

# Exagamglogen Autotemcel (transfusionsabhängige $\beta$ -Thalassämie)

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

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

## DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: G25-04

Version: 1.0

Stand: 11.04.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 1975

DOI: 10.60584/G25-04

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

Exagamglogen Autotemcel (transfusionsabhängige  $\beta$ -Thalassämie) – Bewertung gemäß § 35a  
Abs. 1 Satz 11 SGB V

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

15.01.2025

## Interne Projektnummer

G25-04

## DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/G25-04>

## Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Exagamglogen Autotemcel (transfusionsabhängige  $\beta$ -Thalassämie); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/G25-04>.

### **Schlagwörter**

Exagamglogen Autotemcel, Beta-Thalassämie, Adolescent, Erwachsener, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

### **Keywords**

Exagamglogene Autotemcel, Beta-Thalassemia, Adolescent, Adult, Health Care Costs, Epidemiology

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

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

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Reza Fathollah-Nejad
- Tim Mattes
- Min Ripoll
- Anja Schwalm
- Corinna ten Thoren

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>v</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>vi</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>vii</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Anwendungsgebiet.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Verlauf des Projekts.....</b>	<b>1</b>
<b>1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs .....</b>	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung und Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....</b>	<b>3</b>
<b>3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie .....</b>	<b>4</b>
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch         bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....</b>	<b>4</b>
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	4
3.1.2.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	4
3.1.2.2 Bewertung des Vorgehens des pU.....	9
3.1.2.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	11
3.1.2.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung .....	11
<b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)..</b>	<b>11</b>
3.2.1 Behandlungsdauer.....	11
3.2.2 Verbrauch .....	12
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels .....	12
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	12
3.2.5 Jahrestherapiekosten .....	13
3.2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung.....	14
3.2.7 Versorgungsanteile.....	15
<b>3.3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer         an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6) .....</b>	<b>15</b>
<b>4 Literatur .....</b>	<b>16</b>

# Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	11
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	14

# Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	5

# Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
CTD	Common Technical Document
DRG	Diagnosis-related Group (diagnosebezogene Fallgruppe)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HLA	humanes Leukozyten-Antigen
HSZ	hämatopoetische Stammzellen
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KHEntgG	Krankenhausentgeltgesetz
NUB	neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch

## 1 Hintergrund

### 1.1 Anwendungsgebiet

Exagamglogen autotemcel wird angewendet zur Behandlung von transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämie bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, für die eine Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen (HSZ) geeignet ist und für die kein humaner Leukozyten-Antigen (HLA)-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht.

### 1.2 Verlauf des Projekts

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

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

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

zu bewerten. Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.01.2025 übermittelt.

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

---

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

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

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

### **1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs**

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

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

## **2 Nutzenbewertung und Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

### **3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

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

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

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Die transfusionsabhängige  $\beta$ -Thalassämie stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Exagamglogen Autotemcel [1] als Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, für die eine Transplantation von HSZ geeignet ist und für die kein HLA-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht.

