

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Exagamglogene autotemcel (Casgevy®)*

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 14.01.2025

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>7</b>
1.1 Administrative Informationen.....	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	46
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	50
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	52

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	8
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	9
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 sowie den indirekten Vergleichen.....	17
Tabelle 1-8: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte für die Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 sowie den indirekten Vergleichen.....	28
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	41
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	48
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	49
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	50
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	51

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1-1: Ergebnisse für den Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit; Darstellung der Dauer der Transfusionsfreiheit nach Exa-Cel-Infusion (Full Analysis Set; markierter Bereich: Primary Efficacy Set) – weitere Untersuchungen .....	16
Abbildung 1-2: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere vasookklusive Krisen (VOC) – Darstellung der Dauer der Freiheit von schweren VOC nach Exa-Cel-Infusion (Full Analysis Set; markierter Bereich: Primary Efficacy Set) – weitere Untersuchungen.....	27

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
95 %-KI	95 %-Konfidenzintervall
Abs.	Absatz
AM	Arzneimittel
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
ASCQ-Me	Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BMTS	Bone Marrow Transplant Subscale
CD	Cluster of differentiation
CRISPR-Cas9	Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats – CRISPR-associated Protein 9
CTX001	Exagamglogene autotemcel
DI	Deziliter
DMSO	Dimethylsulfoxid
EK	Erythrozytenkonzentrat
EQ-5D	EuroQol-5 Dimensionen
EQ-5D-5L	EuroQol-5 Dimensionen 5 Level
EU	Europäische Union
Exa-Cel	Exagamglogene autotemcel
FACT-BMT	Functional Assessment of Cancer Therapy - Bone Marrow Transplantation
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy-General
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GvHD	Graft-versus-host disease
Hb	Hämoglobin
HbF	Fetales Hämoglobin
HbS	Sichelzellhämoglobin

*Exagamglogene autotemcel (Casgevy®)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immunschwächevirus
HLA	Humane Leukozyten-Antigene
HPFH	Hereditäre Persistenz von fetalem Hämoglobin ( <i>engl. Hereditary persistence of fetal hemoglobin</i> )
HSPC	Hämatopoetische Stamm- und Progenitorzelle ( <i>engl. Hematopoietic stem and progenitor cell</i> )
HSZ	Hämatopoetische Stammzellen
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITC	Indirekter Vergleich ( <i>engl. Indirect treatment comparison</i> )
L	Liter
LIS	Chargeninformationsblatt
MAIC	Matching-adjusted indirect comparison
Max	Maximum
Min	Minimum
MW	Mittelwert
NE	Neutrophilen-Engraftment
Pain-NRS-Score	Pain-Numeric Rating Scale-Score
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PES	Primary Efficacy Set
PT	Preferred Term
PZN	Pharmazentralnummer
SCA	Synthetischer Kontrollarm ( <i>engl. Synthetic Control Arm</i> )
SCD	Sichelzellkrankheit
SD	Standardabweichung ( <i>engl. Standard deviation</i> )
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels ( <i>engl. Summary of product characteristics</i> )
SoC	Behandlungsstandard ( <i>engl. Standard of care</i> )
SOC	System Organ Class

---

*Exagamglogene autotemcel (Casgevy®)*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TDT	Transfusionsabhängige $\beta$ -Thalassämie
TI	Transfusionsunabhängigkeit ( <i>engl. Transfusion independence</i> )
U	Unit
UE	Unerwünschte Ereignisse
VAS	Visuelle Analogskala
VF6	Freiheit von schweren VOC für mindestens 6 Monate
VF12	Freiheit von schweren VOC für mindestens 12 Monate
VOC	Vasookklusive Krise ( <i>engl. Vaso-occlusive crisis</i> )
VOD	Venookklusive Erkrankung
WHO	Weltgesundheitsorganisation

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.



---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier****1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH
<b>Anschrift:</b>	Sonnenstr. 19 / Zugang 2, 2. Stock 80331 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
<b>Anschrift:</b>	Northwood court, Santry Unit 49, Block F2 Dublin 9, D09 T665 <b>Ireland</b>

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.*

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Exagamglogene autotemcel (Exa-Cel)</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Casgevy®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>B06AX05</b>
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	<b>50978</b>
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	<b>19224630</b>
<b>ICD-10-GM-Code</b>	<b>D56.1; D57.0; D57.1; D57.2</b>
<b>Alpha-ID</b>	<b>I85089; I119967; I79900 I85091; I1837; I75839; I22184; I72442; I27815; I85087</b>

---

*Exagamglogene autotemcel (Casgevy®)*

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Behandlung von transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie bei Patienten ab 12 Jahren, die für eine Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen geeignet sind und für die kein humaner Leukozyten-Antigen-kompatibler, verwandter HSZ- Spender zur Verfügung steht.	09.02.2024	A
Behandlung von schwerer Sichelzellkrankheit bei Patienten ab 12 Jahren mit rezidivierenden vasookklusiven Krisen, die für eine Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen geeignet sind und für die kein humaner Leukozyten-Antigen-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht.	09.02.2024	B
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

---

*Exagamglogene autotemcel (Casgevy®)*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Nicht zutreffend.	

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	TDT	Nicht zutreffend <sup>c</sup>
B	SCD	Nicht zutreffend <sup>c</sup>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.  
c: Exagamglogene autotemcel (Exa-Cel) ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer Seltenen Erkrankung, dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gilt der medizinische Zusatznutzen von Exa-Cel nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen somit nicht erbracht werden. Eine Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA erfolgt nicht. Das Ausmaß des Zusatznutzen ist für die Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, gemäß 5. Kapitel § 12, Nummer 1 der G-BA Verfahrensordnung nachzuweisen.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

### Anwendungsgebiet A - TDT

Die Gen-Editierungstherapie Exagamglogene autotemcel (Exa-Cel, Casgevy®) ist seit 09.02.2024 zugelassen für die Behandlung der transfusionsabhängigen  $\beta$ -Thalassämie (TDT) bei Patienten ab 12 Jahren, die für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation geeignet sind und für die kein HLA-kompatibler, verwandter hämatopoetischer Stammzellspender zur Verfügung steht.

Exa-Cel ist die weltweit erste zugelassene Therapie, die auf einer CRISPR-Cas9-vermittelten Geneditierung basiert. Diese irreversible Geneditierung hämatopoetischer Stammzellen führt zu einer Reaktivierung eines körpereigenen Prozesses – der Expression von fetalem Hämoglobin, welches die schwere Anämie bei TDT adressiert, so dass die Patienten dauerhaft transfusionsunabhängig werden.

Die Bewertung beruht auf der einarmigen Studie CLIMB-TDT-111 und der Langzeit-Nachbeobachtungsstudie CLIMB-CTX001-131 mit insgesamt bis zu 15 Jahren geplanter Nachbeobachtungsdauer. In Tabelle 1-7 werden die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten dieser Studien sowie die Ergebnisse indirekter Vergleiche mit dem derzeitigen Versorgungsstandard dargestellt. In Abbildung 1-1 ist zudem die Dauer der Transfusionsfreiheit nach Exa-Cel-Infusion sowohl für das Full Analysis Set (FAS) als auch das Primary Efficacy Set (PES) als Operationalisierung des Endpunkts Transfusionsunabhängigkeit dargestellt. Das FAS schließt dabei alle Patienten ein, die eine Exa-Cel-Infusion erhalten haben. Das PES ist definiert als Untergruppe des FAS, die alle Patienten umfasst, die mindestens 16 Monate lang nach der Exa-Cel-Infusion und mindestens 14 Monate lang nach Abschluss der EK-Transfusionen zur Unterstützung nach der Transplantation oder zur Behandlung der SCD-Krankheit beobachtet wurden. Patienten, die die 24-monatige Nachbeobachtungszeit in der Studie nach der Exa-Cel-Infusion abgeschlossen hatten, wurden in diese Gruppe aufgenommen, mit Ausnahme derjenigen, die zwischen Monat

---

*Exagamglogene autotemcel (Casgevy®)*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

10 und Monat 12 EK-Transfusionen erhalten hatten, aber weniger als 14 Monate (einschließlich bis zu 2 Monate in Studie CLIMB-CTX001-131) zusätzliche Nachbeobachtungszeit hatten. Darüber hinaus wurden auch Patienten in diese Gruppe aufgenommen, die aufgrund von Nebenwirkungen, die als mit Exa-Cel zusammenhängend angesehen wurden, verstarben oder die Studie abbrachen und die weniger als 16 Monate nach der Exa-Cel-Infusion nachbeobachtet wurden oder die mehr als 12 Monate nach der Exa-Cel-Infusion kontinuierlich EK-Transfusionen erhielten.

Die Studienpopulation der Studie CLIMB-TDT-111 umfasst insgesamt 59 Patienten im Alter von 12 bis 35 Jahren, mit TDT und einer Transfusionsanamnese von mindestens 100 ml Erythrozytenkonzentrat pro Kilogramm Körpergewicht pro Jahr oder 10 EK-Transfusionen pro Jahr in den 2 Jahren vor Screening. Für jeden Patienten sind die Transfusionsereignisse in den 2 Jahren vor Eintritt in die Studie in Abbildung 1-1 auf der linken Seite in den grauen Bahnen dargestellt und zeigen, dass der Transfusionsbedarf der meisten Patienten bei Studienbeginn dieses Kriterium deutlich übersteigt. Von den 59 in die Studie eingeschlossenen Patienten, durchliefen alle die Mobilisierung, 3 Patienten brachen die Studie vor der Infusion mit Exa-Cel ab. 2 Patienten wollten nicht mit dem Studienprozedere fortfahren und ein Patient hat seine Einwilligungserklärung widerrufen. Nach Abschluss der 24-monatigen Nachbeobachtung in CLIMB-TDT-111 wurden die Patienten in beiden Indikationen eingeladen, an der noch laufenden Langzeitstudie CTX001-131 teilzunehmen.



Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

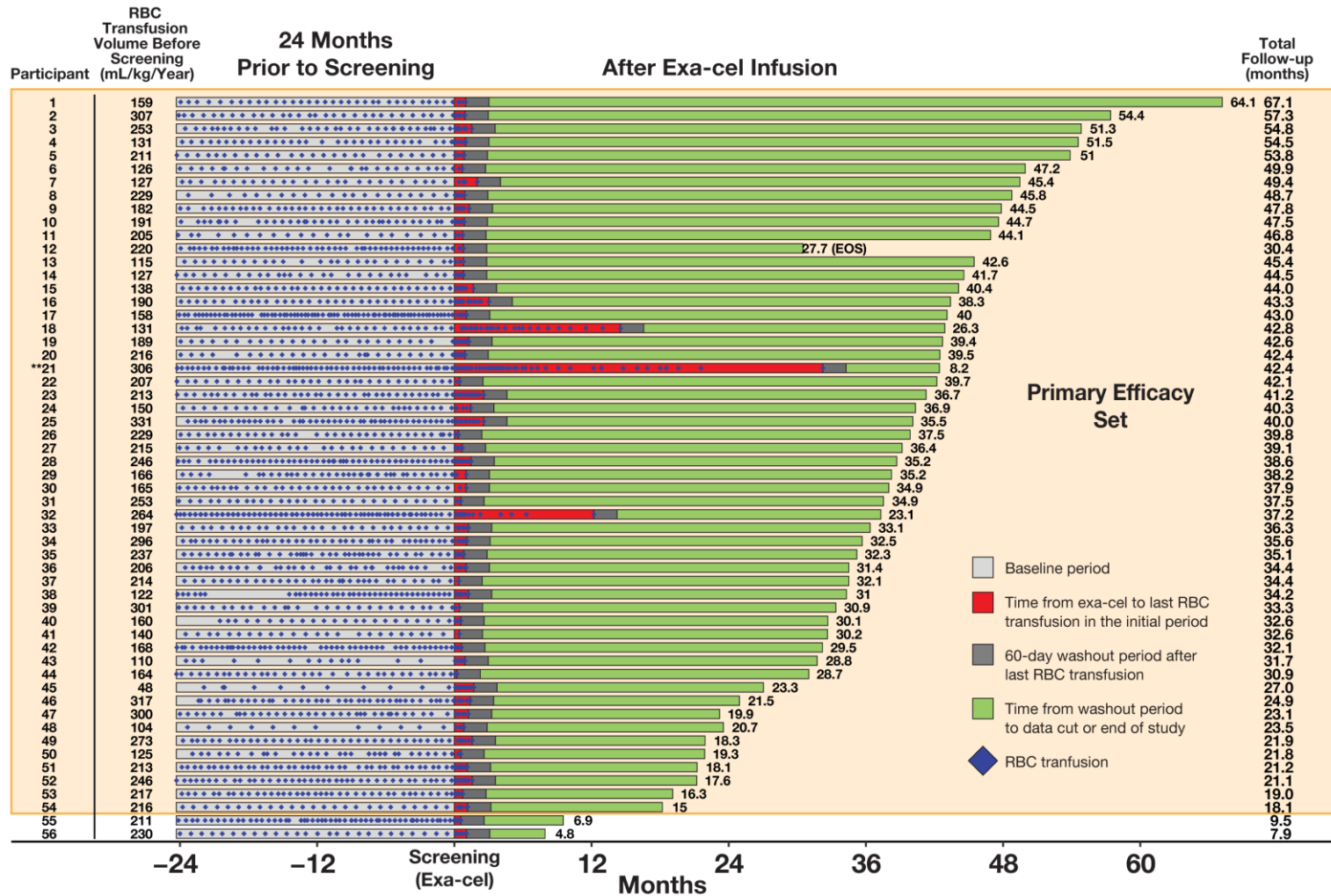


Abbildung 1-1: Ergebnisse für den Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit; Darstellung der Dauer der Transfusionsfreiheit nach Exa-Cel-Infusion (Full Analysis Set; markierter Bereich: Primary Efficacy Set) – weitere Untersuchungen

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 sowie den indirekten Vergleichen

