

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

6. Mai 2025

**Stellungnahme zur  
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V**

**Exagamglogen Autotemcel (Exa-Cel)  
( $\beta$ -Thalassämie, transfusionsabhängig,  $\geq 12$  Jahre,  
keine HLA-kompatible verwandte Stammzellspende verfügbar)**

veröffentlicht am 15. April 2025

Vorgangsnummer 2025-01-15-D-1146

**IQWiG Bericht Nr. 1975**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Exagamglogen Autotemcel (Casgevy®)
  4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
  4. 2. Studien
  4. 3. Endpunkte
    4. 3. 1. Mortalität
    4. 3. 2. Morbidität
      4. 3. 2. 1. Transfusionsunabhängigkeit
      4. 3. 2. 2. Hämoglobinkonzentration
      4. 3. 2. 3. Eisenüberladung und Eisenelimination
      4. 3. 2. 4. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
    4. 3. 3. Nebenwirkungen
  4. 4. Bericht des G-BA
5. Kombinationstherapie
6. Diskussion
7. Literatur
8. Zusätzlicher Aufwand und zusätzliche Kosten

## 1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Exagamglogen Autotemcel (Exa-Cel, Casgevy®) ist eines von zwei Verfahren zu diesem neuen Wirkstoff, hier zur Behandlung der  $\beta$ -Thalassämie. Exa-Cel ist zugelassen für die Behandlung von Patientinnen und Patienten (Pat.) ab 12 Jahren mit transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämie (TDT) 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. Der G-BA hat den Bericht selbst erstellt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

**Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG**

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA	
Subgruppen	Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	-	erheblich	Anhaltspunkt	-	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Zweckmäßige Vergleichstherapie sind Transfusion von Erythrozytenkonzentraten, supportive Maßnahmen einschl. Eisenchelatortherapie, und Luspatercept bei Pat. ab 18 Jahren.
- Die Therapie mit Exa-Cel beruht auf einer CRISPR/Cas9-basierten Geneditierung in autologen Stammzellen. Durch gezielten Knock-Out des erythroiden Enhancers von BCL-11a wird die Blockade der Transkription der Gamma-Kette aufgehoben und damit die HbF-Produktion reaktiviert.
- Basis der frühen Nutzenbewertung sind die Daten aus CLIMB-THAL-121, einer internationalen, multizentrischen, einarmigen Studie bei Pat. ab 12 Jahren.
- Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers werden 54 Pat. ausgewertet. Im intraindividuellen Vergleich führt die Therapie mit Exa-Cel zur hoch signifikanten Steigerung der Rate transfusionsunabhängiger Pat., zur Steigerung der Hämoglobinkonzentration und zur Steigerung der Lebensqualität. Zum Datenschnitt konnte bei 45% der Pat. die Therapie mit Eisenchelatoren beendet werden.
- Die Angaben im Dossier weichen etwas von publizierten Daten ab, auch liegen Aktualisierungen mit Bestätigung der Wirksamkeit über einen längeren Beobachtungszeitraum vor.
- Die Rate schwerer Nebenwirkungen ist sehr hoch, bedingt durch die myeloablative Chemotherapie. Spezifische, unerwünschte Ereignisse mit Bezug zu Exa-Cel sind bisher nicht erkennbar.
- Bei Durchführung der Therapie mit Exgamglogen Autotemcel sind besondere strukturelle Maßnahmen zu beachten. Die dadurch entstehenden, zusätzlichen Kosten sind in einem eigenen Abschnitt dargestellt, siehe Kapitel 8.

Die Therapie der TDT mit Exa-Cel ist ein Durchbruch. Die Durchführung erfordert stringente Kriterien für die Identifikation der geeigneten Pat. und die Erfüllung der bereits festgelegten Strukturkriterien in den behandelnden Zentren. Eine randomisierte Studie gegenüber supportiver Therapie ist angesichts der vorliegenden Daten ethisch nicht zu rechtfertigen.

## 2. Einleitung

Thalassämien gehören zu den Hämoglobinopathien. Sie sind eine klinisch und pathophysiologisch heterogene Gruppe meist autosomal rezessiv vererbter Erkrankungen, bei denen die Produktion des normalen Hämoglobins aufgrund einer reduzierten oder fehlenden Globinkettensynthese gestört ist. Je nach den involvierten Globingenen werden die Erkrankungen als  $\alpha$ -oder  $\beta$ -Thalassämien bezeichnet.