##### **3.1.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

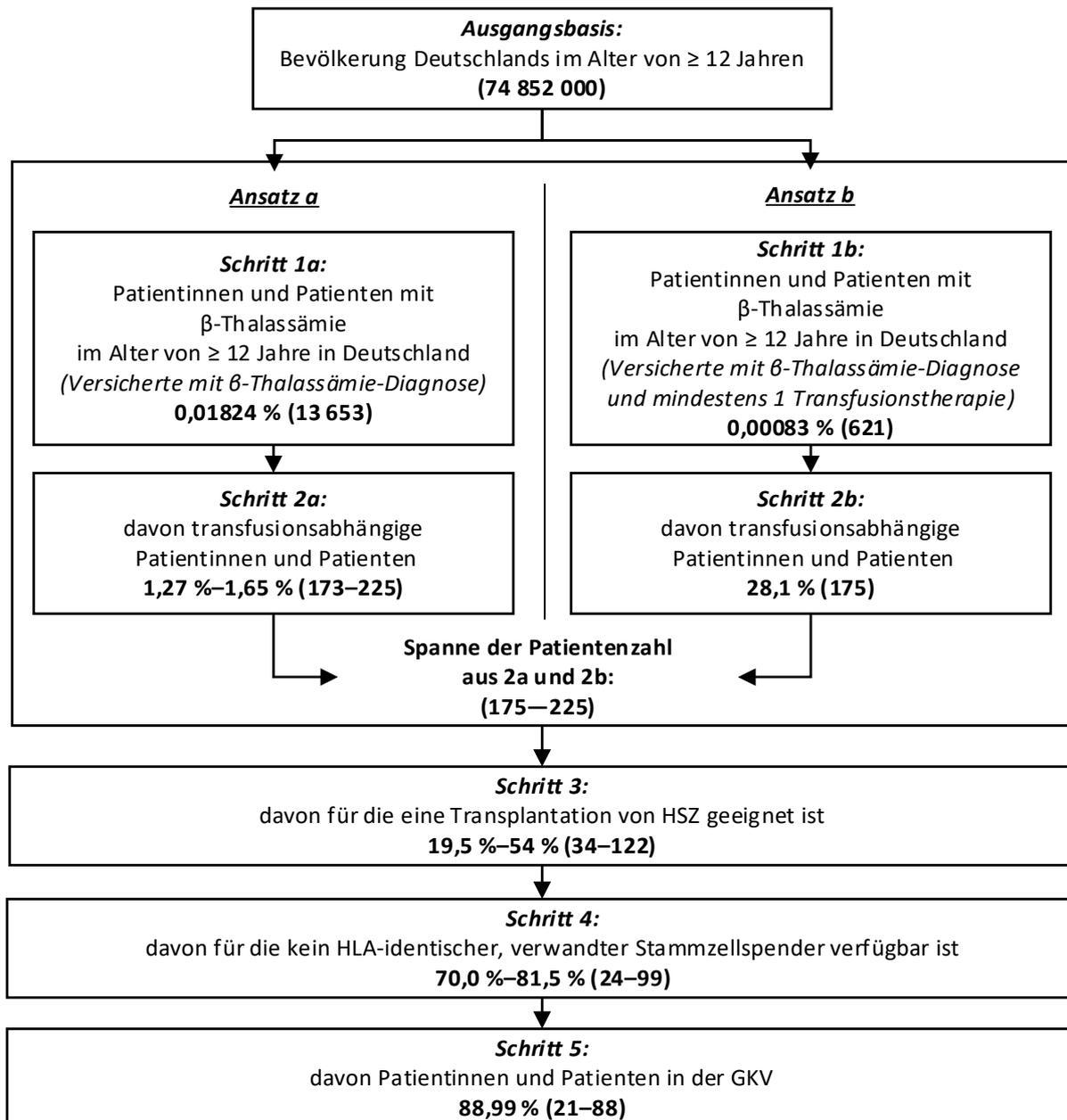
###### **3.1.2.1 Beschreibung des Vorgehens des pU**

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Der pU orientiert sich bei der Herleitung im Wesentlichen am Vorgehen des IQWiG in der Einschätzung der Patientenzahlen (G23-07) zu Exagamglogen Autotemcel [2], die im Rahmen der Beurteilung der Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung für das vorliegende Anwendungsgebiet durchgeführt wurde. Analog dazu werden vom pU für die ersten beiden Schritte 2 Ansätze (a und b) dargestellt.

###### **Ausgangsbasis**

Die Ausgangsbasis bildet die Bevölkerung Deutschlands im Alter von  $\geq 12$  Jahren gemäß der Bevölkerungsvorausberechnung (Variante G2-L2-W2 [Annahme einer moderaten Entwicklung der Anzahl an Geburten, der Lebenserwartung und dem Wanderungssaldo]; Stichtag 31.12.2024) [3]. Diese beträgt 74 852 000 Personen.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HLA: humanes Leukozytenantigen; HSZ: hämatopoetische Stammzellen

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

### Ansatz a

Die Schätzung der Patientenzahlen für den Ansatz a (Schritte 1 und 2) basiert auf Angaben aus dem Dossier (Modul 3 A) zum Nutzenbewertungsverfahren zu autologen CD34<sup>+</sup> HSZ im Indikationsgebiet der transfusionsabhängigen  $\beta$ -Thalassämie aus dem Jahr 2019 [4]. Die Angaben zu Patientenzahlen aus dem herangezogenen Dossier stammen aus einer Routedatenanalyse auf Basis der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte

Gesundheitsforschung Berlin (InGef). Diese enthält anonymisierte Angaben von ca. 8 Millionen Versicherten aus ca. 60 verschiedenen gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland. Hieraus wurde eine hinsichtlich Alter und Geschlecht der deutschen Bevölkerung stratifizierte Stichprobe aus Versicherten (n = 4 333 159) gezogen, die im Jahr 2017 mindestens 1 Tag in der Datenbank beobachtbar waren.