<b>Endpunktdimension</b> <i>Endpunkt</i> Operationalisierung	<b>Behandlungseffekt</b>	<b>Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens</b>
<b>Mortalität</b>		
<b>Gesamtmortalität</b>		
Anzahl der Todesfälle		Geringerer / größerer Schaden nicht belegt
CLIMB-TDT-111/-131 (Safety Analysis Set)	Während der gesamten Studiendauer traten keine Todesfälle auf.	
<b>Transplantations-bezogene Mortalität</b>		
Anzahl der Todesfälle im Zusammenhang mit Busulfan und/oder der Exa-Cel-Infusion nach Beurteilung des Prüfarztes		Geringerer / größerer Schaden nicht belegt
CLIMB-TDT-111 (Safety Analysis Set)	Während der gesamten Studiendauer traten keine Todesfälle auf.	
<b>Morbidität</b>		
<b>Transfusionsunabhängigkeit</b>		
Annualisierte Transfusionsrate		Erheblicher Zusatznutzen; Effekt dramatischen Ausmaßes
CLIMB-TDT-111 (PES)	Baseline (n = 54): MW (SD) = 17,1 (6,4) Median (Min; Max) = 16,5 (5,5; 44,5) Follow-up (n = 54): MW (SD) = 0,5 (2,3) Median (Min Max) = 0,0 (0,0; 14,1) <b>MD [95 %-KI] = -16,65 [-18,30; -14,99]</b>	
Indirekter Vergleich: CLIMB-TDT-111 vs. SoC (WebTHAL)	MW (SD): 0,63 (1,6) vs. 21,5 (6,7) <b>Rate Ratio [95 %-KI] = 0,029 [0,013; 0,068]</b> <b>p-Wert &lt; 0,0001</b>	
Transfusionsunabhängigkeit für mind. 12 Monate (TI12)		
CLIMB-TDT-111 (PES)	n/N = 51/54 % [95 %-KI] = 94,4 [84,6; 98,8] p-Wert < 0,0001 (vs. Ansprechrate von 50 %)	
CLIMB-TDT-111/-131 (PES)	n/N = 53/54 % [95 %-KI] = 98,1 [90,1; 100,0] p-Wert < 0,0001 (vs. Ansprechrate von 50 %)	
Indirekter Vergleich: CLIMB-TDT-111 vs. Luspatercept (BELIEVE)	% [95 %-KI] = (TI6) 94,038 [77,229; 98,655] vs. (TI3) 4,0 [n.b.; n.b.] <b>Risk Ratio [95 %-KI] = 23,510 [12,297; 44,947]</b> <b>p-Wert &lt; 0,0001</b>	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Endpunktdimension</b> <i>Endpunkt</i> Operationalisierung	<b>Behandlungseffekt</b>	<b>Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens</b>
Indirekter Vergleich: CLIMB-TDT-111 vs. SoC (BELIEVE)	% [95 %-KI] = (TI6) 92,740 [74,120; 98,275] vs. (TI3) 0,0 [n.b.; n.b.] <b>Risk Ratio [95 %-KI] = n.b. [n.b.; n.b.]</b> <b>p-Wert = n.b.</b>	
Indirekter Vergleich: CLIMB-TDT-111 vs. SoC (WebTHAL)	% [95 %-KI] = 86,32 [56,24; 96,88] vs. 0 [n.b.; n.b.] <b>Risk Ratio [95 %-KI] = n.b. [n.b.; n.b.]</b> <b>p-Wert = n.b.</b>	
Dauer der Transfusionsfreiheit nach Exa-Cel-Infusion		
CLIMB-TDT-111/-131 (FAS; PES)	Siehe Abbildung 1-1	
CLIMB-TDT-111/-131 (PES, TI12 erreicht)	n/N = 53/54 MW (SD) = 34,5 (10,7) Median (Min; Max) = 34,9 (15,0; 64,1)	
<b>HbF-Konzentration</b>		
HbF-Konzentration im Zeitverlauf [g/dL]		Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
CLIMB-TDT-111/-131 (PES)	Baseline (n = 53): MW (SD) = 0,7 (0,9) M6 (n = 54): MW (SD) = 11,2 (2,8) M12 (n = 53): MW (SD) = 11,7 (2,4) M24 (n = 47): MW (SD) = 12,0 (2,4) M36 (n = 31): MW (SD) = 11,8 (2,2)	
F-Zell Anteils im Zeitverlauf (%)		
CLIMB-TDT-111/-131 (PES)	Baseline (n = 54): MW (SD) = 14,21 (14,85) M6 (n = 54): MW (SD) = 96,52 (13,93) Median (Min; Max) = 99,80 (25,70; 100) M12 (n = 54): MW (SD) = 98,39 (6,22) Median (Min; Max) = 99,90 (57,00; 100) M24 (n = 47): MW (SD) = 99,46 (1,15) Median (Min; Max) = 99,80 (94,20; 100) M36 (n = 31): MW (SD) = 99,74 (0,53) Median (Min; Max) = 99,90 (97,70; 100)	
<b>Gesamt Hb-Konzentration</b>		
Gesamt Hb-Konzentration im Zeitverlauf [g/dL]		Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
CLIMB-TDT-111/-131 (PES)	Baseline (n = 53): MW (SD) = 10,4 (1,9) M6 (n = 54): MW (SD) = 12,3 (2,1) M12 (n = 54): MW (SD) = 12,9 (2,0) M24 (n = 47): MW (SD) = 13,0 (2,1) M36 (n = 31): MW (SD) = 13,0 (1,8)	

Exagamglogene autotemcel (Casgevy®)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Endpunktdimension</b> <i>Endpunkt</i> Operationalisierung	<b>Behandlungseffekt</b>	<b>Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens</b>	
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</b>			
CLIMB-TDT-111/-131 (PES)	Die Ergebnisse in der EQ-5D VAS zeigen insgesamt eine Verbesserung des Gesundheitszustands. <sup>1</sup>	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>			
CLIMB-TDT-111/-131 (PES)	Die Ergebnisse des PedsQL und des FACT-BMT zeigen insgesamt eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. <sup>1</sup>	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	
<b>Sicherheit</b>			
<b>Unerwünschte Ereignisse (UE)</b>			
Übersicht zu unerwünschten Ereignissen (CLIMB-TDT-111/-131 Safety Analysis Set)		Geringerer / größerer Schaden nicht belegt	
Patienten mit jeglichen UE	Aufnahme bis M24 <sup>2</sup> : n/N (%) = 58/59 (98,3)		Exa-Cel bis M24: n/N (%) = 56/56 (100,0)
Jegliche UE, die im Zusammenhang oder möglicherweise im Zusammenhang mit Busulfan stehen	Aufnahme bis M24 <sup>2</sup> : n/N (%) = 55/56 (98,2)		Exa-Cel bis M24: n/N (%) = 55/56 (98,2)
Patienten mit schweren UE (Grad ≥ 3)	Aufnahme bis M24 <sup>2</sup> : n/N (%) = 52/59 (88,1)		Exa-Cel bis M24: n/N (%) = 50/56 (89,3)
Patienten mit SUE	Aufnahme bis M24 <sup>2</sup> : n/N (%) = 26/59 (44,1)		Exa-Cel bis M24: n/N (%) = 19/56 (33,9)
Patienten mit UE, die zum Studienabbruch führten	Aufnahme bis M24 <sup>2</sup> : n/N (%) = 0/59 (0,0)		Exa-Cel bis M24: n/N (%) = 0/56 (0,0)
Patienten mit UE, die zum Tod führten	Aufnahme bis M24 <sup>2</sup> : n/N (%) = 0/59 (0,0)		Exa-Cel bis M24: n/N (%) = 0/56 (0,0)
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (CLIMB-TDT-111/-131 Safety Analysis Set)			

*Exagamglogene autotemcel (Casgevy®)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktdimension Endpunkt Operationalisierung	Behandlungseffekt		Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens
Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad $\geq 3$ )			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Aufnahme bis M24 <sup>2</sup> : n/N (%) = 42/59 (71,2)	Exa-Cel bis M24: n/N (%) = 42/56 (75,0)	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignissen (SUE)			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Aufnahme bis M24 <sup>2</sup> : n/N (%) = 15/59 (25,4)	Exa-Cel bis M24: n/N (%) = 11/56 (19,6)	
<p>1: Die Daten des EQ-5D-VAS, des PedsQL und des FACT-BMT inklusiver der Subskala FACT-G werden ausführlich im Abschnitt 4.3.2.3 beschrieben. Aufgrund der beschriebenen Limitationen bei der Interpretation dieser Daten im vorliegenden Anwendungsgebiet, sowie des besonderen Stellenwerts der anderen erhobenen Endpunkt zur Morbidität, wird hier von einer detaillierten Darstellung abgesehen.</p> <p>2: Aufnahme bis M24: Aufnahme bis zur Untersuchung im Monat 24 (oder Untersuchung zum Ende der Studie).</p> <p>Die dargestellten Daten entstammen dem Datenschnitt der entsprechenden Studien vom 09. August 2024. Daten der Datenschnitte vom 06. September 2022, 16. April 2023 sowie vom 19. März 2024 wurden ergänzend eingereicht.</p> <p>EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen; Exa-Cel: Exagamglogene autotemcel ; FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy - Bone Marrow Transplantation; Hb: Hämoglobin; HbF: fetales Hämoglobin; NE: Neutrophilen-Engraftment; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PES: PES: Primary Efficacy Set; PT: Preferred Term; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SOC: System Organ Class; TDT: Transfusions-abhängige <math>\beta</math>-Thalassämie; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analoge Skala.</p>			

Die im Folgenden beschriebenen Ergebnisse beziehen sich auf die Daten in der oben gezeigten Tabelle 1-7, die Abbildung 1-1 sowie Abschnitt 4.3.2.3 aus Modul 4A.

## **Mortalität**

In den Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 gab es keinen Todesfall. Es ergibt sich somit kein Hinweis auf einen geringeren oder größeren Schaden.

## **Morbidität**

### ***Transfusionsunabhängigkeit***

Innerhalb der  $\beta$ -Thalassämie sind die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet am schwersten betroffen: Sie sind derzeit lebenslang auf häufige EK-Transfusionen angewiesen. Diese zwingend erforderlichen Transfusionen führen trotz einer Eisenchelationstherapie zu einer zunehmenden Eisenüberladung der Organe und daraus folgenden Langzeitkomplikationen. Die Patienten leiden daher sowohl unter den Symptomen ihrer Erkrankung als auch unter den Begleit- und Folgeerscheinungen einer lebensnotwendigen permanenten Therapie. Auch unter leitliniengerechter Therapie ist die mit den chronischen Transfusionen assoziierte, sekundäre Eisenüberladung der Haupttreiber für die Entwicklung lebensbedrohlicher Komplikationen und die gegenüber der Allgemeinbevölkerung deutlich reduzierten Lebenserwartung bei Patienten mit TDT. Daher ist das wesentliche Therapieziel die vollständige Vermeidung von Transfusionen sowie eine Kontrolle der Anämie und der Anämie-bedingten Symptome.

Der in Deutschland etablierte Grenzwert zur Klassifizierung als TDT-Patient liegt bei  $\geq 8$  EK-Transfusionen pro Jahr. Vor der Behandlung mit Exa-Cel erhielten die TDT-Patienten in ihrer jeweiligen Transfusionstherapie durchschnittlich 17,1 EK-Transfusionen pro Jahr. Nach der Behandlung mit Exa-Cel sank die Transfusions-Rate pro Jahr deutlich auf nur noch 0,5 Transfusionen pro Jahr. Im Vergleich zur derzeitigen Standardtherapie zur Baseline ergibt sich damit ein hochrelevanter und signifikanter Unterschied: Gemäß Definition sind diese Patienten nun nicht mehr transfusionsabhängig – ohne jedwede Transfusion erhalten zu haben, wird ein mittlerer Gesamthämoglobinwert von mindestens 9 g/dL aufrechterhalten. Die Patienten sind somit transfusionsfrei.

Darüber hinaus wird die chronische erkrankungs- und transfusionsbedingte Eisenüberladung der TDT-Patienten adressiert. Bereits über die Hälfte der behandelten Patienten benötigt zum Monat 24 keine Eisenchelationstherapie mehr. Es ist dabei zu berücksichtigen, dass die Verringerung der Eisenüberladung, welche eine Beendigung der Eisenchelationstherapie erlaubt, langsam eintritt und nachweislich bei Patienten mit transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämie auch nach einer erfolgreichen allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) Jahre erfordert, was mit der bekanntermaßen geringen Geschwindigkeit der homöostatischen Prozesse des Eisenstoffwechsels zusammenhängt.

Zur Bewertung des therapeutischen Effekts wird zusätzlich vom TI12-Kriterium Gebrauch gemacht. Es beschreibt den Anteil an Patienten, die über einen Zeitraum von 12 Monaten nach Exa-Cel-Infusion keine EK-Transfusionen mehr benötigt haben und dabei einen mittleren

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Gesamthämoglobinwert von mindestens 9 g/dL vorweisen – und liegt damit entsprechend zur Baseline bei 0 %. Nach der Behandlung mit Exa-Cel erreichten 94,4% der Patienten diese Freiheit von EK-Transfusionen über mindestens 12 Monate innerhalb von 24 Monaten nach Exa-Cel-Infusion. Im gesamten Zeitraum nach der Exa-Cel-Infusion über die Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 erreichten 98,1 % der Patienten eine Transfusionsfreiheit von mindestens 12 Monaten. Lediglich 3 von 54 Patienten benötigten über einen längeren Zeitraum noch vereinzelt EK-Transfusionen und erreichten den TI12 Endpunkt in der CLIMB-TDT-111 Studie nicht. Betrachtet man diese Studie zusammen mit der Verlängerungsstudie CLIMB-TDT-131, sind alle 3 Patienten zum aktuellen Zeitpunkt transfusionsfrei und 2 Patienten haben bereits den Endpunkt TI12 erreicht. Somit hat Exa-Cel auch für diese Patienten einen erheblichen therapeutischen Effekt. Kein Patient benötigte nach Erreichen der Transfusionsfreiheit EK-Transfusionen zur Behandlung der  $\beta$ -Thalassämie (siehe Abbildung 1-1).

Transfusionsfreiheit ist das zentrale Ziel für TDT-Patienten. Unter den derzeit verfügbaren Therapien ist ein spontanes Erreichen von Transfusionsfreiheit für TDT-Patienten nicht möglich: Die Erkrankung zeigt von Geburt an einen eindeutig vorhersagbaren, deterministischen Verlauf, es treten auch unter Therapie keine Spontanremissionen auf. Die vollständige Vermeidung von Transfusionen verhindert die therapiebedingte Eisenüberladung der Organe und zeigt gleichermaßen eine Kontrolle der Anämie und der Anämie-bedingten Symptome. Gemäß Kriterien der AM-NutzenV stellt eine funktionelle Heilung im Sinne einer langfristigen und andauernden Freiheit von schwerwiegenden Symptomen einen erheblichen Zusatznutzen dar.

Aufgrund des deterministischen Verlaufs der TDT, und da mit hinreichender Sicherheit angenommen werden kann, dass unter der derzeitigen Standardtherapie keine relevanten Effekte hinsichtlich des Erreichens einer Transfusionsfreiheit erzielt werden können, sind die gezeigten Ergebnisse der einarmigen Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 grundsätzlich für die Ableitung des Ausmaßes eines quantifizierbaren Zusatznutzens geeignet und heranzuziehen.

*Indirekte Vergleiche (ITC)*

Im MAIC-basierten ITC der Studie CLIMB-TDT-111 gegenüber den Studienergebnissen der BELIEVE-Studie erreichten nach einer Behandlung mit Exa-Cel statistisch signifikant mehr Patienten den Status TI6 als mit Luspatercept bzw. dem Behandlungsstandard ohne Luspatercept. Hier erreichten 4,0 % der Patienten TI3 (mit Luspatercept) gegenüber 94,04 %, die nach der Behandlung mit Exa-Cel TI6 erreichten – ein signifikanter und hochrelevanter Unterschied. Innerhalb der Patientengruppe, welche mit dem Behandlungsstandard ohne Luspatercept behandelt wurde, erreichte keiner der Patienten TI3 gegenüber 92,74 % nach Behandlung mit Exa-Cel (TI6). Diese signifikanten und hochrelevanten Behandlungsunterschiede zeigten sich ebenfalls in dem Vergleich gegenüber Daten aus dem klinischen Alltag aus der italienischen WebTHAL-Datenbank. Diese italienische TDT-

---

*Exagamglogene autotemcel (Casgevy®)*

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Datenbank eignet sich aufgrund der Vergleichbarkeit des Versorgungsstandards für einen indirekten Vergleich mit Exa-Cel. Die annualisierte Transfusionsrate liegt hier bei den herangezogenen TDT-Patienten der WebTHAL-Datenbank bei 21,5 EK-Transfusionen über 24 Monate, bei den gematchten mit Exa-Cel behandelten Patienten bei 0,63. Es ergibt sich ein hochrelevanter und statistisch signifikanter Unterschied einer Rate Ratio von 0,029. Behandlungsunterschiede dieser Größenordnung (Relatives Risiko > 10, auf dem Niveau von 1 % signifikant) können gemäß IQWiG-Methodenpapier als dramatisch eingestuft werden. Die beobachteten dramatischen Effekte innerhalb der indirekten Vergleiche unterstreichen einen Paradigmenwechsel in der Therapie der Erkrankung.

