

## Empfehlung für die Anwendung von Exagamglogene autotemcel (Exa-cel, Casgevy®)

<p><b>Empfehlung von Exa-cel</b> für die Behandlung der schweren Sichelzellerkrankung mit rezidivierenden vaso-okklusiven Krisen und der transfusionsabhängigen <math>\beta</math>-Thalassämie <b>unter den ab Seite 2 angeführten Anwendungskriterien und -voraussetzungen</b></p>		
Medizinisch-therapeutischer Zusatznutzen:	Zugrundliegende wissenschaftliche Evidenz:	Wirtschaftlichkeit:
<i>wesentlich (Kategorie 1)</i>	<i>siehe Begründung</i>	<i>kann nicht abschließend beurteilt werden</i>
<p>Behandlung in Zentren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patient:innen in der Erwachsenenhämatologie: Behandlung in Zentren mit Erfahrung in der Durchführung von autologen Stammzelltransplantationen und Versorgung von Patient:innen mit Sichelzellkrankheit und Thalassämien, in Kooperation mit pädiatrischen Zentren mit Erfahrung in allogener Stammzelltransplantation</li> <li>- Patient:innen in der Pädiatrie: Behandlung in Zentren, die allogene Stammzelltransplantationen durchführen und mit Erfahrung in der Betreuung von Patient:innen mit Sichelzellkrankheit und Thalassämien</li> </ul> <p>Empfehlung für anwendungsbegleitende Datenerhebung in einem einheitlichen Register</p>		
Datum der Empfehlung: 29.01.2025		
Geplante Evaluierung der Empfehlung: ab Q1/2027		

## Anwendungsempfehlung

Grundsätzlich sind für beide Indikationen die Bestimmungen gemäß der Zulassung einzuhalten, die eine Behandlung mit Exa-cel für Personen mit den unten angeführten Indikationen ab 12 Jahren vorsehen, 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.

Das Bewertungsboard empfiehlt Exa-cel zur Behandlung der **schweren Sichelzellkrankheit (SCD) mit rezidivierenden vaso-okklusiven Krisen (VOCs)** unter den folgenden Voraussetzungen:

- Genotypbestimmung (vor Busulfan-Konditionierung):  $\beta^S/\beta^S$ ,  $\beta^S/\beta^0$  oder  $\beta^S/\beta^+$
- $\geq 2$  der folgenden qualifizierenden Ereignisse pro Jahr in den letzten zwei Jahren:
  - akute Schmerzereignisse, die einen Besuch in einer medizinischen Einrichtung, Schmerzmedikation (Opioide, i.v. NSAIDs) oder Erythrozytentransfusionen erfordern
  - akutes Thoraxsyndrom mit neuem pulmonalem Infiltrat, Schmerzen und Fieber
  - Priapismus von  $> 2$  Stunden Dauer
  - Milzsequestration
- Mangelnde Effektivität der Standardtherapie nach mindestens einem Jahr adhärenter Einnahme (z.B. HbF-Wert  $< 30$  % unter Hydroxycarbamid) oder Unverträglichkeit der Standardtherapie
- Allgemein stabiler Gesundheitszustand
- Keine Erythrozyten-Alloimmunisierung mit begrenzt verfügbaren kompatiblen Erythrozytenkonzentraten

Das Bewertungsboard empfiehlt Exa-cel zu Behandlung der **transfusionsabhängigen  $\beta$ -Thalassämie (TDT)** unter den folgenden Voraussetzungen:

- Homozygote  $\beta$ -Thalassämie oder compound-heterozygote  $\beta$ -Thalassämie, einschließlich HbE; Ausschluss einer  $\alpha$ -Thalassämie mit  $> 1$   $\alpha$ -Ketten-Deletion
- Transfusionshistorie von  $\geq 100$  mL/kg pro Jahr oder  $\geq 10$  Einheiten Erythrozytenkonzentrate pro Jahr in den letzten 2 Jahren
- Medizinische Dokumentation und Therapietreue: Zugang zu detaillierten Aufzeichnungen über vorherige Therapien und Krankenhausaufenthalte, nachgewiesene Therapietreue bei vorangegangenen Therapien