In Deutschland und Mitteleuropa sind vor allem die  $\beta$ -Thalassämien von Bedeutung und klinischer Relevanz [1, 2].

Für die praktische Medizin erfolgt nach wie vor die Klassifizierung in die drei Grundtypen  $\beta$ -Thalassaemia minor (Trägerstatus),  $\beta$ -Thalassaemia intermedia (symptomatische Thalassämie ohne regelmäßige oder obligate Transfusionsnotwendigkeit) und  $\beta$ -Thalassaemia major (schwere Thalassämie mit regelmäßiger Transfusionsnotwendigkeit). Da einige Pat. mit einer Thalassaemia intermedia im Laufe ihres Lebens aus verschiedenen Gründen doch eine regelmäßige Transfusionstherapie unterschiedlichen Ausmaßes erhalten, wird in der aktuellen Literatur häufig zwischen Transfusions-abhängiger (*transfusion-dependent thalassaemia* = TDT) und Nicht-Transfusions-abhängiger Thalassämie (*non-transfusion-dependent thalassaemia* = NTDT) unterschieden. TDT umfasst dabei sowohl die Thalassaemia major als auch die schwere Thalassaemia intermedia (mit Transfusionstherapie) [3].

Die Anzahl von Pat. mit  $\beta$ -Thalassämie ist in den letzten Jahrzehnten durch Migration erheblich gestiegen [4, 5].

### 3. Stand des Wissens

Die transfusionsabhängige Thalassaemia intermedia und die Thalassaemia major sind schwere Erkrankungen. Unter den hämatologischen Symptomen dominiert die sehr schwere hypochrome und mikrozytäre Anämie aufgrund einer hochgradig ineffektiven Erythropoese und geringgradiger Hämolyse. Die Patienten sind lebenslang transfusionsbedürftig. Die regelmäßige Transfusionstherapie erlaubt eine altersentsprechende körperliche und kognitive Entwicklung, führt aber aufgrund der parenteralen Eisenzufuhr und der physiologischen Unfähigkeit des menschlichen Organismus, überschüssiges und toxisches Eisen aus dem Körper auszuschleusen, zu einer ausgeprägten Eisenüberladung (sekundäre Hämochromatose), die insbesondere durch die Transfusionstherapie und zusätzlich durch die gesteigerte, ineffektiven Eigenerythropoese verursachte erhöhte intestinale Eisenresorption bedingt ist [6].

Allogene Transplantation mit hämatopoetischen Stammzellen (SZT) eines HLA-identischen Familien- oder Fremdspenders ist derzeit die einzige kurative Therapie bei Patienten mit  $\beta$ -Thalassaemia major [1, 2, 7]. Die Mehrzahl der Patienten wird im Kindesalter transplantiert.

Ein neuer medikamentöser Ansatz der letzten Jahre zur Steigerung der Hämoglobinkonzentration war der Einsatz des TGF  $\beta$ -Rezeptor-Liganden-Blockers Luspatercept (Zulassung für Pat. > 18 Jahre) [8, 9].

Die Therapie mit Exa-Cel beruht auf einem neuen Konzept. Durch eine gezielte, CRISPR/Cas9-basierte Geneditierung wird die BCL-11a-vermittelte Blockade der Transkription der Gamma-Kette aufgehoben und damit die HbF-Produktion (wieder) reaktiviert und gesteigert. Die Therapie besteht nach aufwändigem Screening zur Feststellung der grundsätzlichen Eignung der Patienten aus einer vorbereitenden Transfusionstherapie, der ggf. wiederholten Mobilisierung von HSZ mittels GCSF und Plerixafor und der Stammzellapherese an drei aufeinanderfolgenden Tagen, myeloablativer Konditionierung mit Busulfan an 4 aufeinanderfolgenden Tagen und der Transfusion der geneditierten Stammzellen nach frühestens 48 Stunden und höchstens 7 Tagen nach der letzten Busulfan-Gabe.

Ergebnisse der Zulassungsstudie zu Exa-Cel sind in [Tabelle 2](#) zusammengefasst.