### ***Schritt 1a: Patientinnen und Patienten mit $\beta$ -Thalassämie im Alter von $\geq 12$ Jahre in Deutschland***

Zu Identifizierung von Patientinnen und Patienten mit einer  $\beta$ -Thalassämie wurden Versicherte mit mindestens 1  $\beta$ -Thalassämie-Diagnose (Code D56.1) im Jahr 2017 aus dem ambulanten Sektor als gesicherte Diagnose oder aus dem stationären Sektor als Haupt- oder Nebendiagnose gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (ICD-10-GM) aufgegriffen. Hierzu wurden altersgruppenspezifische Anzahlen ausgewiesen, die mittels alters- und geschlechtsspezifischer Anteilswerte auf Basis der InGef-Daten auf die entsprechenden Altersgruppen der deutschen Bevölkerung zum Stichtag des 31.12.2017 hochgerechnet wurden. Durch Division der Summe der Altersgruppen ab 12 Jahren (n = 13 470 Patientinnen und Patienten) durch die Zahl der Bevölkerung in Deutschland im Alter von mindestens 12 Jahren zum Stichtag des 31.12.2017 (n = 73 845 530) resultiert ein Anteilswert von 0,01824 %. Der pU multipliziert diesen Anteilswert mit der Ausgangsbasis und berechnet eine Anzahl von 13 653 Patientinnen und Patienten im Alter von  $\geq 12$  Jahren, die im Jahr 2024 an einer  $\beta$ -Thalassämie leiden.

### ***Schritt 2a: Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger $\beta$ -Thalassämie***

Für die Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämie werden erneut InGef-Daten aus dem Dossier zum Verfahren zu utologen CD34<sup>+</sup> HSZ [4] herangezogen. Zur Operationalisierung dieser Patientengruppe wurden mithilfe von Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS)-Codes und Sonder-Pharmazentralnummern (PZN) Betroffene identifiziert, die mindestens 8 Bluttransfusionen im Jahr 2017 erhalten haben. Dieses Kriterium traf auf 13 Versicherte in der Datenbank zu. Bezogen auf die Anzahl der Versicherten aus der InGef-Datenbank mit der Diagnose  $\beta$ -Thalassämie (n = 786) ergibt dies einen Anteilswert von rund 1,65 %. Als weiteres Kriterium wurden Patientinnen und Patienten betrachtet, die zusätzlich mindestens 1 Verordnung einer Eisenchelatherapie im selben Jahr erhalten haben. Dies traf auf 10 Patientinnen und Patienten in der Datenbank zu und ergibt einen Anteilswert von rund 1,27 %.

Der pU multipliziert die Anteilsspanne mit der in Schritt 1a errechneten Patientenzahl und berechnet so eine Patientenzahl von 173 bis 225 Patientinnen und Patienten für Schritt 2a.

## **Ansatz b**

### ***Schritt 1b: Patientinnen und Patienten mit $\beta$ -Thalassämie im Alter von $\geq 12$ Jahre in Deutschland***

Zur Berechnung der Prävalenzrate der  $\beta$ -Thalassämie in Deutschland wird der Posterbeitrag von Borchert et al. (2018) [5] herangezogen. Auf Basis von InGef-Daten wurden prävalente Patientinnen und Patienten mit  $\beta$ -Thalassämie zwischen dem 01.01.2015 und dem 31.12.2015 retrospektiv anhand des ICD-10-GM-Codes D56.1 (Beta-Thalassämie)“ im ambulanten Bereich (verifizierte Diagnosen) oder im stationären Bereich (Primär- oder Sekundärdiagnose) identifiziert. Die Patientenzahlen aus der Stichprobe der InGef-Forschungsdatenbank, die um die Alters- und Geschlechtsverteilung der deutschen Bevölkerung bereinigt sind, wurden anhand der Angaben des Statistischen Bundesamts auf die zugrunde liegende deutsche Bevölkerung zum 31.12.2015 hochgerechnet. Personen, die im Untersuchungszeitraum verstarben, wurden nicht von der Analyse ausgeschlossen. Auf Basis einer Hochrechnung auf die Bevölkerung in Deutschland im Jahr 2015 ergaben sich 678 Patientinnen und Patienten mit der Diagnose  $\beta$ -Thalassämie (ICD-10-GM D56.1) und mit mindestens 1 Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten. Bezogen auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands zum Stichtag 31.12.2015 auf Grundlage der Fortschreibung des Bevölkerungsstandes ( $n = 82\,175\,684$ ) [6] kann die Prävalenzrate von 0,00083 % ermittelt werden.