Vor dem Hintergrund des gezeigten Behandlungseffekts dramatischen Ausmaßes, der einer funktionellen Heilung entspricht, dem klar vorhersagbaren, deterministischen Verlauf der TDT, der vorliegenden Evidenzklasse und dem Fakt, dass unter der derzeitigen Standardtherapie keine relevanten Effekte hinsichtlich des Erreichens einer Transfusionsfreiheit erzielt werden können, ergibt sich gemäß den Kriterien der AM-NutzenV **ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen**.

***HbF-Konzentration und Gesamt Hb-Konzentration***

Das Krankheitsbild der TDT entsteht durch eine stark eingeschränkte bis vollständig fehlende  $\beta$ -Globinsynthese und damit die fehlerhafte Bildung der adulten Hämoglobinvariante HbA. Die Gen-Editierungstherapie Exa-Cel reaktiviert die Expression von HbF, welches kein  $\beta$ -Globin enthält und entsprechend durch die krankheitsverursachenden Mutationen der TDT nicht beeinflusst ist. Dieses Phänomen wurde bereits natürlich beobachtet: Menschen mit einer *HPFH*-Mutation (engl. hereditary persistence of fetal hemoglobin) zeigen auch nach der Neugeborenen-Phase erhöhte HbF-Konzentration. Liegen *HPFH* und  $\beta$ -Thalassämie beim Patienten gleichzeitig vor, führt dies zu einer Reduktion bis hin zum Ausbleiben der für die  $\beta$ -Thalassämie typischen Symptomatik.

Die therapeutische Anhebung und Aufrechterhaltung der HbF-Konzentration ist entsprechend patientenrelevant. Gleichermäßen ist der Anteil der F-Zellen aussagekräftig, d.h. die relative Anzahl jener Erythrozyten, welche das HbF exprimieren im Verhältnis zu allen zirkulierenden Erythrozyten. Die Ergebnisse zeigen, dass nach einer Exa-Cel-Infusion HbF nachhaltig in nahezu allen Erythrozyten exprimiert wird, was wiederum als Beleg für eine nachhaltige Gen-Editierung im Sinne des dauerhaften Überlebens sowie der physiologischen Funktionsfähigkeit der editierten hämatopoetischen Stammzellen im Knochenmark gilt.

Die Ergebnisse der CLIMB-Studien bestätigen die Ergebnisse zur klinisch relevanten Transfusionsfreiheit auf physiologischer Ebene und belegen den nachhaltigen und dauerhaften Therapieeffekt von Exa-Cel. Während die HbF-Konzentration zur Baseline im Mittel bei 0,7 g/dL lag, stieg diese schnell an und erreichte nach 6 Monaten im Mittel den Wert von 11,2 g/dL. In der Langzeitbetrachtung blieben die Werte konstant über 11,5 g/dL.

---

*Exagamglogene autotemcel (Casgevy®)*



---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Das nach der Behandlung mit Exa-Cel gebildete HbF kompensiert den Mangel der  $\beta$ -Globinketten, sodass sich die Hb-Werte der ehemals schwer anämischen Patienten normalisieren. EK-Transfusionen sind nicht mehr notwendig und sowohl die erkrankungs- als auch die behandlungsbedingte Eisenüberladung wird verhindert. Aufgrund der Ergebnisse ergibt sich für diese Endpunkte ein **Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen**.

**Weitere sekundäre Endpunkte**

Patienten mit TDT sind lebenslang mit Transfusionen konfrontiert und zeigen einen ausgeprägten Ceiling-Effekt bei entsprechenden Fragenbögen zur Einschätzung ihres Zustandes und der Lebensqualität, weshalb die mit ihnen erhobenen Ergebnisse limitiert interpretierbar sind. Daher sind entsprechende Auswertung zu den hier erhobenen Instrumenten EQ-5D-VAS, PedsQL und FACT-BMT nicht immer repräsentativ für den tatsächlichen Zustand der Patienten. Ungeachtet dessen zeigen die genannten Instrumente für die mit Exa-Cel behandelten Patienten insgesamt eine mindestens numerische Verbesserung des Gesundheitszustands sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Daten sind ausführlich in Modul 4A dargestellt.

Vor dem Hintergrund der Datenlage und der genannten Limitationen bei der Interpretation ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen**.

**Sicherheit**

Eine Behandlung mit Exa-Cel umfasst mehrere Schritte, wobei, bis auf die Gen-Editierung mit der CRISPR-Cas9-Technologie, dieselben Schritte und Prinzipien wie bei anderen autologen Stammzelltransplantationen erfolgen bzw. gelten. Darunter fallen u.a. die Mobilisierung und Gewinnung der Stammzellen mit G-CSF und Plerixafor mit anschließender Apherese sowie die myeloablative Konditionierung mit Busulfan. Um daher eine transparente und differenzierte Darstellung des Sicherheitsprofils von Exa-Cel zu gewährleisten, wurden die aufgetretenen UE den einzelnen Vorbehandlungs- und Behandlungsschritten sowohl zeitlich als auch als kausal in Zusammenhang stehend zugeordnet.

Vor dem Hintergrund der bekannten Nebenwirkungen der Vorbehandlung bei Stammzelltransplantationen entspricht das Sicherheitsprofil der Therapie mit Exa-Cel den Erwartungen. Im Zeitraum von der Aufnahme in die Studie bis zur Exa-Cel-Infusion wurde bei 56 Patienten (94,9 %) mindestens ein UE festgestellt. Davon trat bei 38 Patienten (67,9 %) mindestens ein UE auf, das im Zusammenhang mit der Myeloablation (Busulfan) stand. Im Zeitraum ab der Exa-Cel-Infusion bis zum Monat 24 wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts bei 56 Patienten (100,0 %) mindestens ein UE verzeichnet. Schwere UE (Grad  $\geq 3$ ) traten insgesamt ab der Exa-Cel-Infusion bis zum Monat 24 bei 88,1 % der Patienten auf. Keines dieser UE führte zum Studienabbruch. Ein ähnliches Bild zeigte sich bei den schwerwiegenden UE (SUE). Im Zeitraum von der Exa-Cel-Infusion bis zum Monat 24 waren zum aktuellen Datenschnitt nach 19 Patienten (33,9 %) von mindestens einem SUE betroffen. Von diesen

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

19 Patienten waren nur 2 Patienten (3,6 %) von mindestens einem SUE betroffen, dass im Zusammenhang oder möglicherweise im Zusammenhang mit Exa-Cel stand, während 9 Patienten (16,1 %) in diesem Zeitraum ein SUE erlitten, dass im Zusammenhang oder möglicherweise im Zusammenhang mit Busulfan stand. Keines der in den Studien insgesamt aufgetretenen SUE führte zum Studienabbruch.

Bei Gentherapien ist eine Evaluierung der Nebenwirkungen hinsichtlich neu auftretender Malignitäten und neuer oder sich verschlimmernder hämatologischer Erkrankungen (z.B. immunvermittelte Zytopenien, aplastische Anämie, primäre Immundefekte) von Interesse. Bei keinem der mit Exa-Cel behandelten Patienten trat ein solches Ereignis auf.

Es lagen keine Daten für einen indirekten Vergleich der Sicherheit vor.

Das Sicherheitsprofil von Exa-Cel entspricht grundsätzlich dem einer autologen Stammzelltransplantation mit Busulfan-Konditionierung.

Im Vergleich gegenüber allogenen HSZT, die für die vorliegende Population im Anwendungsgebiet ebenfalls grundsätzlich infragekommen, hat die Verwendung der patienteneigenen Stammzellen den deutlichen Vorteil, dass Risiken wie eine Graft-versus-Host-Reaktion (engl. graft-versus-host disease, GvHD, eine Immunreaktion bei der sich das Transplantat gegen den Wirt richtet) oder einer Transplantatabstoßung vermieden werden. Insbesondere bei einer Stammzelltransplantation mit einem nicht-HLA-identischen Stammzellspender besteht ein großes Risiko, eine akute oder chronische GvHD zu entwickeln. Angaben zu Risiken für eine GvHD variieren im ersten Jahr von 23 - 28 %, das Risiko für Transplantatversagen wird mit 10 % angegeben. Diese folgenschweren Risiken können durch eine Behandlung mit Exa-Cel vermieden werden, da Exa-Cel die körpereigenen Stammzellen des Patienten verwendet, sodass weder ein Transplantatversagen noch eine GvHD zu erwarten ist. Außerdem entfällt mit Exa-Cel die Notwendigkeit einer post-Transplantations-Immunsuppression, welche mit zusätzlichen, teilweise schweren Nebenwirkungen behaftet ist.

Das Sicherheitsprofil von Exa-Cel stimmt mit den inhärenten Sicherheitsaspekten der Myeloablation und der Stammzelltransplantation überein. Auch in der längeren Nachbeobachtung wurden keine zusätzlichen Exa-Cel spezifischen Sicherheitsaspekte festgestellt. Die beobachteten Nebenwirkungen sind bedeutend, aber behandelbar und transient. Da die Anwendung von Exa-Cel nur einmal erfolgt, treten die Nebenwirkungen nur einmalig und zeitlich begrenzt auf. Die funktionale Heilung durch Exa-Cel ist dagegen dauerhaft. **In der Gesamtschau ist ein größerer Schaden nicht belegt.**

**Anwendungsgebiet B - SCD**

Die Gen-Editierungstherapie Exagamglogene autotemcel (Exa-Cel, Casgevy®) ist seit 09.02.2024 zugelassen bei Patienten ab 12 Jahren mit schwerer Sichelzellerkrankung (engl. sickle cell disease, SCD) mit rezidivierenden vasookklusiven Krisen (engl. Vaso-occlusive crises, VOC), die für eine Transplantation von HSZ geeignet sind und für die kein HLA-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht.

Exa-Cel ist die erste zugelassene Therapie weltweit, die auf eine CRISPR-Cas9-vermittelten Geneditierung basiert. Diese irreversible Geneditierung hämatopoetischer Stammzellen führt zu einer Reaktivierung eines körpereigenen Prozesses – der Expression von fetalem Hämoglobin, welches bei SCD zu einer Verringerung (oder gar Verhinderung) der Sichelneigung der roten Blutzellen führt und so das Auftreten von VOC verhindern kann.

Die Bewertung beruht auf der einarmigen Studie CLIMB-SCD-121 und der Langzeit-Nachbeobachtungsstudie CLIMB-CTX001-131 mit insgesamt bis zu 15 Jahren geplanter Nachbeobachtungsdauer. In Tabelle 1-8 werden die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten dieser Studien sowie die Ergebnisse indirekter Vergleiche mit dem derzeitigen Versorgungsstandard dargestellt. Die Studienpopulation der Studie CLIMB-SCD-121 umfasst dabei Patienten im Alter von 12 bis 35 Jahren mit schwerer SCD, die mindestens 2 schwere vasookklusive Krisen (VOC) pro Jahr über 2 Jahre vor Screening (Baselineperiode) erlitten hatten. Für jeden Patienten sind die schweren VOC in den 2 Jahren vor Eintritt in die Studie in Abbildung 1-2 in Grau dargestellt. Die Darstellung zeigt deutlich, dass viele der Patienten während der Baselineperiode mehr als die in den Einschlusskriterien definierten 2 schweren VOC pro Jahr erlitten hatten. In Abbildung 1-2 ist zudem die Dauer der Freiheit von schweren VOC nach Exa-Cel-Infusion sowohl für das Full Analysis Set (FAS) als auch für das Primary Efficacy Set (PES) als Operationalisierung des Endpunkts Schwere vasookklusive Krisen (VOC) dargestellt. Alle schweren VOC (historische VOC bei Studienbeginn sowie VOC während der Studie) wurden von einem unabhängigen Endpoint Adjudication Committee nach strengen, im Protokoll festgelegten Kriterien bewertet. FAS und PES sind unter Anwendungsgebiet A definiert.

Von den 63 in die Studie eingeschlossenen Patienten, brachen 17 die Studie vor der Infusion mit Exa-Cel ab, davon 5 Patienten vor dem Beginn der Mobilisierung und 12 Patienten nach Beginn der Mobilisierung, aber vor Beginn der Konditionierung. Von den 12 Patienten, die die Studie während der Mobilisierung abbrachen, brachen 7 Probanden die Studie ab, da erforderliche Mindestmenge an Zellen nicht erreicht wurde. Ein Patient brach die Studie ab, weil er die Einschlusskriterien für die Nierenfunktion nicht mehr erfüllte, ein weiterer Patient brach die Studie wegen mangelnder Compliance ab. Des Weiteren zogen 2 Patienten ihre Einwilligungserklärung zurück und ein Patient brach die Studie wegen psychischer und physischer Belastung ab. Kein Patient brach die Studie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab. Die Studienpopulation der Studie CLIMBCTX001131 umfasst die in den Mutterstudien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-SCD-121 enthaltenen Patienten.