**Tabelle 2: Exa-Cel bei der  $\beta$ -Thalassämie**

Studie	Pat.	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	Transfusions-unabhängigkeit <sup>2</sup>	HbF Konzentration <sup>3</sup>	Gesamt-Hb <sup>4</sup>
CLIMB-THAL-111 [10, 11], Dossier	Alter 12-35 Jahre, transfusionsabhängige $\beta$ -Thalassämie	Exa-Cel	54	94,5 <sup>5</sup> p < 0,0001	0,7 vs 11,7 <sup>5</sup>	10,4 vs 13,0

<sup>1</sup> N - Anzahl Pat.; <sup>2</sup> Transfusionsunabhängig nach 12 Monaten, in %; <sup>3</sup> Konzentration an fetalem Hämoglobin, in g/dL; <sup>4</sup> Gesamthämoglobin-Konzentration, in g/dL; <sup>5</sup> **Baseline, Ergebnis für mindestens 12 Monate nach Therapie**; <sup>6</sup> **Baseline, Ergebnis für nach 24 Monaten**, Mittelwert nach 24 Monaten;

## 4. Dossier und Bewertung von Exa-Cel

### 4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Aufgrund des Orphan-Drug-Status von Exa-Cel hat der G-BA keine ZVT festgelegt. Geeignet als ZVT bei Pat. mit  $\beta$ -Thalassämie, für die kein HLA-kompatibler, verwandter Stammzell-Spender zur Verfügung steht, sind Transfusion von Erythrozytenkonzentraten, supportive Maßnahmen einschl. Eisenchelatortherapie, und Luspatercept.

### 4.2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die einarmige, unverblindete Studie CLIMB-THAL-111. Eingeschlossen wurden Pat. im Alter von 12-35 Jahren mit schweren VOC. Das mediane Alter lag bei 19,5 Jahren. Die Verteilung der Genotypen war:

$\beta^0 / \beta^0$ ähnlich	33
$\beta^0 / \beta^0$	21

56 Pat. erhielten Exa-Cel, 54 Pat. wurden im Dossier ausgewertet.

Im Dossier präsentiert der pharmazeutische Unternehmer Daten zum Vergleich der Daten von CLIMB-THAL-111 mit einem synthetischen Kontrollarm (SCA), der auf der Basis von Daten aus der WebTHAL-Datenbank generiert wurden.

Deutsche Zentren waren an der Zulassungsstudie beteiligt.

Datenschnitt für das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers ist der 9. August 2024.

Die Daten wurden in Peer-Review-Journals publiziert [10] und auf internationalen Kongressen präsentiert [11].

### 4.3. Endpunkte

#### 4.3.1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Pat. mit schweren Erkrankungen. Kein Patient ist bisher verstorben.

#### 4.3.2. Morbidität

##### 4.3.2.1. Transfusionsunabhängigkeit

Transfusionsfreiheit war der erste Endpunkt von CLIMB-THAL-111. Erfasst wurde Transfusionsfreiheit zu verschiedenen Endpunkten und die Zeit bis zur mittleren Transfusionsfreiheit. Von den 52 auswertbaren Pat. zum ersten Endpunkt erreichten 49 Transfusionsfreiheit (94,2%). Die Rate war bei Jugendlichen und Erwachsenen identisch. Die mittlere Zeit bis zur Transfusionsfreiheit lag bei 1,1 Monaten.

##### 4.3.2.2. Hämoglobinkonzentration

Die mittlere Hämoglobinkonzentration stieg im Mittelwert auf 12,3 g/dL nach 6 Monaten und auf 13,0 g/dL nach 24 Monaten. Der Transfusionsbedarf sistierte im Median 20 Tage nach der Exa-Cel-Infusion.

Die HbF-Konzentration stieg im Mittelwert auf 11,7 g/dL nach 12 Monaten.

#### 4. 3. 2. 3. Eisenüberladung und Eisnelimination

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes (August 2024) konnten bereits 45% aller behandelten Patienten die bei Pat. mit TDT ansonsten lebenslang erforderliche Eisneliminationstherapie beenden.

Da die Eisenüberladung den wesentlichen pathogenetischen Mechanismus der bei Pat. mit TDT einhergehenden Organtoxizität und damit Morbidität und Mortalität darstellt, sind diese Daten von wesentlicher Bedeutung für die Nutzenbewertung – insbesondere auch als Surrogat-Parameter für den zu erwartenden Effekt der Therapie mit Exa-Cel auf die langfristige Morbidität und Mortalität von Pat. mit TDT.

#### 4. 3. 2. 4. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Lebensqualität und Patient-Reported Outcome wurden mittels der Fragebögen PedsQL, FACT-BMT und der EQ-5D VAS erhoben. Im intraindividuellen Verlauf zeigt sich signifikante Verbesserung der Gesamtscores als auch in den Subskalen der physisch und psychisch bedingten Lebensqualität.