### **Anwendungskriterien**

Im Sinne der Sicherheit der Patientinnen und Patienten soll vor einer Behandlung mit Exa-cel jedenfalls die körperliche Eignung für die Therapie festgestellt werden. Dafür sind bei beiden Indikationen die folgenden Anwendungskriterien zu berücksichtigen:

- Eignung für autologe Stammzelltransplantation
- Performance Status: Karnofsky-Score  $\geq 80$  %
- Alter bis 40 Jahre
- Anwendung wirksamer Verhütung und Ausschluss einer bestehenden Schwangerschaft
- Nach umfassender Aufklärung der Patientin bzw. des Patienten: Bereitschaft zur Behandlung mit Exa-cel und Teilnahme an Langzeit-Nachbeobachtungsterminen für zumindest 10 Jahre
- Ausschluss von signifikanten bakteriellen, viralen, mykotischen oder parasitären Infektionen (insbesondere HIV-1, HIV-2, HBV, HCV, Syphilis)

- Ausschluss bestehender Funktionsbeeinträchtigung von Organen (u.a. wie unten angeführt):
  - Leber: fortgeschrittene Lebererkrankungen wie z.B. Zirrhose, Fibrose, Eisenüberladung, Fettleber (festgestellt durch MRT-Untersuchung und mittels Laborwertmessung von ALT/AST > 3 x ULN, direktes Bilirubin > 2 x ULN, INR > 1,5 x ULN)
  - Lunge: DLCO < 50 % des Sollwerts
  - Niere: eGFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>
  - Herz: kardiales T2\* < 10 ms und/oder LVEF < 45 %, kardiovaskuläre Erkrankungen
  - Blutbildendes System: Leukozytenzahl < 3 x 10<sup>9</sup>/L und/oder Thrombozytenzahl < 50 x 10<sup>9</sup>/L, signifikante Blutungsstörungen
  - ZNS-Erkrankungen: u.a. unbehandelte Moyamoya Erkrankung, psychische Erkrankungen
  - Immunsystem: signifikante Immundefizienz, frühere oder aktuelle maligne Erkrankung, myeloproliferative Erkrankung
- Ausschluss von früheren Behandlungen mit Gentherapien, Editing-Produkten oder Durchführung vorheriger hämatopoetischer Stammzelltransplantationen
- Unverträglichkeit bzw. Überempfindlichkeit gegen Plerixafor, Busulfan, G-CSF und/oder Hilfsstoffe von Exa-cel (siehe Fachinformation); dabei sind auch die Gegenanzeigen der zur Mobilisierung und myeloablativen Konditionierung eingesetzten Arzneimittel zu beachten

## Anwendungsvoraussetzungen

- Behandlung durch Ärztin bzw. Arzt, die:der über Erfahrung in der Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen und in der Behandlung von Patient:innen mit Beta-Hämoglobinopathien verfügt und in der Anwendung des Arzneimittels und im Management von mit dem Arzneimittel behandelten Patient:innen geschult ist.
- Patient:innen in der Erwachsenenhämatologie: Behandlung in Zentren mit Erfahrung in der Durchführung von autologen Stammzelltransplantationen und Versorgung von Patient:innen mit Sichelzellkrankheit und Thalassämien, in Kooperation mit pädiatrischen Zentren mit Erfahrung in allogener Stammzelltransplantation
- Patient:innen in der Pädiatrie: Behandlung in Zentren, die allogene Stammzelltransplantationen durchführen und mit Erfahrung in der Betreuung von Patient:innen mit Sichelzellkrankheit und Thalassämien
- Eine anwendungsbegleitende Datenerhebung für Exa-cel, die in einem einheitlichen Register erfolgt, wobei jedenfalls der Zugang zu pseudonymisierten Daten gemäß § 62e Abs. 4 KAKuG der in Österreich behandelten Patient:innen für das Bewertungsboard gewährleistet sein muss.
- Eine bundesweit einheitliche Finanzierung wird empfohlen.

## Evaluierung

Eine neuerliche **Evaluierung** wird **ab Q1/2027** empfohlen.

