

Dokumentvorlage, Version vom
04.04.2024

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Exagamglogene autotemcel (Casgevy®)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Modul 3 A

Behandlung von TDT bei Patienten ab 12 Jahren, 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 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	13
3.1.3 Referenzliste für Abschnitt 3.1	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	23
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	31
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	37
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	39
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	40
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	42
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	48
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	48
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	50
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	52
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	54
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	59
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	60
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	62
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	63
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	64
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	64
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	73
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	73
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	78
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	79
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	80
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	80
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	81
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	82

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	83
3.6.1	Referenzliste für Abschnitt 3.6.....	84

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Hochrechnung der altersspezifischen Prävalenz der β -Thalassämie in Deutschland 2017	33
Tabelle 3-2: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	38
Tabelle 3-3: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	39
Tabelle 3-4: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	49
Tabelle 3-5: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	51
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	53
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	57
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	59
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	60
Tabelle 3-11: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung für Exagamglogene autotemcel.....	78
Tabelle 3-12: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	81
Tabelle 3-13: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet.....	84

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Expression unterschiedlicher Globin-Ketten während der Embryonal- und Fetalentwicklung sowie postnatal (9).....	16
Abbildung 3-2: Auswirkungen der β -Thalassämie (16, 17).....	17

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ANC	Absolute Neutrophilenzahl
ATMP	Advanced Therapy Medicinal Products
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
Bzw.	Beziehungsweise
CRISPR	Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats
CTCAE	Common Terminology Criteria of Adverse Events
d.h.	Das heißt
dl	Deziliter
DMFO	Dimethylsulfoxid
EK	Erythrozytenkonzentrat
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	EuroQual-5Dimension
EU	Europäische Union
Exa-Cel	Exagamglogene autotemcel
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GSAV	Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung
GvHD	Graft-versus-Host-Reaktion (engl. Graft versus host disease)
h	Stunde
Hb	Hämoglobin
HbA	Adultes Hämoglobin
HbF	Fetales Hämoglobin
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (engl. Health-related quality of life)

Abkürzung	Bedeutung
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
MFD	engl. Matched family donor
min	Minute
ml	Milliliter
MSD	engl. matched sibling donor
µg	Mikrogramm
n	Anzahl
PRO	Patient Reported Outcome
RMP	Risk Management Plan
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies
SAS	Statistical Analysis Software
SCD	Sichelzellkrankheit (engl. sickle cell disease)
SF-36	Short Form-36
SGB	Sozialgesetzbuch
SLR	Systematische Literaturanalyse
SNDS	Französisches Nationales Gesundheitsdatensystem
s.u.	Siehe unten
SZT	Stammzelltransplantation
TDT	Transfusionsabhängige Beta-Thalassämie
TranQoL	Transfusions-abhängige Lebensqualität (engl. Transfusion-dependent quality of life)
u.a.	Unter anderem
UE	Unerwünschte Ereignisse
UK	Vereinigtes Königreich

Abkürzung	Bedeutung
USA	Vereinigte Staaten
Vgl.	Vergleich
VOD	venookklusiven Erkrankung (engl. Veno-occlusive disease)
WHO	World Health Organization
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 transfusionsabhängigen β -Thalassämie (TDT) bei Patienten ab 12 Jahren, die für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation geeignet sind und für die kein humanes Leukozyten-Antigen (HLA)-kompatibler, verwandter hämatopoetischer Stammzellspender zur Verfügung steht (1). Durch die EU-Zulassung am 09.02.2024 wurde die Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und Qualität von Exa-Cel belegt (1).

Am 17. Oktober 2019 erhielt Exa-Cel zur Behandlung der β -Thalassämie den Status als Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Designation) (2). Dieser Status wurde im Rahmen der Zulassung bestätigt(1). Als Orphan Drugs gelten Arzneimittel, die zur Diagnose, Verhütung oder Behandlung eines schweren Leidens bestimmt sind, das bei höchstens 5 von 10.000 Personen auftritt und die der gesonderten Förderung seitens 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 (Orphan Drug) 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.

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 3.1.3).

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (Beratungsanforderung 2021-B-386) nach § 8 AM-NutzenV für den Wirkstoff Exa-Cel hat am 13. Januar 2022 stattgefunden (3). Innerhalb dieses Beratungsgesprächs wurde die zVT ohne die 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 transfusionsabhängiger β -Thalassämie (TDT) sind auf lebenslange regelmäßige Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten (EK) angewiesen und leiden an progredienten Organschäden und einer Vielzahl potenzieller Komorbiditäten. Zudem ist zumeist eine chronische Therapie mit Eisen-Chelatbildnern notwendig, um die mit dem Überschuss an Eisen assoziierten schwerwiegenden Langzeitschäden zu verhindern bzw. abzumildern. Im vorliegenden Anwendungsgebiet entspricht einzig eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) einem 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 Immunzellen, die aus den gespendeten Stammzellen hervorgehen gegen Gewebe des Empfängers richten, assoziiert (4-7). Daher kommt eine HSZT nur für eine sehr limitierte Patientenpopulation in Frage, nämlich entweder für Patienten mit einem HLA-kompatiblen, verwandten hämatopoetischen Stammzellspender oder für Patienten mit einem HLA-identischen nicht verwandten Spender. Eine SZT mit einem nicht-verwandten HLA-identischen Spender soll leitliniengemäß allerdings nur in erfahrenen Zentren nach strenger Indikationsstellung durchgeführt werden (6).

Da allerdings nur für einen geringen Anteil an Patienten ein geeigneter Stammzellspender zur Verfügung steht, können Betroffene bisher nur symptomatisch behandelt werden. Die symptomatische Therapie beschränkt sich zumeist auf regelmäßige EK-Transfusionen in Kombination mit einer Therapie mit Eisen-Chelatbildnern (6). Diese Therapie mit Eisen-Chelatbildnern ist bei den meisten Patienten zwingend erforderlich, um die durch die Grunderkrankung sowie der EK-Transfusionstherapie bedingte Eisenüberladung und Schädigung der Organe zu verhindern bzw. abzumildern, bringt allerdings häufig Nebenwirkungen wie etwa Nephrotoxizität, Leukopenie oder Neutropenie mit sich (8, 9). Des Weiteren steht für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit transfusionsabhängiger

Anämie, die mit einer β -Thalassämie verbunden ist, das rekombinante Fusionsprotein Luspatercept (Reblozyl®) zur Verfügung (10). Luspatercept fördert die Reifung der Erythrozyten und verbessert dadurch die Sauerstoffversorgung. Dies verringert die Transfusionslast der Patienten, hat jedoch nicht das Potenzial, zu einer dauerhaften Transfusionsfreiheit zu führen (11, 12). Als eine mögliche Therapieoption kann für individuelle Heilversuche das im Anwendungsgebiet nicht zugelassene Zytostatikum Hydroxycarbamid verwendet werden. Allerdings ist die Datenlage zur Therapie der TDT mit Hydroxycarbamid begrenzt, weshalb es nur als Therapieoption mit experimentellem Charakter zu betrachten ist (6). Ergänzend zur symptomatischen Therapie der TDT ist die psychosoziale Betreuung der Patienten mit dieser schweren, chronischen Erkrankung essenziell, um eine bestmögliche Therapietreue zu gewährleisten (6).

Insgesamt hängt die Therapie maßgeblich von individuellen Parametern wie den jeweiligen Hämoglobingehalten des Blutes, der Eisenkonzentration im Serum, des Alters und dem Ausmaß der Organschädigung der Patienten ab (6). Folgerichtig hat der G-BA im Beratungsgespräch für den Fall eines möglichen Volldossiers für das vorliegende Anwendungsgebiet eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl einer bedarfsgerechten EK-Transfusionstherapie in Kombination mit Eisen-Chelatbildnern gemäß der Zulassung (vorzugsweise als Monotherapie), einer allogenen SZT unter Berücksichtigung der Verfügbarkeit eines hinreichend HLA-kompatiblen Spenders für eine allogene SZT, der Eignung für eine langfristige EK-Transfusionstherapie, des Alters und des Ausmaßes einer sekundären Eisenüberladung der Patienten als derzeitigen Versorgungsstandard definiert (3). Luspatercept war zum Zeitpunkt des G-BA Beratungsgesprächs im Januar 2022 noch nicht zugelassen. Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung für Exa-Cel ist Luspatercept zur Behandlung der TDT ebenfalls verfügbar (13).

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.

3.1.2 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 0 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 (3). Zusätzlich dazu wurde zur Erfassung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse die aktualisierte S1-Leitlinie zu Thalassämien der AWMF herangezogen (6).

3.1.3 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.2 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/3/19/2210: Orphan designation for the treatment of beta thalassaemia intermedia and major* 2019 [10. Februar 2023]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-19-2210>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV (Beratungsanforderung 2021-B-386) - CTX001 bei transfusionsabhängiger β -Thalassämie*. 2022.
4. Angelucci E, Barosi G, Camaschella C, Cappellini MD, Cazzola M, Galanello R, et al. *Italian Society of Hematology practice guidelines for the management of iron overload in thalassemia major and related disorders*. *Haematologica*. 2008;93(5):741-52.
5. Baronciani D, Angelucci E, Potschger U, Gaziev J, Yesilipek A, Zecca M, et al. *Hemopoietic stem cell transplantation in thalassemia: a report from the European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation Hemoglobinopathy Registry, 2000-2010*. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(4):536-41.
6. 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>.
7. Onkopedia (Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen). *Beta Thalassämie - Leitlinie*. 2022.
8. Farmakis D, Porter J, Taher A, Domenica Cappellini M, Angastiniotis M, Eleftheriou A. *2021 Thalassaemia International Federation Guidelines for the Management of Transfusion-dependent Thalassemia*. *Hemasphere*. 2022;6(8):e732.
9. Martin AP. *Examining the symptomatic experiences and health-related quality of life impacts associated with transfusion-dependent β -thalassemia (version 2.0)*. 2022.
10. European Medicines Agency. *Produktinformation Luspatercept (Reblozyl®)*. 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reblozyl-epar-product-information_de.pdf.

11. Cappellini MD, Viprakasit V, Taher AT, Georgiev P, Kuo KHM, Coates T, et al. *A Phase 3 Trial of Luspatercept in Patients with Transfusion-Dependent β -Thalassemia*. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1219-31.
12. Taher AT, Cappellini MD. *Luspatercept for β -thalassemia: beyond red blood cell transfusions*. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2021;21(11):1363-71.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Luspatercept (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30-Millionen-Euro Grenze: β -Thalassämie, transfusionsabhängige Anämie) 2023* [25.10.2024]. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6261/2023-11-02_AM-RL-XII_Luspatercept_D-945_BAnz.pdf.

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 TDT ist eine schwerwiegende, seltene Erkrankung des Blutes.

Die Beta (β)-Thalassämie ist eine seltene schwere, genetisch bedingte Erkrankung des Blutes, die zu den Hämoglobinopathien gezählt wird. Die Synthese und Funktion des Hämoglobins (Hb) ist aufgrund von autosomal-rezessiv vererbten Mutationen im Gen, das die Beta-Kette des Hämoglobins kodiert, gestört, was zu schwerwiegenden Symptomen führt. Dabei ist das vorliegende Anwendungsgebiet der transfusionsabhängigen β -Thalassämie (transfusion dependent thalassemia, TDT) eine besonders schwere Form der β -Thalassämie. Betroffene sind lebenslang auf regelmäßige EK-Transfusionen angewiesen.

Ätiologie und Pathomechanismus

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

Die β -Thalassämie 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 das fetale Hämoglobin (HbF) vorwiegend gebildet wird, findet kurz nach der Geburt ein Wechsel statt, so dass die HbF Expression zurückgeht und dass das adulte Hämoglobin (HbA) überwiegt (siehe Abbildung 3-1).

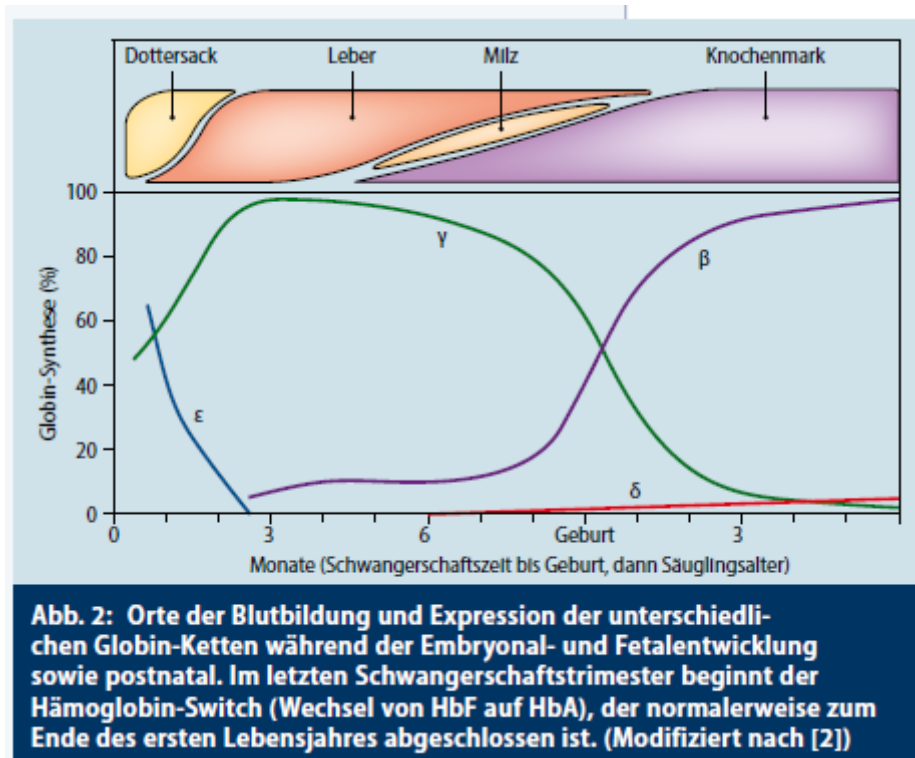


Abbildung 3-1: Expression unterschiedlicher Globin-Ketten während der Embryonal- und Fetalentwicklung sowie postnatal (9).