#### 4. 3. 3. Nebenwirkungen

Nebenwirkungen im Grad 3/4 traten bei >90% der Pat. auf. Die Ergebnisse sind übersichtlich in der Primärpublikation dargestellt. Aufgeführt sind unerwünschte Ereignisse, die bei mehr als 10% der Pat. auftraten.

**Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse [10]**

<b>Adverse Event</b>	<b>Full Analysis Population (N=52)</b>
	<b>no. of patients (%)</b>
<b>Any grade 3 or 4 event</b>	<b>46 (88)</b>
<b>Grade 3 or 4 events occurring in <math>\geq</math>5% of patients*</b>	
<b>Febrile neutropenia</b>	<b>28 (54)</b>
<b>Stomatitis</b>	<b>21 (40)</b>
<b>Anemia</b>	<b>20 (38)</b>
<b>Platelet count decrease</b>	<b>18 (35)</b>
<b>Thrombocytopenia</b>	<b>18 (35)</b>
<b>Mucosal inflammation</b>	<b>17 (33)</b>
<b>Neutrophil count decrease</b>	<b>14 (27)</b>
<b>Decrease in appetite</b>	<b>12 (23)</b>
<b>Epistaxis</b>	<b>7 (13)</b>
<b>Neutropenia</b>	<b>7 (13)</b>

<i>Adverse Event</i>	<i>Full Analysis Population (N=52)</i>
	<i>no. of patients (%)</i>
<i>White-cell count decrease</i>	<b>7 (13)</b>
<i>Veno-occlusive liver disease</i>	<b>5 (10)</b>

Im Vordergrund stehen hämatologische Toxizität und Stomatitis als Folge der Behandlung mit hochdosiertem Busulfan. Sekundäre Neoplasien wurden nicht beobachtet.

#### **4. 4. Bericht des G-BA**

Der Bericht des G-BA ist deskriptiv. In der Zusammenfassung werden nur die Daten zur Mortalität und zu den unerwünschten Ereignissen dargestellt.

#### **5. Kombinationstherapie**

Exa-Cel wird nicht in Kombination mit anderen ‚neuen‘ Arzneimitteln eingesetzt.

#### **6. Diskussion**

Exa-Cel ist ein Durchbruch in der Therapie von Pat. mit transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämie. Die Gen-Editierung mit Reaktivierung von HbF führt zur hoch signifikanten Reduktion der Transfusionsabhängigkeit. Der Effekt ist rasch und nachhaltig. Im Kontext der frühen Nutzenbewertung ist zu diskutieren:

##### Selektion der Pat.

Die Zulassungsstudie beschränkt sich auf Pat., die keinen HLA-kompatiblen verwandten HSZ-Spender für eine allogene Stammzelltransplantation haben. Das ist ein nachvollziehbarer Ansatz, da die allogene SZT von einem HLA-kompatiblen, verwandten Spender ein hohes kuratives Potenzial bei der TDT hat und als Standard gilt.

Kritisch in der Versorgung wird die aufwändige Selektion der geeigneten Pat. sein. Dabei muss sichergestellt werden, dass vorbestehende Organschäden nicht die Toxizität der Busulfan-Konditionierung verstärken. Zum zweiten müssen die Kriterien der Zulassungsbedingungen bezüglich des Schweregrades erfüllt werden. Des Weiteren ist als Voraussetzung für die Herstellung von Exa-Cel eine aufwändige Transfusions-Vorbehandlung notwendig. Letztlich ist eine aufwändige Nachsorge, der Patienten zur Identifikation von bisher noch unbekanntem Spätfolgen erforderlich.

In der Versorgung schlagen wir vor, dass Krankheitsverlauf und Organfunktionen der potenziell geeigneten Pat. über mindestens 24 Monate sorgfältig überwacht und standardisiert dokumentiert sein sollen.

##### Langzeitwirksamkeit und Spättoxizität

Die bisherigen Daten deuten auf eine stabile HbF-Konzentration über mehrere Jahre hin. Weitere Langzeitdaten liegen nicht vor.

Der Ansatz der Gen-Editierung unterscheidet sich grundsätzlich von einer Genterapie mit Verwendung viraler Vektoren. Damit wird das Risiko der Induktion von Neoplasien aufgrund von Insertionsmutationen vermieden. Weitere, potenziell mit Exa-Cel verbundene Spätereignisse müssen durch langfristiges Monitoring überwacht werden.