Um die Anzahl an Patientinnen und Patienten im Alter von  $\geq 12$  Jahren in Deutschland zu erhalten, die im Jahr 2024 an einer  $\beta$ -Thalassämie leiden und mindestens 1 Transfusion benötigen wird die Prävalenzrate (0,00083 %) auf die Bevölkerung in Deutschland im Alter von  $\geq 12$  Jahren (siehe Ausgangsbasis) übertragen. So ergibt sich für den Schritt 1b eine Anzahl von 621 Patientinnen und Patienten.

### ***Schritt 2b: Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger $\beta$ -Thalassämie***

Aus der Analyse von Borchert et al. (2018) [5] geht weiter hervor, dass von den unter Kriterium 1b ermittelten Patientinnen und Patienten ein Anteil von 28,1 % Patientinnen und Patienten im Betrachtungsjahr eine Anzahl von  $\geq 8$  Transfusionstherapien mit Erythrozytenkonzentraten erhielten. Diese Angabe wird für den Anteil transfusionsabhängiger Patientinnen und Patienten mit  $\beta$ -Thalassämie herangezogen. Dieser Anteil wird vom pU mit der ermittelten Patientenzahl aus Schritt 1b multipliziert und somit eine Anzahl von 175 Patientinnen und Patienten für Schritt 2b berechnet.

### ***Spanne der Patientenzahl aus den Schritten 2a und 2b***

Der pU weist die Spanne der Patientenzahl aus den Schritten 2a und 2b mit 175 (= Patientenzahl aus Schritt 2b) bis 225 Patientinnen und Patienten (= Obergrenze der Patientenzahl aus Schritt 2a) aus.

### ***Schritt 3: Patientinnen und Patienten, für die eine Transplantation von HSZ geeignet ist***

Für die untere Grenze wird die retrospektive Registerstudie von Thuret et al. (2010) [7] herangezogen. Teilnehmende Patientinnen und Patienten wurden von 57 französischen Behandlungszentren rekrutiert, die Teil eines französischen Registers für Thalassämie sind. Von 267 Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämie (definiert als  $\geq 8$  Transfusionen vor dem 4. Lebensjahr) erhielten 52 eine Transplantation mit HSZ. Dies entspricht einem Anteilswert von rund 19,5 %.

Abweichend vom Vorgehen des IQWiG in der Einschätzung der Patientenzahlen (G23-07) zu Exagamglogen Autotemcel [2] werden nach Angaben des pU von ihm gesponserte Bedarfsstudien aus den Jahren 2021 und 2022 herangezogen. Laut pU geht nach interner Erhebung aus diesen hervor, dass 54 % der Patientinnen und Patienten für eine hämatologische Stammzellspende geeignet sind. Zur Ermittlung dieses Wertes wurden nach Angaben des pU EU-altersspezifische Schichtschätzungen verwendet, um eine gewichtete Schätzung für alle Altersgruppen zu erstellen. Der pU weist demnach Anteilswerte von 53 % für Patientinnen und Patienten im Alter von über 18 Jahren aus und 58 % für Patientinnen und Patienten im Alter von < 12 Jahren und im Alter von 12 bis 17 Jahren.

Der pU multipliziert die Anteilsspanne von 19,5 % bis 54 % mit der ermittelten Patientenzahl aus Schritt 2 und berechnet so eine Anzahl von 34 bis 122 Patientinnen und Patienten für diesen Schritt.

### ***Schritt 4: Patientinnen und Patienten, für die kein HLA-identischer, verwandter Stammzellspender verfügbar ist***

In Schritt 4 werden vom pU die in der Einschätzung der Patientenzahlen (G23-07) zu Exagamglogen Autotemcel [2] verwendeten Quellen herangezogen. Bei den Publikationen von Angelucci et al. (2023) [8] sowie bei Algeri et al. (2023) [9] wird die Wahrscheinlichkeit des Vorhandenseins eines geeigneten HLA-identischen Geschwisterspenders mit unter 20 % angegeben (18,5 % bei Angelucci et al. (2023) [8]). Die deutsche S1-Leitlinie zu Thalassämien [10] gibt einen Anteil von unter 25 % der Patientinnen und Patienten an, für die ein HLA-identischer Stammzellspender in der Familie vorliegt. Die internationale Expertenleitlinie zur Transplantation von HSZ von Angelucci et al. (2014) [11] weist eine Anteilsspanne von durchschnittlich 25 % bis 30 % der Betroffenen aus, für die ein HLA-identischer Geschwisterspender verfügbar ist.

