

Exagamglogen Autotemcel (Sichelzellkrankheit)

Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: G25-05

Version: 1.0

Stand: 11.04.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 1976

DOI: 10.60584/G25-05

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Exagamglogen Autotemcel (Sichelzellkrankheit) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11
SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

15.01.2025

Interne Projektnummer

G25-05

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/G25-05>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Exagamglogen Autotemcel (Sichelzellkrankheit); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/G25-05>.

Schlagwörter

Exagamglogen Autotemcel, Anämie – Sichelzellen, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords

Exagamglogene Autotemcel, Anemia – Sickle Cell, Health Care Costs, Epidemiology

Medizinisch-fachliche Beratung

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Min Ripoll
- Reza Fathollah-Nejad
- Stefan Kobza
- Mandy Kromp
- Sonja Schiller
- Anja Schwalm

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
1.1 Anwendungsgebiet.....	1
1.2 Verlauf des Projekts.....	1
1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	2
2 Nutzenbewertung und Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	3
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
3.1.2.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	4
3.1.2.2 Bewertung des Vorgehens des pU.....	7
3.1.2.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten	9
3.1.2.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	9
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)....	9
3.2.1 Behandlungsdauer.....	10
3.2.2 Verbrauch	10
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	10
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	10
3.2.5 Jahrestherapiekosten	11
3.2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung.....	12
3.2.7 Versorgungsanteile.....	13
3.3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 B, Abschnitt 3.6)	13
4 Literatur	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	9
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
CTD	Common Technical Document
DRG	Diagnosis-related Group (diagnosebezogene Fallgruppe)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HLA	humanes Leukozytenantigen
HSZ	hämatopoetische Stammzelle
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KHEntgG	Krankenhausentgeltgesetz
NUB	neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
VOC	vasookklusive Krise

1 Hintergrund

1.1 Anwendungsgebiet

Exagamglogen Autotemcel ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Bewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Exagamglogen Autotemcel wird angewendet zur Behandlung von schwerer Sichelzellerkrankheit bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit rezidivierenden vaso-okklusiven Krisen (VOC), für die eine Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen (HSZ) geeignet ist und für die keine humane Leukozytenantigen (HLA)-kompatible, verwandte HSZ-Spenderin und kein HLA-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht.

1.2 Verlauf des Projekts

Exagamglogen Autotemcel ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen¹ ist. Für Orphan Drugs gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV),
- zu den Kosten der Therapie für die GKV und
- zum Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V

zu bewerten. Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.01.2025 übermittelt.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung einer / eines externen Sachverständigen (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis beinhalten. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise,

¹ nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden

keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Über die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sowie über die Kosten der Therapie für die GKV beschließt der G-BA.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier (Module 1 bis 4) des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

2 Nutzenbewertung und Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Ggf. werden vom G-BA außerdem Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung adressiert. Aus diesen Gründen sind die Bewertung des Zusatznutzens und Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung nicht Gegenstand dieses Berichts.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Sichelzellkrankheit stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation [1]. Demnach wird Exagamglogen Autotemcel angewendet zur Behandlung von schwerer Sichelzellkrankheit bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit rezidivierenden vasookklusiven Krisen (VOC), für die eine Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen (HSZ) geeignet ist und für die keine humanes Leukozytenantigen (HLA)-kompatible, verwandte HSZ-Spenderin und kein HLA-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht.