### Struktur der Zulassungsstudie

Die Zulassungsstudie war einarmig, entsprechend passen die vorgelegten Daten im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nicht in das Grundkonzept des Vergleichs gegenüber dem bisherigen Standard. Vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte, indirekte Vergleiche mit Daten einer elektronischen Datenbank zur Thalassämie zeigen signifikante Unterschiede zugunsten von Exa-Cel, haben aber methodisch nicht dieselbe Wertigkeit wie eine randomisierte klinische Studie.

Eine Randomisierung der Exa-Cel Therapie gegen eine allogene Transplantation ist vor dem Hintergrund der bereits erfolgten Zulassung von Exa-Cel nicht (mehr) möglich. Insbesondere ist die Therapie mit Exa-cel bei Verfügbarkeit eines HLA-kompatiblen Geschwister nicht indiziert. Darüber hinaus wäre diese auch ethisch nicht vertretbar, da die allogene Stammzelltransplantation im Gegensatz zur Therapie mit Exa-Cel mit einem Risiko für eine Graft versus host disease verbunden ist. Außerdem zeigt der historische Vergleich dieser beiden Therapieformen eine geringere Mortalität bei der Therapie mit Exa-Cel.

Exa-Cel ist ein Durchbruch. Die Durchführung erfordert stringente Kriterien für die Identifikation der geeigneten Pat. und die Erfüllung der bereits festgelegten Strukturkriterien in den behandelnden Zentren.

### **7. Literatur**

1. Cario H et al.: Beta Thalassämie, Onkopedia Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Mai 2022. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/beta-thalassaemie/@@guideline/html/index.html>
2. AWMF S1-Leitlinie: Thalassämien. AWMF online. Januar 2023; <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/025-017>
3. Kattamis A, Kwiatkowski JL, Aydinok Y. Thalassaemia. Lancet 399: 2310-2324, 2022. DOI: [10.1016/s0140-6736\(22\)00536-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)00536-0)
4. Cario H. Diagnostik und Therapie der alpha- und beta-Thalassämien. Dtsch Med Wochenschr. 147(19):1250-8, 2022. DOI: [10.1055/a-1767-8379](https://doi.org/10.1055/a-1767-8379)
5. Kohne E, Kleihauer E: Hämoglobinopathien - eine Langzeitstudie über vier Jahrzehnte. Dtsch Arztebl Int 107:65-71, 2010. DOI:[10.3238/arztebl.2010.0065](https://doi.org/10.3238/arztebl.2010.0065)
6. Farmakis D, Porter J, Taher A, et al. 2021 Thalassaemia International Federation Guidelines for the Management of Transfusion-dependent Thalassemia. Hemasphere 6(8):e732, 2022. DOI: [10.1097/HS9.0000000000000732](https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000732).
7. Musallam KM, Vitrano A, Meloni A et al. Risk of mortality from anemia and iron overload in non-transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia. Am J Hematol 97: E78-e80, 2022. DOI:[10.1002/ajh.26428](https://doi.org/10.1002/ajh.26428)
8. Cappellini MD, Viprakasit V, Taher AT et al.: A Phase 3 Trial of Luspatercept in Patients with Transfusion-Dependent  $\beta$ -Thalassemia. N Engl J Med 382:1219-1231, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa1910182](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910182)
9. Taher AT, Cappellini MD, Kattamis A et al.: Luspatercept for the treatment of anaemia in non-transfusion-dependent  $\beta$ -thalassaemia (BEYOND): a phase 2, randomised, double-blind, multi-centre, placebo-controlled trial. Lancet Haematol 9:e733-e744, 2022. DOI: [10.1016/S2352-3026\(22\)00208-3](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(22)00208-3)
10. Locatelli F, Lang P, Wall D et al.; Exagamglogene autotemcel for transfusions-dependent  $\beta$ -thalassemia. N Engl JMed 390:1663-1676, 2024. DOI: [10.1056/NEJMoa2309673](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2309673)

11. Durable Clinical Benefits with Exagamglogene Autotemcel for Transfusion-Dependent  $\beta$ -Thalassemia | Blood | American Society of Hematology

## 8. **Zusätzlicher Aufwand und zusätzliche Kosten**

Die Kosten der Behandlung mit Exa-Cel setzen sich zusammen aus dem mit dem PU verhandelten Preis für Exa-Cel, aus den Kosten für die Identifizierung und das umfassende Screening potentieller Patienten vor Therapie-Entscheidung analog der Vorgaben des GBA-ATMP-QS-Beschlusses sowie des KCO-Begutachtungsleitfadens, aus den Kosten für die vorbereitenden Austauschtransfusionen vor den Apheresezyklen und der Durchführung der Myeloablation, aus den Kosten des für die Therapie mit Exa-Cel notwendigen stationären Aufenthaltes und aus den Kosten der langfristigen Nachsorge, die sich auf die Detektion und Behandlung von Spätfolgen der Gentherapie und der Sichelzellerkrankheit richtet. Die Apherese der Blutstammzellen der Patienten ist Teil des Herstellungsprozesses von Exa-Cel, sodass der PU diese Kosten laut Beschluss des G-BA direkt zu erstatten hat.