Daraus ergibt sich im Umkehrschluss, dass für 70 % bis 81,5 % der Patientinnen und Patienten kein HLA-identischer, verwandter Stammzellspender zur Verfügung steht. Anwenden auf die Patientenzahl aus Schritt 3 berechnet der pU eine Spanne von 24 bis 99 Patientinnen und Patienten.

### **Schritt 5: Patientinnen und Patienten in der GKV**

Unter Anwendung eines berechneten GKV-Anteils in Höhe von 88,99 % [12] ermittelt der pU eine Anzahl von 21 bis 88 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

#### **3.1.2.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Bestehende Unsicherheiten werden im Folgenden aufgeführt.

#### **Zu den Schritt 1b und 2b: Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger $\beta$ -Thalassämie im Alter von $\geq 12$ Jahre in Deutschland**

Aus dem herangezogenen Posterbeitrag von Borchert et al. (2018) [5] zur Bestimmung der Anteilswerte für die Schritte 1b und 2b ist unklar, über welche spezifischen OPS- und PZN-Codes der Erhalt der Transfusionstherapien operationalisiert wird. Die Anteilswerte sind somit mit Unsicherheit behaftet.

#### **Zu den Schritten 2a und 2b: Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger $\beta$ -Thalassämie**

Die Anteilswerte aus den jeweils zugrunde liegenden InGef-Datenbanken sind – abweichend zum vorliegenden Anwendungsgebiet – nicht eingeschränkt auf die Altersgruppe der  $\geq 12$ -Jährigen und sind somit mit Unsicherheit behaftet.

Die Grundlage beider Ansätze bilden jeweils Abrechnungsdaten mit bestimmtem Zweck, was zusätzlich zu Unsicherheiten der berechneten Werte führen kann.

#### **Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten, für die eine Transplantation von HSZ geeignet ist**

Der für die untere Grenze verwendete Anteilswert aus der Registerstudie von Thuret et al. (2010) [7] ist mit Unsicherheit behaftet. Der Anteil bezieht sich auf die Gesamtheit der Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämie aus dem Register, die eine Transplantation von HSZ erhalten haben. Die Anzahl derjenigen Betroffenen, die sich für eine Transplantation von HSZ grundsätzlich eignen, kann jedoch abweichen.

Die für die Obergrenze herangezogenen Bedarfsstudien werden vom pU nicht vorgelegt, sodass die von ihm genannten altersspezifischen Anteilswerte und letztlich auch der für die Obergrenze verwendete Anteilswert von 54 % nicht nachvollzogen werden können.

#### **Zu Schritt 4: Patientinnen und Patienten, für die kein HLA-identischer, verwandter Stammzellspender verfügbar ist**

Die Anteilswerte beziehen sich nur auf HLA-identische Geschwisterspender, sodass andere Verwandte, die gemäß dem vorliegenden Anwendungsgebiet auch zu berücksichtigen sind, nicht in Betracht gezogen werden. Darüber hinaus ist es unklar, in welchen Populationen die

Wahrscheinlichkeiten für das Vorliegen HLA-identischer Geschwisterspender aus den herangezogenen Quellen ursprünglich ermittelt wurden. Die Geburtenrate in diesen Populationen kann von jener in Deutschland gegebenenfalls deutlich abweichen. Somit ist die Übertragbarkeit auf die Bevölkerung in Deutschland mit Unsicherheit behaftet.

### **Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren und Gesamtbewertung**

Das Nutzenbewertungsverfahren im vergleichbaren Anwendungsgebiet (Erwachsene mit transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämie) ist Luspatercept aus dem Jahr 2023. Die vom pU angegebene Spanne von 248 bis 331 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation wurde in der zugehörigen Nutzenbewertung als in der Größenordnung plausibel bewertet. Dabei wurde auf geringe Fallzahlen der Stichproben und entsprechend niedrige Präzision hingewiesen [13].