3.1.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

3.1.2.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Patientinnen und Patienten mit Sichelzellkrankheit in Deutschland	–	3160
2	Patientinnen und Patienten mit einem Alter von ≥ 12 Jahren	74,1	2339
3	Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 VOC pro Jahr	39	912
4	Patientinnen und Patienten, für die die Behandlungsprozedur (insbesondere eine myeloablative Konditionierung) infrage kommt	54	492
5	Patientinnen und Patienten, für die keine HLA-kompatible, verwandte HSZ-Spenderin und kein HLA-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht	81–86	399–423
6	Patientinnen und Patienten in der GKV	88,99	355–376

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HLA: humanes Leukozytenantigen; HSZ: hämatopoetische Stammzelle; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VOC: vasookklusive Krise

Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit Sichelzellkrankheit in Deutschland

Zur Bestimmung der Patientinnen und Patienten mit Sichelzellkrankheit in Deutschland zieht der pU eine Analyse von Kunz et al. [2] heran, die auf den Daten aller Patientinnen und Patienten basiert, die in den Jahren von 2011 bis 2019 mindestens 1 vollständiges Jahr in der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) versichert waren. Zur Bestimmung der Anzahl von Versicherten mit Sichelzellkrankheit wurde darin eine mehrstufige Definition zugrunde gelegt auf Basis der folgenden Kriterien [2]:

- 1) Eine Diagnose mit den Codes D57.0 (Sichelzellenanämie mit Krisen), D57.1 (Sichelzellenanämie ohne Krisen) oder D57.2 (Sichelzellenstörung, doppelt heterozygote) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) wurde
 - a) durch eine (pädiatrische) Hämatologin bzw. einen (pädiatrischen) Hämatologen oder durch eine Krankenhausambulanz oder als Hauptdiagnose für eine Krankenhausaufnahme dokumentiert oder
 - b) durch 2 Ärztinnen / Ärzte jeglicher Fachrichtung (einschließlich Krankenhausdiagnosen) unabhängig voneinander gestellt.
- 2) Die unter 1) erfassten Versicherten wurden unter Ausschluss derjenigen, deren Diagnose ausschließlich von einer Ärztin bzw. einem Arzt mit nicht hämatologischer Fachrichtung gestellt wurde, zur Analysepopulation zusammengefasst.

Zudem wurde innerhalb der Analyse der AOK [2] ein Korrekturfaktor eingesetzt, der eine Überrepräsentation von Patientinnen und Patienten mit Sichelzellkrankheit unter den AOK-Versicherten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ausgleichen sollte. Dieser Faktor ergab sich aus dem Verhältnis der Krankenhausaufnahmen mit einer der Hauptdiagnosen D57.0 oder D57.1 entsprechend den Daten des Statistischen Bundesamtes zu den entsprechenden Krankenhausaufnahmen auf Basis der AOK-Daten. In der Analyse resultierte für das Jahr 2011 unter Einbezug des Korrekturfaktors eine Anzahl von 2005 Patientinnen und Patienten mit Sichelzellkrankheit. Für das Jahr 2019 ergab sich auf die deutsche Bevölkerung hochgerechnet eine entsprechende Anzahl von 3160 Patientinnen und Patienten.

Anschließend schreibt der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Sichelzellkrankheit aus dem Jahr 2019 unverändert bis ins Jahr 2025 fort.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit einem Alter von ≥ 12 Jahren

Gemäß einer Autorenanfrage vonseiten des pU bei Kunz et al. liegt der geschätzte Anteil der Patientinnen und Patienten mit ≥ 12 Jahren bei 74,1 % [2,3]. Übertragen auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Sichelzellkrankheit in Deutschland schätzt der pU für diesen

Schritt eine Anzahl von 2339 Patientinnen und Patienten mit Sichelzellerkrankheit und einem Alter von ≥ 12 Jahren.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 VOC pro Jahr

Der pU operationalisiert Patientinnen und Patienten mit rezidivierenden VOC als Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 diagnostizierten VOC pro Jahr. Für den Anteil dieser Patientinnen und Patienten setzt der pU einen Wert in Höhe von 39 % an.

Zu diesem Anteilswert zitiert der pU zum einen eine Routinedatenanalyse von Shah et al. (2020) [4], in der u. a. Daten zu ambulanten, stationären oder als Notfall behandelten VOC von insgesamt 49 810 US-amerikanischen Patientinnen und Patienten ab 16 Jahren mit Sichelzellerkrankheit ausgewertet wurden.

