

Leiterin

Dr. med. Barbara Zimmer MPH, MA

Postanschrift

Medizinischer Dienst Nordrhein
Postfach 10 37 44
40028 Düsseldorf

Besucheranschrift

Medizinischer Dienst Nordrhein
Berliner Allee 52
40212 Düsseldorf

Telefon 0211 1382-451, -452, -459, -298
Telefax 0211 1382-461

infokco@md-nordrhein.de
www.kkonkologie.de

Ansprechpartner/-in:

Priv.-Doz. Dr. Teuffel MSc

Unser Zeichen:

OT/ot

**Begutachtungshinweise des KC Onkologie
zur stationären Behandlung mit Exagamglogen autotemcel**

Version (V1.0) vom 14.02.2025

KCO-Bearbeitungsnummer 80535/2025

Inhalt

1	Abkürzungsverzeichnis	3
2	Einführung	4
2.1	Grundlagen	4
2.2	Zuständigkeit des Medizinischen Dienstes.....	4
2.3	Unaufschiebbar Leistungen	5
2.4	RMP-Qualifikation	5
2.5	Mindestanforderungen an die Anwendung für die Versorgung	5
2.6	Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.....	6
3	Hämoglobinopathien	7
3.1	Thalassämie	7
3.2	Sichelzellkrankheit.....	9
4	Exagamglogen autotemcel	11
4.1	Wirkmechanismus	11
4.2	Daten zur β -Thalassämie	11
4.3	Daten zur Sichelzellkrankheit	12
5	Behandlungsindikation	14
5.1	Zulassungskonforme Anwendung	14
5.1.1	Zulassung β -Thalassämie	14
5.1.2	Zulassung Sichelzellkrankheit.....	15
5.1.3	Spezielle Patientengruppen.....	15
5.2	Kriterien der Zulassungsstudien	16
5.2.1	β -Thalassämie.....	16
5.2.2	Sichelzellkrankheit.....	18
5.3	Indikationsstellung durch die Behandlungseinrichtung	21
6	Behandlungsaufklärung	22
7	Checkliste der erforderlichen Unterlagen für die Begutachtung	23
8	Gutachtenerstellung	25
9	Literatur	27

1 Abkürzungsverzeichnis

ACS	Acute Chest Syndrome
ASH	American Society of Hematology
ATMP	Arzneimittel für neuartige Therapien
ATMP-QS-RL	ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschuss
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CD	Cluster of Differentiation
CRISPR/Cas9	Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats of CRISPR-associated protein 9
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EMA	European Medicines Agency
Exa-Cel	Exagamglogen autotemcel
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Hb	Hämoglobin
HLA	Humane Leukozyten Antigene
HSZ	Hämatopoetische Stammzellen
HU	Hydroxyurea
ICA	Internal Carotic Artery
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
KCO	Kompetenz-Centrum Onkologie
KHEntG	Krankenhausentgeltgesetz
LIC	Liver Iron Content
LVEF	Left Ventricle Ejection Fraction
MCA	Middle Cerebral Artery
MD	Medizinischer Dienst
MD-QK-RL	MD-Qualitätskontroll-Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschuss
MSD	Matches Sibling Donor
NUB	Neue Untersuchungs- und Behandlungsleistung
RBC	Red Blood Cells
RMP	Risk Management Plan
RNA	Ribonukleinsäure
SCD	Sickle Cell Disease
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TAMMV	Timed Average Mean of the Maximum blood Velocity
TCD	Trankranieller Doppler-Ultraschall
TDT	Transfusion Dependent Thalassaemia
VOC	Vaso-Occlusive Crisis

2 Einführung

2.1 Grundlagen

Seit Februar 2024 ist Casgevy® (Wirkstoff Exagamglogen autotemcel, Exa-Cel) durch die EMA in definierten Indikationen für die Behandlung der Thalassämie und der Sichelzellerkrankheit arzneimittelrechtlich zugelassen. Die Markteinführung von Casgevy® in Deutschland erfolgte am 15.01.2025.¹

Gemäß Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG für 2025 (Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden) hat das Verfahren „*Exagamglogen autotemcel*“ den Status 1 erhalten (Nummer 261). Nach Einschätzung des InEK handelt es sich nicht um eine *„neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode, deren technische Anwendung maßgeblich auf den Einsatz eines Medizinprodukts mit hoher Risikoklasse beruht“* (Kategorie D bezüglich § 137h Abs. 1 Satz 1 SGB V). Die Anzahl anfragender Krankenhäuser beträgt 11.²

Das vorliegende Dokument des Kompetenz-Centrums Onkologie dient der Unterstützung der Begutachtung der Medizinischen Dienste von Anfragen zu einer Patientenbehandlung mit Exa-Cel. In die Erstellung wurde die Expertise Dritter eingebunden. Dank gilt daher den in der Patientenbehandlung der Thalassämie und der Sichelzellerkrankheit bzw. der Anwendung von Exa-Cel erfahrenen Kolleginnen und Kollegen, die mit ihren Hinweisen konstruktiv beigetragen haben. Der Fachaustausch wurde freundlicherweise durch Herrn Prof. Dr. med. Roland Meisel (Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und Klinische Immunologie, Universitätsklinik Düsseldorf) koordiniert. Vor Finalisierung der Begutachtungshinweise wurde den Ansprechpartnern Onkologie der Medizinischen Dienste die Möglichkeit zur Kommentierung des Entwurfs gegeben.

2.2 Zuständigkeit des Medizinischen Dienstes

Nach Markteinführung von Casgevy® ist potentiell erwartbar, dass Kliniken Anfragen an die gesetzlichen Krankenversicherungen vor geplanter stationärer Behandlung im Einzelfall richten, auch wenn die Vergütung gemäß NUB 1-Status gemäß KHEntg geregelt ist.

Für die Bearbeitung von Begutachtungsaufträgen der GKV von Einzelfallanfragen der Kliniken an die gesetzlichen Krankenkassen vor einer stationären Behandlung mit Casgevy® ist der Medizinische Dienst zuständig, in dessen Zuständigkeitsbereich die behandelnde Klinik liegt.³

Dies hat entscheidende Vorteile: Der zuständige Medizinische Dienst und die behandelnde Klinik können durch direkte Kontaktaufnahmen Fragen zum medizinischen Sachverhalt kurzfristig klären. Erleichtert werden kann dies, wenn ein datenschutzkonformer Austausch per verschlüsselter E-Mail-Verbindung vorliegt. Für eine Vorab-Begutachtung und ggf. anschließende nachgelagerte Krankenhausfallprüfung ist derselbe Medizinische Dienst verantwortlich.

¹ www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/casgevy-epar-product-information_de.pdf.

² www.g-drg.de/ag-drg-system-2025/neue-untersuchungs-und-behandlungsmethoden-nub/aufstellung-der-informationen-nach-6-abs.-2-khentgg-fuer-2025.

³ Vgl. MD-interne Regelungen der Vereinbarung zu „Spezialpräparaten“.

2.3 Unaufschiebbare Leistungen

Das Bundessozialgericht in seiner Entscheidung vom 08.09.2015 (B1 KR 14/14 R) im Zusammenhang mit Anträgen nach § 13 Abs. 3 SGB V zu Voraussetzungen „*unaufschiebbarer*“ Leistungen u. a. festgehalten: *„Unaufschiebbarkeit verlangt, dass die beantragte Leistung im Zeitpunkt ihrer tatsächlichen Erbringung so dringlich ist, dass aus medizinischer Sicht keine Möglichkeit eines nennenswerten Aufschubes mehr besteht, um vor der Beschaffung die Entscheidung der KK [Krankenkasse] abzuwarten (...). Ein Zuwarten darf dem Versicherten aus medizinischen Gründen nicht mehr zumutbar sein, weil der angestrebte Behandlungserfolg zu einem späteren Zeitpunkt nicht mehr eintreten kann oder z. B. wegen der Intensität der Schmerzen ein auch nur vorübergehendes weiteres Zuwarten nicht mehr zuzumuten ist (...).“*

Eine „*Unaufschiebbarkeit*“ kann vorliegen, wenn eine Irreversibilität krankheitsbedingter Folgeschäden zu erwarten ist oder wenn wegen einer klinisch krankheitsrelevanten Symptomatik ein weiteres Zuwarten nicht mehr zumutbar ist.

Bei Anträgen vor geplanter Therapie ist – unabhängig von einer Anfrage einer Klinik nach § 108 SGB V – hinsichtlich der medizinischen Behandlung der versicherten Person auf die Verantwortung durch die Kliniken entsprechend ihres Versorgungsauftrages zu verweisen. Die Einschätzung der Behandlungsdringlichkeit obliegt primär den Kliniken. Es steht den gesetzlichen Krankenkassen frei, in diesen Fällen den Medizinischen Dienst mit einer nachgelagerten Prüfung zu beauftragen.

Da der Zeitpunkt der Indikationsstellung im Einzelfall weit vor jenem der stationären Behandlung mit Casgevy® liegt, bleibt abzuwarten, inwiefern der vorgenannte Sachverhalt einer „*Unaufschiebbarkeit*“ sich in der klinischen Umsetzung zeigt.

2.4 RMP-Qualifikation

Die Klinik (Behandlungseinrichtung) muss vor einer Anwendung von Casgevy® den Nachweis erbracht haben, dass sie vom Hersteller RMP (Risk Management Plan) qualifiziert ist (vgl. Fachinformation, Anhang II, Abschnitt D). Der Hersteller erstellt gegenüber der Klinik diesen erfolgreichen Nachweis.

Für Kliniken, die nicht den Nachweis der RMP-Qualifikation führen, besteht kein Leistungsanspruch gegenüber einer GKV, da behördliche Anforderungen nicht erfüllt sind.

Der Hersteller hat zugesagt, dass KC Onkologie über erfolgreich RMP-qualifizierte Kliniken zu informieren.

2.5 Mindestanforderungen an die Anwendung für die Versorgung

Die ATMP-QS-RL des G-BA gemäß § 136a Abs. 5 SGB V regelt verbindliche Mindestanforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien mit dem Ziel, eine qualitativ hochwertige Versorgung zu gewährleisten und eine sachgerechte Anwendung von ATMP im Interesse der Patientensicherheit sicherzustellen. Auf Grundlage der ATMP-QS-RL legt die Anlage VI Mindestanforderungen an die Qualität zur Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Exa-Cel in den Indikationen der Beta-Thalassämie und der Sichelzellerkrankung fest (Beschluss des G-BA vom 06.02.2025; vorbehaltlich der Prüfung durch das Bundesministerium für Gesundheit und Veröffentlichung im Bundesanzeiger gem. § 94 SGB V, Abfrage der G-BA-Website 07.02.2025).⁴

⁴ www.g-ba.de/downloads/39-261-7062/2025-02-06_ATMP-QS-RL_Erstfassung_Anlage-VI_Exagamglogen-autotem-cel.pdf. Hinweis: Sollten nach Erstellung diese Dokumentes Änderungen erfolgen, sind diese zu beachten.