Das vorliegende Anwendungsgebiet unterscheidet sich im Vergleich zum damaligen Verfahren in folgenden weiteren Einschränkungen:

Patientinnen und Patienten

- im Alter  $\geq 12$  Jahre
- mit Eignung für eine Transplantation von HSZ (Schritt 3) sowie
- mit Nichtverfügbarkeit von HLA-identischen, verwandten Stammzellspendern (Schritt 4).

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämie (Spanne aus Schritt 2a und 2b) liegt im vorliegenden Verfahren trotz der weiter gefassten Altersgruppe ( $\geq 12$  Jahre) mit 175 bis 225 unter derjenigen aus dem damaligen Verfahren zu Luspatercept mit 284 bis 379 Patientinnen und Patienten (dortiger Schritt 4) [13]. Bei der Bestimmung dieser Patientengruppe können zwischen den Verfahren folgende Gemeinsamkeiten und Unterschiede in der Methodik festgestellt werden:

- Beiden Herleitungen der Patientenzahlen liegen jeweils Routinedatenanalysen auf Grundlage der InGef-Forschungsdatenbank zugrunde. Allerdings wurden im vorliegenden Verfahren die Auswertungsjahre 2017 (Ansatz a) bzw. 2015 (Ansatz b) herangezogen und im Verfahren von Luspatercept das Auswertungsjahr 2020 basierend auf einer vom pU beauftragten Routinedatenanalyse [13].
- Es liegt eine abweichende Operationalisierung der Transfusionsabhängigkeit vor: Im vorliegenden Verfahren wurden innerhalb des Betrachtungsjahres  $\geq 8$  Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten (Schritt 2a) bzw. zusätzlich mindestens 1 Verordnung von einer Eisenchelatherapie (Schritt 2b) berücksichtigt. Bei Luspatercept [13] mussten innerhalb von 24 Wochen  $\geq 6$  Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten bzw. zusätzlich mindestens 1 Verordnung von einer Eisenchelatherapie vorliegen.

Unter Berücksichtigung des Nutzenbewertungsverfahrens von Luspatercept [13] ergibt sich in einer eigenen Berechnung mit 21 bis 149 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation eine höhere Obergrenze und eine breitere Spanne, die den bestehenden Unsicherheiten besser Rechnung trägt.

### 3.1.2.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Die Prävalenz und Inzidenz der transfusionsabhängigen  $\beta$ -Thalassämie sei laut pU stark geprägt durch Migrationsbewegungen aus endemischen Regionen [14,15]. Von bedeutsamen Änderungen der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in den nächsten 5 Jahren ist nach Angaben des pU nicht auszugehen, allerdings seien zukünftige Migrationsbewegungen nur schwer vorhersehbar. Außerdem sei laut pU für die  $\beta$ -Thalassämie im Gegensatz zur Sichelzellerkrankung kein Neugeborenencreening etabliert, sodass eine verlässliche Aussage zur Entwicklung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation der transfusionsabhängigen  $\beta$ -Thalassämie zusätzlich erschwert ist.

### 3.1.2.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Exagamglogen Autotemcel	Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit transfusionsabhängiger $\beta$ -Thalassämie, für die eine Transplantation von HSZ geeignet ist und für die kein HLA-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht	21–88	Unter Berücksichtigung des Nutzenbewertungsverfahrens von Luspatercept [13] ergibt sich mit 21 bis 149 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation eine höhere Obergrenze und eine breitere Spanne, die den bestehenden Unsicherheiten besser Rechnung trägt.
a. Angabe des pU HLA: humanes Leukozyten-Antigen; HSZ: hämatopoetische Stammzelle; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

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

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

### 3.2.1 Behandlungsdauer

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

### 3.2.2 Verbrauch

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

### 3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Zum Stand der Lauer-Taxe vom 01.03.2025 ist kein Preis für Exagamglogen Autotemcel in der Lauer-Taxe gelistet. Der pU gibt an, dass Exagamglogen Autotemcel ausschließlich als Direktbezug für qualifizierte Kliniken verfügbar ist. Laut Angaben des pU beträgt der Klinikeinkaufspreis 2 200 000,00 € und ist von der Mehrwertsteuer befreit. Für diesen Betrag gibt der pU keine Quelle an. Zudem ist darauf hinzuweisen, dass gemäß der Aufstellung der Informationen nach § 6 Abs. 2 Krankenhausentgeltgesetz (KHEntgG) für 2025 des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) [16] Exagamglogen Autotemcel den Neuen-Untersuchungs-und-Behandlungsmethoden(NUB)-Status 1 erhalten hat, sodass für das Jahr 2025 ein krankenhausesindividuelles NUB-Entgelt für die Kosten von Exagamglogen Autotemcel vereinbart werden kann. Die Arzneimittelkosten können somit abweichen.