---

*Exagamglogene autotemcel (Casgevy®)*

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

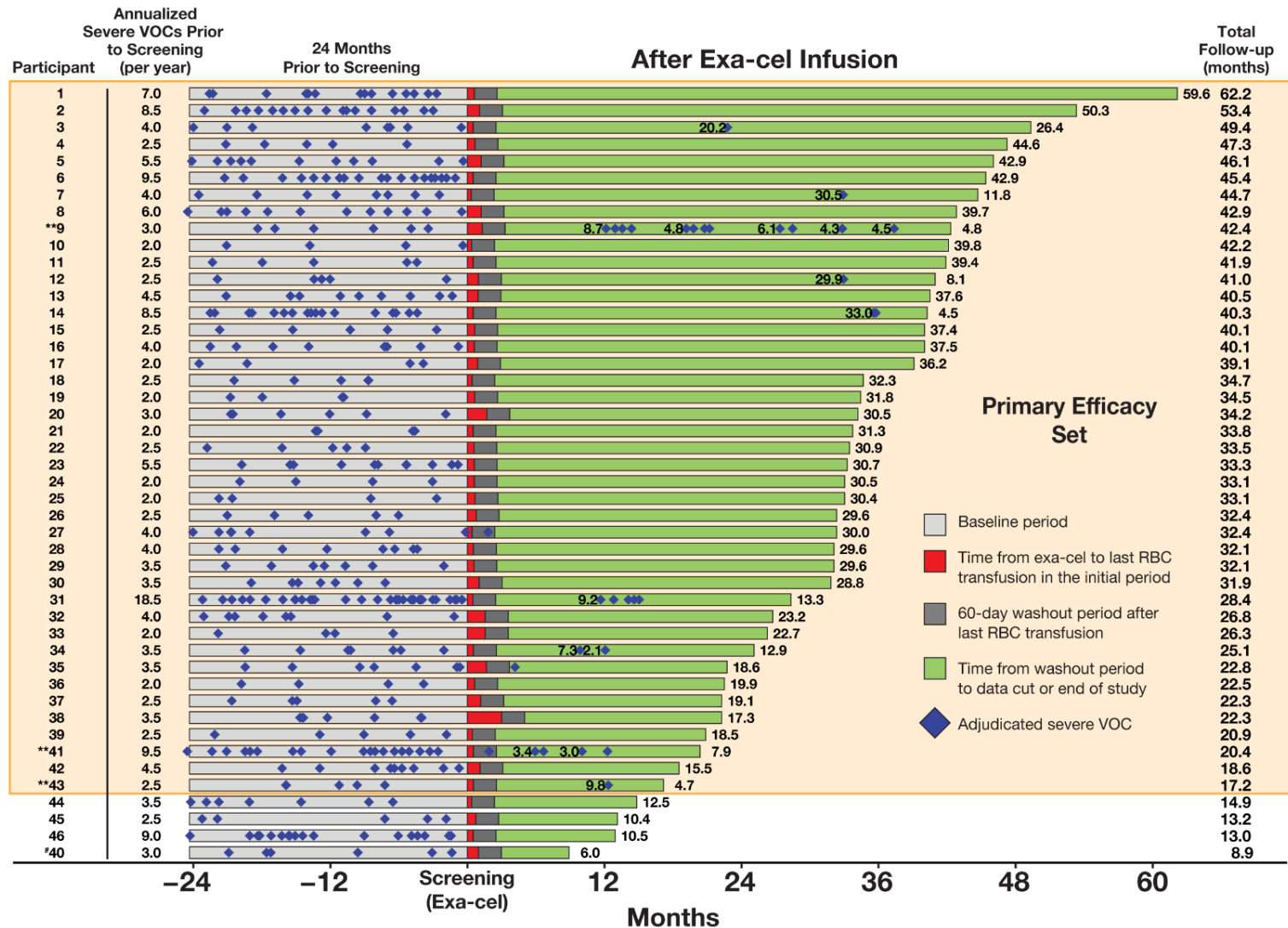


Abbildung 1-2: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere vasookklusive Krisen (VOC) – Darstellung der Dauer der Freiheit von schweren VOC nach Exa-Cel-Infusion (Full Analysis Set; markierter Bereich: Primary Efficacy Set) – weitere Untersuchungen

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte für die Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 sowie den indirekten Vergleichen

<b>Endpunktdimension</b> <i>Endpunkt</i> Operationalisierung	<b>Behandlungseffekt</b>	<b>Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens</b>
<b>Mortalität</b>		
<b>Gesamtmortalität</b>		
Anzahl der Todesfälle		Geringerer / größerer Schaden nicht belegt
CLIMB-SCD-121/-131 (Safety Analysis Set)	Gesamt (n/N = 1/58) % [95 %-KI] = 3,1 (0,1; 16,2)	
<b>Transplantations-bezogene Mortalität</b>		
Anzahl der Todesfälle im Zusammenhang mit Busulfan und/oder der Exa-Cel-Infusion nach Beurteilung des Prüfarztes		Geringerer / größerer Schaden nicht belegt
CLIMB-SCD-121 (Safety Analysis Set)	Gesamt (n/N = 1/58) % [95 %-KI] = 3,1 (0,1; 16,2)	
<b>Morbidität</b>		
<b>Schwere vasookklusive Krisen</b>		
Annualisierte Rate schwerer VOC		Erheblicher Zusatznutzen, Effekt dramatischen Ausmaßes
CLIMB-SCD-121 (PES)	Baseline (N = 42): 4,19 pro Jahr Follow-up (N = 42): 0,32 pro Jahr <b>Rate Ratio [95 %-KI] = 0,08 [0,03; 0,17]</b>	
Indirekter Vergleich: CLIMB-SCD-121 vs. SoC (SCA)	N = 42 vs. N = 210 Rate = 0,32 pro Jahr vs. 4,82 pro Jahr <b>RD [95 %-KI] = -4,50 [-5,26; -3,75]</b> <b>p-Wert &lt; 0,0001</b> <b>Rate Ratio [95 %-KI] = 0,07 [0,03; 0,16]</b> <b>p-Wert &lt; 0,0001</b>	
Indirekter Vergleich: CLIMB-SCD-121 vs. SoC (HOPE)	n/N = n.b./12 vs. n/N = 91/91 Rate [95 %-KI] = 0,166 [0,049; 0,560] vs. 2,8 [2,2; 3,6] <b>Rate Ratio [95 %-KI] = 0,059 [0,017; 0,205]</b> <b>p-Wert &lt; 0,0001</b>	
Indirekter Vergleich: CLIMB-SCD-121 vs. SoC (SUSTAIN)	n/N = n.b./20 vs. n/N = 65/65 Median (Q1; Q3) = 0 (0;0) vs. 2,98 (1,25; 5,87)	
48-wöchige Rate schwerer VOC		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktdimension Endpunkt Operationalisierung	Behandlungseffekt	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens
Indirekter Vergleich: CLIMB-SCD-121 vs. SoC (NCT01179217)	n/N = n.b./38 vs. n/N = 78/78 MW (SD) = 0,327 (0,912) vs. 3,9 (2,54) <b>Rate Ratio [95 %-KI] = 0,084 [0,035; 0,202]</b> <b>p-Wert &lt; 0,0001</b>	
Freiheit von schweren VOC für mindestens 12 Monate (VF12)		
CLIMB-SCD-121 (PES)	n/N = 37/42 % [95 %-KI] = 88,1 [74,4; 96,0] <b>p-Wert &lt; 0,0001</b> (vs. Ansprechrate von 50 %)	
CLIMB-SCD-121/-131 (PES)	n/N = 39/42 % [95 %-KI] = 92,9 [80,5; 98,5] <b>p-Wert &lt; 0,0001</b> (vs. Ansprechrate von 50 %)	
Indirekter Vergleich: CLIMB-SCD-121 vs. SoC (HOPE)	n/N = n.b./12 vs. n/N = 91/91 % [95 %-KI] = 93,67 [82,31; 97,92] vs. 30,8 [n.b.; n.b.] (definiert als VF6) Risk Ratio [95 %-KI] = 3,04 [2,22; 4,17] p-Wert < 0,0001	
Indirekter Vergleich: CLIMB-SCD-121 vs. SoC (SUSTAIN)	n/N = n.b./20 vs. n/N = 65/65 % [95 %-KI] = 91,46 [78,77; 96,86] vs. 16,9 [n.b.; n.b.] (definiert als VF6) Risk Ratio [95 %-KI] = 5,41 [3,13; 9,35] p-Wert = n.b.	
Dauer der Freiheit von schweren VOC nach Exa-Cel-Infusion		
CLIMB-SCD-121/-131 (FAS; PES)	Siehe Abbildung 1-2	
CLIMB-SCD-121/-131 (PES, VF12 erreicht)	n/N = 39/42 MW (SD) = 30,9 (10,1) Median (Min; Max) = 30,5 (12,9; 59,6)	
<b>Hospitalisierungen aufgrund schwerer VOC</b>		
Freiheit von Hospitalisierung aufgrund schwerer VOC für mindestens 12 Monate (HF12)		Erheblicher Zusatznutzen
CLIMB-SCD 121 (PES)	n/N = 40/42 % [95 %-CI] = 95,2 (83,8; 99,4) <b>p-value &lt; 0,0001</b> (vs. Ansprechrate von 50 %)	
CLIMB-SCD-121/-131 (PES)	n/N = 41/42 % [95 %-KI] = 97,60 (87,4; 99,9) <b>p-Wert &lt; 0,0001</b> (vs. Ansprechrate von 50 %)	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Endpunktdimension</b> <i>Endpunkt</i> Operationalisierung	<b>Behandlungseffekt</b>	<b>Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens</b>
Relative Reduktion der annualisierten Hospitalisierungsrate aufgrund schwerer VOC zu Baseline in % (bis zu 24 Monate, beginnend ab Monat 12 nach der Exa-Cel-Infusion bei Patienten, die HF12 nicht erreicht haben)		
CLIMB-SCD-121/-131 (PES)	n/N = 1/42 MW (SD) = 84,7 (-)	
<b>HbF-Konzentration</b>		
HbF-Konzentration im Zeitverlauf [g/dL]		
CLIMB-SCD-121/-131 (PES)	Baseline (n = 41): MW (SD) = 0,5 (0,4) M6 (n = 40): MW (SD) = 5,7 (1,3) M12 (n = 40): MW (SD) = 5,7 (1,2) M24 (n = 34): MW (SD) = 5,6 (1,4) M36 (n = 17): MW (SD) = 5,5 (1,2)	
F-Zell-Anteil im Zeitverlauf (%)		
CLIMB-SCD-121/-131 (PES)	Baseline (n = 42): MW (SD) = 21,01 (13,58) Median (Min; Max) = 19,85 (2,6; 59,4) M6 (n = 41): MW (SD) = 95,69 (5,46) Median (Min; Max) = 97,30 (67,7; 99,9) M12 (n = 41): MW (SD) = 96,65 (2,74) Median (Min; Max) = 97,30 (89,6; 99,8) M24 (n = 34): MW (SD) = 95,59 (3,74) Median (Min; Max) = 96,95 (85,8; 99,6) M36 (n = 17): MW (SD) = 96,46 (2,10) Median (Min; Max) = 97,10 (91,9; 98,8)	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
<b>Gesamt Hb-Konzentration</b>		
Gesamt Hb-Konzentration im Zeitverlauf [g/dL]		
CLIMB-SCD-121/-131 (PES)	Baseline (n = 41): MW (SD) = 9,1 (1,6) M6 (n = 40): MW (SD) = 12,6 (1,6) M12 (n = 40): MW (SD) = 12,8 (1,6) M24 (n = 34): MW (SD) = 13,2 (1,8) M36 (n = 17): MW (SD) = 13,4 (2,3)	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
<b>Hämolyseparameter</b>		
CLIMB-SCD-121/-131 (PES)	Die Ergebnisse in der Veränderung der gemessenen Hämolyseparameter zeigen für die mit Exa-Cel behandelten Patienten insgesamt eine deutliche Verbesserung der SCD-bedingten Hämolyse.	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Endpunktdimension</b> <i>Endpunkt</i> Operationalisierung	<b>Behandlungseffekt</b>		<b>Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens</b>
<b>Weitere sekundäre Endpunkte: Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und Schmerz (Pain-NRS)</b>			
CLIMB-SCD-121/-131 (PES)	Die Ergebnisse zeigen für die mit Exa-Cel behandelten Patienten insgesamt eine Verbesserung des Gesundheitszustands.		Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>			
CLIMB-SCD-121/-131 (PES)	Die Ergebnisse in den Instrumenten PedsQL und PedsQL-Sichelzell-Modul, FACT-BMT und ASCQ-Me zeigen für die mit Exa-Cel behandelten Patienten insgesamt eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. <sup>1</sup>		Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
<b>Sicherheit</b>			
<b>Unerwünschte Ereignisse (UE)</b>			
Übersicht zu unerwünschten Ereignissen (CLIMB-SCD-121/-131; Safety Analysis Set)			Geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Patienten mit jeglichen UE	Aufnahme bis M24 <sup>2</sup> : n/N (%) = 58/58 (100,0)	Exa-Cel bis M24: n/N (%) = 46/46 (100,0)	
Patienten mit jeglichen UE die im Zusammenhang oder möglicherweise im Zusammenhang mit Busulfan stehen	Aufnahme bis M24 <sup>2</sup> : n/N (%) = 46/46 (100,0)	Exa-Cel bis M24: n/N (%) = 46/46 (100,0)	
Patienten mit schweren UE (Grad ≥ 3)	Aufnahme bis M24 <sup>2</sup> : n/N (%) = 53/58 (91,4)	Exa-Cel bis M24: n/N (%) = 46/46 (100,0)	
Patienten mit SUE	Aufnahme bis M24 <sup>2</sup> : n/N (%) = 38/58 (65,5)	Exa-Cel bis M24: n/N (%) = 20/46 (43,5)	
Patienten mit UE, die zum Studienabbruch führten	Aufnahme bis M24 <sup>2</sup> : n/N (%) = 0/58 (0)	Exa-Cel bis M24: n/N (%) = 0/46 (0)	
Patienten mit UE, die zum Tod führten	Aufnahme bis M24 <sup>2</sup> : n/N (%) = 1/58 (1,7)	Exa-Cel bis M24: n/N (%) = 1/46 (2,2)	



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Endpunktdimension</b> <i>Endpunkt</i> Operationalisierung	<b>Behandlungseffekt</b>		<b>Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens</b>
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (CLIMB-SCD-121/-131; Safety Analysis Set)			
Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad $\geq 3$ )			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Aufnahme bis M24 <sup>2</sup> : n/N (%) = 38/58 (65,5)	Exa-Cel bis M24: n/N (%) = 37/46 (80,4)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Aufnahme bis M24 <sup>2</sup> : n/N (%) = 32/58 (55,2)	Exa-Cel bis M24: n/N (%) = 30/46 (65,2)	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Aufnahme bis M24 <sup>2</sup> : n/N (%) = 22/58 (37,9)	Exa-Cel bis M24: n/N (%) = 10/46 (21,7)	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Aufnahme bis M24 <sup>2</sup> : n/N (%) = 11/58 (19,0)	Exa-Cel bis M24: n/N (%) = 6/46 (13,0)	
<p>1: Die Daten des EQ-5D-VAS, des PedsQL inkl. PedsQL-SCD-Modul und des FACT-BMT inklusiver der Subskala FACT-G sowie des ASCQ-Me werden ausführlich im Abschnitt 4.3.2.3 beschrieben. Aufgrund der beschriebenen Limitationen bei der Interpretation dieser Daten im vorliegenden Anwendungsgebiet, sowie des besonderen Stellenwerts der anderen erhobenen Endpunkt zur Morbidität, wird hier von einer detaillierten Darstellung abgesehen.</p> <p>2: Aufnahme bis M24: Aufnahme bis zur Untersuchung im Monat 24 (oder Untersuchung zum Ende der Studie).</p> <p>Die dargestellten Daten entstammen dem Datenschnitt der entsprechenden Studien vom 09. August 2024. Daten der Datenschnitte vom 06. September 2022, 16 April 2023 sowie vom 19 März 2024 wurden ergänzend eingereicht.</p> <p>CTX001: Exagamglogene autotemcel; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen; Exa-Cel: Exagamglogene autotemcel; FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy - Bone Marrow Transplantation; Hb: Hämoglobin; HbF: fetales Hämoglobin; NE: Neutrophilen-Engraftment; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PES: Primary Efficacy Set; PT: Preferred Term; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; SOC: System Organ Class; SCD: Sichelzellerkrankheit; UE: unerwünschte Ereignisse; VAS: visuelle Analoge Skala.</p>			

Die im Folgenden beschriebenen Ergebnisse beziehen sich auf die Daten in der hier gezeigten Tabelle 1-8, die Abbildung 1-2 sowie auf Abschnitt 4.3.2.3.

## **Mortalität**

Während der gesamten Behandlungsdauer kam es in den im vorliegenden Dossier dargestellten Studien zu einem Todesfall. Ein Patient erlitt während der Beobachtungszeit eine Infektion mit COVID-19, welche zu einer schwerwiegenden Pneumonie, Hypoxie und anschließendem Atemwegsversagen führte, an welchem der Patient verstarb. Alle schwerwiegenden Ereignisse wurden als im direkten Zusammenhang mit der COVID-Infektion und potentiell im Zusammenhang mit einer Lungenverletzung durch die Behandlung mit Busulfan und Vorerkrankung der Lunge bewertet. Schädigungen der Lunge und Infektionen sind bekannte Risiken der Behandlung mit Busulfan. Keine der assoziierten UE wurden als im Zusammenhang mit Exa-Cel bewertet.