Die beauftragenden Stellen gemäß der MD-QK-Richtlinie informieren die zuständigen Landesverbände der Krankenkassen und Ersatzkassen über die Ergebnisse von Kontrollen der Medizinischen Dienste zu Kliniken gemäß dieser ATMP-QS-RL. Die Behandlung mit Exa-Cel setzt voraus, dass die Behandlungseinrichtung die Prüfung durch den Medizinischen Dienst entsprechend der MD-QK-RL bestanden hat. Die Prüfung dieser Voraussetzung obliegt der GKV.

Aufgrund § 20 ATMP-QS-RL müssen Leistungserbringer bzw. Behandlungseinrichtungen, die bereits vor dem xx. Monat 202x [Inkrafttreten von Anlage VI] die Behandlung mit Exa-Cel durchgeführt oder die Versorgung in Form der Nachsorge von Patientinnen und Patienten im Zusammenhang mit der Behandlung mit Exa-Cel übernommen haben, die geforderten Nachweise gemäß § 10 Abs. 1, § 11 und § 12 Abs. 1 bis zum xx. Monat 202x [6 Monate nach Inkrafttreten dieser Anlage] erbringen. § 10 Absatz 2 gilt mit der Maßgabe, dass auch Nachweise gemäß Anhang 3 Teil 1 zu übermitteln sind (vgl. Anlage VI, § 13 Übergangsregelung).

2.6 Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nach Markteinführung von Casgevy® am 15.01.2025 in Deutschland sind die Verfahren zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zum Wirkstoff Exa-Cel für die zugelassene Anwendung zur Behandlung der Sichelzellanämie und für die zugelassene Anwendung zur Behandlung der β -Thalassämie am 15.01.2025 gestartet. Die Beschlussfassungen durch den G-BA werden Anfang Juli 2025 erwartet.⁵

⁵ Details: www.g-ba.de. Die Ergebnisse der Beschlüsse stehen derzeit aus.

3 Hämoglobinopathien

Unter dem Begriff Hämoglobinopathien werden alle genetisch bedingten Hämoglobinkrankheiten zusammengefasst.

Sie werden in zwei Hauptgruppen unterteilt:

- Thalassämie-Syndrome (quantitative Hämoglobin-Defekte)
- Hämoglobin-Strukturvarianten (qualitative Hämoglobin-Defekte)

Gemeinsame Ursache sind Mutationen und/oder Deletionen in den α - oder β -Globingenen.

Bewirken diese Gendefekte quantitative Störungen der Hb-Synthese, entstehen Thalassämien. Hierbei ist die Struktur der Hämoglobine normal.

Wenn diese Gendefekte Veränderungen der Hb-Struktur hervorrufen, entstehen anomale Hämoglobine (z.B. HbS bei der Sichelzellerkrankheit).

Zwischen diesen Gruppen gibt es zahlreiche Mischkonstellationen; zum Beispiel β^0/β^+ -Thalassämien, die HbSC-Krankheit oder HbE- α -Thalassämien. (Kohne, 2011)

3.1 Thalassämie

Thalassämien beruhen auf einer angeborenen Störung der Bildung von normalem Hämoglobin aufgrund einer verminderten oder fehlenden Globinkettensynthese. Gegenstand dieser Begutachtungshinweise sind die transfusionsabhängigen β -Thalassämien.

Die β -Thalassämien gehören weltweit zu den häufigsten monogenetischen hereditären Erkrankungen. Zu den Ländern mit einer hohen Prävalenz der β -Thalassämien gehören die Mittelmeerländer (v. a. Italien, Griechenland, Türkei, Albanien), die Staaten des Nahen und Mittleren Ostens (z. B. Syrien, Iran, Irak, Afghanistan), des indischen Subkontinents, Südostasiens und Afrikas. In Mitteleuropa ist die Zahl von betroffenen Personen in den letzten Jahrzehnten durch Migration erheblich gestiegen. Derzeit leben in Deutschland ungefähr 500 - 800 Personen mit einer transfusionsabhängigen β -Thalassämie. Aufgrund einer fehlenden Meldepflicht und einer hohen Migrations-bedingten Variabilität sind diese Zahlen nur eine grobe Schätzung.

Ursächlich bei β -Thalassämien sind Veränderungen im β -Globin-Gen auf Chromosom 11 (*HBB*-Gen). Die Mehrzahl der genetischen Varianten einer β -Thalassämie wird durch Punktmutationen hervorgerufen; Deletionen sind seltene Ausnahmen. Die Genexpression kann auf allen Ebenen vom Gen zur β -Kette gestört sein. Unterschieden werden β^+ -Thalassämie-Mutationen (mit unterschiedlich ausgeprägter Restaktivität des *HBB*-Gens) von β^0 -Thalassämie-Mutationen (mit vollständiger Inaktivierung des *HBB*-Gens).

Eine Compound-Heterozygotie liegt vor, wenn für das gleiche Gen zwei unterschiedlich mutierte Allele aufeinandertreffen. Dies kann sowohl innerhalb einer Hämoglobinopathie (compound heterozygote β -Thalassämie, s. Tabelle 1) als auch Hämoglobinopathie-übergreifend vorkommen (z.B. Hb β^0 /HbS), mit der Folge von unterschiedlichen klinischen Phänotypen.

Tabelle 1. Genotypen und klinische Einteilung der β -Thalassämien

Genotyp	genetische Klassifizierung	Phänotyp
β/β^+	heterozygote β^+ -Thalassämie	milde bis stumme β -Thalassaemia minor
β/β^0	heterozygote β^0 -Thalassämie	β -Thalassaemia minor
β^+/β^+	homozygote oder compound-heterozygote β^+ -Thalassämie	variabel schwere β -Thalassämie, oft Thalassämie intermedia, seltener Thalassämie major
β^+/β^0	compound-heterozygote β^+/β^0 -Thalassämien	variabel schwere β -Thalassämie, meist Thalassämie major, seltener Thalassämie intermedia
β^0/β^0	homozygote oder compound-heterozygote β^0 -Thalassämie	β -Thalassaemia major

β^+ -Thalassämie-Mutationen (mit unterschiedlich ausgeprägter Restaktivität des HBB-Gens).

β^0 -Thalassämie-Mutationen (mit vollständiger Inaktivierung des HBB-Gens).

Compound-Heterozygotie: Heterozygotie mit zwei unterschiedlich mutierten Allelen für das gleiche Gen; diese umfasst sowohl quantitative (d. h. β^+ und β^0) als auch qualitative Störungen (z. B. HbS oder HbE) der β -Ketten-Synthese.

In der klinischen Versorgung hatte sich über viele Jahre die Einteilung in drei Phänotypen mit entsprechenden klinischen Schweregraden etabliert: β -Thalassaemia minor (Trägerstatus), β -Thalassaemia intermedia (schwere Thalassämie ohne zwingende Transfusionsbedürftigkeit) und β -Thalassaemia major (schwere Thalassämie mit regelmäßiger Transfusionsbedürftigkeit).

Da einige Betroffene mit einer Thalassaemia intermedia im Laufe ihres Lebens aus verschiedenen Gründen eine regelmäßige Transfusionstherapie erhalten müssen, wird inzwischen primär zwischen transfusionsabhängiger (transfusion-dependent thalasemia = TDT) und nicht-transfusionsabhängiger Thalassämie (non-transfusion-dependent thalasemia) unterschieden. Die TDT umfasst sowohl die Thalassaemia major als auch die schwere Thalassaemia intermedia (mit Transfusionstherapie).

Die Thalassaemia minor bedarf in der Regel keiner Intervention. Bei der Thalassaemia intermedia sind regelmäßige und engmaschige klinische Kontrollen erforderlich, um gegebenenfalls frühzeitig die Notwendigkeit einer Therapie analog zur Thalassaemia major zu erkennen. Die Thalassaemia major führt meist bereits im Verlauf des ersten Lebensjahres zu den klinischen Symptomen mit u. a. Blässe, Ikterus, Gedeihstörung und Hepatosplenomegalie. Bei unzureichender Therapie kommt es zu häufigen Infektionen, Wachstumsretardierung und Knochendeformierungen, die u. a. zu einer charakteristischen Facies thalassaemica (hohe Stirn, Verbreiterung der Diploe, Prominenz von Jochbein und Oberkiefer) führen, sowie zur Entwicklung einer schweren Kardiomyopathie. Unter den hämatologischen Symptomen dominiert die sehr schwere, mikrozytär-hypochrome Anämie aufgrund einer hochgradig ineffektiven Erythropoese und geringgradiger Hämolyse. Die Betroffenen sind lebenslang transfusionsbedürftig; unbehandelt sterben sie in der frühen Kindheit.

Die kürzlich publizierte Auswertung einer retrospektiven Longitudinalstudie aus England ergab für Personen mit einer TDT unter konventioneller supportiver Therapie ein medianes Sterbealter von 56 Jahren. Der Anteil der Todesfälle (7,17 % gegenüber 1,18 %; $P < 0,05$) und die Sterblichkeitsrate (1,19 Todesfälle pro 100 Personenjahre vs. 0,20 Todesfälle pro 100 Personenjahre) waren in der Studie bei Patienten mit TDT deutlich höher als bei Kontrollpersonen in der allgemeinen Bevölkerung. (Udeze et al., 2024)

Die konservative Therapie der Thalassaemia major umfasst die regelmäßige Transfusionstherapie zur Aufrechterhaltung eines Hb-Wertes von 9,5 - 10 g/dl und nach spätestens 10 - 15 Transfusionen die regelmäßige Chelattherapie. Zugelassen für die Behandlung der Anämie bei transfusionsabhängiger und -unabhängiger Beta-Thalassämie ist auch Medikament Luspatercept, das durch Blockade von Liganden der TGF- β -Familie zu einer Effizienzsteigerung der Erythropoese führt. (S1-Leitlinie Thalassämien, 2023)

Als kurative Therapie ist die allogene Stammzelltransplantation mit geeignetem Spender etabliert.

Als neues Konzept strebt die Gentherapie mit Exa-Cel ein kuratives Therapieziel an.