Zum anderen zitiert der pU eine Routinedatenanalyse von Desai et al. (2020) [5] und eine weitere Routinedatenanalyse von Shah et al. (2019) [6], die jeweils in der US-amerikanischen staatlichen Krankenkasse Medicaid versicherte Patientinnen und Patienten auch ab 12 Jahren einschließen.

Übertragen auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Sichelzellerkrankheit und einem Alter von ≥ 12 Jahren in Deutschland schätzt der pU für diesen Schritt eine Anzahl von 912 Patientinnen und Patienten mit wiederkehrenden VOC.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten, für die die Behandlungsprozedur (insbesondere eine myeloablative Konditionierung) infrage kommt

Der pU gibt an, von ihm gesponserte Bedarfsstudien aus den Jahren 2021 und 2022 heranzuziehen. Laut pU geht aus diesen hervor, dass die Durchführung einer myeloablativen Konditionierung für 54 % der Patientinnen und Patienten geeignet ist. Diese Konditionierung ist eine notwendige Chemotherapie zur Vorbereitung der Patientinnen und Patienten auf eine Transplantation. Zur Ermittlung dieses Wertes wurde nach Angaben des pU der Mittelwert der EU-spezifischen Schätzwerte verwendet.

Der pU multipliziert den Anteilswert von 54 % mit der ermittelten Patientenzahl aus Schritt 3 und berechnet so eine Anzahl von 492 Patientinnen und Patienten für diesen Schritt.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten, für die keine HLA-kompatible, verwandte HSZ-Spenderin und kein HLA-kompatibler, verwandter HSZ-Spender verfügbar ist

Für der Untergrenze zieht der pU die Publikation von Gragert et al. (2014) [7] und für die Obergrenze die Publikationen von Walters et al. (1996) [8] und Shenoy (2013) [9] heran.

Die Publikation von Gragert et al. (2014) analysiert die Wahrscheinlichkeit, mit der einer Patientin bzw. einem Patienten eine geeignete Spenderin oder ein geeigneter Spender in

Fremdspenderregistern zur Verfügung steht [7]. Für die Analyse werteten Gragert et al. Daten des US-amerikanischen National-Marrow-Donor-Program-Registers aus, in dem sowohl HLA-Daten erwachsener Stammzellspenderinnen und -spender als auch Nabelschnureinheiten registriert werden. Der pU gibt an, dass der Anteil an Patientinnen und Patienten mit Sichelzellkrankheit, für die keine HLA-kompatible, verwandte Spenderin und kein HLA-kompatibler, verwandter Spender zur Verfügung steht, 81 % beträgt.

In der Publikation von Walters et al. (1996) [8] wurden in den USA 4848 Patientinnen und Patienten mit Sichelzellkrankheit unter 16 Jahren analysiert. Eine Transplantation war für 315 von ihnen geeignet und davon hatten 44 (14 % von 315) wiederum eine HLA-identische Geschwisterspenderin bzw. einen HLA-identischen Geschwisterspender. Die Publikation von Shenoy (2013) [9] berichtet ebenfalls davon, dass unter 14 % der Patientinnen und Patienten mit schwerer Sichelzellkrankheit eine HLA-kompatible Geschwisterspenderin bzw. einen HLA-kompatiblen Geschwisterspender hatten.

Daraus ergibt sich im Umkehrschluss für die Obergrenze, dass für 86 % der Patientinnen und Patienten keine HLA-kompatible, verwandte Stammzellspenderin und kein HLA-kompatibler, verwandter Stammzellspender zur Verfügung steht.

Der pU multipliziert die Anteilsspanne von 81 % bis 86 % mit der ermittelten Patientenzahl aus Schritt 4 und berechnet so eine Anzahl von 399 bis 423 Patientinnen und Patienten für diesen Schritt.