### 3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Der pU macht Angaben zu den Kosten der gemäß Fachinformation [1] vor der Behandlung mit Exagamglogen Autotemcel durchzuführenden vollständigen myeloablativen Konditionierung mit Busulfan. Der Verbrauch von Busulfan richtet sich nach dem Körpergewicht. Das Vorgehen des pU entspricht der Annahme einer ambulanten Durchführung der Konditionierung. Dafür geben die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für Busulfan korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.01.2025 wieder. Kosten für die Infusionstherapie gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab setzt der pU nicht an. Außerdem veranschlagt er für Busulfan keine Kosten gemäß Hilfstaxe. Die vom pU angesetzten Kosten bei Annahme einer ambulanten Durchführung der myeloablativen Konditionierung sind somit unterschätzt. Wird davon ausgegangen, dass die myeloablative Konditionierung ausschließlich im Rahmen der stationären Versorgung erfolgt [17], so weichen die Kosten von den Angaben des pU ab.

Der pU veranschlagt auf Grundlage der Fachinformation von Exagamglogen Autotemcel [1] weitere Kosten für folgende Maßnahmen: Schwangerschaftstest, Screeningtests auf humanes Immundefizienzvirus, Hepatitis-B-Virus, Hepatitis-C-Virus, Bestimmung der Thrombozyten- und Neutrophilenzahl sowie die Erstellung eines großen Blutbilds. Die Kosten sind für die betroffenen Patientinnen und Patienten für den Fall einer ambulanten Durchführung nachvollziehbar.

### 3.2.5 Jahrestherapiekosten

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

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

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

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

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

### 3.2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Exagamglogen Autotemcel	Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit transfusionsabhängiger $\beta$ Thalassämie, für die eine Transplantation von HSZ geeignet ist und für die kein HLA-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht	2 200 000,00	6302,88 <sup>b</sup> –9441,97 <sup>c</sup>	0	2 206 302,88 <sup>b</sup> – 2 209 441,97 <sup>c</sup>	<p>Für den vom pU genannten Klinikeinkaufspreis von 2 200 000,00 € für den Wirkstoff Exagamglogen Autotemcel fehlt ein Quellenbeleg. Es kann zudem davon abweichend ein krankenhausesindividuelles NUB-Entgelt vereinbart werden. Die Arzneimittelkosten können somit abweichen.</p> <p>Im Rahmen der stationären Gabe von Exagamglogen Autotemcel fallen zusätzliche Kosten an, die in Form einer pauschalierten Vergütung über Erlöse aus DRG abgerechnet werden. Diese werden vom pU nicht berücksichtigt.</p> <p>Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen.</p> <p>Die Kosten fallen nur 1-malig an.</p>
<p>a. Angabe des pU  b. für Jugendliche im Alter von 12 Jahren  c. für Erwachsene <math>\geq</math> 18 Jahre</p> <p>DRG: diagnosebezogene Fallgruppe; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HLA: humanes Leukozytenantigen; HSZ: hämatopoetische Stammzelle; NUB: neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

### 3.2.7 Versorgungsanteile

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

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

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

Der pU gibt für die Studie CLIMB-TDT-111 (CTX001-111) den Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V mit 30,4 % an. Diese Angabe ist für die vom pU herangezogene Population weitestgehend nachvollziehbar.

Die ergänzenden Angaben des pU zur Langzeit-Follow-up-Studie CLIMB-CTX001-131 werden hingegen nicht berücksichtigt, da hier die Rekrutierung noch nicht abgeschlossen ist und da in diese ausschließlich Patientinnen und Patienten eingehen, die bereits an der herangezogenen klinischen Prüfung teilgenommen haben.