Die β -Thalassämie wird durch Mutationen innerhalb des Genlokus der β -Globineinheiten des HbA verursacht. Das HbF enthält kein β -Globin (sondern stattdessen γ -Globin, das von einem anderen Gen kodiert wird als das β -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 (siehe Abbildung 3-1) (10, 11). Verschiedene Mutationen innerhalb des für das β -Globin kodierenden *HBB*-Gens führen bei der β -Thalassämie zu einer entweder verminderten (β^+ -Genotyp) oder fehlenden (β^0 -Genotyp) Synthese der β -Globineinheiten des HbA. Die klinische Kategorisierung des Schweregrades ergibt sich phänotypisch über die Transfusionsabhängigkeit. Dabei stellt das vorliegende Anwendungsgebiet die schwerste Form dar: Bei der TDT sind alle Betroffenen lebenslang von regelmäßigen Transfusionen abhängig.

Eine ineffektive Bildung der Erythrozyten führt bei TDT-Patienten zu einem charakteristischen Krankheitsbild aus schwerer Anämie, chronischer Hämolyse und einer schwerwiegenden Eisenüberladung der Organe.

Die ineffektive Erythropoese ist das pathophysiologische Kernmerkmal der TDT. Sie entsteht durch die verminderte oder fehlende Synthese der β -Globineinheit des HbA. Die Bildung und Reifung von Erythrozyten und ihrer Vorläuferzellen ist gestört, d.h., dass zum einen die Lebensdauer der gebildeten Erythrozyten verkürzt ist und zum anderen Erythrozyten-Vorläufer verfrüht abgebaut werden (Hämolyse). Die Betroffenen werden schwer anämisch: Die

Sauerstoffversorgung lebenswichtiger Organe wird erheblich eingeschränkt (4, 5, 12). Zur Kompensation wird die intestinale Eisenaufnahme erhöht. Das zusätzlich aufgenommene, freie Eisen lagert sich in Organen ab und führt dort zu schweren Organschäden (primäre Hämochromatose) (13, 14). Die ineffektive Erythropoese ist demnach ursächlich für die schwere Anämie und schwerwiegende Eisenüberladung. Diese zugrundeliegenden Krankheitsmerkmale führen separat und in Kombination zu weiteren gravierenden Symptomen und einem hochkomplexen und schwerwiegenden Krankheitsbild: Unbehandelte an TDT erkrankte Kinder würden bereits in der frühen Kindheit versterben (15, 16). Ein Überblick über die Pathomechanismen und die daraus resultierenden Komplikationen der TDT ist in Abbildung 3-2 dargestellt.

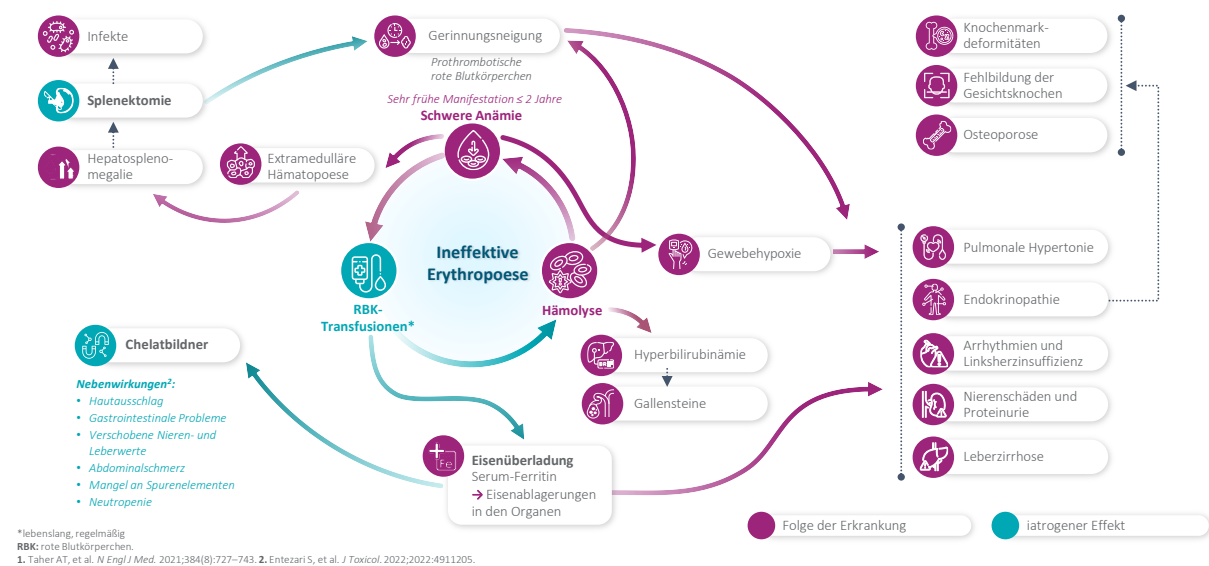


Abbildung 3-2: Auswirkungen der β -Thalassämie (16, 17)

TDT-Patienten sind unbehandelt bereits früh schwer anämisch und leiden unter massiver Sauerstoffunterversorgung von lebenswichtigen Organen wie Herz, Niere und Gehirn.

Ausgelöst durch die ineffektive Erythropoese sind TDT-Patienten meist bereits vor Erreichen des 2. Lebensjahres schwer anämisch (18, 19). Durch die verminderte Anzahl der Erythrozyten und der gestörten Hämoglobinsynthese durch die verursachenden Mutationen ist deren primäre Funktion, der Sauerstofftransport, stark eingeschränkt. In der Folge ist die ausreichende Sauerstoffversorgung von lebenswichtigen Organen nicht mehr gewährleistet, es kommt zu ischämischen Zuständen (Hypoxie) von lebenswichtigen Organen wie Herz, Niere, Leber und Hirn, die zu dauerhaften Schädigungen führen. Zu den chronischen Komplikationen der Anämie gehören Anomalien des Lungenparenchyms, des Gefäßsystems und der Herzfunktion, die zu pulmonaler Hypertonie, Thrombose und kardiovaskulären Problemen führen können und maßgeblich zur Komorbidität und Mortalität der erkrankten Patienten beitragen (s.u.) (20, 21). Unbehandelt kommt es außerdem zu Symptomen wie Ikterus (Gelbfärbung der Haut) und einer

Gedeihstörung und Vergrößerung der Leber und Milz (Hepatosplenomegalie), welche zu starken Schmerzen führen kann (15, 16).

Zusätzlich zur Sauerstoffunterversorgung durch die Anämie kommt es kompensatorisch zur Expansion des Knochenmarks und zu extramedullärer Erythropoese: Der Körper versucht, dem Mangel an funktionsfähigen Erythrozyten durch verstärkte Neubildung entgegenzuwirken (siehe Abbildung 3-2).

Durch die Expansion des Knochenmarks entstehen hämatopoetische Pseudotumore, welche im Bereich der Wirbelsäule zur Kompression des Knochenmarks führen können. Diese Kompression kann sich abhängig von der Lage mit einer akut auftretenden neurologischen Symptomatik wie Taubheit und Lähmungen präsentieren (22). Eine Expansion des Knochenmarks im Bereich des Gesichts führt zur Ausbildung der sogenannten Facies thalassaemica, eine Deformation des Mittel- und Untergesichts. Dabei sind Oberkiefer und Jochbeine charakteristischerweise hervorgewölbt (15, 16).

Bei der extramedullären Blutbildung (außerhalb des Knochenmarks) findet die Blutbildung in Leber und Milz statt, was zu einer Vergrößerung und Störung der physiologischen Funktionen dieser Organe führt und unter anderem mit starken Schmerzen verbunden ist (siehe Splenomegalie/Hepatomegalie).

Bei einer TDT werden lebenswichtige Organe durch Eisenüberladung und oxidativen Stress zunehmend geschädigt.

TDT-Patienten leiden unter den schwerwiegenden und lebensbedrohlichen Auswirkungen der Eisenüberladung innerer Organe (23). Diese Eisenüberladung entsteht durch drei Mechanismen: die ineffektive Bildung der Erythrozyten führt zu einer erhöhten intestinalen Aufnahme von Eisen, die chronische Hämolyse der Erythrozyten setzt kontinuierlich Eisen bei der Zersetzung des Hb frei (primäre Hämochromatose) und die regelmäßig notwendige Behandlung der Patienten mit EK-Transfusionen verstärkt die ohnehin schon vorhandene Eisenüberladung (sekundäre Hämochromatose). Als Kompensation werden vermehrt eisenbindende Proteine (z.B. Ferritin) exprimiert, welche jedoch die Mengen an kontinuierlich freiwerdendem Eisen nicht ausreichend kompensieren können. Das freie Eisen reichert sich in den Organen an und führt über die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies zu schwerwiegenden und lebensbedrohlichen Organschäden, vor allem an Leber, Herz und endokrinen Drüsen.

Schädigung der Leber

In der Leber führt die Eisenüberladung zu einer chronischen Entzündung und kann eine Fibrose und Zirrhose auslösen. Betroffene TDT-Patienten haben zudem ein erhöhtes Risiko, ein Leberzellkarzinom zu entwickeln (22). Die geschätzte Prävalenz von Leberschäden (d.h. Zirrhose und hepatozelluläres Karzinom) bei TDT-Patienten liegt zwischen 2,1 % und 7 % und somit weit höher als in der Allgemeinbevölkerung (4).

Schädigung des kardiovaskulären Systems

Die chronische Eisenüberladung kann zu einem breiten Spektrum an kardiovaskulären Komplikationen führen, wie Kardiomyopathie, ventrikuläre Dysfunktion, pulmonale

Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz, Herzklappenerkrankungen, Perikarditis und Myokarditis (24, 25). Zusätzlich zu den Schädigungen durch die Eisenüberladung, trägt die Sauerstoffunterversorgung der Organe zur Entwicklung von kardiovaskulären Komorbiditäten bei. Insgesamt sind Herz-Kreislauf-Erkrankungen eine der Hauptursachen für Todesfälle bei TDT-Patienten (21).

Schädigung des endokrinen Systems

Die chronische Eisenüberladung beeinträchtigt das Hormonsystem der Betroffenen (z.B. Schild-, Nebenschildd-, Hirnanhangs- oder Bauchspeicheldrüse). Endokrine und metabolische Komplikationen sind unter anderem verspätete Pubertät, Wachstumsstörung, Hypogonadismus, Hypothyreose, Hypoparathyreodismus und Diabetes mellitus (4, 22).

Das Zusammenspiel der einzelnen Pathomechanismen bei TDT führt zu weiteren schwerwiegenden & belastenden Komplikationen und einem insgesamt hochkomplexen klinischen Bild.

Die individuell ausgeprägten Symptome und Komplikationen der TDT-Patienten lassen sich auf das Zusammenwirken der zugrundeliegenden schweren Anämie, chronischen Hämolyse und schwerwiegenden Eisenüberladung der Organe zurückführen (26-28). Ohne EK-Transfusionen würden die Patienten versterben, unbehandelt sterben Kinder nach ca. 9 Monaten an TDT (19, 26). Die lebenserhaltend zwingend notwendige Behandlung der TDT mittels EK-Transfusionen und Eisen-Chelatbildnern trägt allerdings zusätzlich zur Verschlimmerung der Krankheitslast der Betroffenen bei (siehe Abschnitt 3.2.2). Zusätzlich leiden die Betroffenen unter der hohen Frequenz der notwendigen Transfusionen. Die deutsche S1-Leitlinie zur Behandlung von TDT definiert Transfusionspflicht bei 8 Transfusionen pro Jahr (15).

Die Entstehung diverser Symptome und Komplikationen der TDT ist multifaktoriell bedingt und individuell unterschiedlich ausgeprägt. Die wesentlichen Komplikationen werden im Folgenden erläutert.

Splenomegalie/Hypersplenismus

Durch die Anämie-bedingte extramedulläre Blutbildung und die regelhafte und hochfrequente Zufuhr von EK-Transfusionen, kommt es bei den meisten TDT-Patienten zu einer Vergrößerung der Milz, d.h. einer Splenomegalie und einem Hypersplenismus (22). Diese vergrößerte Milz baut mehr Erythrozyten und andere Blutzellen ab, wodurch wiederum der anämische Zustand der Betroffenen verschlimmert wird, und der Transfusionsbedarf zunimmt. Zudem kann eine vergrößerte Milz zu starken abdominalen Schmerzen führen. Bei dieser Beschwerdekombination kann eine Splenektomie notwendig werden, welche wiederum Folgewirkungen wie etwa eine lebenslang erhöhte Infektanfälligkeit mit sich bringt (siehe Abschnitt 3.2.2).