## Begründung:

- Exa-cel wird als Arzneimittel mit wesentlichem medizinisch-therapeutischen Zusatznutzen (Kategorie 1) gemäß § 1 Abs 1 Z 1 der Ausführungsbestimmungen zur wissenschaftlichen Methodik gemäß § 13 Abs 4 der Geschäftsordnung des Bewertungsboards eingestuft.
- Für den **klinischen Teil des HTA-Berichts** konnte je Indikation eine einarmige, offene, 24-monatige Phase III Studie herangezogen werden, deren Ergebnisse aufgrund des einarmigen Studiendesigns und der geringen Stichprobengröße nur begrenzt verallgemeinerbar sind.

In der Studie zu TDT wurde gezeigt, dass nach der Behandlung mit Exa-cel 91% der untersuchten Patient:innen den primären Endpunkt der Transfusionsunabhängigkeit (definiert als ein Hämoglobinwert von mindestens 9 g/dl über zwölf aufeinanderfolgende Monate ohne Transfusionen) erreichten. Die durchschnittliche Dauer der Transfusionsunabhängigkeit betrug 22,5 Monate. Die Lebensqualität der Patient:innen verbesserte sich dadurch signifikant. Zum aktuellen Zeitpunkt liegen keine öffentlich verfügbaren Langzeitstudien vor, die auf länger anhaltende Transfusionsunabhängigkeit hinweisen.

Für SCD wurde gezeigt, dass nach der Behandlung mit Exa-cel 97% der untersuchten Patient:innen für mindestens zwölf Monate frei von schweren VOCs waren, und keine:r der Patient:innen aufgrund von Krisen hospitalisiert werden musste. Die durchschnittliche krisenfreie Zeit betrug 22,4 Monate. Die Lebensqualität der Patient:innen verbesserte sich dadurch signifikant. Zum aktuellen Zeitpunkt liegen keine öffentlich verfügbaren Langzeitstudien vor, die auf länger anhaltende Krisenfreiheit hinweisen.

Das Sicherheitsprofil der beiden Studien zeigte, dass alle mit Exa-cel behandelten Patient:innen mindestens ein unerwünschtes Ereignis erfuhren, meist mit einer Schwere von Grad 1 oder 2. Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 traten bei jeweils 95 % der SCD Patient:innen und 88 % der TDT Patient:innen auf und waren hauptsächlich auf die

Busulfan-Konditionierung vor der Behandlung mit Exa-cel zurückzuführen. Dies bestätigt die Wichtigkeit strenger Kriterien bzgl. der Überprüfung der körperlichen Eignung der für die Behandlung infrage kommenden Patient:innen und unterstreicht die Notwendigkeit einer umfassenden Aufklärung über Risiken und Nebenwirkungen vor Behandlungsbeginn. Link zum HTA-Bericht: <https://eprints.aihta.at/1548/>

- Die **eingeholten Stellungnahmen der Patient:innen** zeigen eine teilweise unzufriedenstellende Behandlung der Krankheiten nach derzeitigem Therapiestandard („Symptombehandlung statt Heilung“). Jedoch zeichne sich die in Österreich bekannte Patient:innengruppe durch eine größer werdende Anzahl von Erwachsenen aus, die auf Grund des höheren Risikos im Zusammenhang mit der notwendigen Konditionierungsvorbehandlung unter Umständen nicht mit Exa-cel behandelt werden könnten. Die Therapie mit Exa-cel scheine daher vor allem für gesunde, junge Menschen relevant. Laut der konsolidierten Stellungnahme der Patienten-anwaltschaften, sehen Betroffene die Therapie mit Exa-cel als Chance für jene Patient:innen, für die eine Stammzelltransplantation mangels geeigneter Spender nicht möglich ist, und für jene, die auf konventionelle Therapien nicht ansprechen oder bei denen diese mit nicht tolerierbaren Nebenwirkungen verbunden sind.
- Aus **Sicht der befragten klinischen Expert:innen** ist im frühkindlichen Alter die allogene Stammzelltransplantation von HLA-Siblings (bei Patient:innen mit SCD) bzw. zusätzlich von kompatiblen Fremd Spendern (bei Patient:innen mit TDT) das therapeutische Mittel der Wahl, da die Transplant-assoziierte Mortalität sowie die Komorbidität äußerst gering sind. Mit zunehmendem Alter steigt jedoch das Risiko im Zusammenhang mit einer allogenen Stammzelltransplantation an. Weiters kann mit dem allogenen Transplantat in den meisten Fällen langfristig eine stabile Blutbildung erreicht werden. Dies muss für Exa-cel erst belegt werden.