Schritt 6: Patientinnen und Patienten in der GKV

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 88,99 % ermittelt der pU abschließend eine Anzahl von 355 bis 376 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

3.1.2.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind rechnerisch nur teilweise nachvollziehbar und mit Unsicherheit behaftet.

Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit Sichelzellkrankheit in Deutschland

In der Publikation von Kunz et al. (2021) wird beschrieben, dass nicht auszuschließen ist, dass bei einigen eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine Fehldiagnose der Erkrankung vorliegt; darauf deutet der Publikation zufolge insbesondere die unerwartet hohe Anzahl von Patientinnen und Patienten im Alter ab 70 Jahren hin [2]. Zudem könnten aufgrund der mehrstufigen Definition der Erkrankung in der Analyse Patientinnen und Patienten, die

ausschließlich von einer Hausärztin oder einem Hausarzt im Berichtsjahr betreut wurden, nicht erfasst worden sein. Dies führt zu Unsicherheit.

Außerdem schreibt der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Sichelzellkrankheit aus dem Jahr 2019 unverändert bis ins Jahr 2025 fort. Alternativ kann für eine Obergrenze eine Steigerungsrate veranschlagt werden (siehe Verfahren zu Voxelotor [10]).

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 VOC pro Jahr

Der pU operationalisiert Patientinnen und Patienten mit rezidivierenden VOC als Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 diagnostizierten VOC pro Jahr. Er gibt an, dass diese Operationalisierung eine Behelfslösung darstellt, da keine etablierten Definitionen für das Kriterium der rezidivierenden VOC vorliegen. Bspw. mussten in der Zulassungsstudie CLIMB-SCD-121 mindestens 2 VOC pro Jahr während des 2-Jahres-Zeitraums vor dem Screening vorliegen. Dagegen wurde in Shah et al. (2020) [4] ein 1-Jahres-Zeitraum betrachtet.

Zur Bestimmung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit rezidivierend VOC verweist der pU auf mehrere Analysen von US-amerikanischen Versorgungsdaten [4-6]. Es besteht Unsicherheit in der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext beispielsweise deshalb, da über Medicaid dem pU zufolge eher sozial Schwächere versichert sind. Auch der Anteilswert von 39 % lässt sich anhand der zitierten Publikationen [4-6] nicht reproduzieren.

Zu Schritt 4: Patientinnen und Patienten, für die die Behandlungsprozedur (insbesondere eine myeloablative Konditionierung) infrage kommt

Da die Quellen für die herangezogenen Bedarfsstudien vom pU nicht vorgelegt werden, kann der verwendete Anteilswert von 54 % nicht nachvollzogen werden.

Zu Schritt 5: Patientinnen und Patienten, für die keine HLA-kompatible, verwandte HSZ-Spenderin und kein HLA-kompatibler, verwandter HSZ-Spender verfügbar ist

Die Untergrenze der Anteilswerte basiert auf der Publikation von Gragert et al. (2014) [7], in der ein Fremdspenderregister analysiert wurde. Da man erst dann auf ein Fremdspenderregister (keine Verwandtschaft) zugreift, nachdem keine passende verwandte Spende verfügbar ist, ist diese Publikation ungeeignet um den Anteil der Patientinnen und Patienten zu ermitteln, für die keine HLA-kompatible, verwandte Stammzellspenderin und kein HLA-kompatibler, verwandter Stammzellspender verfügbar ist. Zudem lässt sich der vom pU angegebene Anteil von 81 % aus der Publikation nicht direkt entnehmen.

Die Obergrenze der Anteilswerte bezieht sich nur auf HLA-kompatible Geschwister-spenderinnen und -spender, sodass andere Verwandte, die vom vorliegenden Anwendungsgebiet ebenfalls umfasst sind, nicht in Betracht gezogen werden.

Die Übertragbarkeit der Anteilswerte auf das vorliegende Anwendungsgebiet ist somit fraglich.