Thrombose/Embolien

Hämolyse führt dazu, dass Erythrozyten prothrombotische Marker auf ihrer Oberfläche exprimieren, sodass eine pathologisch erhöhte Gerinnungsneigung des Blutes

(Hyperkoagulabilität) vorliegt. Betroffene haben ein erhöhtes Risiko für venöse und arterielle Thrombosen, pulmonale Hypertonie und zerebrovaskuläre Ereignisse einschließlich Infarkte (16). Ein niedriger Hämoglobinwert (Hb <9 g/dl), konstant erhöhte Ferritin-Werte > 1000 µg/l (indikativ für eine schwere Eisenüberladung), eine frühe Splenektomie und ein Alter >20 Jahre, sind Faktoren, die mit einem besonders erhöhten Risiko für das Auftreten von thromboembolischen Ereignissen assoziiert sind. Tiefe Venenthrombosen und Lungenembolien können potenziell tödlich verlaufen (22). Das Risiko für thromboembolische Ereignisse ist dabei zusätzlich durch die derzeitige Therapie erhöht (siehe Abschnitt 3.2.2): Thromboembolische Ereignisse (einschließlich tiefer Venenthrombose, Pfortaderthrombose, ischämischem Schlaganfall und Lungenembolie) traten bei 3,6 % der mit Luspatercept behandelten TDT-Patienten im Vergleich zu 0,6 % im Placebo-Arm auf. Tiefe Venenthrombosen und Lungenembolien sind besonders schwerwiegend und können potenziell tödlich verlaufen.

Knochenerkrankungen (Osteopenie-Osteoporose-Syndrom)

Knochenerkrankungen gehören zu den häufigsten Komplikationen bei TDT-Patienten (15, 22). Eine Osteoporose tritt bei mehr als der Hälfte der Patienten im Laufe ihres Lebens auf. Die Ursachen hierfür sind multifaktoriell. Zum einen führt die anämiebedingte permanente Anregung der Bildung roter Blutkörperchen im Knochenmark zu einer Knochenmarksexpansion und wirkt sich negativ auf die strukturelle Stabilität der Knochen aus. Zum anderen werden Knochenstruktur und -genese durch Veränderungen im Hormonhaushalt beeinträchtigt. Hier spielen insbesondere die reduzierte Produktion von Sexualhormonen bei Hypogonadismus, ein ausgeprägter Vitamin C und Vitamin D Mangel und ein Hypoparathyreodismus (Nebenschilddrüsenunterfunktion) eine maßgebliche Rolle (22).

Wachstumsstörung

β-Thalassämie und insbesondere TDT-Patienten sind im Erwachsenenalter häufiger kleinwüchsig als gesunde Personen. Betroffene Kinder wachsen zunächst altersentsprechend, doch ab einem Alter von ca. 9 Jahren verlangsamt sich bei vielen betroffenen Kindern das Wachstum. Die Ursachen hierfür sind multifaktoriell. Es wird angenommen, dass vor allem die Schädigung der endokrinen Drüsen durch akkumuliertes freies Eisen für die Entwicklung von Wachstumsstörungen verantwortlich ist (25).

TDT-Patienten haben eine deutlich reduzierte Lebenserwartung und eine schlechte Überlebensprognose.

Die TDT hat einen klar vorhersagbaren Verlauf: Ohne regelmäßige Transfusionen sterben ~85 % der TDT-Patienten in den ersten 5 Lebensjahren an einer schweren Anämie (19). Auch unter regelmäßiger Transfusion einschließlich der Therapie mit Eisen-Chelatbildnern ist die Lebenserwartung der Patienten deutlich verkürzt. Einige Komplikationen und Manifestationen, wie zum Beispiel die Eisenüberladung der Organe und deren konsekutive, irreversible Schädigung, werden dabei durch die lebensnotwendigen Therapien etwa mit EK-Transfusionen und Eisen-Chelatbildnern noch verschlimmert oder zusätzlich hervorgerufen (26). Darüber hinaus ist die Lebenserwartung der TDT-Patienten noch immer deutlich verkürzt: Das mediane Überlebensalter liegt schätzungsweise zwischen 37 und 50 Jahren (23, 29-32).

Die Daten basieren auf mehreren europäischen und internationalen Erhebungen. Eine Studie des französischen Nationalen Gesundheitsdatensystems (SNDS) ermittelte ein medianes Sterbealter von 37 Jahren bei TDT-Patienten (Bereich: 5 -55 Jahre) (23). Eine retrospektive Kohortenanalyse von TDT-Patienten in Großbritannien ergab eine signifikant 5-fach erhöhte 10-Jahres-Mortalitätsrate im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (33). In einer griechischen prospektiven Studie wurde gezeigt, dass selbst bei optimaler Versorgung (d.h. regelmäßige Transfusionen und Therapie mit Eisen-Chelatbildnern) 35 % der TDT-Patienten ihr 50. Lebensjahr nicht erreichen (31). In Italien sind nur 8 % der TDT-Patienten älter als 50 Jahre (32). In den USA lag das mediane Sterbealter für TDT-Patienten zwischen 2011 und 2021 bei 37 Jahren (29).

Auch von Seiten des IQWiG wurde die Vermeidung von thalassämiebedingten Folgeerkrankungen und sekundärer Hämatochromatose als wesentliches Therapieziel angegeben (34). Zum Erreichen dieses Therapieziels ist das Erreichen von Transfusionsfreiheit für die Betroffenen der zentrale Meilenstein. Dies war bisher lediglich mit einer allogenen Stammzelltransplantation möglich, sofern sich ein geeigneter Spender finden ließ (35). Dies verdeutlicht erneut den klar deterministischen Verlauf der TDT: Ohne eine kurative Behandlungsoption lässt sich die Entstehung thalassämiebedingter Folgeerkrankungen nicht verhindern.

Belastung der TDT-Patienten durch die Erkrankung

TDT-Patienten leiden nicht nur unter der physischen Last der Erkrankung, sondern auch unter der psychischen Belastung, die mit der TDT und deren Behandlung einhergeht. Eine Befragung zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von TDT-Patienten spiegelt eine deutliche Beeinträchtigung durch ihre Erkrankung wider. Vor allem Schmerzen und Müdigkeit sind häufig empfundene Symptome von TDT-Patienten. Auch Angst und Depressionen sind häufig im Zusammenhang mit der Bewältigung einer TDT vergesellschaftet (36). Die betroffenen Patienten haben Angst und Sorge um ihre Zukunft (28).

Auch in anderen europäischen Studien wird die erhebliche Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) bei TDT-Patienten anhand allgemeiner (Short Form-36 (SF-36); EuroQual-5Dimension (EQ-5D)) sowie krankheitsspezifischer (transfusionsabhängige Lebensqualität (TranQoL)) Instrumente beschrieben. Eine SLR- und Meta-Analyse mit 26 Studien zur Lebensqualität bei TDT-Patienten, berichtete über Beeinträchtigungen in allen 8 HRQoL-Domänen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (37). Ähnliche Beobachtungen wurden anhand von Daten des internationalen Thalassemia Clinical Research Network berichtet. Für TDT-Patienten wurde eine signifikant beeinträchtigte Lebensqualität im Vergleich zur allgemeinen US-Bevölkerung berichtet, mit ausgeprägten Unterschieden in den meisten SF-36-Domänen (38).

Darüber hinaus können TDT-assoziierte Krankheitsmerkmale wie Anomalien der Gesichtsknochen und Wachstumsstörungen sowie Narbenbildung der behandlungsbedingten Nadelstiche zu einer Stigmatisierung der Patienten beitragen (39). In diesem Zusammenhang berichten TDT-Patienten häufig von Gefühlen des „Andersseins“. Stigmatisierung sowie

Krankheitssymptome wie Müdigkeit und Schmerzen schränken das soziale Leben oft ein und führen zu einem „Gefühl der Isolation“ (28).

Die Diagnose der TDT ist gesichert und eindeutig.

TDT-Patienten werden aufgrund ihrer schwerwiegenden Symptomatik in der Regel bereits im Säuglingsalter von etwa 6-12 Monaten diagnostiziert. Diese Kinder weisen eine schwere mikrozytär-hypochrome Anämie, Gelbsucht, Wachstumsstörungen und Skelettanomalien auf. Betroffene Säuglinge können auch Fütterungsprobleme, Reizbarkeit, wiederkehrende Fieberschübe und eine fortschreitende Vergrößerung des Bauches aufweisen, die durch eine Vergrößerung von Milz und Leber verursacht wird (15). Die Diagnostik umfasst eine Hb-Analyse und eine Untersuchung des Eisenstatus (Ferritin, Transferrinsättigung). Gesichert wird die Diagnose durch die charakteristische thalassämische Erythrozytenmorphologie und einen erhöhten HbF-Anteil in der Hämoglobinanalyse. Eine Genotypisierung erfolgt zur Identifizierung des zugrundeliegenden molekularen Defektes (15). Mehrere Genotypen können zu einer schweren, transfusionspflichtigen β -Thalassämie (auch Thalassema major genannt) führen (β^+ bzw. β^0 homozygot oder compound-heterozygot). Während es keine eindeutige prognostische Beziehung zwischen diesen Genotypen und der phänotypischen schweren Ausprägung der Erkrankung gibt, erlaubt die Kenntnis des Genotyps Rückschlüsse auf den wahrscheinlichen klinischen Verlauf (15).

Familienuntersuchungen (Blutbild, Hb-Analyse) und die molekulargenetische Identifizierung der Thalassämie-Mutationen der Eltern sind ebenfalls ein wichtiger Bestandteil der Diagnostik. Diese Informationen sind essenziell für eine folgende genetische Beratung, gegebenenfalls auch zur Vorbereitung einer späteren Pränataldiagnostik. Nach Diagnosestellung einer TDT wird außerdem eine HLA-Typisierung des Patienten sowie der Geschwister empfohlen, um die Therapieoption einer SZT zu prüfen (siehe Abschnitt 3.2.2).

Charakterisierung der Zielpopulation

Die β -Thalassämie ist eine seltene, schwere, genetisch bedingte Erkrankung des Blutes. Dabei ist das vorliegende Anwendungsgebiet die TDT, die schwerste Form der β -Thalassämie. Betroffene leiden unter einer schwerwiegenden chronischen hämolytischen Anämie, diversen Komorbiditäten wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Leberschäden und Knochenerkrankungen, und sind lebenslang auf regelmäßige EK-Transfusionen angewiesen. Bei der Zielpopulation von Exa-Cel handelt es sich laut Fachinformation um Patienten ab 12 Jahren mit transfusionsabhängiger β -Thalassämie (TDT), die für eine hämatologische Stammzelltransplantation geeignet sind und für die kein HLA-kompatibler, verwandter hämatopoetischer Stammzellspender zur Verfügung steht (40).

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 TDT ist komplex und patientenindividuell.

TDT-Patienten sind zum Überleben auf EK-Transfusionen und Eisen-Chelatbildner angewiesen, wobei jedoch auch unter regelmäßiger Transfusion einschließlich der Therapie mit Eisen-Chelatbildnern die Lebenserwartung der Patienten deutlich verkürzt ist (siehe Abschnitt 3.2.1). Einige Komplikationen und Manifestationen werden dabei durch ebendiese Therapien noch verschlimmert oder zusätzlich hervorgerufen, sodass die Patienten zusätzlich zu ihrer Erkrankung auch unter den Folgen der lebenslang notwendigen Therapie leiden.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet entspricht einzig eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) einem potenziell kurativen Ansatz. Allerdings kommt diese nur für eine sehr limitierte Patientenpopulation in Frage und ist bei Transplantation von körperfremden Zellen mit hohen Risiken, wie etwa GvHD, assoziiert (15). Abgesehen von Risiken, die durch die Transplantation von körperfremden Zellen entstehen, entspricht das Nebenwirkungsprofil der HSZT maßgeblich der Vorbereitung der Patienten für die Behandlung durch die sogenannte myeloablative Therapie.

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

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

Symptomatische Therapie

Das Haupttherapieziel für die Behandlung der TDT ist die Vermeidung bzw. Linderung der krankheitsbedingten Anämie, der damit zusammenhängenden schwerwiegenden Organ- und Gewebeschäden sowie die Reduktion der enormen Behandlungslast für die lebenslang regelmäßig zu transfundierenden Patienten (13). Zusätzlich zum Symptommanagement wird häufig eine psychosoziale Betreuung der chronisch kranken Patienten nötig (15, 22). Dies spielt insbesondere in Hinblick auf die lebenslange Therapieadhärenz der Patienten eine große Rolle. Da die Ausprägung der Symptome patientenindividuell sehr unterschiedlich ist, muss auch die

Therapie bzw. die jeweilige Therapiekombination individuell auf den einzelnen Patienten abgestimmt werden.

Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten

TDT-Patienten sind meist bereits vor Erreichen des 2. Lebensjahres auf regelmäßige, zeitintensive EK-Transfusionen angewiesen – und das fortan ihr gesamtes Leben (15). Diese lebenswichtigen Transfusionen sind der Haupttreiber der Eisenüberladung (41). In Organen wie Herz, Leber und verschiedenen Hormondrüsen (z.B. Schild-, Nebenschilddrüse, Hirnanhangs-, Bauchspeicheldrüse) kann dies die Entwicklung mitunter tödlich verlaufender Komplikationen, wie z.B. einer Kardiomyopathie oder Leberfunktionsstörungen noch zusätzlich beschleunigen (siehe Abschnitt 3.2.1) (5, 6). Daher muss die Transfusionstherapie durch eine sorgfältige Beobachtung und Therapie der Eisenbelastung begleitet werden, welche wiederum weitere unerwünschte Nebenwirkungen mit sich bringt (siehe unten, Therapie mit Eisen-Chelatbildnern) (15).

Zusätzlich zur Verschlimmerung der Symptomatik stellen die zeitintensiven Transfusionen eine erhebliche Belastung für die Patienten dar: Etwa alle 2-3 Wochen müssen die Patienten transfundiert werden, mit einer Transfusionsdauer von üblicherweise mehreren Stunden (6, 15, 41-44). Diese Transfusionstherapie schränkt den Alltag der Patienten ein und beeinträchtigt die Produktivität und das psychische Wohlbefinden der Betroffenen. Die Therapie wirkt sich somit erheblich negativ auf die alltäglichen Aktivitäten und die Lebensqualität der Patienten aus (41, 45-47).

Eine Befragung von TDT-Patienten konnte zeigen, dass TDT-Patienten häufig gezwungen sind der Arbeit fernzubleiben. Das liegt unter anderem an dem erheblichen Zeitaufwand, der mit der Behandlung und dem Management der Erkrankung verbunden ist (36). Die TDT ist zudem insgesamt mit erheblichen indirekten Kosten verbunden. Zu diesen Kosten gehören die genannten Produktivitätsverluste, Fehlzeiten, Transportkosten sowie erhebliche Auswirkungen auf die Pflege- und Gemeinderessourcen. Die durchschnittlichen jährlichen Kosten aufgrund von Produktivitätsverlusten bei Patienten mit TDT belaufen sich dabei auf etwa 24 % aller Behandlungskosten (48).

TDT-Patienten leiden nicht nur unter der physischen Last der Erkrankung, sondern auch unter der psychischen Belastung, die mit der TDT und deren Behandlung einhergeht. Vor allem die Transfusionshäufigkeit hat einen großen Einfluss auf die empfundene Krankheitslast der Patienten. So konnte in einer Studie gezeigt werden, dass Patienten mit einer hohen Transfusionshäufigkeit (und somit Transfusionsbelastung), eine größere Krankheitslast empfinden als Patienten mit einer geringeren Transfusionsbelastung (28, 49).

Da die Betroffenen lebenslang regelmäßig transfundiert werden müssen, spielen unerwünschte Transfusionsreaktionen eine große, belastende Rolle im Leben der Patienten (31). Bei bis zu 50 % der TDT-Patienten werden wiederkehrend unerwünschte transfusionsbedingte Reaktionen beobachtet (4, 23). Hierunter fallen zumeist allergische (52 %) und fiebrige (16 %) Reaktionen, gefolgt von hämolytischen (4,7 %), anaphylaktischen (0,6 %) und hypotonen Reaktionen (0,6 %), die allesamt potenziell lebensbedrohlich verlaufen können (4).

Manifestationen solcher transfusionsbedingten Komplikationen können u.a. Nesselsucht, Hautausschlägen, Kurzatmigkeit, Nasenbluten, Kopfschmerzen und Erbrechen oder Durchfall oder applikationsbedingt geschädigte Venen sein (23, 28). Neben den genannten transfusionsbedingten Reaktionen stellen übertragene Infektionen (virale, bakterielle und parasitäre Infektionen) und Alloimmunisierung weitere (teils) lebensbedrohliche Risiken regelmäßiger Bluttransfusionen dar (4, 41).

Eine Alloimmunisierung ist eine körpereigene Abwehrreaktion auf als fremd erkannte Oberflächenmerkmale auf Spendererythrozyten, wodurch deren Überlebenszeit drastisch reduziert wird (41, 50, 51). Die Gesamtprävalenz der Alloimmunisierung wird bei TDT-Patienten auf bis zu 20 % geschätzt, variiert jedoch je nach spezifischen Risikofaktoren wie Splenektomie und eine längere Dauer regelmäßiger Transfusionen (4).

Eisen-Chelatbildner

Zusätzlich zur EK-Therapie ist eine Behandlung mit Eisen-Chelatbildnern nötig, um die chronische erkrankungs- und behandlungsbedingte Eisenüberladung in den Organen von Thalassämie-Patienten zu lindern. Allerdings sind entsprechende Chelatbildner bei TDT-Patienten meist nicht effektiv genug und mit weiteren Nebenwirkungen und Risiken verbunden (15, 16, 22, 52, 53). Zugelassen für die Therapie der primären Eisenüberladung sind das subkutan zu applizierende Deferoxamin und der orale Chelatbildner Deferasirox (22, 54). Für die Sekundärtherapie steht außerdem der orale Chelatbildner Deferipron zur Verfügung (55).

In Abhängigkeit der von der Eisenüberladung betroffenen Organe, insbesondere des Herzens und der Leber, sind die einzelnen Medikamente unterschiedlich effektiv (22, 53). Keiner der verfügbaren Eisen-Chelatbildner kann die chronische Eisenüberladung bei TDT-Patienten vollständig verhindern (52). Eine große Querschnittsstudie berichtete, dass trotz optimierter Einstellung bei mehr als 80 % der TDT-Patienten mindestens eine eisenüberladungsbedingte Komplikation auftrat – fast ein Viertel der Patienten erlitt sogar ≥ 4 Komplikationen (52). Außerdem kann die Therapie mit Eisen-Chelatbildnern mit schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Neutropenie, Agranulozytose oder einer renalen oder hepatischen Dysfunktion einhergehen (18). Häufige weitere Nebenwirkungen sind Bauchschmerzen, Übelkeit und Durchfall, die sich oft negativ auf die Therapietreue auswirken (24, 28).

Trotz leitliniengerechter Therapie mit Eisen-Chelatbildnern bleibt die behandlungsbedingte zusätzliche Verschlechterung der bereits vorliegenden chronischen Eisenüberladung in Organen der Patienten eine der größten Herausforderungen in der Behandlung der TDT. 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) (5, 22). Trotz Kombination der lebensnotwendigen EK-Transfusionstherapie mit Eisen-Chelatbildnern ist die Prognose für TDT-Patienten schlecht: Das mediane Überlebensalter liegt schätzungsweise zwischen 37 und 50 Jahren (23, 29-33).

Luspatercept (Reblozyl®)

Luspatercept ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Anämie, die mit einer β -Thalassämie verbunden ist (56). Der Wirkmechanismus basiert auf einer Stimulierung der Erythrozytenreifung (56). Luspatercept wird alle 3 Wochen als subkutane Injektion verabreicht (56).

In der zulassungsrelevanten Phase 3-Studie BELIEVE konnte nur eine limitierte Wirksamkeit von Luspatercept gezeigt werden: Nur bei etwa einem Drittel der mit Luspatercept behandelten Patienten wurde eine langfristige Reduktion der Transfusionslast um $> 33\%$ erreicht (57-59). Eine Transfusionsfreiheit in einem beliebigen 8-Wochen-Intervall konnte nur bei etwa jedem zehnten mit Luspatercept behandelten Patienten erreicht werden. Luspatercept führt nicht zu einer dauerhaften Transfusionsfreiheit und kann das Risiko einer Eisenüberladung und daraus resultierender Organschäden bei TDT-Patienten nicht vollständig eliminieren (15, 22, 57, 60).

Die Therapie mit Luspatercept ist teilweise mit gravierenden Nebenwirkungen assoziiert (15, 60). Für unerwünschte Ereignisse zeigt sich insgesamt in der Nutzenbewertung durch den G-BA ein relevanter Nachteil bei schwerwiegenden und schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) (58, 59). Beispielsweise traten bei den mit Luspatercept behandelten Patienten etwa viermal so häufig schwere thromboembolische Ereignisse auf wie im Kontrollarm (Placebo + Best Supportive Care, BSC) (60). Außerdem brachen Patienten, die mit Luspatercept behandelt wurden, etwa viermal häufiger die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab im Vergleich zum Kontrollarm (58-60). Nach Überschreiten der 30 Mio. Euro Grenze wurde im November 2023 eine Neubewertung von Luspatercept durch den G-BA durchgeführt. Diese kam zu dem Schluss, dass der Zusatznutzen von Luspatercept nicht belegt ist (61).

Hydroxycarbamid (Hydroxyurea, Hydroxyharnstoff)

Das oral verabreichte Zytostatikum Hydroxycarbamid ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen (62). Die Wirkung beruht unter anderem auf einer Induktion der zusätzlichen Bildung von HbF und einer Erhöhung des Anteils primär HbF-produzierender Zellen; der Mechanismus ist allerdings nicht vollständig aufgeklärt (15, 22, 63). Durch die protektive Wirkung von HbF werden die Symptome der Patienten reduziert. Eine Therapie mit Hydroxycarbamid ist 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 (62).

Da es sich bei einer Therapie mit Hydroxycarbamid im vorliegenden Anwendungsgebiet derzeit noch um individuelle Heilversuche mit experimentellem Charakter handelt, ist eine Therapie mit Hydroxycarbamid für die Zielpopulation von Exa-Cel von untergeordneter Relevanz (15, 22).

Therapie von TDT-bedingten Komorbiditäten und Organkomplikationen

Die derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten reichen für eine Verhinderung von TDT-bedingten Organschäden und Komplikationen nicht aus und tragen teilweise sogar selbst zu nebenwirkungsbedingten Folgeschäden, wie zum Beispiel der Verstärkung der Eisenüberladung in den Organen durch regelmäßige EK-Transfusionen, bei. Daher ist bei den meisten TDT-Patienten zusätzlich zu den o.g. Therapieoptionen eine individuelle, symptomatische Therapie der jeweiligen Komplikationen notwendig (siehe Abschnitt 3.2.1) (15, 22).

Beispielhaft wird eine schmerzhafte Splenomegalie häufig durch eine Splenektomie behandelt, wodurch jedoch die Patienten deutlich anfälliger für Infektionen sind. Bei Säuglingen und Kleinkindern wird das erhöhte Infektionsrisiko mit dem Faktor 10 angegeben (64). Nach einer Splenektomie kommt es außerdem zu einem Anstieg der Thrombozyten, da die Filterfunktion der Milz für diese Blutzellen entfällt. Daraus ergibt sich nach einer Splenektomie ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse (siehe. Abschnitt 3.2.1) (64).

Kurative Therapie

Das patientenindividuelle Management der TDT-Symptome adressiert nicht die Ursache der Erkrankung und beschleunigt bzw. verstärkt die Ausprägung einiger Manifestationen noch zusätzlich. Die Therapie der TDT-Patienten mit EK-Transfusionen und Eisen-Chelatbildnern ist demnach lebensnotwendig, allerdings sehr belastend und nicht ausreichend wirksam. Einzig eine Stammzelltransplantation stellt einen potenziell kurativen Therapieansatz dar (15, 34).

Die zwischenzeitlich für TDT-Patienten im Alter ab 12 Jahren ohne β^0/β^0 -Genotyp, die für eine hämatopoetische SZT geeignet sind, für die jedoch kein HLA-kompatibler, verwandter hämatopoetischer Stammzellspender zur Verfügung steht, verfügbare vektorbasierte Gentherapie Betibeglogene Autotemcel (Zynteglo[®]) wurde ca. 2 Jahre nach Zulassung 2019 vom europäischen Markt zurückgezogen. Daher steht diese Therapie für den deutschen Versorgungskontext nicht zur Verfügung und ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht von Bedeutung (65, 66).

Im vorliegenden Anwendungsgebiet kommen für eine allogene HSZT ausschließlich nicht-verwandte HLA-identische Spender in Frage. Die SZT von einem haploidenten Spender ist indes gemäß den Ausführungen klinischer Sachverständiger und den relevanten Leitlinien als experimentell einzustufen und wird nur in erfahrenen Zentren im Rahmen von klinischen Studien empfohlen (15, 34). Das Identifizieren geeigneter Spender und assoziierte Risiken wie etwa GvHD und Transplantatabstoßung schränken die Anwendung allerdings deutlich ein (15, 22).

Nicht verwandte, HLA-kompatible Spender liegen nur für etwa 14 % der Patienten vor (67-69). Der Erfolg einer allogenen HSZT mit einem nicht-verwandten Stammzellspender hängt vom Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Transplantation, von der Krankheitsschwere und vom Ausmaß des HLA-Matchings ab (70). Daher ist die Therapieentscheidung für eine HSZT hochkomplex und individuell abzuwägen.

Wenn ein formal geeigneter Spender gefunden wurde, ist eine allogene HSZT mit teils erheblichen Risiken assoziiert, u.a. Infektionen, akute und chronische GvHD (eine Immunreaktion bei der sich das Transplantat gegen den Wirt richtet), Transplantatabstoßung und eine erhöhte Mortalität (15, 22, 71, 72).