Expert:innen verweisen zudem im Zusammenhang mit der Behandlung mit Cagevy® auf die Unerlässlichkeit der Compliance von Patient:innen bzgl. der vorangegangenen Therapie für mindestens ein Jahr aber jedenfalls bis zum Ausschluss von Faktoren, die die körperliche Eignung für die

Behandlung beeinträchtigen können. Die Konditionierungstherapie mit Busulfan ist nicht ohne Risiken und besonders die Lungen- und Lebertoxizität, sowie auch das verzögerte Engraftment sind zu beachten. Im Zusammenhang mit der Lebertoxizität sind vor allem die zunehmende alimentär bedingte Steatose der Leber und, bei Patient:innen mit Thalassämie, die Eisenüberladung des Organs zu berücksichtigen. Die Therapie mit Exa-cel scheint daher vor allem für gesunde adoleszente und junge erwachsene Menschen relevant.

Zur Feststellung einer Eignung für die Behandlung sollen zusätzlich zu den oben angeführten Parametern jedenfalls die Kriterien, die im jeweiligen Zentrum für die allogene Stammzelltransplantation berücksichtigt werden, herangezogen werden. Compliance, guter funktioneller Performance-Status und geringe transplantationsrelevante Komorbiditäten sind entscheidend, um eine Transplant-assoziierte Mortalität möglichst auszuschließen.

Aus Sicht der Expert:innen wird aufgrund der Zulassungskriterien, die vor einer Behandlung mit Exa-cel den Ausschluss der Möglichkeit einer allogenen Stammzelltransplantation mit Zellen eines HLA-identen Spenders (aufgrund dessen Nicht-Verfügbarkeit) vorsehen, empfohlen, Exa-cel nur in pädiatrischen Zentren anzuwenden, die allogene Stammzelltransplantationen durchführen. Patient:innen, die erst im Erwachsenenalter vorstellig werden, könnten an Zentren behandelt werden, in denen die Behandler:innen über eine hohe Expertise im Bereich der autologen Stammzelltransplantation verfügen und auch routinemäßig Patient:innen mit Thalassämien sowie Sichelzellanämien versorgen. Aufgrund der von Expert:innen hervorgehobenen Relevanz einer nahtlosen Patient:innenbetreuung in der Transitionsphase von der Kinder- und Jugendmedizin zur Erwachsenenmedizin sollten durchführende Zentren in Assoziation mit einer pädiatrischen Abteilung stehen, was sowohl eine räumliche Nähe der Abteilungen, als auch eine interdisziplinäre Zusammenarbeit der Behandler:innen voraussetzt. Dies ist zur Gewährleistung einer optimalen Vor- und Nachbetreuung der Patient:innen unerlässlich, die in wesentlichem Maße zur Patient:innensicherheit beiträgt.



- Die Wirtschaftlichkeit kann aufgrund der Nichtbeibringung einer gesundheitsökonomischen Studie für Österreich gemäß § 3 Abs 2 Z 1 der Ausführungsbestimmungen nicht abschließend beurteilt werden.

Gemäß § 3 Abs 1 Z 1 und 3 der Ausführungsbestimmungen ist bei der vergleichenden Prüfung der Angemessenheit der Kosten auch auf Faktoren wie die Seltenheit und der Schweregrad der Erkrankung, sowie die Innovation des Wirkprinzips Bedacht zu nehmen. Die beiden Indikationen, für die Exa-cel zugelassen ist, sind seltene Erkrankungen, deren Schweregrad je nach Ausprägung der Erkrankung variieren kann. Exa-cel ist die erste Therapie, die die Genschere CRISPR/Cas-9 nutzt, um selektiv Genabschnitte zu verändern und wird damit als innovativ erachtet.