Es ergibt sich kein Hinweis auf einen geringeren oder größeren Schaden.

## **Morbidität**

### ***Schwere vasookklusive Krisen***

Die SCD ist eine seltene, schwere, genetisch bedingte Erkrankung des Blutes, welche zu wiederkehrenden vasookklusiven Krisen (VOC) mit akuten und chronischen Organ- und Gewebeschäden führt, welche wiederum zu schwerwiegenden und lebensbedrohlichen Komorbiditäten wie Herz-Kreislauf-, zerebrovaskulären- und hepatobiliären Erkrankungen führen können. Darüber hinaus sind häufige schwere VOC nachweislich mit einer deutlich verkürzten Lebenserwartung assoziiert; somit ist das Verhindern von VOC bei der SCD das zentrale Therapieziel.

In den im vorliegenden Dossier dargestellten Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 wurden VOC durch ein unabhängiges Komitee (engl. Endpoint Adjudication Committee; EAC) evaluiert. Das EAC beurteilte historische VOC (in den zwei Jahren vor dem Screening) und VOC während der Studie, um sicherzustellen, dass die Ereignisse der Studiendefinition einer schweren VOC entsprachen. Eine schwere VOC wurde definiert als ein Ereignis mit akuten Schmerzen, das zu einem Besuch in einer medizinischen Einrichtung und der Verabreichung von Schmerzmitteln (Opiode oder intravenöse nichtsteroidale entzündungshemmende Medikamente) oder einer EK-Transfusion führte, einem akuten Thoraxsyndrom, einem Priapismus, der länger als zwei Stunden anhielt und zu einem Besuch in einer medizinischen Einrichtung führte, oder einer Milzsequestration.

Vor der Behandlung mit Exa-Cel erlitten die untersuchten SCD-Patienten durchschnittlich 4,19 schwere VOC pro Jahr. Nach der Behandlung mit Exa-Cel lag die VOC-Rate pro Jahr nur noch bei 0,32 schweren VOC pro Jahr. Es ergibt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied. Dabei waren 88,1 % der Patienten innerhalb von 24 Monaten mindestens 12 Monate hinweg frei von schweren vasookklusiven Krisen (Status VF12) in der Studie CLIMB-SCD-121. Unter Betrachtung des gesamten Zeitraums nach der Exa-Cel-Infusion über die Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 erreichen 92,9 % Patienten den Status VF12. Dieser Anteil lag zu Baseline bei 0 %. Von den 37 Patienten, die in der Studie CLIMB-SCD-121 VF12 erreichten, blieben 33/37 Patienten (89,0 %) bis zum Datenschnitt am 09. August 2024 vollständig frei von schweren VOC. Die durchschnittliche

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dauer der Freiheit von schweren VOC bei Patienten, die VF12 erreichten, lag bei 30,9 Monaten (SD = 10,1). Eine detaillierte Übersicht über die Dauer der Freiheit von schweren VOC nach Exa-Cel-Infusion ist für sämtliche Patienten im Full Analysis Set und im Primary Efficacy Set in Abbildung 1-2 dargestellt.

Die 4 Patienten, bei denen nach der Exa-Cel-Infusion noch eine VOC auftrat, waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts seit 4,5 Monaten bis 26,4 Monaten wieder frei von VOC. Bei der Mehrzahl dieser nach Behandlung aufgetretenen VOCs handelte es sich um einmalige Ereignisse, meist nach längeren Perioden der VOC-Freiheit. Darüber hinaus ist anzumerken, dass bei Schmerzereignissen, die in der Studie als VOC eingestuft wurden, sowie bei Kriterien, die in der klinischen Routine verwendet werden, nicht unbedingt unterschieden werden kann, ob ein Schmerzereignis auf eine Gefäßokklusion zurückzuführen ist oder ein Schmerzereignis anderer Ätiologie darstellt, wie z.B. eine akute Exazerbation chronischer Schmerzen. Chronische Schmerzen sind bei SCD-Patienten aufgrund chronischer Gewebeschäden infolge früherer VOC-Ereignisse häufig. Zudem führte die überwiegende Mehrheit der VOC nach der Exa-Cel Infusion nicht zu einer Hospitalisierung des Patienten, was ebenfalls im Gegensatz zu den VOC-bedingten Hospitalisierungsraten der Patienten vor Beginn der Studie steht; dies spiegelt sich auch im Endpunkt Freiheit von Hospitalisierung aufgrund schwerer VOC wider (siehe nächster Abschnitt).

Freiheit von schweren VOC ist das zentrale Ziel für SCD-Patienten. Unter den derzeit verfügbaren Therapien ist ein spontanes Erreichen dieses Ziels äußerst unwahrscheinlich: Die Erkrankung zeigt von Geburt an einen eindeutig vorhersagbaren Verlauf, es treten auch unter Standardtherapie keine Spontanremissionen auf – die Patienten sind in jedem Fall auf eine andauernde und intensive medizinische Betreuung sowie eine patientenindividuelle Therapie mit Hydroxycarbamid, EK-Transfusionen, ggf. Eisen-Chelatbildnern und Schmerztherapie angewiesen, um akute und chronische Komplikationen der SCD zu lindern. Im vorliegenden Anwendungsgebiet entspricht einzig eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) einem potenziell kurativen Ansatz. Allerdings kommt eine SZT, vor allem aufgrund der limitierten Verfügbarkeit eines passenden Spenders, nur für eine sehr begrenzte Patientenpopulation in Frage und ist bei Transplantation von körperfremden Zellen mit hohen Risiken, wie etwa GvHD, assoziiert. Durch den Paradigmen-Wechsel in der SCD-Therapie ist das Ziel der langfristigen Freiheit von schweren VOC nun erstmals durch die Verwendung körpereigener Zellen unabhängig von der Verfügbarkeit eines HSZ-Spenders sowie den assoziierten Risiken der allogenen Transplantation erreichbar. Das Ausbleiben von VOC führt zu einer maßgeblichen Reduktion des Risikos für sekundäre akute und chronische Organ- und Gewebeschäden. Gemäß Kriterien der AM-NutzenV stellt eine solche funktionelle Heilung im Sinne von einer langfristigen und andauernden Freiheit von schwerwiegenden Symptomen einen erheblichen Zusatznutzen dar.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet kann davon ausgegangen werden, dass die Patienten bereits mit den zur Verfügung stehenden Therapieoptionen (insbesondere Hydroxycarbamid und ggf. Erythrozytentransfusionen) behandelt werden und trotz dieser Therapie unter rezidivierenden vasookklusiven Krisen leiden. Es kann daher mit hinreichender Sicherheit

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

angenommen werden, dass unter der derzeitigen Standardtherapie keine dauerhafte Freiheit von schweren VOC erreicht werden kann. In diesem Zusammenhang sind die gezeigten Ergebnisse der einarmigen Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 grundsätzlich für die Ableitung des Ausmaßes eines quantifizierbaren Zusatznutzens geeignet und heranzuziehen.

*Indirekte Vergleiche (ITC)*

Im ITC der Studie CLIMB-SCD-121 mit Exa-Cel gegenüber eines synthetischen Kontrollarms (Synthetic Control Arm; SCA), welcher auf Basis von US-amerikanischen Medicaid-Routinedaten generiert wurde, zeigte sich in Bezug auf die annualisierte Rate schwerer VOC eine erhebliche Reduktion durch Exa-Cel. Im SCA traten annualisiert 4,82 schwere VOC pro Jahr unter SoC-Behandlung auf ([95 %-KI] = [3,95; 5,88]), unter Exa-Cel-Behandlung lediglich 0,32 ([95 %-KI] = [0,13; 0,77]). Daraus ergibt sich eine annualisierte Rate Ratio von 0,07 ([95 %-KI] = [0,03; 0,16];  $p < 0,0001$ ) und damit ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil für Exa-Cel. Behandlungsunterschiede dieser Größenordnung (Relatives Risiko  $> 10$ , auf dem Niveau von 1 % signifikant) können gemäß IQWiG-Methodenpapier als dramatisch eingestuft werden.

Im MAIC-basierten ITC der Studie CLIMB-SCD-121 gegenüber dem SoC-Arm der HOPE-Studie konnte eine statistisch signifikant stärkere Reduktion der mittleren annualisierte Rate schwerer VOC durch Exa-Cel gezeigt werden (Rate Ratio = 0,059 ([95 %-KI] = [0,017; 0,205];  $p < 0,0001$ ). Behandlungsunterschiede dieser Größenordnung (Relatives Risiko  $> 10$ , auf dem Niveau von 1 % signifikant) können gemäß IQWiG-Methodenpapier als dramatisch eingestuft werden. Unter der Behandlung mit dem SoC erreichten zudem insgesamt 30,8 % der Patienten VF6 (Freiheit von schweren VOC für mindestens 6 Monate). Der Anteil der Patienten, die unter der Behandlung mit Exa-Cel eine VF12 erreicht haben (entspricht einer konservativeren Betrachtung als VF6), beträgt 93,67 % ([95 %-KI] = [82,306; 97,921]). Hieraus ergibt sich eine Risk Ratio von 3,04 ([95 %-KI] = [2,216; 4,174];  $p < 0,0001$ ) und somit ebenfalls ein relevanter und statistisch signifikanter Vorteil der Behandlung mit Exa-Cel.

Im MAIC-basierten ITC der Studie CLIMB-SCD-121 gegenüber dem SoC-Arm der SUSTAIN-Studie zeigte sich ebenfalls eine substanziell stärkere Reduktion der mittleren annualisierten Rate schwerer VOC durch Exa-Cel. In der Population, die mit SoC behandelt wurde, traten im Median annualisiert 2,98 schwere VOC auf (Q1-Q3; 1,25 - 5,87). Der Median der mit Exa-Cel behandelten Vergleichspopulation lag dagegen bei 0,00 (Q1-Q3; 0,00 - 0,00). Unter SoC-Behandlung erreichten zudem in der SUSTAIN-Studie insgesamt 16,9 % der Patienten ([95 %-KI] = [n.b.; n.b.]) eine VF6. In der mit Exa-Cel behandelten Vergleichspopulation lag der Anteil der Patienten, eine VF12 erreicht haben (entspricht einer konservativeren Betrachtung als VF6), bei 91,46 % ([95 %-KI] = [78,768; 96,864]). Hier zeigte sich somit mit einer Risk Ratio von 5,41 ([95 %-KI] = [3,133; 9,348];  $p = \text{n.b.}$ ) ein ebenfalls substanzieller Behandlungsvorteil für Exa-Cel.

Im MAIC-basierten ITC der Studie CLIMB-SCD-121 gegenüber dem SoC-Arm der NCT01179217-Studie wurde die 48-wöchige Rate schwerer VOC verglichen. Bei den Patienten innerhalb des SoC-Arms traten im Mittel 3,9 (SD = 2,54) schwere VOC über den betrachteten

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zeitraum auf. Für die Patienten unter Exa-Cel-Behandlung lag die Rate bei lediglich durchschnittlich 0,327 (SD = 0,912). Es konnte somit mit einer Rate Ratio von 0,084 ([95 %-KI] = [0,035; 0,202];  $p < 0,0001$ ) ein statistisch signifikanter Vorteil der Behandlung mit Exa-Cel gezeigt werden. Behandlungsunterschiede dieser Größenordnung (Relatives Risiko  $> 10$ , auf dem Niveau von 1 % signifikant) können gemäß IQWiG-Methodenpapier als dramatisch eingestuft werden.

Vor dem Hintergrund des gezeigten Behandlungseffekts dramatischen Ausmaßes, der einer funktionellen Heilung gleichkommt, dem klar vorhersagbaren, deterministischen Verlauf der SCD, der vorliegenden Evidenzklasse und dem Fakt, dass unter der derzeitigen Standardtherapie für SCD-Patienten keine relevanten Effekte hinsichtlich des Erreichens einer Freiheit von schweren VOC erzielt werden können, ergibt sich gemäß den Kriterien der AM-NutzenV **ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen.**

### *Hospitalisierungen aufgrund schwerer VOC*

VOC erfordern häufig eine sofortige Behandlung in einer medizinischen Einrichtung. Insbesondere bei besonders schweren VOC wird eine stationäre Behandlung, beispielsweise aufgrund von extremen Schmerzen oder lebensbedrohlichen (Folge-) Komplikationen, erforderlich. Die nachweisliche Verhinderung von VOC-bedingten Hospitalisierungen zeigt daher direkt die Reduktion von patientenrelevanten, akuten schwerwiegenden Symptomen. Darüber hinaus ergibt sich ein patientenrelevanter Nutzen in der Verhinderung der per se aus dem Aufenthalt entstehenden Belastung für den Betroffenen.

Die Bewertung für Hospitalisierungen aufgrund schwerer VOC erfolgt in den dargestellten Studien anhand klar vordefinierter Kriterien (siehe sowie Abschnitt 4.3.2.3). Da diese Kriterien für alle Studienzentren gleichermaßen gelten und zudem ein großer Anteil an Patienten in europäischen Studienzentren behandelt werden, kann von einer Übertragbarkeit des Endpunkts auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

Das für die Beurteilung des therapeutischen Effekts häufig herangezogene Kriterium HF12 ist definiert als Anteil der Patienten, die für mindestens 12 Monate nicht aufgrund schwerer VOC hospitalisiert wurden. Dieser Anteil lag nach Behandlung mit Exa-Cel zum Zeitpunkt des Datenschnitts bei 97,6 % ([95 %-KI] = [87,4; 99,9]). Für den einen Patienten, der HF12 nicht erreichte, konnte jedoch die annualisierten Hospitalisierungsrate aufgrund schwerer VOC um 84,7 % gesenkt werden. In Abschnitt 4.3.2.3 ist dazu die Dauer der HF im Verhältnis zu der Gesamtbeobachtungszeit für jeden einzelnen Patienten im Full Analysis Set im Detail dargestellt.

Vor dem Hintergrund des gezeigten deutlichen Behandlungseffekts, der einer funktionellen Heilung entspricht, der vorliegenden Evidenzklasse und dem Fakt, dass unter der derzeitigen Standardtherapie für SCD-Patienten keine relevanten Effekte hinsichtlich des Erreichens einer nachhaltigen Hospitalisierungsfreiheit erzielt werden können, ergibt sich **ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen.**

***HbF-Konzentration und Gesamt Hb-Konzentration***

Die SCD wird durch Mutationen innerhalb des Genlokus der  $\beta$ -Globineinheiten des HbA verursacht - es kommt zur Bildung einer instabilen Hb-Variante: des HbS. Im desoxygenierten, also sauerstoffarmen Zustand führt diese Instabilität zur Polymerisation mehrerer HbS innerhalb der Zelle und daraus folgend zu der namensgebenden und symptomauslösenden sichelartigen Verformung der Erythrozyten. Die Gen-Editierungstherapie Exa-Cel reaktiviert die Expression von HbF, welche kein  $\beta$ -Globin enthält und entsprechend durch die krankheitsverursachenden Mutationen der SCD nicht beeinflusst ist. Dieses Phänomen wurde bereits natürlich beobachtet: Menschen mit einer *HPFH*-Mutation (engl. hereditary persistence of fetal hemoglobin) zeigen auch nach der Neugeborenen-Phase erhöhte HbF-Konzentration. Liegen *HPFH* und SCD beim Patienten gleichzeitig vor, führt dies bei persistierenden HbF-Werten von mindestens 30 % des Gesamthämoglobins zu einer Reduktion bis hin zum Ausbleiben der für die SCD typischen Symptomatik.

