucht werden muss: Fieber, Schüttelfrost oder Infektionen.
- Da Blutkrebserkrankungen ein theoretisches Risiko darstellen, ist der Patient anzuweisen, bei Anzeichen für Blutkrebs, wie z. B. Ermüdung, unerklärliches Fieber, Nachtschweiß, unerklärlicher Gewichtsverlust, häufige Infektionen, Kurzatmigkeit oder Lymphknotenschwellungen, einen Arzt aufzusuchen.
- Der Patient erhält einen Patientenpass, den er bei Arztterminen jedem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal vorzeigen muss.

- Der Patient ist darauf hinzuweisen, dass nur begrenzte Daten über die Langzeitwirkungen von Casgevy vorliegen und dass es deshalb wichtig ist, an der Register-basierten Studie zur Langzeitnachbeobachtung über 15 Jahre teilzunehmen.

- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Zur weiteren Charakterisierung der langfristigen Sicherheit und Wirksamkeit von Exagamglogene autotemcel bei Patienten mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie (TDT) und schwerer Sichelzellerkrankheit (SCD) im Alter ab 12 Jahren soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) eine Studie auf der Grundlage von Daten aus einem Register nach einem vereinbarten Protokoll durchführen und die Ergebnisse vorlegen.	31. Dezember 2043

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Tabelle 3-12: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung für Exagamglogene autotemcel

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken	
Verzögertes Thrombozyten-Engraftment	Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in Abschnitt 4.1 (Anwendungsgebiete), 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) und 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) der SmPC bzw. in Abschnitt 2 und 4 des Beipackzettels bereitgestellt. Bei Casgevy® handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.
Wichtige potentielle Risiken	
Versagen des Neutrophilen-Engraftments	Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in Abschnitt 4.1 (Anwendungsgebiete), 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) und 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) der SmPC bzw. in Abschnitt 2 und 4

	des Beipackzettels bereitgestellt. Bei Casgevy® handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.
Onkogenese durch Genom-Editierung	Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) der SmPC bereitgestellt. Bei Casgevy® handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.
Fehlende Information	
Langzeitwirkungen	Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) der SmPC bzw. in Abschnitt 2 des Beipackzettels bereitgestellt. Bei Casgevy® handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.
Schwangerschaft und Stillzeit	Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in Abschnitt 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit) der SmPC bzw. in Abschnitt 2 des Beipackzettels bereitgestellt. Bei Casgevy® handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.
Anwendung bei Patienten > 35 Jahren	Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) der SmPC bereitgestellt. Bei Casgevy® handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für die Anwendung von Casgevy® im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Maßnahmen zur Qualitätssicherung gemäß der Richtlinie zu Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP) gemäß § 136a Abs. 5 SGB V (ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie) umzusetzen (2).

Darüber hinaus bestehen keine weiteren Anforderungen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen für Abschnitt 3.4 basieren auf:

- Der SmPC zu Casgevy® (deutsch) (1).
- Dem EU-Risk Management-Plan zu Casgevy® (3).
- Der Richtlinie zu Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien (2).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency. *Produktinformationen Exagamglogene autotemcel (Casgevy®)*. 2024.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien gemäß § 136a Absatz 5 SGB V 2024* [25.10.2024]. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3573/ATMP-QS-RL_2024-06-20_iK-2024-09-27.pdf.
3. European Medicines Agency. *Risk Management Plan for Casgevy (exagamglogene autotemcel)*. 2023.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-10 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-13: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Nicht zutreffend.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-10, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-10 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientengruppen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer 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.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. 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.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen. Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den

Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstellung.

Tabelle 3-14: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studientitel	Name des Studienregisters/der Studien-ergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungsstudie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellungen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellungen
1	CLIMB-SCD-121	NCT03745287	laufend	03.11.2021	ja	(1)	46	0
In Prozent (%)								0
2	CLIMB-CTX001-131	NCT04208529	laufend	Nicht zutreffend ^b .	ja	(2)	34	0
In Prozent (%)								0
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)								
b: Studienteilnehmer der Mutterstudie CLIMB-SCD-121 können laufend in die die Langzeit-Follow-up-Studie CLIMB-CTX001-131 übergehen.								

Dargestellt ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer im Full Analysis Set der genannten Studien. Da die Prüfungsteilnehmer von der Mutterstudie CLIMB-SCD-121 in die Langzeit-Follow-up-Studie CLIMB-CTX001-131 übergehen, werden die Prüfungsteilnehmer nicht addiert, sondern die Anteile der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellungen separat ermittelt.

3.6.1 Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. *Enrollment at Each Site in Study 121*. 2025.
2. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. *Enrollment at Each Site in Study 131 for Subjects from Study 121*. 2025.