- Im Rahmen des HTA wurde der Budget Impact für Österreich auf Basis des gemeldeten Listenpreises von Exa-cel von 1,9 Millionen Euro errechnet. Dieser beträgt für drei Jahre ca. 47 Millionen Euro, wenn pro Jahr acht Patient:innen mit Exa-cel behandelt werden. Dabei entfallen 97% der Kosten auf die direkten Arzneimittelkosten.
- Da das vertriebsberechtigte Unternehmen, entgegen der gesetzlichen Verpflichtung, keine Daten für die ökonomische Evaluation (pharmakoökonomisches Modell) zur Verfügung stellte, konnte die Wirtschaftlichkeit nicht in angemessenem Maße beurteilt werden. Im HTA angeführte internationale gesundheitsökonomische Evaluationen weisen jedoch auf Unsicherheiten hinsichtlich der Kosten-Effektivität von Exa-cel hin.

Die Basis-Analyse der Kosten-Effektivität eines US-amerikanischen Modells im HTA-Bericht ergab, dass Exa-cel bei einem Preis von 2 Millionen USD für Patient:innen mit SCD im Vergleich zur Standardtherapie unter Anwendung gängiger Kosteneffektivitätsschwellen nicht kosteneffektiv ist, wobei die Kosteneffektivität stark von den im Modell getroffenen Annahmen zur Langzeitwirkung und Auftreten von VOCs unter der Therapie mit Exa-cel abhängt. Das National Institute for Clinical Excellence (NICE) im Vereinigten Königreich kam zu dem Schluss, dass Exa-cel zwar potenziell hohe Gesundheitsgewinne bietet, die langfristige Sicherheit und

Kosteneffektivität jedoch unsicher sind, weshalb die Anwendung des Medikaments in Form eines Managed-Access-Programms empfohlen wurde, im Rahmen dessen zusätzliche Daten erhoben werden. Link zum HTA-Bericht: <https://eprints.aihta.at/1548/>

- Ergänzend dazu wurden im Jänner 2025 (nach Fertigstellung des HTA-Berichts für das Bewertungsboard) Berichte der kanadischen Arzneimittelbehörde veröffentlicht, laut denen Preisreduktionen von mindestens 39 % (SCD) bzw. 55 % (TDT) erforderlich sind, um von einer Kosten-Effektivität der Therapie mit Exa-cel ausgehen zu können.<sup>1</sup>
- Laut Ergänzung zum **Verhandlungsbericht** vom 28.01.2025 hat das vertriebsberechtigte Unternehmen ein Angebot mit verbesserten finanziellen Konditionen in Form eines vertraulichen Rabattmodells vorgelegt. Da jedoch kein pharmakoökonomisches Modell vom vertriebsberechtigten Unternehmen vorgelegt wurde, das erforderlich gewesen wäre, um Exa-cel in Hinblick auf das Kosten-Nutzen-Verhältnis bewerten zu können, kann die Wirtschaftlichkeit von Exa-cel nicht abschließend beurteilt werden. Das vertriebsberechtigte Unternehmen hat trotz mehrfacher Aufforderung kein Pay-for-Performance-Modell angeboten, das eine Risikoteilung aufgrund fehlender Langzeitdaten ermöglicht hätte. Für Exa-cel ist eine bundesweit einheitliche Finanzierungslösung anzustreben.
- Aufgrund der unklaren Langzeiteffekte der Therapie mit Exa-cel ist eine anwendungsbegleitende Datenerhebung durchzuführen, die in einem einheitlichen Register zu erfolgen hat. Hierbei ist eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 10 Jahren vorzusehen.

---

<sup>1</sup> CDA-AMC. (2025). Exagamglogene autotemcel (Casgevy). In Canadian Journal of Health Technologies (Vol. 5, Issue 1). Canadian Journal of Health Technologies, CADTH. <https://doi.org/10.51731/cjht.25.1053>  
CDA-AMC. (2025). Exagamglogene Autotemcel (Casgevy). In Canadian Journal of Health Technologies (Vol. 5, Issue 1). Canadian Journal of Health Technologies, CADTH. <https://doi.org/10.51731/cjht.25.1052>