Die akute GvHD ist eine systemische, entzündliche Erkrankung, die nach allogener SZT auftreten kann und zur Schädigung insbesondere von Darm, Haut und Leber führt (73, 74). Es kommt unter anderem zu Hautausschlägen, Appetitlosigkeit bis hin zu starkem Gewichtsverlust, schweren gastrointestinalen Störungen und einer lebensbedrohlichen Beeinträchtigung der Leberfunktion (73-75). Die Symptome der chronischen GvHD sind vergleichbar mit denen einer Autoimmunerkrankung oder Immunschwäche (74). Die akute GvHD tritt bei etwa 40 % und die chronische GvHD bei etwa 20 % der transplantierten Patienten auf (76). Die GvHD ist die häufigste Ursache für behandlungsbedingte Todesfälle bei der SZT mit einem nicht-verwandten Spender bei β -Thalassämie (47). Anfang der 2000er Jahre wurden transplantations-assoziierte Mortalitätsraten von bis zu 20 % nach Transplantation mit einem HLA-kompatiblen nicht-verwandten Spender publiziert (76).

Transplantatabstoßungen durch das Immunsystem des Empfängers treten bei etwa 13 % der transplantierten Patienten auf (5, 15, 75, 76). Diese können sowohl akut als auch chronisch auftreten und lebensbedrohliche Folgen für die Patienten haben (77). Die Patienten erhalten prophylaktisch eine lebenslange immunsuppressive Therapie. Eine solche Immunsuppression erhöht wiederum das Risiko für Infektionen deutlich und schränkt die Patienten entsprechend in ihrem Alltag ein (76).

Aufgrund dieser Limitationen und Risiken insbesondere aufgrund der Verwendung von körperfremden Zellen ist eine SZT mit einem nicht-verwandten Spender nur bei wenigen TDT-Patienten zweckmäßig bzw. überhaupt möglich.

Es besteht ein hoher therapeutischer Bedarf für einen kurativen und sicheren Therapieansatz für alle TDT-Patienten.

TDT-Patienten leiden unter ihrer Erkrankung und unter ihrer Therapie. Die Behandlung beruht auf einer komplexen, lebenslangen, symptomatischen, patientenindividuellen Therapie mit dem Ziel, akute und chronische Komplikationen der Erkrankung zu verhindern (15). TDT-Patienten sind zum Überleben auf EK-Transfusionen und Eisen-Chelatbildner angewiesen, welche die Symptome und Manifestationen der Betroffenen allerdings teilweise noch verschlimmern oder zusätzlich hervorrufen (15, 22). Die zugrundeliegende Ursache der Krankheit wird nicht behoben: Die Krankheitsmanifestationen einschließlich der schwerwiegenden Organschädigungen werden nicht komplett verhindert und TDT-Patienten haben eine deutlich verkürzte Lebenserwartung (31).

Zudem ist die Lebensqualität der TDT-Patienten im Vergleich zur Lebensqualität von Personen ohne TDT trotz – und auch zusätzlich durch – die derzeitige Behandlungssituation deutlich beeinträchtigt (24, 37, 38). Betroffene sind in ihrem sozialen und beruflichen Alltag stark eingeschränkt und berichten von Angstzuständen und Depressionen (28).

Mit den bisherigen Therapieoptionen ist der Verlauf der TDT vorhersagbar: Die Patienten leiden an zunehmend schwerwiegenden bis lebensbedrohlichen Manifestationen der Grunderkrankung und an den zusätzlichen behandlungsbedingten Beeinträchtigungen und Komplikationen, die sie ihr gesamtes Leben begleiten.

Die TDT hat einen vorhersagbaren Verlauf: Unbehandelt versterben TDT-Patienten bereits in den ersten Lebensjahren an einer schweren Anämie (18, 19). Unter der bisherigen Behandlungssituation mit regelmäßigen EK-Transfusionen einschließlich der Therapie mit Eisen-Chelatbildnern ist das klinische Bild komplex und individuell, der Verlauf der TDT ist jedoch vorhersehbar. Alle Patienten leiden an zunehmend schwerwiegenden Symptomen und Einschränkungen ihrer Lebensqualität. Einige Komplikationen und Manifestationen werden dabei durch die lebenslang notwendigen Therapien etwa mit EK-Transfusionen und Eisen-Chelatbildnern noch verschlimmert oder erst hervorgerufen (Eisenüberladung). Da eine Therapie allerdings überlebenswichtig ist, lassen sich die zusätzlichen therapiebedingten Belastungen für die Patienten derzeit nicht verhindern. Darüber hinaus ist die Lebenserwartung der TDT-Patienten noch immer deutlich eingeschränkt: Das mediane Überlebensalter liegt schätzungsweise zwischen 37 und 50 Jahren (23, 29-32).

Auch der G-BA und das IQWiG stellen im Rahmen des Verfahrens zur Einleitung einer Anwendungsbegleitenden Datenerhebung fest, dass thalassämiebedingte Folgeerkrankungen nur durch das Erreichen von Transfusionsfreiheit vermieden werden können, was bisher einzig durch Anwendung kurativer Behandlungsmethoden, also einer Stammzelltransplantation, möglich war (34, 35, 78). Dies verdeutlicht erneut den klar deterministischen Verlauf der TDT: Ohne Anwendung einer kurativen Behandlungsoption lässt sich die Entstehung thalassämiebedingter Folgeerkrankungen nicht verhindern.

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 alle Patienten mit TDT.

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 (Sichelzellkrankheit) SCD und TDT entwickelt.

Exa-Cel besteht aus patienteneigenen hämatopoetischen 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 TDT nicht beeinträchtigt. Nach einmaliger Behandlung sind alle grundlegenden Pathomechanismen der TDT adressiert: Das voll funktionsfähige HbF kompensiert den Mangel der β -Ketten, sodass die Hb-Werte der ehemals schwer anämischen Patienten sich normalisieren. Folglich sind EK-Transfusionen nicht mehr notwendig und sowohl die erkrankungs- als auch die behandlungsbedingte Eisenüberladung wird verhindert.

Dadurch bleiben auch mit der Erkrankung assoziierte Folgeschäden und weitere Therapie bedingte Komplikationen aus. Die Patienten werden funktionell geheilt (79, 80).

Die Gen-Editierung erfolgt bei allen behandelten Patienten hochspezifisch und effektiv (siehe Modul 2). Das Studienprogramm zur TDT beinhaltet die pivotale Studie CLIMB TDT-111 (ClinicalTrials.gov: NCT03655678) und die derzeit über bis zu 15 Jahre laufende Extensionsstudie CTX001-131 (ClinicalTrials.gov: NCT04208529) (80). Exa-Cel ist hoch effektiv und wirkt nachhaltig: Die Expression des reaktivierten HbF steigt nach der Anwendung rasch an und bleibt konstant hoch; die Umkehr dieses Effekts ist biologisch nicht möglich. Zum derzeitigen Datenschnitt vom 09.08.2024 (mediane Nachbeobachtungsdauer von 38,1 Monaten (Min = 7,9; Max = 67,1; Full Analysis Set) waren nach einmaliger Anwendung 98 % ([95 %-KI] = [90; 100]) der Patienten über mindestens 12 Monate transfusionsfrei. Auch der Hb-Wert der ursprünglich schwer anämischen Patienten normalisiert sich schnell innerhalb von etwa 4 Monaten (siehe Modul 4 Abschnitt 4.3.2.3.1.3, (80)). Exa-Cel ist somit die erste Therapie für TDT, die allen Betroffenen eine funktionelle Heilung anbietet: Die Patienten benötigen keine Transfusionen mehr, der Hämoglobinspiegel der Patienten wird durch die Therapie schnell und effektiv langfristig normalisiert und mit der Zeit können mehr und mehr der ehemals an Eisenüberladung leidenden Patienten die Chelattherapie vollständig absetzen (44,6 % [25/56 Patienten] zum Zeitpunkt des Datenschnitts). Mit Normalisierung der Eisenwerte können Folgeschäden and lebenswichtigen Organen vermieden werden (80).

In Bezug auf Gesundheitszustand und Lebensqualität zeigen Patienten mit TDT 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. Die Verbesserungen zeigen sich gleichermaßen für erwachsene und jugendliche TDT-Patienten (siehe Modul 4 Abschnitt 4.3.2.3.1.3).

Die SZT ist durch die Transplantation von körperfremden Zellen mit hohen Risiken, wie etwa GvHD oder Transplantatabstoßungen, assoziiert (15). Diese Risiken werden bei der Behandlung mit Exa-Cel durch die Verwendung körpereigener Zellen eliminiert, auch eine Therapie mit Immunsuppressiva ist nicht erforderlich (80). Das Nebenwirkungsprofil von Exa-Cel definiert sich im Allgemeinen durch die myeloablative Konditionierung im Rahmen der Vorbereitung der Patienten, welche bei einer SZT regelhaft Anwendung findet und entsprechend in der Regel gut behandelbar ist (79, 80) (siehe Modul 4 Abschnitt 4.3.2.3.1.3).

Die Prozedur ist belastend, etwaige unerwünschte Ereignisse (UE) allerdings behandelbar und in Bezug auf die positiven Aussichten für die Patienten zweckmäßig. Keiner der Studienteilnehmer der CLIMB TDT-111 brach die Studie in dieser Therapiephase aufgrund eines UE ab (81). Außerdem werden lebenslange zeitintensive Belastungen und Nebenwirkungen von derzeit etablierten Therapien, wie beispielsweise einer Therapie mit EK-Transfusionen und Therapie mit Eisen-Chelatbildnern, die ihrerseits selbst zu einer Verschlechterung des Zustandes des Patienten führen, vermieden (15).

Mit Exa-Cel steht allen TDT-Patienten erstmals eine Therapie zur Verfügung, welche durch Reaktivierung eines natürlichen, körpereigenen Mechanismus eine funktionelle Heilung bewirkt, sodass sie nach nur einmaliger Behandlung dauerhaft transfusionsfrei und ohne therapiebedingte Folgeschäden leben können. 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 TDT-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 TDT zählt zu den seltenen Erkrankungen, bei welchen verlässliche epidemiologische Daten nur in begrenzten Umfang vorliegen (15, 82, 83).

TDT ist vor allem in bestimmten Regionen der Welt wie dem Mittelmeerraum, dem Nahen Osten und Südostasien häufiger anzutreffen (82). Die globale Verbreitung der Erkrankung ist daher maßgeblich durch Migrationsbewegungen aus diesen Regionen beeinflusst und kann regional sowie bei Betrachtung verschiedener Zeiträume deutlich schwanken. Die Übertragbarkeit globaler epidemiologischer Daten auf den deutschen Versorgungskontext ist entsprechend eingeschränkt.

Die Zielpopulation für Exagamglogene autotemcel (Exa-Cel, Casgevy®) umfasst Patienten mit TDT ab 12 Jahren, die für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation infrage kommen und für die kein verwandter, HLA-identischer Stammzellspender zur Verfügung steht (40).

Mit dem Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) kann im Kontext der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V eine anwendungsbegleitende Datenerhebung angeordnet werden (84). Das IQWiG führte bereits im Rahmen der Prüfung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung für das vorliegende Anwendungsgebiet eine evidenzbasierte Einschätzung der Patientenzahlen durch (85). Die dieser Prüfung durch das IQWiG zugrunde liegenden Herleitung wird in Teilen gefolgt. Die Anzahl der prävalenten TDT-Patienten in der o.g. Zielpopulation wird analog schrittweise hergeleitet. Die einzelnen Schritte definieren sich maßgeblich durch die Verfügbarkeit von Daten und Literatur für die jeweiligen Patientengruppen.

Berechnungsschritte der Herleitung der Zielpopulationen	
1	Anzahl der Patienten mit β -Thalassämie in Deutschland im Alter von ≥ 12 Jahren
	Ansatz a (85-87)
	13.653 Patienten
2	Ansatz b (87, 88)
	621 Patienten
	Ansatz a (85, 86)
1+2	173-225
	175
1+2	Patientenanzahl: 175-225
3	Anzahl der Patienten, die für eine hämatologische Stammzelltransplantation geeignet sind (85, 89) (interne Erhebungen des pU)
	Patientenanzahl: 34-122
4	Anzahl der Patienten, für die kein verwandter HLA-identischer Spender Stammzellspender verfügbar ist (15, 90-92)
	Patientenanzahl: 24-99

Schritt 1: Anzahl der Patienten mit β -Thalassämie in Deutschland im Alter von ≥ 12 Jahren und Schritt 2: davon Anzahl der transfusionsabhängigen Patienten

Der erste Schritt zur Herleitung der Zielpopulation wird analog zur Vorgehensweise des IQWiG in die Ansätze a und b geteilt (85). Als Ausgangsbasis für beide Ansätze wird dabei die Bevölkerung von Deutschland im Alter von ≥ 12 Jahren gemäß der Bevölkerungsvorausberechnung (Variante G2-L2-W2; Stichtag 31.12.2024) zugrunde gelegt. Diese beträgt 74.852.000 Menschen (87).