3.2 Sichelzellkrankheit

Die Sichelzellkrankheit ist eine schwere angeborene Blutkrankheit, bei der die roten Blutkörperchen (Erythrozyten) aufgrund eines Gendefekts eine sichelähnliche Form annehmen. Pathophysiologisch betrifft der Defekt die Bildung des roten Blutfarbstoffes (Hämoglobinopathie). Das pathologische HbS ist das Produkt einer β -Globin-Genmutation, die zum Austausch von Glutaminsäure gegen Valin in der Position 6 der β -Kette führt. Der Begriff Sichelzellkrankheit umfasst alle Hämoglobinopathien, die durch das Hämoglobin S verursacht werden (homozygot oder in Kombination mit einer anderen β -Globin-Störungen, d.h. compound-heterozygot). Häufige Phänotypen sind die homozygote HbSS-Sichelzellkrankheit (β^S/β^S), die compound heterozygoten HbS- β -Thalassämien (HbS- β^+ bzw. HbS- β^0 -Thalassämie, d.h. β^S/β^+ bzw. β^S/β^0) und die HbSC-Krankheit. Die am schwersten verlaufenden Formen der Sichelzellkrankheit sind die homozygote HbSS- Erkrankung, die HbS- β^0 -Thalassämie, die HbSD- und die HbSOArab Erkrankung.

Die Sichelzellkrankheit ist eine der weltweit häufigsten angeborenen Erkrankungen (Erbgang autosomal kodominant). Endemisch ist die Sichelzellkrankheit in den tropischen Anteilen Afrikas, im Mittleren Osten, in weiten Teilen Indiens, in der Ost-Türkei und geographisch begrenzt in Griechenland und Süditalien. Durch die Zuwanderung von Menschen aus den Endemie-Gebieten nach Mitteleuropa kommen die meisten in Deutschland lebenden Patienten aus Afrika, aus dem Mittleren Osten und aus der Türkei. Derzeit leben in Deutschland ungefähr 3.000 – 5.000 Personen mit einer Sichelzellkrankheit. Aufgrund einer fehlenden Meldepflicht und einer hohen Migrations-bedingten Variabilität sind diese Zahlen nur eine grobe Schätzung.

Klinisch zeigt sich die Sichelzellkrankheit mit Schmerzepisoden, Schädigungen der inneren Organe, einer erhöhten Infektneigung und einer chronischen Blutarmut. Sichelzellen sind durch das qualitativ veränderte Hämoglobin weniger bis nicht verformbar und sterben früher als gesunde rote Blutkörperchen (Lebensdauer 10 - 20 Tagen; normal 120 Tage). Dadurch kommt es einerseits zur Blutarmut (Sichelzellanämie durch chronische Hämolyse) und andererseits zu Verstopfungen der Blutgefäße durch die Sichelzellen (Vasookklusion). Das führt dazu, dass die betroffenen Körperregionen nicht ausreichend Sauerstoff erhalten. Sauerstoffmangel wiederum hat Gewebeschädigungen zur Folge, und bei einer Gewebeschädigung produziert der Körper Substanzen, die Schmerzen auslösen. Bei der Sichelzellkrankheit kommt es typischerweise zu Phasen mit starken Schmerzen (VOC, vasookklusive Krisen) sowie zu Organschädigungen besonders durch verstopfte Blutgefäße im Knochenmark, in den Lungen, im Zentralnervensystem, in der Milz und im Magen-Darm-Trakt. Die dadurch schon in den ersten Lebensjahren geschädigte Milz ist die Ursache des hohen Risikos für lebensbedrohliche Infektionen bei Personen mit Sichelzellkrankheit.

Die Lebenserwartung ist bei den ausgeprägten Formen der Erkrankung deutlich reduziert. Durch moderne Behandlungskonzepte können heutzutage jedoch auch stärker betroffene Menschen ein Lebensalter von über 50 Jahren erreichen. Seit 2021 ist das frühzeitige Auffinden einer Sichelzellkrankheit Teil des Neugeborenen Screenings in Deutschland.

Der Behandlungsansatz zur Betreuung und Behandlung von Personen mit Sichelzellerkrankung ist multimodal und wird in der aktuellen AWMF-Leitlinie ausführlich dargestellt. (S2k-Leitlinie Sichelzellerkrankung, 2020) Das Vorgehen umfasst verschiedene Bereiche, wie das Neugeborenen-Screening, Basismaßnahmen (Patientenschulung, Lebensführung, Infektionsprophylaxe und Impfungen), regelmäßige Verlaufskontrollen, akutes Management von Anämie, Fieber, Schmerzen und Organkomplikationen sowie eine psychosoziale Betreuung. Spezielle Aspekte, wie perioperatives Management oder Schwangerschaft, müssen gesondert berücksichtigt werden.

Als bisher einzige kurative Therapie ist die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation etabliert. Ungeachtet dieser wird mittels langfristig ausgelegter Therapiekonzepte versucht, den Krankheitsverlauf positiv zu beeinflussen. Hierbei sind insbesondere die medikamentöse Behandlung (v.a. Hydroxycarbamid) sowie die Durchführung einer chronischen Transfusionstherapie zu erwähnen.

Im Oktober 2020 wurde der monoklonale Antikörper Crizanlizumab (Adakveo®) durch die EMA zur Prävention wiederkehrender vasookklusiver Krisen bei Patienten ab 16 Jahren mit Sichelzellerkrankung zugelassen. Eine abschließende Auswertung der Daten der Zulassungsstudie führte im August 2023 jedoch zu einem Widerruf der EMA-Zulassung aufgrund fehlender therapeutischer Wirksamkeit.

Seit Februar 2022 war neben Hydroxycarbamid (Xromi®) mit Voxelotor (Oxbryta®) ein weiterer Wirkstoff spezifisch für Personen mit Sichelzellerkrankung zugelassen. Am 25. September 2024 wurde Oxbryta® allerdings aufgrund unerwarteter Nebenwirkungen vom Markt genommen. Die Zulassung von Xromi® ist arzneimittelrechtlich zugelassen zur Prävention vasookklusiver Komplikationen (Gefäßverschlüsse) infolge von Sichelzellanämie bei Patienten im Alter ab 9 Monaten.

Im Februar 2024 folgte mit Cargevy® erstmals eine EMA-Zulassung für eine kausal ansetzende Gentherapie, die ein kuratives Therapieziel anstrebt.

4 Exagamglogen autotemcel

4.1 Wirkmechanismus

Casgevy® (Exagamglogene autotemcel, Exa-Cel)⁶ ist ein Arzneimittel als ATMP mit einer genetisch modifizierten, autologen CD34⁺-Zell-angereicherten Population von hämatopoetischen Stamm- und Vorläuferzellen, die *ex vivo* unter Verwendung von CRISPR/Cas9 in der Erythroid-spezifischen Enhancer-Region des BCL11A-Gens editiert wurden.

Die hochspezifische Leit-RNA ermöglicht es, mittels CRISPR/Cas9 einen präzisen DNA-Doppelstrangbruch an der kritischen Transkriptionsfaktor-Bindungsstelle (GATA1) in der Erythroid-spezifischen Enhancer-Region des BCL11A-Gens zu erzielen. Durch die Editierung wird die GATA1-Bindung irreversibel unterbrochen und die BCL11A-Expression reduziert. Die reduzierte BCL11A-Expression führt zu einem Anstieg der γ -Globin-Expression und zur Bildung des Proteins fetales Hämoglobin (HbF) in den erythroiden Zellen. Dadurch werden das fehlende Globin bei der transfusionsabhängigen β -Thalassämie und das abweichende Globin bei der Sichelzellerkrankung, die die zugrundeliegenden Krankheitsursachen sind, ersetzt.

Bei Patienten mit transfusionsabhängiger β -Thalassämie wird durch die Bildung von γ -Globin die Korrektur des Ungleichgewichts zwischen dem α -Globin und dem Nicht- α -Globin erwartet. Dies ermöglicht die Reduktion der ineffektiven Erythropoese und Hämolyse, so dass der Gesamthämoglobinspiegel ansteigt.

Bei Patienten mit schwerer Sichelzellerkrankung wird durch die Expression von HbF die Verringerung der intrazellulären HbS-Konzentration erwartet. Dies verhindert die Sichelbildung der roten Blutzellen. Zudem hat HbF direkte hemmende Effekte auf die durch HbS-induzierte Sichelzellbildung.

Die durch Apherese gewonnenen autologen Patientenzellen werden an Standorte des Herstellers für die Arzneimittelherstellung von Casgevy® verbracht. Dort werden die im Herstellungsprozess manipulierten CD34⁺-Zellen zu einer Suspension in einem sterilen Kryokonservierungsmedium formuliert und kryokonserviert. Das kryokonservierte Arzneimittel wird in patientenspezifischen Fläschchen ausgeliefert.

Nach der Patientenbehandlung mit vollständiger myeloablativer Konditionierung und anschließender Casgevy®-Infusion wachsen die manipulierten CD34⁺-Zellen im Knochenmark an und differenzieren sich zu erythroiden Zellen mit reduzierter BCL11A-Expression. Die reduzierte BCL11A-Expression führt zu einer Zunahme der γ -Globin-Expression und der HbF-Proteinproduktion in erythroiden Zellen.

4.2 Daten zur β -Thalassämie

Grundlage für die arzneimittelrechtliche Zulassung ist eine internationale multizentrische, offene, einarmige klinische Studie (13 Zentren; USA, Kanada, Großbritannien, Deutschland, Italien) unter Einschluss von Patienten im Alter von 12 bis 35 Jahren mit transfusionsabhängiger β -Thalassämie (CLIMB THAL-111, NCT03655678). (Locatelli et al., 2024)

Autologe CD34⁺-hämatopoetische Stammzellen wurden mit Hilfe von CRISPR/Cas9 Gen-editiert. Vor der Exagamglogen autotemcel-Infusion erhielten die Patienten eine myeloablativ Konditionierung mit pharmakokinetisch dosisangepasstem Busulfan (d.h. Blutspiegel-adaptiert).

Der primäre Endpunkt der Studie war die Transfusionsunabhängigkeit, definiert als ein gewichteter durchschnittlicher Hb-Wert von ≥ 9 g/dL ohne Erythrozytentransfusion für mindestens 12 aufeinanderfolgenden

⁶ www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/casgevy-epar-product-information_de.pdf.

Monaten. Außerdem wurden die Gesamt- und fetalen Hb-Konzentrationen sowie die Sicherheit bewertet. Wenn möglich erfolgt eine Langzeitnachbeobachtung von bis zu 15 Jahren im Rahmen einer Studie (CLIMB-131-Studie, NCT04208529).

Zum Zeitpunkt der Auswertung aus Mai 2024 waren 56 Patienten mit Exa-Cel behandelt worden. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 34,7 Monate. Vierundvierzig Patienten beendeten die zweijährige Nachbeobachtungszeit in CLIMB-111 und wechselten zu CLIMB-131.