Die therapeutische Anhebung und nachhaltige Aufrechterhaltung der HbF-Konzentration ist entsprechend ein geeignetes patientenrelevantes Therapieziel in der SCD.

Gleichermaßen ist der Anteil der F-Zellen von Bedeutung, d.h. diejenigen Erythrozyten, welche HbF exprimieren. Die protektiven Effekte von HbF sind nur dann manifest, wenn dieses auch in der Mehrzahl der Erythrozyten in ausreichendem Maße vorliegt. Die Studienergebnisse zeigen, dass nach der Exa-Cel-Infusion HbF nachhaltig in nahezu allen Erythrozyten exprimiert wird. Dies dient auch als Beleg für eine nachhaltige Gen-Editierung im Sinne des dauerhaften Überlebens sowie der physiologischen Funktionsfähigkeit der editierten hämatopoetischen Stammzellen im Knochenmark gilt.

Die Ergebnisse der CLIMB-Studien bestätigen die Ergebnisse zur klinisch relevanten Freiheit von schweren VOC auf physiologischer Ebene und belegen den nachhaltigen und dauerhaften Therapieeffekt von Exa-Cel. Während die HbF-Konzentration zu Baseline im Mittel bei 0,5 g/dL lag, stieg diese schnell an und erreichte nach 6 Monaten im Mittel den Wert von 5,7 g/dL. In der Langzeitbetrachtung blieben die Werte konstant über 4,5 g/dL. Dies wird durch den Anteil der F-Zellen bestätigt. Hier zeigt sich insbesondere bei Betrachtung der Min- und Max-Werte um den Median eine schnelle und vor allem nachhaltige Steigerung für alle behandelten Patienten. Während der Median nach Monat 6 bereits bei 97,30 % Anteil an F-Zellen liegt, zeigt der Min-Wert von 67,7 %, dass der Anstieg vereinzelt etwas länger dauert und im Laufe der Zeit aufholt. So lag der Min-Wert nach 24 Monaten bei 85,8 % Anteil an F-Zellen. Auch der Hb-Wert der ursprünglich teilweise schwer anämischen Patienten normalisiert sich bereits zu Monat 3 auf eine mediane Konzentration von 12,0 g/dL.

Das nach der Behandlung mit Exa-Cel gebildete HbF kompensiert die zuvor von SCD-Patienten gebildete instabile Hb-Variante HbS. Die Produktion des reaktivierten HbF beginnt direkt nach der Anwendung, bereits ab dem dritten Monat nach Behandlung mit Exa-Cel überschreitet der Anteil an HbF den klinisch relevanten Schwellenwert von 30 %. Eine natürlich persistente Expression von HbF von mindestens 30 % kann die Manifestation der VOC und assoziierte Folgeerscheinungen vollständig verhindern. Aufgrund der überzeugenden

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Ergebnisse ergibt sich vor dem Hintergrund der Art des Endpunkts im Verhältnis zum Stellenwert des Endpunkts Schwere vasookklusive Krisen ein **Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen.**

***Hämolyseparameter***

HbS, das instabile Hb, das bei SCD gebildet wird, polymerisiert im desoxygenierten Zustand (also nach der Abgabe von Sauerstoff im Gewebe) und führt so zur Sichelzellaufbildung. Diese ist zwar nach Oxygenierung in der Lunge reversibel, jedoch führt genau diese Reversibilität zu einer wiederholten intrazellulären De- und Repolymerisation von HbS, was wiederum zu Zellmembranschädigungen bis hin zur Hämolyse führt und somit insgesamt die Lebensdauer der Erythrozyten deutlich reduziert. Die Hämolyse bedingt wiederum eine Aktivierung von Koagulationskaskaden und eine chronische Induktion von inflammatorischen Prozessen, welche die Adhäsion gesichelter Erythrozyten untereinander sowie mit Endothelzellen begünstigen und damit vermehrt zu Gefäßverschlüssen bzw. Thromben und damit zu vasookklusiven Krisen führen (siehe Modul 2). Zudem wird bei der Hämolyse durch den Abbau von Hämoglobin Bilirubin gebildet, was in der Folge zur Bildung von Gallensteinen führt. Gallensteine können eine Cholezystitis auslösen, was eine Cholezystektomie (operative Entfernung der Gallenblase) erforderlich macht.

Die Verbesserung von krankheitsbedingten Hämolyse-Prozessen ist somit ein entscheidender Teil bei der Behandlung von Primär- und Sekundärpathologien der SCD. In den dargestellten Studien wurden die Hämolyseparameter Retikulozyten-Konzentration, Indirektes Bilirubin, Haptoglobin und Laktatdehydrogenase erfasst. Alle zeigten dabei eine deutliche Verbesserung. Vor dem Hintergrund der Art des Endpunkts im Verhältnis zum Stellenwert des Endpunkts Schwere vasookklusive Krisen ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen.**

***Weitere sekundäre Endpunkte***

Patienten mit SCD sind bereits lebenslang mit VOC konfrontiert und leiden vor allem punktuell stark unter Symptomen wie schweren VOC und zeigen daher einen ausgeprägten Ceiling-Effekt bei generischen, regelmäßig abgefragten Instrumenten wie der EQ-5D-VAS, der Pain-NRS und dem PedsQL zur Einschätzung ihres Zustandes und der Lebensqualität, sodass mit solchen Instrumenten gemessene Ergebnisse nicht immer repräsentativ für den tatsächlichen Zustand der Patienten zu schließen ist. Die Ergebnisse zu den Instrumenten EQ-5D VAS, Pain-NRS, PedsQL (Teen-Version inklusive PedsQL-SCD-Modul), FACT-BMT inklusive der Subskala FACT-G und ASCQ-Me werden ausführlich im Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt. Vor dem Hintergrund der Datenlage und der teils vorhandenen Limitationen bei der Interpretation ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen.**

**Sicherheit**

Eine Behandlung mit Exa-Cel umfasst mehrere Schritte, wobei bis auf die Gen-Editierung mit der CRISPR-Cas9-Technologie dieselben Schritte und Prinzipien wie bei anderen Stammzelltransplantationen erfolgen bzw. gelten. Darunter fallen u.a. die Mobilisierung und Gewinnung der Stammzellen mit Plerixafor mit anschließender Apherese sowie die

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

myeloablative Konditionierung mit Busulfan. Um daher eine transparente und differenzierte Darstellung des Sicherheitsprofils von Exa-Cel zu gewährleisten, wurden die aufgetretenen UE den einzelnen Vorbehandlungs- und Behandlungsschritten sowohl zeitlich als auch als kausal in Zusammenhang stehend zugeordnet.

Vor dem Hintergrund der bekannten Nebenwirkungen der Vorbehandlung bei Stammzelltransplantationen entspricht das Sicherheitsprofil von Exa-Cel den Erwartungen. Im Zeitraum von der Aufnahme in die Studie bis zur Exa-Cel-Infusion (58 Patienten) trat bei 57 Patienten (98,3 %) mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) auf. Davon trat bei 35 Patienten (76,1 %) mindestens ein UE auf, das im Zusammenhang mit Busulfan stand. Nach der Exa-Cel-Infusion bis zum Monat 24 wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts bei allen 46 Patienten (100,0 %) mindestens ein UE verzeichnet, wobei die meisten UE im Zeitraum bis zu Monat 6 nach der Infusion auftraten. Schwere UE (Grad  $\geq 3$ ) traten insgesamt bis Monat 24 bei 53 Patienten (91,4 %) der Patienten auf. Keines dieser UE führte zum Studienabbruch. Ein ähnliches Bild zeigte sich bei den schwerwiegenden UE (SUE). Im Zeitraum von der Exa-Cel-Infusion bis zum Monat 24 waren zum aktuellen Datenschnitt 20 Patienten (43,5 %) von mindestens einem SUE betroffen – keines davon stand im Zusammenhang oder möglicherweise im Zusammenhang mit Exa-Cel. Bei 5 Patienten (10,9 %) mit mindestens einem SUE wurde davon ausgegangen, dass diese im Zusammenhang oder möglicherweise im Zusammenhang mit Busulfan standen.

Bei Gentherapien ist eine Evaluierung der Nebenwirkungen hinsichtlich neu auftretender Malignitäten und neuer oder sich verschlimmernder hämatologischer Erkrankungen (z.B. immunvermittelte Zytopenien, aplastische Anämie, primäre Immundefekte) von Interesse. Bei keinem der mit Exa-Cel behandelten Patienten trat ein solches Ereignis auf.

Es lagen keine Daten für einen indirekten Vergleich der Sicherheit vor.

Das Sicherheitsprofil von Exa-Cel entspricht grundsätzlich dem einer autologen Stammzelltransplantation mit Busulfan-Konditionierung.

Im Vergleich gegenüber allogenen HSZT, die für die vorliegende Population im Anwendungsgebiet ebenfalls grundsätzlich infragekommen, hat die Verwendung der patienteneigenen Stammzellen den deutlichen Vorteil, dass Risiken wie eine Graft-versus-Host-Reaktion (engl. graft-versus-host disease, GvHD, eine Immunreaktion bei der sich das Transplantat gegen den Wirt richtet) oder einer Transplantatabstoßung vermieden werden. Insbesondere bei einer Stammzelltransplantation mit einem nicht-HLA-identischen Stammzellspender besteht ein großes Risiko, eine akute oder chronische GvHD zu entwickeln. Angaben zu Risiken für eine GvHD variieren im ersten Jahr von 23 - 28 %, das Risiko für Transplantatversagen wird mit 10 % angegeben. Diese folgenschweren Risiken können durch eine Behandlung mit Exa-Cel vermieden werden, da Exa-Cel die körpereigenen Stammzellen des Patienten verwendet, sodass weder ein Transplantatversagen noch eine GvHD zu erwarten ist. Außerdem entfällt mit Exa-Cel die Notwendigkeit einer post-Transplantations-Immunsuppression, welche mit zusätzlichen, teilweise schweren Nebenwirkungen behaftet ist.



---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das Sicherheitsprofil von Exa-Cel stimmt mit den inhärenten Sicherheitsaspekten der Myeloablation und der Stammzelltransplantation überein. Auch in der längeren Nachbeobachtung wurden keine zusätzlichen Exa-Cel spezifischen Sicherheitsaspekte festgestellt. Die beobachteten Nebenwirkungen sind bedeutend, aber behandelbar und transient. Da die Anwendung von Exa-Cel nur einmal erfolgt, treten die Nebenwirkungen nur einmalig und zeitlich begrenzt auf. Die funktionale Heilung durch Exa-Cel ist dagegen dauerhaft. **In der Gesamtschau ist ein größerer Schaden nicht belegt.**

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	TDT	Ja
B	SCD	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

### Anwendungsgebiet A - TDT

#### Zusammenfassung zum Ausmaß des Zusatznutzens

Die Beta ( $\beta$ )-Thalassämie ist eine seltene schwere, genetisch bedingte Erkrankung des Blutes, die zu den Hämoglobinopathien gezählt wird. Die Synthese und Funktion des Hämoglobins (Hb) ist aufgrund von autosomal-rezessiv vererbten Mutationen im Gen, das die Beta-Kette des Hämoglobins kodiert gestört, was zu schwerwiegenden Symptomen führt. Dabei ist das vorliegende Anwendungsgebiet der transfusionsabhängigen  $\beta$ -Thalassämie (transfusion dependent thalassemia, TDT) eine besonders schwere Form der  $\beta$ -Thalassämie. Betroffene sind lebenslang auf regelmäßige EK-Transfusionen angewiesen.

Die TDT hat einen klar vorhersagbaren, deterministischen Verlauf. Patienten sind lebenslang auf häufige EK-Transfusionen angewiesen. Diese zwingend erforderlichen Transfusionen führen ungeachtet einer Eisenchelationstherapie zu einer zunehmenden Eisenüberladung der Organe und daraus folgenden Langzeitkomplikationen – die Lebenserwartung ist trotz durchgehender Therapie deutlich verkürzt. Die Vermeidung von thalassämiebedingten Folgeerkrankungen und sekundärer Eisenüberladung ist daher ein wesentliches Therapieziel. Zum Erreichen dieses Therapieziels ist das Erreichen von Transfusionsfreiheit für die Betroffenen der zentrale Meilenstein. Dies war bisher lediglich mit einer allogenen

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Stammzelltransplantation möglich, sofern sich ein geeigneter Spender finden ließ. Zudem ist die allogene Stammzelltransplantation, insbesondere wenn der Spender nicht dem Goldstandard des HLA-identischen Verwandten entspricht, mit dem Risiko von akuten und chronischen, teils lebensbedrohlichen Komplikationen assoziiert. Daher meiden viele Behandler allogene HSZT, vor allem wenn kein HLA-identischer verwandter Spender verfügbar ist, jenseits der Adoleszenz aufgrund inakzeptabler Sicherheitsrisiken. Aus diesem Grund ist ein autologes Verfahren, wie Exa-Cel, insbesondere für erwachsene Patienten die einzige realistische Chance auf eine Therapie mit kurativem Therapieziel.

Exa-Cel besteht aus patienteneigenen hämatopoetischen Stammzellen, bei denen durch die präzise Gen-Editierung mittels CRISPR-Cas9 das Gen für die Produktion von  $\gamma$ -Globin wieder reaktiviert wird – HbF wird gebildet. Das HbF enthält kein  $\beta$ -Globin und ist daher von der der TDT zugrundeliegenden genetischen Mutation nicht beeinträchtigt. Nach einmaliger Behandlung sind alle grundlegenden Pathomechanismen der TDT adressiert. Das voll funktionsfähige HbF kompensiert den Mangel der  $\beta$ -Ketten, sodass die Hb-Werte der ehemals schwer anämischen Patienten sich normalisieren.

Folglich sind die ehemals essenziellen EK-Transfusionen nicht mehr notwendig: 94,4 % ([95 %-KI] = [84,6; 98,8]) der Patienten im PES erreichen in der Studie CLIMB-TDT-111 Transfusionsunabhängigkeit für mind. 12 Monate innerhalb von 24 Monaten nach Exa-Cel-Infusion; 98,1 % ([95 %-KI] = [90,1; 100,0]) der Patienten im PES erreichen Transfusionsunabhängigkeit für mind. 12 Monate nach Exa-Cel-Infusion (TI12) in den Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131.

In der Folge wird sowohl die chronische erkrankungs- und EK-transfusionsbedingte Eisenüberladung der TDT-Patienten maßgeblich verhindert bzw. reduziert: Zu Monat 24 nach Exa-Cel-Infusion war für über die Hälfte der behandelten Patienten keine Eisenchelationstherapie mehr notwendig. Durch diese Reduktion der Eisenüberladung bleiben auch mit der Erkrankung assoziierte Folgeschäden und weitere therapiebedingte Komplikationen aus, was sich für die Patienten in den dargestellten Studien ebenfalls in einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der Lebensqualität zeigt.

Die beschriebenen Behandlungseffekte der Therapie mit Exa-Cel zeigen sich im Vergleich mit dem derzeitigen Versorgungsstandard in dramatischem Ausmaß. Zudem sind sie dauerhaft: Die mediane Nachbeobachtungszeit seit der Infusion mit Exa-Cel des vorliegenden jüngsten Datenschnitts beträgt 38,1 Monate (Min = 7,9; Max = 67,1; Full Analysis Set). Eine Therapie mit Exa-cel konnte somit innerhalb dieser Zeitspanne eine dauerhafte Transfusionsunabhängigkeit bei mehr als 94 % der Patienten bewirken, die über die mediane Nachbeobachtungsdauer von über 3 Jahren und bis zu über 5 Jahre anhielt. Die Dauerhaftigkeit des Therapieeffektes zeigt sich zudem in der nachhaltigen Erhöhung der Hb- und HbF-Werte der behandelten Patienten.