Ansatz a

Für die Schätzung der Patientenzahlen für den Ansatz a (Schritt 1 und 2) wird sich auf Zahlen des IQWiG bezogen, welche sich auf das Nutzenbewertungsverfahren zu autologen CD34⁺ hämatopoetischen Stammzellen im Indikationsgebiet der TDT aus dem Jahr 2019 stützen (85, 86).

Die dort vorliegenden Patientenzahlen basieren auf einer Routinedatenanalyse der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef). Die verwendete Datenbank enthält anonymisierte Angaben von ca. 8 Millionen Versicherten aus verschiedenen Krankenkassen in Deutschland.

Schritt 1a:

Zur Identifizierung von Patienten mit einer β -Thalassämie wurden Versicherte mit mindestens einer β -Thalassämie-Diagnose (Code D56.1) im Jahr 2017 aus dem ambulanten Bereich als gesicherte Diagnose oder aus dem stationären Bereich als Haupt- oder Nebendiagnose anhand der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modifikation (ICD-10-GM) herangezogen.

Tabelle 3-1: Hochrechnung der altersspezifischen Prävalenz der β -Thalassämie in Deutschland 2017

Alter (Jahre)	Gesamtzahl in Deutschland (n) [95 % KI]
0 – 11 Jahre	1.548 [1.229-1.924]
12 – 17 Jahre	841 [611- 1.129]
18 – 25 Jahre	1.261 [975- 1.604]
26 – 30 Jahre	955 [709- 1.259]
31 – 35 Jahre	1.299 [1.009- 1.647]
36 – 40 Jahre	1.337 [1.043- 1.690]
41 – 45 Jahre	1.108 [841-1.433]
46 – 50 Jahre	1.280 [992- 1.626]
51 – 55 Jahre	917 [676- 1.216]
56 – 60 Jahre	841 [611- 1.129]
61 – 65 Jahre	917 [676- 1.216]
> 65 Jahre	2.713 [2.285- 3.198]
Gesamt	15.018 [13.986- 16.105]
Quelle: (86)	
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Versicherten in der jeweiligen Kategorie	

Des Weiteren wurde eine Stratifizierung nach Alter der Routinedatenanalyse der Prävalenz der β -Thalassämie durchgeführt, wie in Tabelle 3-1 dargestellt ist. Auf Basis dieser Daten wurde eine Hochrechnung der deutschen Bevölkerung (Stichtag: 31.12.2017) für die betreffenden Altersgruppen vorgenommen, um die für das vorliegende Anwendungsgebiet relevante Patientenpopulation zu erhalten.

Die Summe der Altersgruppen ab 12 Jahren beträgt **13.470 Patienten** (86). Diese Anzahl wird gemäß der Vorgehensweise des IQWiG durch die Anzahl der Bevölkerung in Deutschland im Alter von ≥ 12 Jahren zum Stichtag (31.12.2017, $n = 73.845.530$) dividiert. So kann ein Anteil von 0,01824 % (0,0182 %) von Patienten mit β -Thalassämie im Alter von ≥ 12 Jahren in Deutschland berechnet werden.

Um die Anzahl an Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren in Deutschland zu erhalten, die im Jahr 2024 an einer β -Thalassämie leiden wird der zuvor berechnete Anteil (0,0182 %) auf die Bevölkerung in Deutschland im Alter von ≥ 12 Jahren gemäß der Bevölkerungsvorausberechnung (Variante G2-L2-W2; Stichtag 31.12.2024, $n = 74.852.000$) übertragen (87). So ergibt sich für den Schritt 1a eine Anzahl von **13.653 Patienten**.

Schritt 2a:

Für den Schritt 2a werden erneut InGef-Daten herangezogen. Um Patienten zu identifizieren, die mindestens 8 Bluttransfusionen im Jahr 2017 erhalten haben, werden Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS)-Codes und Sonder-Pharmazentralnummern (PZN) verwendet. Dieses Kriterium (mindestens 8 Bluttransfusionen) traf auf 13 Versicherte in der Datenbank zu. Als weiteres Kriterium werden Patienten betrachtet, die mindestens 8 Bluttransfusionen und mindestens eine Verordnung einer Eisen-Chelattherapie im selben Jahr erhalten haben. Dies traf auf 10 Patienten in der Datenbank zu.

Da in der InGef-Datenbank 786 Patienten mit β -Thalassämie vorliegen, ergeben sich für beide Kriterien Anteile von **1,65 %** bzw. **1,27 %**.

Die so berechneten Anteile werden mit der in Schritt 1a errechneten Patientenzahl multipliziert und so ergibt sich für den Schritt 2a eine Patientenzahl von **173-225 Patienten**. Dabei werden die 225 Patienten als Obergrenze für die Spanne der Patienten mit TDT herangezogen.

Dieser Ansatz ist mit Unsicherheit verbunden, da es sich bei Schritt 1a nicht um validierte Diagnosen handelt – diese Einschätzung des IQWiG wird geteilt (85). Eine Validierung findet erst in Schritt 2a statt. Deutlich wird dies durch die vergleichsweise hohe ermittelte Prävalenz (0,0182 %). Die tatsächliche Prävalenz liegt wahrscheinlich geringer. Dies geht u.a. aus Ansatz b aus der Publikation von Chamberlain et al. (2021) hervor, in der unter anderem die Prävalenz von mit Deutschland vergleichbaren Ländern beschrieben wird (83). Diese Einschätzung wird auch vom IQWiG geteilt (85).

Ansatz b

Für die Herleitung der Patienten im Ansatz b wird gemäß der Herangehensweise des IQWiG eine literaturbasierte Herangehensweise verwendet (85).

Schritt 1b:

Zur Berechnung der Prävalenzrate von TDT in Deutschland wird Borchert et al., 2018 herangezogen (88). Auf Basis von InGef-Daten wurden prävalente β -Thalassämie-Patienten zwischen dem 1. Januar 2015 und dem 31. Dezember 2015 retrospektiv anhand des Codes

D56.1 „Beta-Thalassämie“ der Internationalen Statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Fassung (ICD-10-GM) im ambulanten Bereich (verifizierte Diagnosen) oder im stationären Bereich (Primär- oder Sekundärdiagnose) identifiziert. Die Patientenzahlen aus der Stichprobe der InGef-Forschungsdatenbank, die um die Alters- und Geschlechtsverteilung der deutschen Bevölkerung bereinigt sind, wurden anhand der Angaben des Statistischen Bundesamts (DESTATIS) auf die zugrunde liegende deutsche Bevölkerung zum 31. Dezember 2015 hochgerechnet (88). Personen, die im Untersuchungszeitraum verstarben, wurden nicht von der Analyse ausgeschlossen.

Aus diesen Analysen wurde die Prävalenzrate von 0,00083 % ermittelt (88). Auf Basis einer Hochrechnung auf die Bevölkerung in Deutschland im Jahr 2015 ergaben sich 678 Patienten mit der Diagnose β -Thalassämie (D56.1 nach ICD-10-GM) und mindestens einer Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten (88).

Um die Anzahl an Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren in Deutschland zu erhalten, die im Jahr 2024 an einer β -Thalassämie leiden und mindestens eine Transfusion benötigen wird die Prävalenzrate (0,00083 %) auf die Bevölkerung in Deutschland im Alter von ≥ 12 Jahren gemäß der Bevölkerungsvorausberechnung (Variante G2-L2-W2; Stichtag 31.12.2024, $n = 74.852.000$) übertragen (87). So ergibt sich für den Schritt 1b eine Anzahl von **621 Patienten**.

Die so errechnete Prävalenz ist bei Betrachtung anderer, vergleichbarer europäischer Länder als realistisch einzuschätzen. (Prävalenzen in Frankreich: 0,59 pro 100.000, Niederlande: 0,6 pro 100.000) (83) und durch Berücksichtigung von mindestens einer EK-Transfusion als Kriterium als hinreichend validiert anzusehen.

Schritt 2b:

Borchert et al. ermittelt den Anteil der prävalenten β -Thalassämie-Patienten, die Bluttransfusionen erhielten anhand von Operations- und Prozeduren-Codes (OPS) für Bluttransfusionen im stationären Bereich und pharmazeutischen Registrierungsnummern (PZN) für Blutprodukte (Erythrozytenkonzentrat und Vollblut) im ambulanten Bereich. Die Kategorien für die Anzahl der erhaltenen Bluttransfusionen wurden im Abstract als 0, 1-7 und ≥ 8 Bluttransfusionen definiert (88). Die Anzahl von Patienten mit ≥ 8 Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten wird bei Borchert et al., 2018 mit 28,1 % angegeben (88).

Durch Anwendung dieses Anteils auf die unter Schritt 1b berechnete Patientenzahl ergibt sich so eine Patientenzahl von **175 Patienten**. Diese Anzahl wird als Untergrenze für die Spanne der Patienten mit TDT herangezogen.

So lässt sich in der Gesamtschau der Schritte 1b-2b eine Spanne von **175-225 Patienten** ermitteln.

Eine Unsicherheit ergibt sich in diesem Schritt durch die nicht genau spezifizierte Operationalisierung der Transfusionstherapie bei Borchert et al. (88).

Wie auch vom IQWiG angemerkt worden ist, sollten die Ansätze a und b aufgrund der methodischen Unterschiede getrennt betrachtet werden (85).

Schritt 3: Anzahl der Patienten, die für eine hämatologische Stammzelltransplantation geeignet sind

Zur Bestimmung der unteren Grenze wird analog zur Herleitung des IQWiG die Registerstudie von Thuret et al. (2010) herangezogen (85, 89). Dort wurden Patienten aus 57 französischen Zentren betrachtet, die im Rahmen eines Registers für Thalassämie in Frankreich erfasst sind. Insgesamt erhielten von 267 Patienten mit TDT (definiert als ≥ 8 Transfusionen vor dem 4. Lebensjahr) 52 Patienten eine hämatologische Stammzelltransplantation. Dies entspricht einem Anteil von 19,5 %.

Bei Anwendung dieses Anteils auf die in Schritt 2b ermittelte Patientenanzahl ergibt sich eine Anzahl von **34 Patienten**.

Die so ermittelte Untergrenze von 34 Patienten wird als Unterschätzung angesehen. Wie auch das IQWiG richtig einschätzt, werden in diesem Schritt nur Patienten berücksichtigt, die eine hämatologische Stammzellspende erhalten haben. Die Anzahl an Patienten, die sich grundsätzlich für eine solche Stammzellspende eignen, kann jedoch größer sein (85). Der limitierende Faktor für die Durchführung einer Stammzellspende ist die Verfügbarkeit eines geeigneten Spenders und nicht die prinzipielle Eignung zum Erhalt einer Stammzellspende. Daher ist die Anzahl der Patienten, die sich für eine hämatologische Stammzellspende eignen, als größer einzuschätzen als die Anzahl der Patienten, die tatsächlich eine solche Spende erhalten.

Um diese Unsicherheit zu adressieren, wird ergänzend eine Obergrenze ermittelt. Dazu werden abweichend von der Vorgehensweise des IQWiG von Vertex gesponserte Bedarfsstudien aus den Jahren 2021 und 2022 herangezogen. Aus diesen geht hervor, dass 54 % der Patienten für eine hämatologische Stammzellspende geeignet sind (interne Erhebungen des pU). Zur Ermittlung dieses Werts wurden EU-altersspezifische Schichtschätzungen verwendet (53 % für Patienten im Alter von 18+ Jahren, 58 % für Patienten im Alter von < 12 Jahren und Patienten im Alter von 12-17 Jahren), um eine gewichtete Schätzung für alle Altersgruppen zu erstellen.

Bei Anwendung des Anteils von 54 % auf die 225 Patienten aus Schritt 2a ergibt sich für die Obergrenze also eine Patientenanzahl von **122 Patienten**.

Für den Schritt 3 ergibt sich daher eine Spanne von **34-122 Patienten**.

Schritt 4: Anzahl der Patienten, für die kein verwandter HLA-identischer Spender verfügbar ist

In Schritt 4 wird gemäß dem Vorgehen des IQWiG eine literaturgestützte Herleitung verwendet. Dazu werden die Publikationen von Angelucci et al., 2023 (91), Algeri et al., 2023 (92), die deutsche S1-Leitlinie zu Thalassämien (15) und die internationale Expertenleitlinie zur hämatologischen Stammzellspende von Angelucci et al., 2014 (90) herangezogen. Bei

Angelucci et al., 2023, sowie bei Algeri et al., 2023 wird die Wahrscheinlichkeit des Vorhandenseins eines geeigneten HLA-identischen Geschwisterspender mit unter 20 % angegeben (18,5 % bei Angelucci et al. (2023)). Die deutsche S1-Leitlinie gibt einen Anteil von unter 25 % der Patienten an, für die ein HLA-identischer Stammzellspender in der Familie vorliegt und die Expertenleitlinie von Angelucci et al., 2014 beziffert diesen Anteil auf 25 % bis 30 % (bezogen auf HLA-identische Geschwisterspende). Daher ergibt sich ein Anteil von 18,5-30 % der Patienten, für die ein geeigneter HLA-identischer, verwandter Stammzellspender verfügbar ist.

Daraus ergibt sich, dass für 70,0-81,5 % der Patienten kein HLA-identischer, verwandter Stammzellspender zur Verfügung steht. Angewendet auf die Anzahl der Patienten aus Schritt 3 ergibt sich daraus eine Spanne von **24-99 Patienten**.