In allen Fällen wurde ein Neutrophilen- und Thrombozyten-Engraftment erreicht (medianer Zeitpunkt des Engraftments 29 bzw. 44 Tage). Von den 52 Patienten, die für den primären Endpunkt der CLIMB-111-Studie ausgewertet werden konnten, erreichten 49 (94,2%) den primären Endpunkt (95% CI: 84,1%, 98,8%). Der Anteil der editierten BCL11A-Allele war nach der Infusion in den CD34⁺-Zellen des Knochenmarks und ab Monat 2 auch in den kernhaltigen Zellen des peripheren Blutes stabil. Das mittlere Serumferritin fiel bis Monat 12 unter den Ausgangswert, und 26/56 (46,4%) der Teilnehmer beendeten die Eisenchelattherapie. Die Messungen der Lebensqualität zeigten klinisch signifikante Verbesserungen im Vergleich zum Ausgangswert.

Das Sicherheitsprofil der Behandlung mit Exa-Cel entsprach im Allgemeinen dem der myeloablativen Busulfan-Konditionierung und der autologen hämatopoetischen Stammzelltransplantation. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren febrile Neutropenie (60,7%), Kopfschmerzen (55,4%) und Stomatitis (53,6%). Todesfälle, Abbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse oder maligne Erkrankungen traten nicht auf. (Locatelli, ASH 2024, Abstract #512)

Trotz der publizierten Daten zur klinischen Wirksamkeit der Behandlung mit Exa-Cel sollten folgende Limitationen berücksichtigt werden:

- Es handelt sich um eine offene, einarmige Studie mit kleiner Patientenzahl (Evidenz-Grad IIb gemäß SIGN). Das in der Vollpublikation angeführte Phase-III-Level kann ohne Weiteres nicht ausreichend nachvollzogen werden.
- Anhand der bisherigen Nachbeobachtungszeit kann zum kurativen Stellenwert derzeit noch keine abschließende Bewertung erfolgen.
- Gleichermaßen limitiert ist die Bewertung von Spätfolgen (einschließlich jener aufgrund der hohen Sauerstoffaffinität des induzierten hohen HbF-Anteils der Gen-editierten Erythrozyten). Fragen zu Risiken bezüglich der Entwicklung sekundärer Malignome sind bisher nicht zu abschließend beantworten.
- Aufgrund der Zusammensetzung der Studienpopulation ist die externe Validität der Studienergebnisse für seltene β -Thalassämie-Genotypen bzw. Compound-Heterozygotien nicht sicher zu bemessen.

4.3 Daten zur Sichelzellerkrankheit

Grundlage für die arzneimittelrechtliche Zulassung ist eine internationale multizentrische, offene, einarmige klinische Studie (16 Zentren; USA, Kanada, Großbritannien, Deutschland, Italien, Belgien, Frankreich) unter Einschluss von Patienten im Alter von 12 bis 35 Jahren mit Sichelzellerkrankheit, die mindestens zwei schwere vasookklusive Krisen in jedem der zwei Jahre vor dem Studienscreening hatten (CLIMB SCD-121, NCT 03745287). (Frangoul et al., 2024)

Autologe CD34⁺-hämatopoetische Stammzellen wurden mit Hilfe von CRISPR/Cas9 Gen-editiert. Vor der Exagamglogen autotemcel-Infusion erhielten die Patienten eine myeloablativ Konditionierung mit pharmakokinetisch dosisangepasstem Busulfan.

Der primäre Endpunkt war das Ausbleiben von schweren vasookklusiven Krisen für mindestens 12 aufeinanderfolgende Monate. Ein wichtiger sekundärer Endpunkt war die Freiheit von stationären Krankenhausaufenthalten wegen schwerer vasookklusiver Krisen für mindestens 12 aufeinanderfolgende Monate. Die Sicherheit von Exagamglogen autotemcel wurde ebenfalls bewertet. Auch hier erfolgt, wenn möglich, eine Langzeitnachbeobachtung von bis zu 15 Jahren im Rahmen der CLIMB-131-Studie (NCT04208529).

Zum Zeitpunkt der Auswertung aus Mai 2024 waren 46 Patienten mit Exagamglogen autotemcel behandelt worden. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 29,9 Monate. Einunddreißig Patienten beendeten die zweijährige Nachbeobachtungszeit in der CLIMB-121-Studie und wechselten zur CLIMB-131-Studie.

In allen Fällen wurde ein Neutrophilen- und Thrombozyten-Engraftment erreicht (medianer Zeitpunkt des Engraftments 27 bzw. 35 Tage). Von den 40 Patienten, die für den primären und zentralen sekundären Endpunkt der CLIMB-121-Studie ausgewertet werden konnten, erreichten 36 (90,0%) den primären Endpunkt (95% CI: 76,3%, 97,2%) und 38 (95,0%) den sekundären Endpunkt (Freiheit von stationären Krankenhausaufenthalten wegen schwerer vasookklusiver Krisen) (95% CI: 83,1%, 99,4%). Der mittlere HbF-Wert lag ab Monat 6 bei $\geq 40\%$ mit panzellulärer Verteilung. Der Anteil der editierten BCL11A-Allele war in den CD34⁺-Zellen des Knochenmarks und den kernhaltigen Zellen des peripheren Blutes stabil. Klinisch bedeutsame Verbesserungen der Hämolysemarker (Laktatdehydrogenase, Haptoglobin, Retikulozytenzahl, indirektes Bilirubin) wurden beobachtet und blieben im Verlauf erhalten. Die Lebensqualität verbesserte sich im Vergleich zu den Ausgangswerten klinisch signifikant.

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Übelkeit (69,6%), Stomatitis (63%), Erbrechen (58,7%), febrile Neutropenie (54,3%), Kopfschmerzen (54,3%), Bauchschmerzen (52,2%) und Pruritus (50%). Bei keinem Teilnehmer traten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit Exagamglogen autotemcel auf. Es gab keine Studienabbrüche oder maligne Erkrankungen. Es gab einen COVID19-assoziierten Todesfall, der nicht in direktem Zusammenhang mit Exagamglogen autotemcel stand. (Frangoul, ASH 2024, Abstract #4954)

Trotz der publizierten Daten zur Wirksamkeit der Behandlung mit Exa-Cel gelten die gleichen Limitationen wie bei der CLIMB THAL-111-Studie:

- Es handelt sich um eine offene, einarmige Studie mit kleiner Patientenzahl (Evidenz-Grad IIb gemäß SIGN). Das in der Vollpublikation angeführte Phase-III-Level kann ohne Weiteres nicht ausreichend nachvollzogen werden.
- Es konnte bei einem bedeutsamen Anteil der Patienten keine erfolgreiche Stammzellenmobilisierung durchgeführt werden.
- Anhand der bisherigen Nachbeobachtungszeit kann zum kurativen Stellenwert derzeit noch keine abschließende Bewertung erfolgen.
- Gleichermaßen limitiert ist die Bewertung möglicher Spätfolgen (einschließlich jener aufgrund der hohen Sauerstoffaffinität des induzierten hohen HbF-Anteils der Gen-editierten Erythrozyten). Fragen zu Risiken bezüglich der Entwicklung sekundärer Malignome sind bisher nicht abschließend zu beantworten.
- Aufgrund der Zusammensetzung der Studienpopulation ist die externe Validität der Studienergebnisse für seltene Sichelzellerkrankung-Genotypen bzw. Compound-Heterozygotien nicht sicher zu bemessen.

5 Behandlungsindikation

Für die sozialmedizinische Einzelfall-Bewertung wird empfohlen, diese in drei Schritten vorzunehmen:

1. Ist die geplante Behandlung von der arzneimittelrechtlichen Zulassung umfasst? (Kapitel 5.1)
2. Liegen im Einzelfall Einschränkungen oder Sachverhalte vor, die von den Ein-/Ausschlusskriterien der entsprechenden Zulassungsstudie abweichen? (Kapitel 5.2).
3. Kann die angegebene Indikationsstellung medizinisch nachvollzogen werden? (Kapitel 5.3)

Für die Bewertung sollten diese drei Fragen möglichst mit JA oder NEIN beantwortet werden. Wenn die angegebene Indikationsstellung (3.) lediglich eingeschränkt nachvollzogen werden kann, ist dies kenntlich zu machen und zu erläutern. Das KC Onkologie bietet die Unterstützung bei Fragen in der Einzelfallbegutachtung beratend an.

5.1 Zulassungskonforme Anwendung

Grundlage für die Zulassung von Casgevy® ist eine positive Bewertung von Wirksamkeit und Sicherheit der Zulassungsbehörde. Die zugelassene Anwendung wird mit den Angaben der Fachinformation verbindlich festgelegt. Die Ausführungen der Abschnitte 4.1. (Anwendungsgebiete), 4.2. (Dosierung und Art der Anwendung), 4.3 (Gegenanzeigen) und 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtshinweise für die Anwendung) der Fachinformation sind im jeweiligen Einzelfall zu überprüfen.

5.1.1 Zulassung β -Thalassämie

Das zugelassene Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation (Abschnitt 4.1) lautet:

„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.“⁷

Gutachterliche Erläuterung zum zugelassenen Anwendungsgebiet:

- Der Indikation *„transfusionsabhängige Beta-Thalassämie“* umfasst sämtliche Varianten einer β -Thalassämie (homozygot, heterozygot, compound-heterozygot), die mit der Notwendigkeit einer häufigen oder regelmäßigen Transfusionstherapie einhergehen. In der klinischen Versorgung setzt der Begriff *„Transfusions-Abhängigkeit“* voraus, dass mindestens 8 Transfusionen/Jahr durchgeführt werden. (S1-Leitlinie Thalassämien, 2023)
- Die Eignung für eine *„Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen“* erfordert, dass die *„vollständige myeloablative Konditionierung“* vor der Infusion von Casgevy® durchgeführt werden kann (vgl. Fachinformation, Abschnitt 4.2). Die in der Fachinformation angeführten *„Speziellen Patientengruppen“* sind hierbei zu beachten (vgl. Fachinformation, Abschnitt 4.2; sowie hier Kapitel 5.1.3).
- Ein *„HLA-kompatibler verwandter HSZ-Spender“* entspricht nach allgemeinem Verständnis ausschließlich einem HLA-identischen (10/10) Geschwisterspender, einem Matched Sibling Donor (MSD). (S1-Leitlinie Thalassämien, 2023)

⁷ www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/casgevy-epar-product-information_de.pdf.