Die vorbereitenden Untersuchungen betreffen auch Pat., die später aufgrund von Ausschlusskriterien nicht mit Exa-Cel behandelt werden können und werden bisher nicht vollständig durch die gesetzlichen Krankenkassen finanziert. Das betrifft beispielsweise die Messung von Herz- und Lebereisen mittels Kernspintomographie. Hier muss eine pauschale Vergütung für die qualifizierten Behandlungszentren vereinbart werden, die bei allen Patienten, die bezüglich einer Indikation für die Therapie mit Exa-Cel untersucht werden, angewendet wird.

Während der Zeit vor den Apherese-Zyklen, die bei vielen SCD-Patienten mehrfach (in der Zulassungs-Studie bis zu 6x) erforderliche werden, bis zur Konditionierungstherapie sollen die Patienten regelmäßige Austauschtransfusionen erhalten. Es muss transparent gemacht werden, ob die dadurch entstehenden Kosten durch den PU oder durch die gesetzliche Krankenkasse getragen werden. Aus Sicherheitsgründen muss ein unmanipuliertes Backup der autologen Stammzellen für fünf Jahre nach Therapie mit Exa-Cel kryokonserviert werden. Die Kosten dieser Lagerung sind durch die DRG A15 nicht abgedeckt und müssen entweder dem PU oder der gesetzlichen Krankenkasse zugeordnet werden.

Die qualifizierten Behandlungszentren, die die Therapie mit Exa-Cel anbieten, sollen den für die DRG A15B/C kalkulierten Erlös erzielen. Dieser berücksichtigt jedoch nicht die Mehrkosten für die Konditionierung mit intravenösem Busulfan bei Pat. ab 15 Jahren sowie das erforderliche therapeutische Drug Monitoring der Busulfan-Spiegel, die Mehrkosten des gegenüber der mittleren VWD der DRG A15B/C deutlich verlängerten stationären Behandlungsaufenthaltes, die Personalkosten durch erhöhten Beratungs- und Betreuungsaufwand der Patienten sowie die G-BA Qualitätsprozesskosten (ATMP-QS-RL Anlage 6) / Kosten für die Aufrechterhaltung von Maßnahmen gemäß Risiko-Management-Plan (RMP). Die Differenz zwischen anfallenden Kosten und DRG-Erlös muss durch ein möglichst bundesweit festzulegendes Zusatzentgelt ausgeglichen werden.

Für die aufwändige, lebenslange Nachsorge der Patienten nach Therapie mit Exa-Cel muss ebenfalls eine pauschale Vergütung für die qualifizierten Behandlungszentren vereinbart werden.

## **Stellungnehmer**

*Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Peter Bader (Universitätsklinikum Frankfurt, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Schwerpunkt Stammzelltransplantation und Immunologie, Frankfurt), Prof. Dr. Holger Cario (Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Kinder-Hämatologie, -Onkologie & -Hämostaseologie, Ulm), Prof. Dr. Peter Dreger (Universitätsklinikum Heidelberg, Medizinische Klinik V, Sektion Stammzelltransplantation, Heidelberg), Dr. Anette Hoferer (Robert-Bosch-Krankenhaus, Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin, Stuttgart), Dr. Andrea Jarisch (Universitätsklinikum Frankfurt, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Schwerpunkt Stammzelltransplantation und Immunologie, Frankfurt), Prof. Dr. Andreas Kulozik und*

*Prof. Dr. Joachim Kunz (Universitätsklinikum Heidelberg, Klinik für Pädiatrische Onkologie, Hämatologie, Immunologie und Pneumologie, Heidelberg), Dr. Stephan Lobitz (Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Gemeinschaftsklinikum Mittelrhein, Koblenz), Prof. Dr. Kurt Meisel (Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Kinder-Onkologie, Hämatologie und Klinische Immunologie, Düsseldorf) und PD Dr. med. Lena Oevermann (Klinik für Pädiatrie m.S. Hämato-/Onkologie und SZT Charité, Campus Virchow Klinikum, Berlin) erarbeitet.*