Dies entspricht auch der Feststellung der Zulassungsbehörde EMA, nach der Exa-Cel nachweislich zu einer dauerhaften Transfusionsunabhängigkeit bei andernfalls schwer

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

transfusionspflichtigen Patienten führt: Die Patienten werden nach einmaliger Behandlung mit Exa-Cel funktionell geheilt.

Auf Basis des dramatischen Ausmaßes des therapeutischen Effekts, welcher einer funktionellen Heilung entspricht, der Evidenzklasse sowie der Schwere und der eindeutigen Vorhersagbarkeit des deterministischen Verlaufs der Erkrankung ergibt sich gemäß den Kriterien der AM-NutzenV für die Gesamtpopulation ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen**.

## Anwendungsgebiet B - SCD

### Zusammenfassung zum Ausmaß des Zusatznutzens

Die SCD ist eine seltene schwere, genetisch bedingte Erkrankung des Blutes, die zu den Hämoglobinopathien gezählt wird. SCD ist durch die Bildung von abnormalem Sichelhämoglobin (HbS) gekennzeichnet, welches durch Polymerisation in den roten Blutkörperchen (Erythrozyten) zu einer charakteristischen, namensgebenden Sichelform führt. Diese Sichelzellen bedingen u.a. wiederkehrende Gefäßverschlüsse v.a. in kleinen Blutgefäßen (Vasookklusionen), die zu schweren vasookklusiven Krisen mit erheblichen Schmerzen und akuten und chronischen Organ- und Gewebeschäden führen.

Die SCD hat einen sicher vorhersagbaren Verlauf: Unbehandelt stirbt ein Großteil (bis zu 90 %) der Kinder bereits vor Vollendung des 5. Lebensjahres. Unter derzeitiger Behandlung in Industrieländern erreicht ein Großteil der Kinder mit SCD das Erwachsenenalter, trotzdem ist ihre Lebenserwartung trotz Neugeborenencreening, Antibiotikaphylaxe und symptomatischer Therapie im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung um mehr als 30 Jahre reduziert. Zugrunde liegen hier vor allem die wiederkehrenden Vasookklusionen, die bei SCD-Patienten zu akuten, mitunter lebensbedrohlichen Schmerzkrisen führen, und gleichzeitig in fast allen Organsystemen mit chronischen Organ- und Gewebeschäden einhergehen. Das direkte Verhindern des Auftretens von VOC und die damit zusammenhängende indirekte Verhinderung aller akuten Begleiterscheinungen und chronischen Folgeschäden stellt hier das zentrale Therapieziel bei der SCD dar. Dies war bisher lediglich mit einer allogenen Stammzelltransplantation möglich, sofern sich überhaupt ein geeigneter Spender finden ließe (HLA-identischen Geschwister, Goldstandard; haplo-identisch Verwandte oder HLA-identische nicht-verwandte Spender). Je weiter man sich vom Goldstandard des HLA-identischen Verwandten als Spender entfernt, desto höher ist das Risiko für akute und chronische, teils lebensbedrohliche Komplikationen im Rahmen einer allogenen HSZT. Aus diesem Grund ist ein autologes Verfahren, wie Exa-Cel für viele Patienten die einzige realistische Chance auf eine Therapie mit kurativem Therapieziel.

Exa-Cel besteht aus patienteneigenen erythropoetischen Stammzellen, bei denen durch die präzise Gen-Editierung mittels CRISPR-Cas9 das Gen für die Produktion von  $\gamma$ -Globin wieder reaktiviert wird – HbF wird gebildet. Das HbF enthält kein  $\beta$ -Globin und ist daher von der genetischen Mutation der SCD nicht beeinträchtigt. Durch die einmalige Behandlung wird der grundlegende Pathomechanismus der SCD adressiert. Durch die Reaktivierung von HbF wird die Sichelung der Erythrozyten als Ursache der Gefäßverschlüsse verhindert.

Ohne Gefäßverschlüsse bleiben folglich akute vasookklusive Schmerzkrisen aus: 88,1% ([95 %-KI] = [74,4; 96,0]) der Patienten im PES erreichen in der Studie CLIMB-SCD-121 eine Freiheit von schweren vasookklusiven Krisen über 12 Monate innerhalb von 24 Monaten Nachbeobachtung nach Exa-Cel-Infusion; 92,9 % ([95 %-KI] = [80,5; 98,5]) der Patienten erreichen dieses Ziel über die gesamte Nachbeobachtungsdauer bis zum dargestellten Datenschnitt in den Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Das Risiko für assoziierte chronische Folgeschäden wird in der Konsequenz maßgeblich reduziert. Darüber hinaus entfallen die zusätzlichen, chronischen Belastungen durch therapiebedingte Nebenwirkungen und Komplikationen. Beides zeigt sich für die Patienten in den dargestellten Studien ebenfalls in einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der Lebensqualität.

Die beschriebenen Behandlungseffekte der Therapie mit Exa-Cel zeigen sich im Vergleich mit dem derzeitigen Versorgungsstandard in dramatischem Ausmaß. Zudem sind sie dauerhaft: Die mediane Nachbeobachtungszeit seit der Infusion mit Exa-Cel des vorliegenden jüngsten Datenschnitts beträgt 33,2 Monate (Min = 8,9; Max = 62,2; Full Analysis Set). Eine Therapie mit Exa-Cel konnte somit innerhalb dieser Zeitspanne bei 88 % der Patienten eine dauerhafte VOC-Freiheit bewirken, die über die mediane Nachbeobachtungsdauer von über 2,5 Jahren und bis zu über 5 Jahre lang anhielt. Die Dauerhaftigkeit des Therapieeffektes zeigt sich zudem in der dauerhaften und nachhaltigen Erhöhung der Hb- und HbF-Werte, sowie in der anhaltenden Verbesserung in den Hämolyseparametern der behandelten Patienten. Diese Ergebnisse bestätigen, dass die einmalige Therapie mit Exa-Cel eine dauerhafte funktionelle Heilung für Patienten mit schwerer SCD bewirkt. Im Rahmen der Stellungnahme zur Nutzenbewertung wird Vertex Ergebnisse eines weiteren Datenschnitts vorlegen können, die mit einer medianen Nachbeobachtungsdauer von über 3 Jahren entsprechend den Anforderungen des G-BA im Rahmen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung zu Exa-Cel geeignet sind, die Nachhaltigkeit der VOC-Reduktion nachzuweisen.

Auf Basis des dramatischen Ausmaßes des dargestellten therapeutischen Effekts, welcher einer funktionellen Heilung entspricht, der Evidenzklasse sowie der Schwere und der eindeutigen Vorhersagbarkeit des Verlaufs der Erkrankung ergibt sich gemäß den Kriterien der AM-NutzenV für die Gesamtpopulation ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen**.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

### Anwendungsgebiet A - TDT

Die  $\beta$ -Thalassämie ist eine seltene, schwere, genetisch bedingte Erkrankung des Blutes. Dabei ist das vorliegende Anwendungsgebiet die TDT, die schwerste Form der  $\beta$ -Thalassämie. Die Synthese und Funktion des Hämoglobins (Hb) ist aufgrund von autosomal-rezessiv vererbten Mutationen im Gen, das die Beta-Kette des Hämoglobins kodiert, gestört, was zu schwerwiegenden Symptomen führt. Betroffene leiden unter einer schwerwiegenden chronischen Anämie und einer schwerwiegenden Eisenüberladung der Organe, die im Zusammenspiel zu weiteren schwerwiegenden und belastenden Komplikationen und einem insgesamt hochkomplexen klinischen Bild führen. Diese ist durch diverse Komorbiditäten wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Leberschäden und Knochenerkrankungen gekennzeichnet sind. Patienten sind lebenslang auf regelmäßige EK-Transfusionen angewiesen. Bei der Zielpopulation von Exa-Cel handelt es sich laut Fachinformation um Patienten ab 12 Jahren mit transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämie (TDT), die für eine hämatologische Stammzelltransplantation geeignet sind und für die kein HLA-kompatibler, verwandter hämatopoetischer Stammzellspender zur Verfügung steht.

### Anwendungsgebiet B - SCD

Die SCD ist eine seltene, schwere, genetisch bedingte Erkrankung des Blutes und basiert auf einer gestörten Hb-Synthese und Funktion. SCD ist durch die Bildung von abnormalem Sichelhämoglobin (HbS) gekennzeichnet, welches durch Polymerisation in den roten Blutkörperchen (Erythrozyten) zu einer charakteristischen, namensgebenden Sichelform führt. Diese Sichelzellen führen u.a. zu wiederkehrenden Gefäßverschlüssen in den kleinen und großen Blutgefäßen (Vasookklusionen), die mit erheblichen Schmerzen und akuten und chronischen Organ- und Gewebeschäden einhergehen. Betroffene leiden an wiederkehrenden vasookklusiven Schmerzkrisen mit akuten und chronischen Organ- und Gewebeschäden, die nahezu jedes Organsystem betreffen und welche zu diversen schwerwiegenden und lebensbedrohlichen Komorbiditäten wie Herz-Kreislauf-, zerebrovaskulären- und hepatobiliären Erkrankungen führen können. Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst die

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

am schwersten erkrankten Patienten mit permanent wiederkehrenden vasookklusiven Krisen. Bei der Zielpopulation von Exa-Cel handelt es sich laut Fachinformation um Patienten ab 12 Jahren mit schwerer Sichelzellerkrankung (SCD) 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.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

**Anwendungsgebiet A - TDT**

Die TDT hat einen vorhersagbaren Verlauf: Unbehandelt versterben TDT-Patienten bereits in den ersten Lebensjahren an einer schweren Anämie. Unter der bisherigen Behandlungssituation mit regelmäßigen EK-Transfusionen einschließlich der Therapie mit Eisen-Chelatbildnern ist das klinische Bild komplex und individuell, der Verlauf der TDT ist jedoch vorhersehbar. Alle Patienten leiden an zunehmend schwerwiegenden Symptomen und Einschränkungen ihrer Lebensqualität. Einige Komplikationen und Manifestationen werden dabei durch die lebenslang notwendigen Therapien etwa mit EK-Transfusionen und Eisen-Chelatbildnern noch verschlimmert oder erst hervorgerufen (Eisenüberladung). Da eine Therapie allerdings überlebenswichtig ist, lassen sich die zusätzlichen therapiebedingten Belastungen für die Patienten derzeit nicht verhindern. Darüber hinaus ist die Lebenserwartung der TDT-Patienten noch immer deutlich eingeschränkt: Das mediane Überlebensalter liegt schätzungsweise zwischen 37 und 50 Jahren.

Auch der G-BA und das IQWiG stellen im Rahmen des Verfahrens zur Einleitung einer Anwendungsbegleitenden Datenerhebung fest, dass thalassämiebedingte Folgeerkrankungen nur durch das Erreichen von Transfusionsfreiheit vermieden werden können, was bisher einzig durch Anwendung kurativer Behandlungsmethoden, also einer Stammzelltransplantation, möglich war. Dies verdeutlicht erneut den klar deterministischen Verlauf der TDT: Ohne Anwendung einer kurativen Behandlungsoption lässt sich die Entstehung thalassämiebedingter Folgeerkrankungen nicht verhindern.

Es besteht ein erheblicher Bedarf, allen Betroffenen einen kurativen und sicheren Therapieansatz zur Verfügung zu stellen, um sie sowohl von den schwerwiegenden Manifestationen der Grunderkrankung als auch von den zusätzlichen Beeinträchtigungen und Komplikationen durch die lebenslang notwendige Therapie zu befreien.

**Anwendungsgebiet B - SCD**

Die SCD hat einen sicher vorhersagbaren Verlauf: Unbehandelt stirbt ein Großteil der Kinder mit SCD in Afrika bereits vor Vollendung des 5. Lebensjahres. In Industrieländern ist die Lebenserwartung trotz Neugeborenen-Screening, Antibiotikaphylaxe und symptomatischer Therapie im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung um mehr als 30 Jahre reduziert. Zugrunde



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

liegen vor allem die wiederkehrenden Vasookklusionen, die bei SCD-Patienten sowohl zu akuten und sehr belastenden Schmerzkrisen führen und darüber hinaus auch chronische zelluläre Schäden in lebenswichtigen Organen und Geweben verursachen.

Das klinische Bild der SCD-Patienten ist komplex und individuell unterschiedlich, der Verlauf der SCD ist jedoch klar deterministisch. Alle Patienten leiden an zunehmend schwerwiegenden Symptomen und Einschränkungen ihrer Lebensqualität. Die Versorgung der betroffenen Patienten beruht nahezu ausschließlich auf dem patientenindividuellen Management von Symptomen, d.h. einer Optimierung der Therapie mit Hydroxycarbamid, EK-Transfusionen, ggf. Eisen-Chelatbildnern und Schmerztherapie, um akute und chronische Komplikationen der SCD oder deren Behandlung zu lindern; SCD-Patienten benötigen eine andauernde und intensive medizinische Betreuung, wobei die meisten Betroffenen trotz dieser Maßnahmen eine Progression ihrer Erkrankung erfahren, VOC erleiden und stets dem Risiko eines Schlaganfalls ausgesetzt sind. Die akuten und chronischen Komplikationen und Manifestationen der SCD einschließlich der VOC werden durch die lebenslang notwendigen Therapien nicht vollständig verhindert und führen zu einer deutlich verkürzten Lebenserwartung der Patienten. Diese können in allen Organen auftreten und verursachen je nach Lokalisation lebensbedrohliche akute oder chronische Folgeschäden. Das Verhindern von VOC war bisher einzig durch Anwendung kurativer Behandlungsmethoden, also einer Stammzelltransplantation, möglich. Dies verdeutlicht erneut den klar deterministischen Verlauf der SCD: Ohne Anwendung einer kurativen Behandlungsoption lässt sich die Entstehung VOC-bedingter Sekundärpathologien nicht verhindern.

Es besteht ein erheblicher Bedarf, allen Betroffenen einen kurativen und sicheren Therapieansatz zur Verfügung zu stellen, um sie sowohl von den schwerwiegenden Manifestationen der Grunderkrankung als auch von den zusätzlichen Beeinträchtigungen und Komplikationen durch die lebenslang notwendige Therapie zu befreien.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	TDT	21-88
B	SCD	355-376
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	TDT	Patienten mit TDT ab 12 Jahren, die für eine Transplantation von HSZ geeignet sind und für die kein HLA-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht	Erheblich	21-88
B	SCD	Patienten mit schwerer SCD ab 12 Jahren mit rezidivierenden VOC, die für eine Transplantation von HSZ geeignet sind und für die kein HLA-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht	Erheblich	355-376
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	TDT	Erwachsene (≥ 18-Jährige): 2.209.441,97
		Jugendliche (12 - 17 Jährige): 2.206.302,88
B	SCD	Erwachsene (≥ 18-Jährige): 2.209.441,97
		Jugendliche (12 - 17 Jährige): 2.206.302,88
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
Nicht zutreffend <sup>b</sup>				
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Exagamglogene autotemcel (Exa-Cel) ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer Seltenen Erkrankung, dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt.</p>				

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

Die folgenden Angaben aus der SmPC für Casgevy gelten für beide Anwendungsgebiete jeweils entsprechend.