5.1.2 Zulassung Sichelzellkrankheit

Das zugelassene Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation (Abschnitt 4.1) lautet:

„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.“⁸

Gutachterliche Erläuterung zum zugelassenen Anwendungsgebiet:

- Der Indikation „Sichelzellkrankheit“ umfasst sämtliche Varianten einer Sichelzellkrankheit (homozygot, heterozygot, compound-heterozygot), die zu einem „schweren“ Krankheitsverlauf „mit rezidivierenden vasookklusiven Krisen“ führen.
- Da keine einheitliche Definition für „schwere Sichelzellkrankheit mit rezidivierenden vasookklusiven Krisen“ festgehalten werden kann, wird empfohlen, im Rahmen der Einzelfallbegutachtung die Kriterien der Zulassungsstudie heranzuziehen. (Frangoul et al., 2024) Dort wurde eine schwere Sichelzellkrankheit mit rezidivierenden vasookklusiven Krisen präzisiert durch „das Auftreten von mindestens zwei der folgenden Ereignisse pro Jahr während des Zweijahreszeitraums vor dem Screening, während einer angemessenen unterstützenden Behandlung (z. B. Schmerztherapieplan, Hydroxyharnstoff)“: (Quinn, 2016) (Brandow et al., 2020)
 - akutes Schmerzereignis, das einen Besuch in einer medizinischen Einrichtung und die Verabreichung von Schmerzmitteln (Opiode oder intravenöse nichtsteroidale Entzündungshemmer) oder Erythrozytentransfusionen notwendig machte,
 - akutes Thoraxsyndrom, bestätigt durch das Auftreten eines neuen pulmonalen Lungeninfiltrates, das mit Pneumonie-ähnlichen Symptomen, Schmerzen oder Fieber einhergeht,
 - Priapismus, der länger als zwei Stunden anhält und einen Besuch in einer medizinischen Einrichtung erforderlich macht,
 - Milzsequestration, definiert durch eine vergrößerte Milz, Schmerzen im linken oberen Quadranten und einen akuten Abfall der Hämoglobinkonzentration (Hb) von ≥ 2 g/dL.
- Die Eignung für eine „Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen“ setzt voraus, dass eine „vollständige myeloablative Konditionierung“ vor der Infusion von Casgevy® durchgeführt werden kann (vgl. Fachinformation, Abschnitt 4.2). Die in der Fachinformation angeführten „Speziellen Patientengruppen“ sind hierbei zu beachten (vgl. Fachinformation, Abschnitt 4.2; sowie hier Kapitel 5.1.3).
- Ein „HLA-kompatibler verwandter HSZ-Spender“ entspricht nach allgemeinem Verständnis ausschließlich einem HLA-identischen (10/10) Geschwisterspender, einem Matched Sibling Donor (MSD). (S2k-Leitlinie Sichelzellkrankheit, 2020)

5.1.3 Spezielle Patientengruppen

Dazu ist aus der Fachinformation (Abschnitt 4.2.) zu beachten:

- Patienten ab 35 Jahren: Casgevy® wurde nicht bei Patienten > 35 Jahren untersucht. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Casgevy® in dieser Patientengruppe sind 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.

⁸ https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/casgevy-epar-product-information_de.pdf.

- 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.
- HIV, HBV, HCV: 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 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.

Zur Anwendung von Casgevy® bei diesen Patienten, die in eine dieser „speziellen Patientengruppen“ gehören, kann keine (bei fehlender Empfehlung oder Verneinung der Anwendung durch die Fachinformation) bzw. keine uneingeschränkte medizinische Empfehlung einer im Einzelfall formal zulassungskonformen Anwendung ausgesprochen werden.

5.2 Kriterien der Zulassungsstudien

Grundlage für die Zulassung von Casgevy® sind Bewertungen zu Wirksamkeit und Sicherheit der EMA-Behörde auf Basis der Zulassungsstudien. Da bei formal zulassungskonformer Anwendung in Einzelfällen, die hinsichtlich ihrer Kriterien erheblich von den Patienteneignungskriterien der Zulassungsstudien abweichen, Einschränkungen für die Vornahme einer individuell positiven Nutzen-Schadens-Abwägung zu bedenken sind, werden nachfolgend die Ein- und Ausschlusskriterien der Zulassungsstudien genannt.

5.2.1 β -Thalassämie

Zulassungsstudie CLIMB THAL-111, ClinicalTrials.gov Nummer NCT03655678

Einschlusskriterien:

1. Patienten, die zum Zeitpunkt der Einwilligung nach Aufklärung 12 bis einschließlich 35 Jahre alt sind.
2. Der Patient (bzw. sein gesetzlicher Vertreter oder Vormund) hat eine Einverständniserklärung nach Aufklärung unterzeichnet und datiert.
3. Diagnose einer transfusionsabhängigen β -Thalassämie (TDT), definiert durch:
 - a. Dokumentierte homozygote β -Thalassämie oder zusammengesetzte heterozygote β -Thalassämie [d.h. Compound-Heterozygotie] einschließlich β -Thalassämie/Hämoglobin E (HbE). Die Patienten können auf der Grundlage historischer Daten eingeschlossen werden, aber eine Bestätigung des Genotyps durch das Zentrallabor der Studie war vor der Busulfan-Konditionierung erforderlich. Die Genotypen β^0 und nicht- β^0 wurden anhand der HbVar-Datenbank definiert.
 - b. Eine Vorgeschichte von mindestens 100 ml/kg/Jahr oder 10 Einheiten Erythrozytentransfusionen/Jahr in den letzten zwei Jahren vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung oder des letzten Re-Screenings (falls erforderlich).
4. Karnofsky-Performance-Status von $\geq 80\%$ für Patienten ≥ 16 Jahre. Lansky-Leistungs-Status von $\geq 80\%$ für Patienten < 16 Jahre.
5. Eignung für eine autologe Stammzelltransplantation nach dem Urteil des Prüfers.

6. Zugang zu detaillierten medizinischen Aufzeichnungen über Erythrozytentransfusionen, einschließlich Einheiten und geschätzte Volumina (letztere, falls verfügbar) und der zugehörigen Vortransfusions-Hämoglobin (Hb)-Werte, Gewicht und stationäre Krankenhausaufenthalte, mindestens für die zwei Jahre vor der Einwilligung. Das Körpergewicht und die Hb-Werte vor der Transfusion wurden (sofern verfügbar) für jede Transfusion dokumentiert.
7. Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter (nach der Menarche, mit intakter Gebärmutter und mindestens einem Eierstock und weniger als ein Jahr nach der Menopause) erklärten sich bereit, von der Einwilligung bis mindestens sechs Monate nach der Exagamglogen autotemcel-Infusion (eine) geeignete Verhütungsmethode(n) anzuwenden.
8. Männliche Patienten im fortpflanzungsfähigen Alter erklärten sich bereit, ab Beginn der Mobilisierung bis mindestens sechs Monate nach der Exagamglogen autotemcel-Infusion zu verhüten.
9. Die teilnehmenden Personen sind bereit und in der Lage, die geplanten Besuche, den Behandlungsplan, die Labortests, Empfängnisverhütungsrichtlinien und andere Studienverfahren einzuhalten.
10. Bereitschaft zur Teilnahme an einer weiteren Langzeit-Follow-up-Studie (CLIMB-131) nach Abschluss dieser Studie

Ausschlusskriterien:

1. Ein bereitwilliger und gesunder 10/10 humanes Leukozyten-Antigen (HLA)-übereinstimmender verwandter Spender war nach dem Urteil des Prüfers verfügbar.
2. Vorherige allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation.
3. Patienten mit assoziierter α -Thalassämie und >1 Alpha-Deletion oder Alpha-Multiplikationen.
4. Patienten mit einer Sichelzell- β -Thalassämie-Variante.
5. Klinisch signifikante und aktive bakterielle, virale, pilzartige oder parasitäre Infektionen (nach dem Urteil des Prüfers).
6. Anzahl der weißen Blutkörperchen $< 3 \times 10^9/L$ oder Anzahl der Blutplättchen $< 50 \times 10^9/L$, nicht erklärbar durch einen Hypersplenismus.
7. Vorgeschichte einer signifikanten Blutungsstörung.
8. Anamnestisch bekannte Krankheiten oder klinische Zustände, die nach Ansicht des Prüfers die Ergebnisse der Studie verfälschen könnten oder ein zusätzliches Risiko bei der Verabreichung des Prüfpräparats an den Patienten darstellen. Dazu gehören unter anderem: unmittelbare Familienangehörige mit einem bekannten familiären Krebsyndrom, relevante Arzneimittelallergien in der Anamnese, Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems oder des zentralen Nervensystems; Vorgeschichte oder Vorhandensein einer klinisch bedeutsamen Pathologie; Vorgeschichte von unkontrolliertem Anfallsleiden oder psychiatrische Störungen in der Vorgeschichte.
9. Jede frühere oder aktuelle bösartige Erkrankung oder myeloproliferative Störung oder eine signifikante Immundefizienzstörung.
10. Fortgeschrittene Lebererkrankung, definiert als:
11. Aspartat-Transaminase (AST), Alanin-Transaminase (ALT) $> 3 \times$ die obere Grenze der Norm oder direkter Bilirubinwert $> 2,5 \times$ ULN oder:
12. Baseline-Prothrombinzeit (INR) $> 1,5 \times$ die obere Grenze der Norm, oder
13. Anamnese einer Zirrhose oder Anzeichen einer überbrückenden Fibrose bei einer früheren Leberbiopsie, falls verfügbar.
14. Patienten mit aktiver Hepatitis-Infektion.
15. Patienten mit einer chronischen Hepatitis-Infektion in der Vorgeschichte wurden ebenfalls ausgeschlossen, es sei denn, die Leberbiopsie innerhalb von drei Monaten vor oder beim Screening ergab keine Anzeichen einer überbrückenden Fibrose oder Zirrhose.
16. Eisengehalt der Leber (LIC) ≥ 15 mg Fe/g Trockengewicht in der R2-Magnetresonanztomographie (MRT) der Leber, es sei denn, eine Leberbiopsie innerhalb von drei Monaten vor oder beim Screening ergab keine Hinweise auf eine überbrückende Fibrose oder Zirrhose.