Im Rahmen des Zulassungsdossiers wird auch noch das Anwendungsgebiet der Sichelzellerkrankheit betrachtet. Im Abschnitt 2.7.4 des Common Technical Documents (CTD) erfolgt keine eindeutige Trennung der für das jeweilige Anwendungsgebiet vorgelegten Studien. Sofern die Studie CTX001-121 zur Sichelzellerkrankheit mitberücksichtigt wird, ergibt sich eine Änderung im Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer. Der Anteil würde aber weiterhin oberhalb von 5% liegen.

#### 4 Literatur

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

1. Vertex Pharmaceuticals. Casgevy 4 – 13 × 10<sup>6</sup> Zellen/ml Infusionsdispersion [online]. 03.2024 [Zugriff: 10.02.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Exagamglogen Autotemcel (transfusionsabhängige  $\beta$ -Thalassämie); Bewertung gemäß § 35a SGB V; Einschätzung der Patientenzahlen [online]. 2023 [Zugriff: 23.08.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/g23-07\\_exagamglogen-autotemcel\\_einschaetzung-der-patientenzahlen\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/g23-07_exagamglogen-autotemcel_einschaetzung-der-patientenzahlen_v1-0.pdf).
3. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsvorausberechnung (Variante G2-L2-W2; Stichtag 31.12.2024). 2024.
4. bluebird bio. Eine genetisch modifizierte, autologe, mit CD34+-Zellen angereicherte Population, die mit einem für das  $\beta$ A-T87Q-Globin-Gen kodierenden lentiviralen Vektor (LVV) transduzierte hämatopoetische Stammzellen (HSZ) enthält (Zynteglo); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2019 [Zugriff: 31.03.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/506/#dossier>.
5. Borchert K. Feasibility of evaluating the burden of  $\beta$ -thalassemia with German claims data. 2018.
6. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag 31.12.2015, Fortschreibung des Bevölkerungsstandes, Ergebnisse auf Grundlage des Zensus 2022; Code: 12411-0001 [online]. 2025 [Zugriff: 18.02.2025]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online>.
7. Thuret I, Pondarré C, Loundou A et al. Complications and treatment of patients with  $\beta$ -thalassemia in France: results of the National Registry. *Haematologica* 2010; 95(5): 724-729. <https://doi.org/10.3324/haematol.2009.018051>.
8. Angelucci E, Benz EJ Jr. Hematopoietic stem cell transplantation for transfusion-dependent thalassemia [online]. 2023 [Zugriff: 30.05.2024]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/hematopoietic-stem-cell-transplantation-for-transfusion-dependent-thalassemia>.
9. Algeri M, Lodi M, Locatelli F. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2023; 37(2): 413-432. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2022.12.009>.
10. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin. S1-Leitlinie Thalassämien (AWMF-Register Nr. 025/017) [online]. 2023 [Zugriff: 31.01.2023]. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/025-017>.

11. Angelucci E, Matthes-Martin S, Baronciani D. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel. *Haematologica* 2014; 99(5): 811-820. <https://doi.org/10.3324/haematol.2013.099747>.
12. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Jahresdurchschnitt 2023, Stand: 07.05.2024 [online]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2023.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2023.pdf).
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Luspatercept (transfusionsabhängige Beta-Thalassämie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 23.08.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a23-43\\_luspatercept\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a23-43_luspatercept_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
14. Kattamis A, Forni GL, Aydinok Y, Viprakasit V. Changing patterns in the epidemiology of  $\beta$ -thalassemia. *Eur J Haematol* 2020; 105(6): 692-703. <https://doi.org/10.1111/ejh.13512>.
15. Eleftheriou A, Angastiniotis M. Global Thalassaemia Review 2022, Thalassaemia International Federation (TIF) [online]. 2022. URL: <https://thalassaemia.org.cy/what-we-do/global-thalassaemia-review/>.
16. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG für 2024: Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden [online]. 2025 [Zugriff: 17.02.2025]. URL: [https://www.g-drg.de/content/download/16606/file/Aufstellung%20Information NUB DRG 2025 aktualisiert 250217.pdf](https://www.g-drg.de/content/download/16606/file/Aufstellung%20Information%20NUB%20DRG%202025%20aktualisiert%20250217.pdf).
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Betibeglogene autotemcel ( $\beta$ -Thalassämie) (Therapiekosten) [online]. 2020 [Zugriff: 19.03.2025]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7104/2020-12-03\\_AM-RL-XII\\_Betibeglogene-autotemcel D-497 TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7104/2020-12-03_AM-RL-XII_Betibeglogene-autotemcel_D-497_TrG.pdf).