3.1.2.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht einerseits davon aus, dass ein Anstieg der Patientenzahlen bei derzeitigen Migrationsbewegungen nicht zu erwarten ist. Auf der anderen Seite gibt der pU an, dass das im Oktober 2021 eingeführte Neugeborenen-Screening tendenziell zu einem Anstieg der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation führen wird.

3.1.2.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Exagamglogen Autotemcel	Patientinnen und Patienten mit schwerer Sichelzellkrankheit ab 12 Jahren mit rezidivierenden VOC, für die eine Transplantation von HSZ geeignet ist und für die keine HLA-kompatible, verwandte HSZ-Spenderin und kein HLA-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht	355–376	Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind insgesamt mit Unsicherheit behaftet. Maßgebliche Gründe sind: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Der Anteilswert von 39 % für rezidivierende VOC lässt sich nicht reproduzieren. ▪ Der Anteilswert von 54 % für die Eignung der Behandlungsprozedur kann nicht nachvollzogen werden. ▪ Die Übertragbarkeit der Anteilswerte für die fehlende Spenderverfügbarkeit ist fraglich.
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HLA: humanes Leukozytenantigen; HSZ: hämatopoetische Stammzelle; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VOC: vasookklusive Krise			

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Für Exagamglogen Autotemcel geht der pU in Übereinstimmung mit der Fachinformation von einer Behandlung in Form einer Einzeldosis zur Infusion aus [1].

3.2.2 Verbrauch

Die Angabe des pU zum Verbrauch von Exagamglogen Autotemcel entspricht der Fachinformation [1]. Demnach beträgt die empfohlene Mindestdosis 3×10^6 CD34⁺-Zellen pro kg Körpergewicht.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Zum Stand der Lauer-Taxe vom 01.03.2025 ist kein Preis für Exagamglogen Autotemcel in der Lauer-Taxe gelistet. Der pU gibt an, dass Exagamglogen Autotemcel ausschließlich als Direktbezug für qualifizierte Kliniken verfügbar ist. Laut Angaben des pU beträgt der Klinikeinkaufspreis 2 200 000,00 € und ist von der Mehrwertsteuer befreit. Für diesen Betrag gibt der pU keine Quelle an. Zudem ist darauf hinzuweisen, dass gemäß der Aufstellung der Informationen nach § 6 Abs. 2 Krankenhausentgeltgesetz (KHEntgG) für 2025 des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) [11] Exagamglogen Autotemcel den neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB)-Status 1 erhalten hat, sodass für das Jahr 2025 ein krankenhausespezifisches NUB-Entgelt für die Kosten von Exagamglogen Autotemcel vereinbart werden kann. Die Arzneimittelkosten können somit abweichen.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Im Rahmen der stationären Gabe von Exagamglogen Autotemcel fallen zusätzliche Kosten an, die in Form einer pauschalierten Vergütung über Erlöse aus diagnosebezogenen Fallgruppen (DRG) abgerechnet werden. Diese werden vom pU nicht berücksichtigt.

Der pU macht Angaben zu den Kosten der gemäß Fachinformation [1] vor der Behandlung mit Exagamglogen Autotemcel durchzuführenden vollständigen myeloablativen Konditionierung mit Busulfan. Der Verbrauch von Busulfan richtet sich nach dem Körpergewicht. Das Vorgehen des pU entspricht der Annahme einer ambulanten Durchführung der Konditionierung. Dafür geben die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für Busulfan korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.01.2025 wieder. Kosten für die Infusionstherapie gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab setzt der pU nicht an. Außerdem veranschlagt er für Busulfan keine Kosten gemäß Hilfstaxe. Die vom pU angesetzten Kosten bei Annahme einer ambulanten Durchführung der myeloablativen Konditionierung sind somit unterschätzt. Wird davon ausgegangen, dass die myeloablativ Konditionierung ausschließlich im Rahmen der stationären Versorgung erfolgt [12], so weichen die Kosten von den Angaben des pU ab.