Bei der Untergrenze der so hergeleiteten Patientenpopulation handelt es sich mit großer Wahrscheinlichkeit um eine Unterschätzung. Wie schon in Schritt 3 beschrieben ergibt sich diese Unterschätzung durch die alleinige Betrachtung von Patienten, die eine Stammzelltransplantation erhalten haben, während der limitierende Faktor für die Durchführung einer Stammzellspende die Verfügbarkeit eines geeigneten Spenders und nicht die prinzipielle Eignung zum Erhalt einer Stammzellspende darstellt. Als Schlussfolgerung kann daher gezogen werden, dass sich die tatsächliche Anzahl von Patienten im Anwendungsgebiet mehr auf Seiten der Obergrenze als der Untergrenze befindet.

Die meisten Quellen beziehen sich lediglich auf HLA-identische Geschwisterspender und berücksichtigen verwandte HLA-identische Stammzellspender nicht, wenngleich diese auch klinisch deutlich weniger relevant sind. Im Rahmen einer Publikation von Meissner et al., 2024 wurde eine retrospektive Analyse von 124 Patienten mit TDT durchgeführt, die im deutschen pädiatrischen Register für Stammzelltransplantation registriert waren (93). Alle Patienten wurden zwischen 2011 und 2020 einer ersten allogenen HSZT. Aus dieser Analyse geht unter anderem hervor, dass es sich von den insgesamt 124 Stammzellspenden für Patienten mit TDT bei 57 Stammzellspenden um matched sibling donor-Spenden (MSD) handelt und bei 10 Stammzellspenden um matched family donor-Spenden (MFD) (93). Dies verdeutlicht, dass verwandte HLA-identische Spender im Anwendungsgebiet im Verhältnis weniger oft vertreten sind. Bei den übrigen beschriebenen HSZTs handelt es sich um matched unrelated donor-Spenden, 10/10 (MUD); N=27 und mismatched unrelated donor-Spenden, 9/10 (MMUD); N=30 (93).

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 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 3-2: 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®)	24-99	21-88

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 laut Fachinformation um Patienten ab 12 Jahren mit transfusionsabhängiger β -Thalassämie (TDT), die für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation geeignet sind und für die kein HLA-kompatibler, verwandter hämatopoetischer Stammzellspender zur Verfügung steht (40). Zur Quantifizierung der Zielpopulation existieren keine direkten, publizierten Daten. Zudem gibt es derzeit wenig aussagekräftige Quellen zu epidemiologischen Daten zu Patienten mit β -Thalassämie, 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 24-99 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) (94, 95). Damit errechnet sich ein Anteil von 21-88 GKV-Patienten ab 12 Jahren mit transfusionsabhängiger β -Thalassämie, für die kein HLA-kompatibler, verwandter hämatopoetischer Stammzellspender zur Verfügung steht (siehe Tabelle 3-2).

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 Prävalenz und Inzidenz der TDT ist stark geprägt durch Migrationsbewegungen aus endemischen Regionen (82, 96). Ein Großteil der derzeit in Deutschland lebenden Merkmalsträger stammt entweder aus Gebieten mit hoher Prävalenz, wie beispielsweise der Türkei, Italien oder Griechenland, oder hat Vorfahren aus diesen Regionen (82, 96). Des Weiteren führte die Flüchtlingsbewegung aus Gebieten mit hoher Prävalenz (z.B. Syrien oder Afghanistan) der β -Thalassämie seit 2015 zu einem Anstieg der prävalenten Patienten (96). Von bedeutsamen Änderungen der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation in den nächsten 5 Jahren ist nicht auszugehen, allerdings sind zukünftige Migrationsbewegungen nur schwer vorhersehbar. Außerdem ist für die β -Thalassämie im Gegensatz zur SCD kein Neugeborenencreening etabliert, so dass eine verlässliche Aussage zur Entwicklung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation der TDT zusätzlich erschwert ist.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 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 3-3: 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 ab 12 Jahren mit transfusionsabhängiger β -Thalassämie (TDT), die für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation geeignet sind und für die kein HLA-kompatibler, verwandter hämatopoetischer Stammzellspender zur Verfügung steht (40)	Erheblich	21-88

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

Die Herleitung der Anzahl an Patienten in der GKV-Zielpopulation ist in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 dargestellt. Da Exa-Cel für alle Patienten im Anwendungsgebiet wirksam ist gibt es keine abzugrenzenden Patientengruppen mit unterschiedlichem Zusatznutzen. Die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen entspricht daher **21-88 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 TDT 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

thalassemia; beta-(β)thalassemia; anemia; TDT; hemoglobinopathies, symptoms; quality of life; complications; diagnosis; diagnostic; therapy; betibeglogene autotemcel; luspatercept; hydroxycarbamide; hydroxyurea; fetal hemoglobin; HbF; hemoglobin; Hb; hereditary persistence of hemoglobin; HPFH; hematopoietic stem cell transplantation; HSCT; mortality; Germany; treatment; manifestation; consensus; pathophysiology

Deutschsprachige Recherche

Thalassämie; Beta-(β)Thalassämie; TDT; Anämie; Lebensqualität; Komplikationen; Diagnose; Diagnostik; Therapie; Betibeglogene Autotemcel; Luspatercept; Hydroxycarbamid; Hydroxyurea; 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 TDT 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

thalassemia; beta-(β)thalassemia; TDT; hemoglobinopathies; prevalence; incidence; patients; population; registry; Germany

Deutschsprachige Recherche

Thalassämie; Beta-(β)Thalassämie; TDT; Hämoglobinopathien; Epidemiologie; Prävalenz; Inzidenz; Patienten; Population; Register; Deutschland

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.4 und 3.2.5

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

Die Bestimmung der Anzahl der TDT-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. Gill FM, Sleeper LA, Weiner SJ, Brown AK, Bellevue R, Grover R, et al. *Clinical events in the first decade in a cohort of infants with sickle cell disease. Cooperative Study of Sickle Cell Disease*. Blood. 1995;86(2):776-83.
11. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. *S2k-Leitlinie Sichelzellerkrankheit Version 2.0*. 2020.
12. Thein SL, Menzel S. *Discovering the genetics underlying foetal haemoglobin production in adults*. British Journal of Haematology. 2009;145(4):455-67.
13. Bain B. *2021 Guidelines For The Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT), 4th Edition* Capellini MD, Farmakis D, Porter J and Taher A (Eds). *Thalassaemia International Federation, 2021, ISBN-13 978-9963-717-18-7*. British Journal of Haematology. 2023;200(4):532-.
14. Farmakis D, Porter J, Taher A, Domenica Cappellini M, Angastiniotis M, Eleftheriou A. *2021 Thalassaemia International Federation Guidelines for the Management of Transfusion-dependent Thalassemia*. Hemasphere. 2022;6(8):e732.
15. 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>.
16. Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD. *β -Thalassemyias*. N Engl J Med. 2021;384(8):727-43.
17. Entezari S, Hagi SM, Norouzkhani N, Sahebazar B, Vosoughian F, Akbarzadeh D, et al. *Iron Chelators in Treatment of Iron Overload*. J Toxicol. 2022;2022:4911205.
18. Fibach E, Rachmilewitz EA. *Pathophysiology and treatment of patients with beta-thalassemia - an update*. F1000Res. 2017;6:2156.
19. Rachmilewitz EA, Giardina PJ. *How I treat thalassemia*. Blood. 2011;118(13):3479-88.

20. Machogu EM, Machado RF. *How I treat hypoxia in adults with hemoglobinopathies and hemolytic disorders*. Blood. 2018;132(17):1770-80.
21. Russo V, Rago A, Papa AA, Nigro G. *Electrocardiographic Presentation, Cardiac Arrhythmias, and Their Management in β -Thalassemia Major Patients*. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2016;21(4):335-42.
22. Onkopedia (Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen). *Beta Thalassämie - Leitlinie*. 2022.
23. Brousse V, Badens C, Quignot N, Qi L, Gatta F, Paramore C, et al. *Pro58 Clinical and Economic Burden of Transfusion-Dependent Beta-Thalassemia in France: A Retrospective Analysis of the French National Health Data System (Snds)*. Value in Health. 2019;22.
24. Shah F, Telfer P, Velangi M, Pancham S, Wynn R, Pollard S, et al. *Routine management, healthcare resource use and patient and carer-reported outcomes of patients with transfusion-dependent β -thalassaemia in the United Kingdom: A mixed methods observational study*. eJHaem. 2021;2(4):738-49.
25. Thalassaemia International Federation A, A. *Guidelines for the Management of Transfusion dependent Thalassaemia (TDT)*. 2021.
26. Kattamis A, Kwiatkowski, J. *Thalassaemia*. 2022.
27. Martin AP, Ferri Grazi E, Mighiu C, Chevli M, Shah F, Maher L, et al. *Health state utilities for beta-thalassemia: a time trade-off study*. The European Journal of Health Economics. 2023;24(1):27-38.
28. Martin AP. *Examining the symptomatic experiences and health-related quality of life impacts associated with transfusion-dependent β -thalassemia (version 2.0)*. 2022.
29. Beaudoin FL, et al. *Betibeglogene Autotemcel for Beta Thalassemia: Effectiveness and Value* 2022.
30. Weidlich D, Kefalas P, Guest JF. *Healthcare costs and outcomes of managing β -thalassemia major over 50 years in the United Kingdom*. Transfusion. 2016;56(5):1038-45.
31. Ladis V, Chouliaras G, Berdoukas V, Chatziliami A, Fragodimitri C, Karabatsos F, et al. *Survival in a large cohort of Greek patients with transfusion-dependent beta thalassaemia and mortality ratios compared to the general population*. Eur J Haematol. 2011;86(4):332-8.
32. Longo F, Corrieri P, Origa R, Barella S, Sanna PMG, Bitti PP, et al. *Changing patterns of thalassaemia in Italy: a WebThal perspective*. Blood Transfus. 2021;19(3):261-8.
33. Jobanputra M, Paramore C, Laird SG, McGahan M, Telfer P. *Co-morbidities and mortality associated with transfusion-dependent beta-thalassaemia in patients in England: a 10-year retrospective cohort analysis*. Br J Haematol. 2020;191(5):897-905.
34. 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.
35. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einstellung eines Beratungsverfahrens nach § 35a Abs. 3b des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Exagamglogen Autotemcel (β -Thalassämie); Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von*

- Auswertungen* 2024 [20.10.2024]. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10209/2024-02-01_AM-RL-XII_Einstellung-Beratungsverfahren_Exagamglogen-Autotemcel_2023-AbD-002_TrG.pdf.
36. 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.
 37. Arian M, Mirmohammadkhani M, Ghorbani R, Soleimani M. *Health-related quality of life (HRQoL) in beta-thalassemia major (β -TM) patients assessed by 36-item short form health survey (SF-36): a meta-analysis*. Qual Life Res. 2019;28(2):321-34.
 38. Sobota A, Yamashita R, Xu Y, Trachtenberg F, Kohlbry P, Kleinert DA, et al. *Quality of life in thalassemia: a comparison of SF-36 results from the thalassemia longitudinal cohort to reported literature and the US norms*. Am J Hematol. 2011;86(1):92-5.
 39. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Betibeglogene autotemcel for treating transfusion-dependent beta-thalassaemia*. 2021.
 40. European Medicines Agency. *Produktinformationen Exagamglogene autotemcel (Casgevy®)*. 2024.
 41. Shah FT, Sayani F, Trompeter S, Drasar E, Piga A. *Challenges of blood transfusions in β -thalassemia*. Blood Rev. 2019;37:100588.
 42. Paramore C, Levine L, Bagshaw E, Ouyang C, Kudlac A, Larkin M. *Patient- and Caregiver-Reported Burden of Transfusion-Dependent β -Thalassemia Measured Using a Digital Application*. Patient. 2021;14(2):197-208.
 43. Weiss M, Parisi Jun M, Sheth S. *Clinical and economic burden of regularly transfused adult patients with β -thalassemia in the United States: A retrospective cohort study using payer claims*. Am J Hematol. 2019;94(5):E129-e32.
 44. Udeze C, Maruszczyk K, Atter M, Lopez A. *PB2339: Projected lifetime economic burden of transfusion dependent beta-thalassemia in the United States*. Hemasphere. 2022;6.
 45. Javanbakht M, Keshtkaran A, Shabaninejad H, Karami H, Zakerinia M, Delavari S. *Comparison of Blood Transfusion Plus Chelation Therapy and Bone Marrow Transplantation in Patients with β -Thalassemia: Application of SF-36, EQ-5D, and Visual Analogue Scale Measures*. Int J Health Policy Manag. 2015;4(11):733-40.
 46. La Nasa G, Caocci G, Efficace F, Dessì C, Vacca A, Piras E, et al. *Long-term health-related quality of life evaluated more than 20 years after hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia*. Blood. 2013;122(13):2262-70.
 47. La Nasa G, Vacca A, Littera R, Piras E, Orru S, Greco M, et al. *What Unrelated Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Thalassemia Taught us about Transplant Immunogenetics*. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2016;8(1):e2016048.
 48. Aydinok Y, Purushotham S, Yucel A, Glassberg M, Deshpande S, Potrata B, et al. *Systematic literature review of the indirect costs and humanistic burden of β -thalassemia*. Therapeutic Advances in Hematology. 2024;15:20406207241270872.
 49. Matza LS, Paramore LC, Stewart KD, Karn H, Jobanputra M, Dietz AC. *Health state utilities associated with treatment for transfusion-dependent β -thalassemia*. Eur J Health Econ. 2020;21(3):397-407.
 50. Chou ST. *Transfusion therapy for sickle cell disease: a balancing act*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2013;2013:439-46.
 51. Linder GE, Chou ST. *Red cell transfusion and alloimmunization in sickle cell disease*. Haematologica. 2021;106(7):1805-15.