17. Ein kardiales T2* <10 msec im MRT oder eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) <45% im Echokardiogramm.
18. Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate zu Beginn der Behandlung <60 ml/min/1,73 m².
19. Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (DLco) <50% des vorhergesagten Wertes (korrigiert für Hämoglobin und/oder Alveolarvolumen).
20. Vorherige Behandlung mit Gen-Therapie/Genom-Editierung.
21. Unverträglichkeit, Kontraindikation oder bekannte Empfindlichkeit gegenüber Plerixafor, Granulozyten-koloniestimulierenden Faktor (G-CSF) (z. B. Filgrastim) oder Busulfan. Vorherige Anaphylaxie mit Hilfsstoffen des Exa-Cel-Produkts (Dimethylsulfoxid [DMSO], Dextran).
22. Positiv für das Vorhandensein von Humanem Immundefizienz-Virus-1 (HIV-1) oder Humanem Immundefizienz-Virus-2 (HIV-2) (positiv für Antigen/Antikörper UND Nukleinsäure NAT)), Hepatitis-B-Virus (HBV) (positiv für Hepatitis-B-Kernantikörper [HBcAb] oder positives Hepatitis-B-Oberflächenantigen [HBsAg] UND für NAT-Tests), Syphilis (positiver Screening UND positive Bestätigungstests), oder Hepatitis-C-Virus (HCV; positiv für beide Antikörper [HcAb] und für NAT-Tests). Zusätzliche Marker für Infektionskrankheiten wurden festgelegt und getestet, wie von der örtlichen Behörde für die Sammlung und Verarbeitung von Zelltherapieprodukten vorgeschrieben. Diese zusätzlichen Tests (z. B. humanes T-Zell lymphotropes Virus-1 [HTLV-1], humanes T-Zell-lymphotropes Virus-2 [HTLV-2], Malaria, Tuberkulose, Toxoplasmose, Trypanosoma cruzi oder West-Nil-Virus) wurden untersucht, um die Gesamtauswirkungen auf den Patienten und die Herstellung von Exa-Cel zu bestimmen.
23. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit einem Prüfpräparat innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening oder weniger als 5 Halbwertszeiten des Prüfpräparats, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist, ab dem Screening.
24. Beurteilung durch den Prüfer, dass der Patient die im Prüfplan beschriebenen Prüfverfahren nicht einhalten würde.
25. Schwangere oder stillende Frauen.

5.2.2 Sichelzellkrankheit

Zulassungsstudie CLIMB SCD-121, ClinicalTrials.gov Nummer NCT NCT03745287

Einschlusskriterien:

1. Der Patient (oder sein gesetzlicher Vertreter oder Vormund) hat ein Formular zur Einwilligung nach Aufklärung unterzeichnet und datiert.
2. Patienten, die zum Zeitpunkt der Einwilligung nach Aufklärung 12 bis einschließlich 35 Jahre alt sind.
3. Dokumentierte β^S/β^S , β^S/β^0 Thalassämie oder β^S/β^+ Thalassämie. Die Patienten können auf der Grundlage historischer Genotyp-Befunde aufgenommen werden, aber eine Bestätigung des Genotyps war vor der Busulfan Konditionierung notwendig. Die Genotypen der β^0 -Thalassämie wurden anhand der HbVar-Datenbank definiert.
4. Patienten mit schwerer Sichelzellkrankheit (SCD). Schwere SCD war definiert durch das Auftreten von mindestens zwei der folgenden Ereignisse pro Jahr während des Zweijahreszeitraums vor dem Screening, während einer angemessenen unterstützenden Behandlung (z. B. Schmerztherapieplan, Hydroxyharnstoff [HU]):
 - Akutes Schmerzereignis, das einen Besuch in einer medizinischen Einrichtung und die Verabreichung von Schmerzmitteln (Opioide oder intravenöse [IV] nichtsteroidale Entzündungshemmer [NSAIDs]) oder Transfusionen von roten Blutkörperchen (RBC) notwendig machte
 - Akutes Thoraxsyndrom (ACS), bestätigt durch das Auftreten eines neuen pulmonalen Lungeninfiltrates, das mit Pneumonie-ähnlichen Symptomen, Schmerzen oder Fieber einhergeht
 - Priapismus, der länger als zwei Stunden anhält und einen Besuch in einer medizinischen Einrichtung erforderlich macht

- Milzsequestration, definiert durch eine vergrößerte Milz, Schmerzen im linken oberen Quadranten und einen akuten Abfall der Hämoglobinkonzentration (Hb) von ≥ 2 g/dL
 - Historische schwere vaso-okklusive Krisen (VOCs) wurden vom Endpoint Adjudikationsausschuss beurteilt.
5. Normale transkranielle Doppler (TCD)-Geschwindigkeit (zeitgemittelter Mittelwert der maximalen Geschwindigkeit [TAMMV] < 170 cm/sec für nicht-bildgebende TCD und < 155 cm/sec für bildgebende TCD) in der mittleren Hirnarterie (MCA) und der inneren Karotisarterie (ICA) bei Patienten zwischen 12 und 16 Jahren
 6. Karnofsky-Leistungsstatus von $\geq 80\%$ für Patienten ≥ 16 Jahre oder Lansky-Leistungs-Status von $\geq 80\%$ für Patienten < 16 Jahre.
 7. Eignung für eine autologe Stammzelltransplantation nach dem Urteil des Prüfers.
 8. Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter (nach der Menarche, mit intakter Gebärmutter und mindestens einem Eierstock und weniger als ein Jahr nach der Menopause) erklärten sich bereit, von der Einwilligung bis mindestens sechs Monate nach der Exagamglogen autotemcel-Infusion (eine) geeignete Verhütungsmethode(n) anzuwenden.
 9. Männliche Patienten im fortpflanzungsfähigen Alter erklärten sich bereit, ab Beginn der Mobilisierung bis mindestens sechs Monate nach der Exagamglogen autotemcel-Infusion zu verhüten.
 10. Die teilnehmenden Personen sind bereit und in der Lage, die geplanten Besuche, den Behandlungsplan, die Labortests, Empfängnisverhütungsrichtlinien und andere Studienverfahren einzuhalten.
 11. Bereitschaft zur Teilnahme an der Langzeit-Follow-up-Studie (CLIMB-131) nach Abschluss dieser Studie.

Ausschlusskriterien:

1. Ein verfügbarer 10/10 humanes Leukozyten-Antigen (HLA)-übereinstimmender verwandter Spender.
2. Vorherige hämatopoetische Stammzelltransplantation.
3. Klinisch signifikante und aktive bakterielle, virale, pilzartige oder parasitäre Infektionen, wie durch den Prüfarzt bewertet.
4. Anzahl der weißen Blutkörperchen $< 3 \times 10^9/L$ oder Anzahl der Blutplättchen $< 50 \times 10^9/L$, nicht in Verbindung mit Hypersplenismus nach dem Urteil des Prüfarztes.
5. Behandlung mit regelmäßigen Erythrozytentransfusionen, die nach Ansicht des Prüfarztes nicht unterbrochen werden können.
6. Patienten mit einer Alloimmunisierung gegen Erythrozyten-Antigene in der Vorgeschichte, bei denen der Prüfer davon ausgeht, dass für die Dauer der Studie nicht genügend Erythrozyten-Einheiten zur Verfügung stehen werden.
7. Mehr als 10 ungeplante Krankenhausaufenthalte oder Besuche in der Notaufnahme im Zusammenhang mit SCD im Jahr vor dem Screening, die nach Ansicht des Prüfers eher mit erheblichen chronischen Schmerzen und nicht auf akute Schmerzkrisen zurückzuführen sind.
8. HbF-Wert $> 15,0\%$, unabhängig von einer gleichzeitigen Behandlung mit HbF-induzierenden Behandlungen wie HU.
9. Anamnestisch auffällige TCD (TAMMV ≥ 200 cm/sec bei nicht-bildgebender TCD und ≥ 185 cm/sec für bildgebende TCD) bei Patienten im Alter von 12 bis 18 Jahren.
10. Unbehandelte Moyamoya-Krankheit in der Vorgeschichte oder Vorliegen einer Moyamoya-Krankheit beim Screening, die die nach Ansicht des Prüfarztes ein Blutungsrisiko für den Patienten darstellen.
11. Vorgeschichte einer signifikanten Blutungsstörung.
12. Anamnese einer Krankheit oder eines klinischen Zustands, der nach Ansicht des Prüfers die Ergebnisse der Studie beeinträchtigen könnte oder ein zusätzliches Risiko für den Patienten darstellen könnte. Dazu könnten gehören (u.a.): Vorgeschichte relevanter Arzneimittelallergien; Vorgeschichte von Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems oder des zentralen Nervensystems; Vorgeschichte oder Vorhandensein einer klinisch bedeutsamen Pathologie; Vorgeschichte von psychiatrischen Erkrankungen; oder ein familiäres Krebsyndrom in der Vorgeschichte.

13. Jede frühere oder aktuelle bösartige Erkrankung oder myeloproliferative Störung oder eine signifikante Immundefizienzstörung.
14. Fortgeschrittene Lebererkrankung, definiert als
 - Alanin-Transaminase (ALT) $>3 \times$ die obere Grenze der Norm (ULN) oder direktes Bilirubin Wert $>2,5 \times$ ULN oder
 - Ausgangswert der Prothrombinzeit (international normalized ratio [INR]) $>1,5 \times$ ULN, oder
 - Zirrhose in der Vorgeschichte oder Anzeichen einer überbrückenden Fibrose oder einer aktiven Hepatitis in der Leber-Biopsie
15. Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Baseline) <60 ml/min/1,73 m²
16. Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (DLco) $<50\%$ des vorhergesagten Wertes (korrigiert für Hb und/oder Alveolarvolumen).
17. Linksventrikuläre Auswurffraktion (LVEF) $<45\%$ durch Echokardiogramm.
18. Vorherige Behandlung mit Gen-Therapie/Genom-Editierung.
19. Intoleranz, Kontraindikation oder bekannte Empfindlichkeit gegenüber Plerixafor oder Busulfan. Risikofaktoren, die nach Ansicht des Prüfarztes die Wahrscheinlichkeit Busulfan-bedingten Toxizitäten erhöht hätten. Frühere anaphylaktische Reaktion mit Hilfsstoffen des Exa-Cel-Produkts (Dimethylsulfoxid [DMSO], Dextran).
20. Positiver Nachweis des humanen Immundefizienz-Virus-1 (HIV-1) oder des humanen Immundefizienz-Virus-2 (HIV-2) (positiv für Antigen/Antikörper UND Nukleinsäure Tests [NAT]), Hepatitis-B-Virus (HBV) (positiv für Hepatitis-B-Kernantikörper [HbcAb] oder positives Hepatitis-B-Oberflächenantigen [HbsAg] UND NAT-Tests), Syphilis (positives Screening UND positive Bestätigungstests), oder Hepatitis-C-Virus (HCV; positiv für beide Antikörper [HCAb] UND für NAT-Tests). Zusätzliche Marker für Infektionskrankheiten wurden festgelegt und getestet, wie von der örtlichen Behörde für die Sammlung und Verarbeitung von Zelltherapieprodukten vorgeschrieben. Diese zusätzlichen Tests (z. B. humanes T-Zell lymphotropes Virus-1 [HTLV-1], humanes T-Zell-Lymphotropie-Virus-2 [HTLV-2], Malaria, Tuberkulose, Toxoplasmose, Trypanosoma cruzi oder West-Nil-Virus) wurden untersucht, um die Gesamtauswirkungen auf den Patienten und die Herstellung von Exagamglogene Autotemcel (Exa-Cel).
21. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit einem Prüfpräparat innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening oder weniger als fünf Halbwertszeiten des Prüfpräparats, je nachdem, was länger war ab dem Screening.
22. Patienten, die nach dem Urteil des Prüfers nicht in der Lage waren, die im Prüfplan beschriebenen Studienverfahren einzuhalten.
23. Schwangerschaft oder Stillen.