Der pU veranschlagt auf Grundlage der Fachinformation von Exagamglogen Autotemcel [1] weitere Kosten für folgende Maßnahmen: Schwangerschaftstest, Screeningtests auf humanes

Immundefizienzvirus, Hepatitis-B-Virus, Hepatitis-C-Virus, Bestimmung der Thrombozyten- und Neutrophilenzahl sowie die Erstellung eines großen Blutbilds. Die Kosten sind für die betroffenen Patientinnen und Patienten für den Fall einer ambulanten Durchführung nachvollziehbar.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Exagamglogen Autotemcel Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 2 206 302,88 € bis 2 209 441,97 €. Die vom pU ausgewiesenen Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten ohne Mehrwertsteuer und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Für den vom pU genannten Klinikeinkaufspreis von 2 200 000,00 € für den Wirkstoff Exagamglogen Autotemcel fehlt ein Quellenbeleg. Es kann zudem davon abweichend ein krankenhausindividuelles NUB-Entgelt vereinbart werden. Die Arzneimittelkosten können somit abweichen.

Im Rahmen der stationären Gabe von Exagamglogen Autotemcel fallen zusätzliche Kosten an, die in Form einer pauschalierten Vergütung über Erlöse aus DRG abgerechnet werden. Diese werden vom pU nicht berücksichtigt.

Für die Konditionierung entspricht das Vorgehen des pU der Annahme einer ambulanten Durchführung. Die zugehörigen Kosten sind unterschätzt. Bei stationärer Anwendung der myeloablativen Konditionierung entstehen dafür abweichende Kosten.

Die vom pU angesetzten Kosten für Tests sind für den Fall einer ambulanten Durchführung nachvollziehbar.

3.2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Exagamglogen Autotemcel	Patientinnen und Patienten mit schwerer Sichelzellkrankheit ab 12 Jahren mit rezidivierenden VOC, für die eine Transplantation von HSZ geeignet ist und für die keine HLA-kompatible, verwandte HSZ-Spenderin und kein HLA-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht	2 200 000,00	6302,88 ^b – 9441,97 ^c	0	2 206 302,88 ^b – 2 209 441,97 ^c	<p>Für den vom pU genannten Klinikeinkaufspreis von 2 200 000,00 € für den Wirkstoff Exagamglogen Autotemcel fehlt ein Quellenbeleg. Es kann zudem davon abweichend ein krankenhausindividuelles NUB-Entgelt vereinbart werden. Die Arzneimittelkosten können somit abweichen.</p> <p>Im Rahmen der stationären Gabe von Exagamglogen Autotemcel fallen zusätzliche Kosten an, die in Form einer pauschalierten Vergütung über Erlöse aus DRG abgerechnet werden. Diese werden vom pU nicht berücksichtigt.</p> <p>Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen.</p> <p>Die Kosten fallen nur 1-malig an.</p>

a. Angabe des pU

b. für Jugendliche im Alter von 12 Jahren

c. für Erwachsene ≥ 18 Jahre

DRG: diagnosebezogene Fallgruppe; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HLA: humanes Leukozytenantigen; HSZ: hämatopoetische Stammzelle; NUB: neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VOC: vasookklusive Krise

3.2.7 Versorgungsanteile

Der pU erläutert, dass laut Fachinformation Exagamglogen Autotemcel bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der unter Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile kontraindiziert ist [1]. Weiterhin sind mögliche Kontraindikationen gegenüber Plerixafor und Busulfan als aktive Substanzen zur Stammzellmobilisierung bzw. zur myeloablativen Konditionierung zu beachten. Laut pU liegen keine Daten über Patientenpräferenzen vor. Der pU nimmt zudem keine Quantifizierung der Versorgungsanteile von Exagamglogen Autotemcel vor.