52. 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.
53. 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>.
54. European Medicines Agency. *Produktinformation Defasirox (Exjade®)*. 2006. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/exjade>.
55. *Produktinformation Deferipron (Ferriprox®)* [Internet]. 1999 [cited 23.03.2023]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ferriprox>.
56. European Medicines Agency. *Produktinformation Luspatercept (Reblozyl®)*. 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reblozyl-epar-product-information_de.pdf.
57. Taher AT, Cappellini MD. *Luspatercept for β -thalassemia: beyond red blood cell transfusions.* Expert Opinion on Biological Therapy. 2021;21(11):1363-71.
58. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Luspatercept (β -Thalassämie).* 2021. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7234/2021-01-21_AM-RL-XII_Luspatercept_D-560_TrG.pdf.
59. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Nutzenbewertung Nutzenbewertung für Orphan Drugs, Gemeinsamer Bundesausschuss, Berlin 2020 von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Wirkstoff Luspatercept (beta-Thalassämie).* 2020. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3856/2020-08-01_Nutzenbewertung-G-BA_Luspatercept-beta-Thalassaemie.pdf.
60. Cappellini MD, Viprakasit V, Taher AT, Georgiev P, Kuo KHM, Coates T, et al. *A Phase 3 Trial of Luspatercept in Patients with Transfusion-Dependent β -Thalassemia.* N Engl J Med. 2020;382(13):1219-31.
61. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Luspatercept (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30-Millionen-Euro Grenze: β -Thalassämie, transfusionsabhängige Anämie)* 2023 [25.10.2024]. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6261/2023-11-02_AM-RL-XII_Luspatercept_D-945_BAnz.pdf.
62. European Medicines Agency. *Produktinformation Hydroxycarbamid (Siklos®)*. 2007. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/siklos-epar-product-information_de.pdf.
63. Musallam KM, Taher AT, Cappellini MD, Sankaran VG. *Clinical experience with fetal hemoglobin induction therapy in patients with β -thalassemia.* Blood. 2013;121(12):2199-212; quiz 372.
64. Onkopedia (Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen). *Asplenie und Hyposplenismus - Leitlinie.* 2022.

65. European Medicines Agency. *EPAR - Zynteglo® (betibeglogene autotemcel)* 2019 [updated 30.11.2022/29.03.2023]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zynteglo>.
66. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV (Beratungsanforderung 2021-B-386) - CTX001 bei transfusionsabhängiger β -Thalassämie*. 2022.
67. Krishnamurti L. *Hematopoietic cell transplantation for sickle cell disease: updates and future directions*. Hematology. 2021;2021(1):181-9.
68. Kanakry CG, Fuchs EJ, Luznik L. *Modern approaches to HLA-haploidentical blood or marrow transplantation*. Nat Rev Clin Oncol. 2016;13(1):10-24.
69. 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.
70. Li C, Mathews V, Kim S, George B, Hebert K, Jiang H, et al. *Related and unrelated donor transplantation for β -thalassemia major: results of an international survey*. Blood Adv. 2019;3(17):2562-70.
71. Angelucci E, Barosi G, Camaschella C, Cappellini MD, Cazzola M, Galanello R, et al. *Italian Society of Hematology practice guidelines for the management of iron overload in thalassemia major and related disorders*. Haematologica. 2008;93(5):741-52.
72. Baronciani D, Angelucci E, Potschger U, Gaziev J, Yesilipek A, Zecca M, et al. *Hemopoietic stem cell transplantation in thalassemia: a report from the European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation Hemoglobinopathy Registry, 2000-2010*. Bone Marrow Transplant. 2016;51(4):536-41.
73. 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.
74. Kenyon M BA, editors. *The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses*. 2018.
75. Ozdemir ZN, Civriz Bozdağ S. *Graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. Transfus Apher Sci. 2018;57(2):163-7.
76. La Nasa G, Argioli F, Giardini C, Pession A, Fagioli F, Caocci G, et al. *Unrelated bone marrow transplantation for beta-thalassemia patients: The experience of the Italian Bone Marrow Transplant Group*. Ann N Y Acad Sci. 2005;1054:186-95.
77. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). *Onkopedia Leitlinien - Graft-versus-Host Erkrankung, akut*. 2022.
78. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *Exagamglogen Autotemcel (Beta-Thalassämie), Bewertung gemäß § 35a SGB V, AbD-Konzept*. 2023.
79. 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.
80. 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.
81. 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.
82. Kattamis A, Forni GL, Aydinok Y, Viprakasit V. *Changing patterns in the epidemiology of β -thalassemia*. Eur J Haematol. 2020;105(6):692-703.
 83. Chamberlain CXZ, Erin; Kistler, Kristin; Colby, Jennifer A.; Ruiz, Kimberly *Global Thalassemia Epidemiology: A Systematic Literature Review*. 2021.
 84. Bundesministerium für Gesundheit. *Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung*. 2019.
 85. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *Exagamglogen Autotemcel (transfusionsabhängige β -Thalassämie), Bewertung gemäß § 35a SGB V, Einschätzung der Patientenzahlen*. 2023.
 86. Bluebird Bio. *Eine genetisch modifizierte, autologe, mit CD34+-Zellen angereicherte Population, die mit einem für das β A-T87Q-Globin-Gen kodierenden lentiviralen Vektor (LVV) transduzierte hämatopoetische Stammzellen (HSZ) enthält (Zynteglo™); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß 335a SGB V, Modul 3 A*. 2019.
 87. Statistisches Bundesamt (Destatis). *Bevölkerungsvorausberechnung (Variante G2-L2-W2; Stichtag 31.12.2024)*. 2024.
 88. Borchert Kea. *Feasibility of evaluating the burden of β -thalassemia with German claims data*. 2018.
 89. Thuret I, Pondarré C, Loundou A, Steschenko D, Girot R, Bachir D, et al. *Complications and treatment of patients with β -thalassemia in France: results of the National Registry*. Haematologica. 2010;95(5):724-9.
 90. Angelucci EM-M, Susanne; Baronciani, Donatella,. *Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel*. Haematologica. 2014;99(5):811-20.
 91. Angelucci E BEJ. *Hematopoietic stem cell transplantation for transfusion-dependent thalassemia*. 2023.
 92. Algeri M, Lodi M, Locatelli F. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Thalassemia*. Hematology/Oncology Clinics of North America. 2023;37(2):413-32.
 93. Meissner B, Lang P, Bader P, Hoenig M, Müller I, Meisel R, et al. *Finding a balance in reduced toxicity hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia: role of infused CD3+ cell count and immunosuppression*. Bone Marrow Transplant. 2024;59(5):587-96.
 94. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. *Berechnung der Anzahl von GKV-Patienten in der Zielpopulation von Exagamglogene autotemcel - TDT*. 2024.
 95. Bundesministerium für Gesundheit (BMG-DdGW). *Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Jahresdurchschnitt 2023, Stand: 07.05.2024*.
 96. Eleftheriou AAM. *Global Thalassaemia Review 2022, Thalassaemia International Federation (TIF)*. 2022. <https://thalassaemia.org.cy/what-we-do/global-thalassaemia-review/>.

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 3-4 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 3-4: 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 TDT ab 12 Jahren, 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 ^a	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; TDT: Transfusionsabhängige Beta-Thalassämie</p>					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Exa-Cel 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. 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 3-4) (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 einer bedarfsgerechten EK-Transfusionstherapie in Kombination mit Eisen-Chelatbildnern gemäß der Zulassung (vorzugsweise als Monotherapie), einer allogenen SZT unter Berücksichtigung der Verfügbarkeit eines hinreichend HLA-kompatiblen Spenders für eine allogene SZT, der Eignung für eine langfristige EK-Transfusionstherapie, des Alters und des Ausmaßes einer sekundären Eisenüberladung (2-4) (siehe Abschnitt 3.1).

Luspatercept war zum Zeitpunkt des G-BA Beratungsgesprächs im Januar 2022 noch nicht zugelassen. Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung für Exa-Cel ist Luspatercept zur Behandlung der TDT ebenfalls verfügbar (5).

Insgesamt hängt die Therapie maßgeblich von individuellen Parametern wie den jeweiligen Hämoglobingehalten des Blutes, der Eisenkonzentration im Serum, des Alters und dem Ausmaß der Organschädigung der Patienten ab (6, 7). 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 3-5: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage 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 transfusionsabhängiger TDT ab 12 Jahren, 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; TDT: Transfusionsabhängige Beta-Thalassämie</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 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 3-6 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 3-6: 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 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Exa-Cel ist gemäß Fachinformation ausschließlich zur Verwendung in einem qualifizierten Behandlungszentrum vorgesehen (1). Entsprechend werden in Tabelle 3-7 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 (8).

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 3-7 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 3-7: 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 TDT ab 12 Jahren, 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; TDT: Transfusionsabhängige Beta-Thalassämie</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

In Tabelle 3-7 werden alle zusätzlich notwendigen sowie sonstigen GKV-Leistungen dargestellt, die im Rahmen der Behandlungen mit Exa-Cel gemäß der Fachinformationen nötig sind (1).

Es werden ausschließlich Kosten für zusätzlich notwendige und/oder sonstige GKV-Leistungen, die unmittelbar mit der Anwendung des Arzneimittels in Zusammenhang stehen, berücksichtigt. Nicht berücksichtigt werden ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, Kosten für die Applikation des Arzneimittels (z. B. Infusionsbehältnisse/Infusionsbesteck), Kosten für die Kontrolle des Behandlungserfolgs/des Krankheitsverlaufs und Leistungen ohne regelhafte Unterschiede zwischen einzelnen Wirkstoffen und ihren Kombinationspartnern wie insbesondere die hämatologische, onkologische Zusatzpauschale.

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 „Hilfstaxe“, 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 Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (G-CSF) und 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 3-8 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 3-8: 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	
<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>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.</p> <p>EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; IFK: Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung</p>	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Generelle Maßnahmen

Die Durchführung eines Schwangerschaftsnachweises erfolgt nach EBM-Ziffer 32132 und wird mit je 1,30 € vergütet (9).

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 (9).

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 (9).

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 (10). 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 3-9 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-7 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-8 (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 3-9: 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 transfusionsabhängiger TDT ab 12 Jahren, 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) Jugendliche (12 -17 Jahre)	9.417,27 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; TDT: Transfusionsabhängige Beta-Thalassämie</p>			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-10 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 3-10: 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 transfusionsabhängiger TDT ab 12 Jahren, 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: (11)					
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; TDT: Transfusionsabhängige Beta-Thalassämie					

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 ist gemäß Fachinformation indiziert 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 (1). 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 21 bis 87 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 gegenständigen 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 den 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. *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.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einstellung eines Beratungsverfahrens nach § 35a Abs. 3b des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Exagamglogen Autotemcel (β-Thalassämie); Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen 2024* [20.10.2024]. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10209/2024-02-01_AM-RL-XII_Einstellung-Beratungsverfahren_Exagamglogen-Autotemcel_2023-AbD-002_TrG.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Luspatercept (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30-Millionen-Euro Grenze: β-Thalassämie, transfusionsabhängige Anämie)* 2023 [25.10.2024]. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6261/2023-11-02_AM-RL-XII_Luspatercept_D-945_BAnz.pdf.
6. 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>.
7. Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD. *β-Thalassemyias*. *N Engl J Med*. 2021;384(8):727-43.
8. Finanzamt München. *Verbindliche Auskunft*. Sachverhalt gern § 89 Abs 2 der Abgabenordnung 2023.
9. Kassenärztliche Bundesvereinigung. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM)*. 2025.
10. Statistisches Bundesamt (Destatis). *Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht, Stand: 10.01.2024*. 2024.
11. 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

Casevy 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. Informationen zum Risk-Management-Plan

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 European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Tabelle 3-11: 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 potenzielle 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 3-12: 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 3-13 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 Prüfstelle.

Tabelle 3-13: 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 Prüfstellen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen
1	CLIMB-TDT-111	NCT03655678	laufend	29.10.2021	ja	(1)	56	17
In Prozent (%)								30,4
2	CLIMB-CTX001-131	NCT04208529	laufend	Nicht zutreffend ^b .	ja	(2)	47	12
In Prozent (%)								25,5
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer).								
b: Studienteilnehmer der Mutterstudie CLIMB-TDT-111 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-TDT-111 in die Langzeit-Follow-up-Studie CLIMB-CTX001-131 übergehen, werden die Prüfungsteilnehmer nicht addiert, sondern die Anteile der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen 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 111*. 2025.
2. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. *Enrollment at Each Site in Study 131 for Subjects from Study 111*. 2025.