5.3 Indikationsstellung durch die Behandlungseinrichtung

Die Indikationsstellung durch die Behandlungseinrichtung ist in der Patientenakte schriftlich zu dokumentieren (§ 6 Anlage VI, ATMP-QS-RL).

Im Falle einer sozialmedizinischen Begutachtung zu Fragen der Indikationsstellung einer Behandlung mit Casgevy® ist erbeten, die Begründung der Indikationsstellung im konkreten Einzelfall, die Feststellung der Anwendungsvoraussetzungen des Gentherapeutikums und zur Durchführung der Therapie durch aussagefähige Dokumente (Patientenakte, Arztbrief bzw. ausführliches patientenbezogenes Antragsschreiben) durch die Behandlungseinrichtung dem Medizinischen Dienst zur Verfügung zu stellen.

Zur Indikation und zu Anwendungsvoraussetzungen sind nachfolgende Punkte differenziert darzustellen:

- Bestätigung, dass im konkreten Einzelfall die geplante Behandlung im Rahmen der arzneimittelrechtlichen Zulassung erfolgen wird.
Dies beinhaltet die Darlegung:
 - der Voraussetzungen entsprechend des Krankheitsbildes und des Krankheitsverlaufes und
 - der Eignung für die Durchführung einer vollständigen myeloablativen Konditionierung und
 - der Nicht-Verfügbarkeit/Verfügbarkeit eines HLA-kompatiblen, verwandten HSZ-Spenders.
- Zusätzliche Darlegung, dass im konkreten Einzelfall die Patienteneignungskriterien mit den Ein- und Ausschlusskriterien der Zulassungsstudie abgeglichen wurden. Im Falle von klinisch relevanten Abweichungen ist dies kenntlich zu machen und für die Nutzen-Risiko-Abwägung der Anwendung von Casgevy® für die Indikationsstellung zu begründen.
- Bestätigung, dass die geplante Therapie entsprechend den Anforderungen der Fachinformation zu Dosierung, Mobilisierung, Apherese, Vorbehandlung (Konditionierung), Prämedikation, Patientenaufklärung und Überwachung sowie erfolgter RMP-Qualifikation durchgeführt werden soll.

6 Behandlungsaufklärung

Anforderungen an die Aufklärung vor Durchführung einer Behandlung mit Exa-Cel sind in Anlage VI § 6 der ATMP-QS-RL (Erstfassung Anlage VI, Beschluss des G-BA vom 06.02.2025; vorbehaltlich der Prüfung durch das BMG und Veröffentlichung im Bundesanzeiger gem. § 94 SGB V, Stand 07.02.2025), der Fachinformation zu Casgevy® und sowie gemäß Anforderungen nach Patientenrechtegesetz geregelt.

Gemäß ATMP-QS-RL, Anlage VI muss die Aufklärung der Patientinnen oder Patienten beziehungsweise ihrer Erziehungsberechtigten vor Anwendung des ATMP erfolgen und ist in der Patientenakte zu dokumentieren. Die Aufklärung soll insbesondere folgende Aspekte umfassen:

1. mögliche verfügbare therapeutische Alternativen im Hinblick auf die Auswahl der Behandlungsoptionen, deren möglichen Nutzen und Risiken und den zeitlichen Ablauf der geplanten Untersuchungen, sowie
2. die Aufklärung über den weiteren Ablauf der Behandlung und den Nachsorgeprozess mit einer gegebenenfalls notwendigen, engmaschigen Kontrolle.

Gemäß ATMP-QS-RL, Anlage VI muss die Behandlungseinrichtung, in der die Indikationsstellung und Durchführung der Therapie mit Exa-Cel erfolgt, ihre Teilnahme an einem geeigneten Register, z. B. am GPOH-Register Sichelzellerkrankheit beziehungsweise Register für seltene Anämien, nachweisen. Im Rahmen der Patientenaufklärung ist über die Möglichkeit der Teilnahme zu informieren; dies ist schriftlich in der Patientenakte nachzuweisen.

Die Fachinformation (Anhang II, Abschnitt C) regelt die Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels und umfasst neben einem Risikomanagement-Plan (RMP) zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung, u. a. spezielles Schulungsmaterial für Patienten (Leitfaden für Patienten und Betreuer, Patientenpass, Gebrauchsinformation).

Die Patientenaufklärung umfasst gemäß Fachinformation auch die Aufklärung über das theoretische Risiko einer durch die Genom-Editierung bedingten Onkogenese und die Notwendigkeit jährlicher Kontrolluntersuchungen.

Im Rahmen der Begutachtung eines Einzelfalls sollte durch die die Behandlung durchführende Klinik die Vorlage der dokumentierten Aufklärung auf Anfrage des Medizinischen Dienstes ermöglicht werden. Die auf Anfrage erbetenen Aufklärungsdokumente sind an die vorgenannten Anforderungen auszurichten und entsprechend schriftlich mit der erforderlichen Unterschrift zu dokumentieren.

7 Checkliste der erforderlichen Unterlagen für die Begutachtung

Für eine sozialmedizinische Begutachtung einer Behandlung mit Casgevy® im Einzelfall ist die Vorlage nachfolgende Unterlagen erbeten. Diese Checkliste ermöglicht die Informationsbeschaffung für die Begutachtung und darauf aufbauend die entsprechende Begutachtung. Ergänzende klinische Hinweise (Expertenstellungnahme) aus den Beratungen im Rahmen Erstellung der Begutachtungshinweise und Kommentierungen dieser durch das KC Onkologie sind ergänzend erläutert.

- **Aktueller Arztbericht**

mit nachfolgenden Angaben:

- klinische Diagnose
- Angaben zum Genotyp mit Nachweis einer β -Hämoglobinopathie (gemäß Definition der HbVar-Datenbank)

Expertenstellungnahme: „Die Genotypisierung der α -Globin-Gene ist zur Indikationsstellung der Behandlung mit Exa-Cel nicht erforderlich, da weder die α -Thalassämie noch die Duplikation der α -Globin-Gene den Erfolg der Therapie mit Exa-Cel beeinträchtigt. Dies ist dadurch begründet, dass die zu erwartende Steigerung der HbF Synthese in der zu erwartenden Größenordnung von 40-50% des Gesamt-Hb zu keiner klinisch relevanten Verschiebung der Balance des Kettenungleichgewichts und zur α -Thalassämie führt. Eine klinisch relevante α -Thalassämie entsteht erst dann, wenn die β -Globin-Ketten Synthese ca. das Dreifache der α -Globinkettensynthese erreicht.“

Gutachterlicher Kommentar: Die Bestimmung der α -Globin-Gene kann im Einzelfall entfallen.

- Verlauf der letzten 2 Jahre (mindestens mit Angaben zu Krankenhausbehandlungen, Therapiemaßnahmen, Transfusionsbedarf, Begleiterkrankungen)
- aktuelle Behandlungsmaßnahmen und ihre Erfolge
- Allgemeinzustand (Karnofsky/Lansky), körperlicher Untersuchungsbefund
- Angaben zur Compliance
- Familienanamnese bzgl. der Nicht-Verfügbarkeit/Verfügbarkeit eines kompatiblen Spenders
- Epikrise und empfohlenes Procedere

- **Genbefundbericht**

- Bericht zum nachgewiesenen Genotyp der Hämoglobinopathie (gemäß HbVar-Datenbank)

- **Darlegung der Indikationsstellung, Aufklärung und Feststellung der Anwendungsvoraussetzungen**

- Darlegung, dass die geplante Anwendung als von der Zulassung umfasst geplant ist
- Begründung der Behandlungsindikation, Prüfung von Behandlungsalternativen
- Feststellung der Eignung für eine vollständige myeloablative Konditionierung
- Nachweis, dass kein geeigneter 10/10 HLA-passender Geschwister-Spender zur Verfügung steht
- Darlegung der Patienteneignungskriterien und Bewertung von im Einzelfall vorhandenen Abweichungen in Bezug auf die Ein-/Ausschlusskriterien der Zulassungsstudie
- Bestätigung der erfolgten Patienteninformation und Aufklärung entsprechend der ATMP-Richtlinie und den Anforderungen der Fachinformation mit schriftlicher Dokumentation (Vorlage auf Anfrage)
- Bestätigung der Behandlungseinrichtung über ihre Teilnahme an einem geeigneten Register gemäß ATMP-QS-RL und der behördlichen Dokumentationsauflagen

- **Aktuelle Laborbefunde**

- Blutbild (mit Differentialblutbild), CRP, Ferritin
- Leberwerte (AST, ALT, direktes Bilirubin, INR)

Expertenstellungnahme: „Ein erhöhter direkter Bilirubinwert $> 2,5x$ ULN stellt im Kontext einer gleichzeitigen Erhöhung des Gesamt-Bilirubin-Wertes OHNE weitere klinische oder laborchemische Hinweise auf eine fortgeschrittene Lebererkrankung keinen relevanten Risikofaktor dar,

sondern bildet in vielen Fällen eine auf der Basis der Grundkrankheit TDT oder SCD erhöhte hämolytische Grundaktivität ab. Daher ist die vorgenannte Laborwertkonstellation nicht als Kontraindikation gegen die Anwendung von Exa-Cel zu betrachten. Sofern klinische oder laborchemische Hinweis auf eine fortgeschrittene Lebererkrankung bestehen ist vor der Durchführung der Behandlung eine Leberbiopsie mit histologischer Untersuchung anzustreben.“

Gutachterlicher Kommentar: Ein isoliert erhöhter Bilirubinwert ohne Hinweis auf eine Einschränkung der Leberfunktion und/oder eine Lebererkrankung kann im Einzelfall akzeptiert werden.

- Nierenwerte (Kreatinin, glomeruläre Filtrationsrate (GFR) oder Kreatinin-Clearance)
- Nachweis der Virologie: HIV1/2, Hepatitis B/C (Serologie)
- bei Sichelzellerkrankung: HbF-Wert

Expertenstellungnahme: „SCD-Patienten, die trotz eines basalen HbF-Wertes von über 15% die Kriterien der SCD-Krankheitsschwere bzgl. vaso-okklusiver Ereignisse erfüllen, weisen keine Kontraindikation gegen die Therapie mit Exa-Cel auf. Dieses Ausschlusskriterium der pivotalen SCD-Studie CLIMB-SCD-121 ist vermutlich damit zu erklären, dass vor Durchführung dieser Studie keine Prognose darüber gegeben werden konnte wie hohe HbF-Werte in Patienten nach der Genthherapie erreichbar sind. Inzwischen konnte in der vorgenannten Studie nachgewiesen werden, dass durch die Behandlung mit Exagamglogen-Autotemcel ein mittlerer HbF-Wert von ca. 40% erreicht werden kann und die große Mehrzahl der SCD-Patienten eine erhebliche Reduktion oder Elimination vaso-okklusiver Ereignisse erreichen.“

Gutachterliche Kommentar: Der basale HbF-Wert sollte mitgeteilt werden, er schließt als singulärer Wert eine indikationsgerechte Anwendung von Exa-Cel im Einzelfall nicht aus.