3.3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 B, Abschnitt 3.6)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.6) des Dossiers.

Der pU gibt für die Studie CLIMB-SCD-121 den Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V mit 0 % an. Diese Angabe ist für die vom pU herangezogene Analysepopulation weitestgehend nachvollziehbar.

Im Rahmen des Common Technical Documents (CTD) wird auch noch das Anwendungsgebiet der transfusionsabhängigen β -Thalassämie betrachtet. Im Abschnitt 2.7.4 des CTD erfolgt keine eindeutige Trennung der für das jeweilige Anwendungsgebiet vorgelegten Studien. Sofern die Studie CLIMB-TDT-111 zur β -Thalassämie mitberücksichtigt wird, ergibt sich ein Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer, der oberhalb von 5 % liegt.

4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. Vertex Pharmaceuticals. Casgevy 4 – 13 × 10⁶ Zellen/ml Infusionsdispersion [online]. 03.2024 [Zugriff: 10.02.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. Kunz JB, Schlotmann A, Daubenbüchel A et al. Benefits of a Disease Management Program for Sickle Cell Disease in Germany 2011-2019: The Increased Use of Hydroxyurea Correlates with a Reduced Frequency of Acute Chest Syndrome. *J Clin Med* 2021; 10(19). <https://doi.org/10.3390/jcm10194543>.
3. Kunz JB, Schlotmann A, Daubenbüchel A et al. Age strata (SCD patients age >12; Disease Management Program for Sickle Cell Disease in Germany 2011-2019) as provided by the author upon request. *J Clin Med* 2021; 10.
4. Shah NR, Bhor M, Latremouille-Viau D et al. Vaso-occlusive crises and costs of sickle cell disease in patients with commercial, Medicaid, and Medicare insurance - the perspective of private and public payers. *J Med Econ* 2020; 23(11): 1345-1355. <https://doi.org/10.1080/13696998.2020.1813144>.
5. Desai RJ, Mahesri M, Globe D et al. Clinical outcomes and healthcare utilization in patients with sickle cell disease: a nationwide cohort study of Medicaid beneficiaries. *Ann Hematol* 2020; 99(11): 2497-2505. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04233-w>.
6. Shah N, Bhor M, Xie L et al. Evaluation of Vaso-occlusive Crises in United States Sickle Cell Disease Patients: A Retrospective Claims-based Study. *J Health Econ Outcomes Res* 2019; 6(3): 106-117. <https://doi.org/10.36469/9667>.
7. Gragert L, Eapen M, Williams E et al. HLA match likelihoods for hematopoietic stem-cell grafts in the U.S. registry. *N Engl J Med* 2014; 371(4): 339-348. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa1311707>.
8. Walters MC, Patience M, Leisenring W et al. Barriers to bone marrow transplantation for sickle cell anemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 1996; 2(2): 100-104.
9. Shenoy S. Hematopoietic stem-cell transplantation for sickle cell disease: current evidence and opinions. *Ther Adv Hematol* 2013; 4(5): 335-344. <https://doi.org/10.1177/2040620713483063>.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Voxelotor (Sichelzellerkrankheit) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/g22-20_voxelotor_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf.

11. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG für 2024: Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden [online]. 2025 [Zugriff: 17.02.2025]. URL: [https://www.g-drg.de/content/download/16606/file/Aufstellung%20 Information NUB DRG 2025 aktualisiert 250217.pdf](https://www.g-drg.de/content/download/16606/file/Aufstellung%20Information%20NUB%20DRG%202025%20aktualisiert%20250217.pdf).

12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Betibeglogene autotemcel (β -Thalassämie) (Therapiekosten) [online]. 2020 [Zugriff: 19.03.2025]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7104/2020-12-03 AM-RL-XII Betibeglogene-autotemcel D-497 TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7104/2020-12-03_AM-RL-XII_Betibeglogene-autotemcel_D-497_TrG.pdf).