- **Aktuelle Untersuchungsbefunde**

- Echokardiographie (insbesondere linksventrikuläre Ejektionsfraktion)
- Lungenfunktion (insbesondere DLco, Diffusionskapazität von Kohlenmonoxid)
- bei Thalassämie: Eisengehalt der Leber (MRT mit Biopsie bei Hinweis auf eine fortgeschrittene Fibrose) (vgl. Zulassungsstudien, siehe Fachinformation 5.1)
- bei Sichelzellerkrankung (Alter 12-16 Jahren): transkranielle Doppler-Untersuchung, Schädel-MRT

Expertenstellungnahme: „Sichelzell-Patienten mit Flussgeschwindigkeiten in der Transkraniellen Doppleruntersuchung (TCD) von >200cm/s, die in mindestens zwei unabhängigen Untersuchungen bestätigt wurden, weisen ein hohes Risiko für zukünftige, oft debilitierende zerebrovaskuläre Ereignisse auf. Daher haben solche Patienten eine besonders dringliche Indikation für einen kurativen Therapieansatz. Auf dem Jahreskongress der American Society of Hematology (ASH) konnte kürzlich gezeigt werden, dass mit einer dem Wirkprinzip von Exa-Cel analogen experimentellen Geneditierungstherapie (Ziel: HbF-Induktion) die zerebrale Perfusionssituation verbessert werden kann (Sharma, ASH 2024, Poster Abstracts 801.Gene Therapies). Vor diesem Hintergrund ist das Vorliegen pathologischer Flussgeschwindigkeiten im TCD nicht als Kontraindikation, sondern als absolute Indikation für einen kurativen Ansatz wie die Behandlung mit Exagamglogen-Autotemcel zu sehen. Sicherheitsrelevante ZNS-Pathologien (Moyamoya-Erkrankung) sind vor einer Behandlung mit Exagamglogen-Autotemcel mittels eines zerebralen MRTs mit MRT-Angiographie auszuschließen.“

Kommentar KC Onkologie: Der Befund der transkraniellen Doppler-Untersuchung sollte mitgeteilt werden, er schließt als singulärer Wert eine indikationsgerechte Anwendung von Exa-Cel im Einzelfall nicht aus.

- **Nachweis RMP-Qualifikation der Klinik**

- Nachweis der erfolgreichen RMP-Qualifikation der Klinik durch den Hersteller von Casgevy®

8 Gutachtenerstellung

Die Gutachtenerstellung erfolgt nach den etablierten Standards der Medizinischen Dienste. Folgende ergänzende Hinweise werden gegeben:

- **Vorliegende Unterlagen**
 - Auftrag der Krankenkasse
 - Eingegangene Unterlagen
- **Fragestellung des Auftraggebers**
 - Sozialmedizinische Fragestellung zur Behandlung mit Casgevy®
- **Sachverhalt**
 - Hauptdiagnose / Verlauf:
 - Diagnose (transfusionsabhängige β -Thalassämie oder schwere Sichelzellerkrankung; Hinweis: die Mitteilung des Genotyps (auch in Gutachten) unterliegt dem Gendiagnostikgesetz)
 - Bei Thalassämie: Transfusionsbedarf (Transfusionen/Jahr)
 - Bei Sichelzellerkrankung: Anzahl und Art der Ereignisse unter Berücksichtigung der Definition in der Zulassungsstudie
 - Angaben zu Verlauf und Komplikationen
 - Bisherige u. aktuelle Behandlung
 - Therapierelevante Nebendiagnosen
 - Körperlicher Untersuchungsbefund: Status, Alter, Lansky-/Karnofsky Score
 - Aktuelle Laborbefunde:
 - Blutbild (inklusive Differentialblutbild)
 - Nierenwerte: Kreatinin geschätzte/berechnete GFR
 - Leberwerte: AST, ALT, gesamtes/direktes Bilirubin, Gerinnungsstatus
 - Serologie für HIV 1/2, Hepatitis B/C
 - HbF-Wert (bei Sichelzellerkrankung)
 - Weitere Diagnostik:
 - Echokardiographie, inkl. linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF)
 - Lungenfunktion, inkl. Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (Dlco)
 - Eisengehalt der Leber (MRT oder Biopsie) (bei Thalassämie)
 - Transkranieller Doppler (bei Sichelzellerkrankung)
 - Schädel-MRT (Ausschluss Moya-Moya-Krankheit)
 - Begründete Indikationsstellung:
 - Begründung der medizinischen Indikation, angeführte Behandlungsalternativen
 - Eignung für vollständige myeloablative Konditionierung
 - Nachweis, dass kein passender Familienspender zur Verfügung steht
 - Überprüfung der Ein-/Ausschlusskriterien der Zulassungsstudie
 - Bestätigung, dass die Behandlung gemäß den Anforderungen der Fachinformation durchgeführt werden soll
 - Aufklärung / Einverständnis:
 - Patientenaufklärung gemäß Anforderungen erfolgt
- **Medizinische Bewertung**
 - Medizinische Epikrise zu Erkrankung/Verlauf; Bestätigung, dass eine „transfusionsabhängiger β -Thalassämie“ bzw. eine „schwere Sichelzellerkrankung mit rezidivierenden vaso-okklusiven Krisen“ vorliegt; Präzisierung zu Anforderungen des zulassungskonformen Einsatzes
 - Überprüfung der Patienten-kriterien mit Abgleich zu Ein-/Ausschlusskriterien der Zulassungsstudie

- Sind die wichtigsten Einschlusskriterien erfüllt: guter Allgemeinzustand, ausreichende Organfunktionen (Leber, Niere, Herz, Lunge), Ausschluss aktive Infektion mit HIV1/2 sowie Hepatitis B/C, kein Hinweis auf andere aktive Infektion?
 - Bestehen relevante Ausschlusskriterien der Zulassungsstudie?
 - Bestehen Prognosefaktoren, die eine erfolgreiche Therapie unwahrscheinlich machen, z.B. relevante Begleiterkrankungen oder mangelnde Compliance in der Vorgeschichte)
 - Kritische Würdigung der Indikationsstellung durch die Behandlungseinrichtung; Wurden alle Behandlungsalternativen (Transplantation, medikamentös, supportiv) ausreichend geprüft? Ist hinreichend dargelegt, dass kein HLA-kompatibler Familienspender (d.h. 10/10 Geschwisterspende) zur Verfügung steht? Sind die Eignung und die sonstigen Voraussetzungen für eine Behandlung mit Exagamglogen autotemcel vollständig bestätigt und nachvollziehbar?
- **Sozialrechtliche Einordnung**
 - Ergebnis der Prüfung der geplanten Anwendung bezogen auf die Angaben der Fachinformation, insbesondere hinsichtlich des zugelassenen Anwendungsgebietes (in-label/off-label)
 - Darlegung hinsichtlich des Nachweises einer RMP-Qualifikation der Klinik
 - Hinweis auf die grundsätzlichen Anforderungen der ATMP-QS-RL und behördlichen Auflagen
 - NUB-Status 1 gemäß Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntg für 2025
- **Fazit der Begutachtung**
 - Die geplante Behandlung wird durch die arzneimittelrechtliche Zulassung umfasst/nicht umfasst
 - Die medizinischen Voraussetzungen für eine Behandlung mit Casgevy® sind erfüllt/teilweise erfüllt/nicht erfüllt.
 - Eine sachgerechte Aufklärung ist dokumentiert.
 - Die Vergütung einer Behandlung mit Casgevy® ist gemäß Krankenhausentgelt-Gesetz (KHEntgG) geregelt (NUB-Status 1).

9 Literatur

Brandow AM, Carroll CP, Creary S, et al.: American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: management of acute and chronic pain. *Blood Adv* 4 (12): 2656-2701, 2020 (PMID: 32559294) (doi: 10.1182/bloodadvances.2020001851).

Frangoul H, Locatelli F, Sharma A, et al.: Exagamglogene Autotemcel for Severe Sickle Cell Disease. *N Engl J Med* 390 (18): 1649-1662, 2024 (PMID: 38661449) (doi: 10.1056/NEJMoa2309676).

Kohne E: Hemoglobinopathies: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 108 (31-32): 532-40, 2011 (PMID: 21886666) (doi: 10.3238/arztebl.2011.0532).

Locatelli F, Lang P, Wall D, et al.: Exagamglogene Autotemcel for Transfusion-Dependent β^0 -Thalassemia. *N Engl J Med* [Epub 2024 Apr 24], 2024 (PMID: 38657265) (doi: 10.1056/NEJMoa2309673).

Quinn CT: Minireview: Clinical severity in sickle cell disease: the challenges of definition and prognostication. *Exp Biol Med (Maywood)* 241 (7): 679-88, 2016 (PMID: 27013545) (doi: 10.1177/1535370216640385).

Udeze C, Ly NF, Ingleby FC, et al.: Clinical Burden and Healthcare Resource Utilization Associated With Managing Transfusion-dependent β -Thalassemia in England. *Clin Ther* [Epub 2024 Nov 1], 2024 (PMID: 39488494) (doi: 10.1016/j.clinthera.2024.09.024).

https://register.awmf.org/assets/guidelines/025-017l_S1_Thalassaemien_2023-02_1.pdf

https://register.awmf.org/assets/guidelines/025-016l_S2k_Sichelzellkrankheit_2020-12.pdf

Locatelli F, ASH Meeting 2024, Abstract #512: Durable Clinical Benefits with Exagamglogene Autotemcel for Transfusion-Dependent β -Thalassemia

Frangoul H, ASH Meeting 2024, Abstract #4954, Durable Clinical Benefits with Exagamglogene Autotemcel for Severe Sickle Cell Disease

(zur Einstellung ohne Unterschrift; Original im KC Onkologie)

Priv.-Doz. Dr. med. Oliver Teuffel, M.Sc.
Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin
Pädiatrische Hämatologie-Onkologie (CH)
Klinische Epidemiologie (M.Sc.)
Ärztliches Qualitätsmanagement
Sozialmedizin

Dr. med. Barbara Zimmer MPH, MA
Leiterin des KC Onkologie
Fachärztin für Innere Medizin
Hämatologie und Internistische Onkologie
Sozialmedizin
Ärztliches Qualitätsmanagement
Magistra Public Health
Master of Arts Medizinethik