### ***Beta-Thalassämie (Anwendungsgebiet A; TDT)***

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.

### ***Sichelzellkrankheit (Anwendungsgebiet B; SCD)***

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.

### **Dosierung und Art der Anwendung**

Casgevy muss in einem qualifizierten Behandlungszentrum von einem Arzt angewendet werden, der über Erfahrung in der Transplantation von HSZ und in der Behandlung von Patienten mit Beta-Hämoglobinopathien verfügt und in der Anwendung des Arzneimittels und im Management von mit dem Arzneimittel behandelten Patienten geschult ist.

Bevor die Mobilisierung, Apherese und die myeloablative Konditionierung initiiert werden, ist zu bestätigen, dass der Patient für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommt.

### ***Dosierung***

Casgevy ist für die autologe Anwendung bestimmt (siehe Abschnitt 4.4 der SmPC).

Die Behandlung besteht aus einer einmaligen Dosis, die eine Infusionsdispersion von lebensfähigen CD34<sup>+</sup>-Zellen enthält, die in einer oder mehreren Durchstechflaschen verpackt sind.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die empfohlene Mindestdosis von Casgevy beträgt  $3 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-Zellen/kg Körpergewicht.

Weitere Informationen zur Dosis sind dem beigefügten Chargeninformationsblatt (LIS) zu entnehmen.

Mobilisierung und Apherese

Die Patienten müssen sich einer Mobilisierung von CD34<sup>+</sup> HSPC mit anschließender Apherese unterziehen, damit die CD34<sup>+</sup>-Zellen für die Herstellung des Arzneimittels isoliert werden können.

Die CD34<sup>+</sup>-Zellentnahme für die Herstellung des Arzneimittels soll bei jedem Mobilisierungs- und Apheresezyklus maximiert werden. Die Zellentnahmen für die Herstellung des Arzneimittels sollen pro Zyklus an zwei aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt werden, wenn dies klinisch verträglich ist. Für die Herstellung des Arzneimittels wird eine Gesamtentnahme von mindestens  $20 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> Zellen/kg empfohlen. Die entnommenen Zellen sollen auch dann zur Herstellung des Arzneimittels eingeschickt werden, wenn nicht die gesamte angestrebte Zellmenge entnommen werden konnte. Darüber hinaus ist die Entnahme von mindestens  $2 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-Zellen/kg erforderlich, die als unveränderte Reservezellen benötigt werden. Ein dritter Tag kann bei Bedarf für die Entnahme der Reservezellen genutzt werden.

Wird die Mindestdosis von Casgevy bei der ersten Herstellung des Arzneimittels nicht erreicht, muss sich der Patient weiteren Mobilisierungs- und Apheresezyklen unterziehen, um mehr Zellen für die zusätzliche Herstellung des Arzneimittels zu gewinnen. Zwischen jedem Mobilisierung- und Apheresezyklus müssen mindestens 14 Tage liegen.

Dem Patienten müssen  $\geq 2 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-Zellen/kg als unveränderte Zellen zur Reserve entnommen werden und vor der myeloablativen Konditionierung und Infusion von Casgevy kryokonserviert werden.

Die unveränderten Zellen werden als Rescue-Therapie benötigt, wenn eine der folgenden Situationen eintritt: Qualitätsbeeinträchtigung von Casgevy nach Beginn der myeloablativen Konditionierung und vor der Infusion von Casgevy; Versagen des Neutrophilen-Engraftments oder Verlust des Engraftments nach der Infusion von Casgevy.

Siehe Abschnitt 5.1 für eine Beschreibung des in der klinischen Studie angewendeten Mobilisierungsschemas. Die Fachinformation(en) des/der Arzneimittel(s) für die Mobilisierung ist/sind vor der Behandlung mit Casgevy zu beachten.

Beta-Thalassämie

Es wird empfohlen, dass die Patienten vor dem Apherese-Verfahren eine oder mehrere Erythrozytentransfusionen erhalten, mit dem Ziel, einen Gesamthämoglobin (Hb)-Wert von  $\geq 11$  g/dl aufrecht zu erhalten.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*Sichelzellkrankheit*

Es wird empfohlen, dass die Patienten vor der Apherese einen Erythrozytenaustausch bzw. eine oder mehrere einfache Transfusionen erhalten, mit dem Ziel, einen Hämoglobin S (HbS)-Wert von < 30 % des Gesamt-Hb-Werts und gleichzeitig einen Gesamt-Hb-Wert von  $\leq 11$  g/dl aufrecht zu erhalten.

Krankheitsmodifizierende Therapien (z. B. Hydroxyurea/Hydroxycarbamid, Crizanlizumab, Voxelotor) müssen 8 Wochen vor dem geplanten Beginn der Mobilisierung und Konditionierung abgesetzt werden.

Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (G-CSF) darf bei Patienten mit Sichelzellkrankheit nicht für die Mobilisierung verwendet werden.

*Vorbehandlung (Konditionierung)*

Vor der Infusion von Casgevy muss eine vollständige myeloablative Konditionierung durchgeführt werden. Die Konditionierung darf erst begonnen werden, wenn die Gesamtzahl an Durchstechflaschen, aus denen die komplette Dosis Casgevy besteht, beim autorisierten Behandlungszentrum eingegangen und die Verfügbarkeit von unveränderten CD34<sup>+</sup>-Reservezellen bestätigt ist. Siehe Abschnitt 5.1 für eine Beschreibung des in der klinischen Studie verwendeten Konditionierungsschemas. Die Fachinformation(en) des/der Arzneimittel(s) für die myeloablative Konditionierung ist/sind vor der Behandlung zu beachten.

*Beta-Thalassämie*

Es wird empfohlen, dass bei den Patienten vor der myeloablativen Konditionierung 60 Tage lang ein Gesamt-Hb-Wert von  $\geq 11$  g/dl aufrechterhalten wird.

*Sichelzellkrankheit*

Es wird empfohlen, dass die Patienten mindestens in den 8 Wochen vor Beginn der myeloablativen Konditionierung einen Erythrozytenaustausch bzw. eine oder mehrere einfache Transfusionen erhalten, um einen HbS-Wert von < 30 % des Gesamt-Hb-Werts und gleichzeitig einen Gesamt-Hb-Wert von  $\leq 11$  g/dl aufrecht zu erhalten. Bei Beginn des Erythrozytenaustausches oder der einfachen Transfusionen sind die krankheitsmodifizierenden Therapien (z. B. Hydroxyurea/Hydroxycarbamid, Crizanlizumab, Voxelotor) abzusetzen.

Die Eisenchelat-Therapie muss spätestens 7 Tage vor der myeloablativen Konditionierung abgesetzt werden.

Eine Prophylaxe zur Anfallskontrolle ist ebenfalls in Erwägung zu ziehen. Informationen zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind der Fachinformation des verwendeten Arzneimittels für die myeloablative Konditionierung zu entnehmen.

Eine Prophylaxe der hepatischen venookklusiven Erkrankung (VOD)/des hepatischen sinusoidalen Obstruktionssyndroms sollte gemäß den Leitlinien der Behandlungseinrichtung erwogen werden.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Vor dem Beginn des myeloablativen Konditionierungsschemas muss die Verfügbarkeit des vollständigen Sets von Durchstechflaschen, aus denen die Dosis von Casgevy besteht, und der unveränderten Reservezellen bestätigt werden. Zur Bestätigung der Anzahl der Durchstechflaschen und der Gesamtdosis von Casgevy ist das der Arzneimittellieferung beigelegte Chargeninformationsblatt (LIS) zu prüfen.

**Prämedikation**

Es wird empfohlen, vor der Infusion von Casgevy eine Prämedikation mit Paracetamol und Diphenhydramin oder gleichwertigen Arzneimitteln entsprechend den Leitlinien der Behandlungseinrichtung anzuwenden, um die Möglichkeit einer Infusionsreaktion zu verringern.

***Spezielle Patientengruppen*****Patienten ab 35 Jahren**

Casgevy wurde nicht bei Patienten > 35 Jahren untersucht. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Casgevy in dieser Patientengruppe ist 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 m<sup>2</sup>, untersucht. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

**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.

**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 der 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.



---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Casgevy ist nur zur intravenösen Anwendung.

Nach Abschluss des myeloablativen Konditionierungsschemas müssen mindestens 48 Stunden vergehen, bevor Casgevy infundiert wird. Casgevy muss innerhalb eines Zeitraums von mindestens 48 Stunden bis maximal 7 Tagen nach der letzten Dosis der myeloablativen Konditionierung gegeben werden.

Vor dem Auftauen und der Anwendung ist zu bestätigen, dass die Identität des Patienten mit den eindeutigen Patienteninformationen auf der/den Durchstechflasche(n) mit Casgevy und den Begleitdokumenten übereinstimmt. Ferner ist die Gesamtzahl der zu verwendenden Durchstechflaschen anhand der patientenspezifischen Informationen auf dem Chargeninformationsblatt (LIS) zu bestätigen (siehe Abschnitt 4.4 der SmPC).

Casgevy wird als intravenöser Bolus über einen zentralen Venenkatheter gegeben. Die Infusion von Casgevy muss schnellstmöglich und nicht später als 20 Minuten nach dem Auftauen abgeschlossen sein. Falls mehr als eine Durchstechflasche bereitgestellt wird, müssen alle Durchstechflaschen verabreicht werden. Von jeder Durchstechflasche muss das gesamte Volumen infundiert werden.

Ausführliche Anweisungen zu Zubereitung, Anwendung, Maßnahmen im Falle einer versehentlichen Exposition und Beseitigung von Casgevy, siehe Abschnitt 6.6 der SmPC.

#### Nach der Anwendung von Casgevy

Nach der Infusion von Casgevy sind die Standardverfahren zur Patientenüberwachung und -versorgung nach einer HSZ-Transplantation zu befolgen, wie z. B. die Überwachung des großen Blutbildes und des Transfusionsbedarfs.

Blutprodukte, die in den ersten 3 Monaten nach der Infusion von Casgevy benötigt werden, müssen bestrahlt werden.

Nach der Infusion von Casgevy kann die Wiederaufnahme der Eisenchelation erforderlich sein. Die Anwendung von nicht myelosuppressiven Eisenchelatoren ist für mindestens 3 Monate nach der Infusion von Casgevy zu vermeiden und die Verwendung von myelosuppressiven Eisenchelatoren für mindestens 6 Monate. Anstelle einer Eisenchelation kann eine Phlebotomie durchgeführt werden, wenn dies angemessen ist (siehe Abschnitt 4.5 der SmPC).

#### **Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der SmPC genannten sonstigen Bestandteile.

Die Gegenanzeigen der zur Mobilisierung und myeloablativen Konditionierung eingesetzten Arzneimittel sind zu beachten.

**Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Die Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Arzneimittel zur Mobilisierung und myeloablativen Konditionierung sind zu beachten.

***Rückverfolgbarkeit***

Es müssen die Anforderungen an die Rückverfolgbarkeit zellbasierter Arzneimittel für neuartige Therapien eingehalten werden. Um die Rückverfolgbarkeit zu gewährleisten, sind die Bezeichnung des angewendeten Arzneimittels, die Chargenbezeichnung und der Name des behandelten Patienten für einen Zeitraum von 30 Jahren nach dem Verfalldatum des Arzneimittels aufzubewahren.

***Autologe Anwendung***

Casgevy ist ausschließlich für die autologe Anwendung bestimmt und darf unter keinen Umständen an andere Patienten verabreicht werden. Casgevy darf nicht angewendet werden, wenn die Angaben auf den Produktetiketten und auf dem Chargeninformationsblatt (LIS) nicht mit der Identität des Patienten übereinstimmen.

***Übertragung eines Infektionserregers***

Obwohl Casgevy auf Sterilität, Mykoplasmen und Endotoxine getestet wurde, besteht ein Risiko für die Übertragung von Infektionserregern. Angehörige von Gesundheitsberufen, die Casgevy anwenden, müssen daher die Patienten nach der Behandlung auf Anzeichen und Symptome von Infektionen überwachen und bei Bedarf entsprechend behandeln.

***Überempfindlichkeitsreaktionen***

Es besteht die Möglichkeit von Überempfindlichkeitsreaktionen bei Casgevy, einschließlich durch Cas9. Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, können durch das in Casgevy enthaltene Dimethylsulfoxid (DMSO) oder Dextran 40 auftreten. Die Patienten sollten während und nach der Infusion engmaschig überwacht werden. Eine Kontrolle der Vitalparameter (Blutdruck, Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung) sowie eine Überwachung auf Symptome ist vor Beginn der Infusion, alle 30 Minuten ab der Infusion der ersten Durchstechflasche von Casgevy und bis 2 Stunden nach der Infusion der letzten Durchstechflasche von Casgevy erforderlich.

***Mögliches Versagen des Neutrophilen-Engraftments***

Das Versagen des Neutrophilen-Engraftments ist ein mögliches Risiko bei der hämatopoetischen Stammzelltransplantation und dadurch definiert, dass nach der Infusion von Casgevy keine Regeneration der Neutrophilen erreicht wird und die Anwendung von unveränderten CD34<sup>+</sup>-Reservezellen erforderlich ist. Die Patienten müssen im Hinblick auf die absolute Neutrophilenzahl (ANC) überwacht werden und Infektionen sind entsprechend den Standardleitlinien und nach ärztlichem Ermessen zu behandeln. Im Falle eines Versagens des Neutrophilen-Engraftments müssen den Patienten CD34<sup>+</sup>-Reservezellen infundiert werden (siehe Abschnitt 4.8 der SmPC).

### ***Verzögertes Thrombozyten-Engraftment***

Bei der Behandlung mit Casgevy wurden im Vergleich zur allogenen HSZ-Transplantation längere mediane Zeiten für das Thrombozyten-Engraftment beobachtet. Bis das Thrombozyten-Engraftment erreicht ist, besteht ein erhöhtes Blutungsrisiko.

Die Patienten müssen entsprechend den Standardleitlinien und nach ärztlichem Ermessen auf Blutungen überwacht werden. Häufige Messungen der Thrombozytenzahl sind so lange erforderlich, bis ein Thrombozyten-Engraftment und eine Erholung der Thrombozyten erreicht sind. Wenn klinische Symptome auftreten, die auf eine Blutung hindeuten, sind eine Bestimmung des Blutbildes und andere geeignete Untersuchungen durchzuführen (siehe Abschnitt 4.8 der SmPC).

### ***Risiko einer unzureichenden Mobilisierung/Apherese bei Patienten mit SCD***

Bei Patienten mit SCD sind gegebenenfalls mehr Mobilisierungs- und Apherese-Zyklen erforderlich als bei Patienten mit TDT und es besteht ein höheres Risiko des Versagens einer ausreichenden Mobilisierung/Apherese. Siehe Abschnitt 4.2 der SmPC zur empfohlenen Gesamtzielmenge der CD34<sup>+</sup>- Zellgewinnung. Informationen bezüglich der durchschnittlichen Anzahl von Mobilisierungs- und Apherese-Zyklen und zu den Gesamtabbruchraten sind Abschnitt 5.1 der SmPC zu entnehmen.

### ***Onkogenese als Folge der Geneditierung***

In klinischen Studien mit Casgevy wurden keine Fälle von Myelodysplasie, Leukämie oder Lymphomen berichtet. Es besteht theoretisch das Risiko einer Onkogenese im Zusammenhang mit der Geneditierung. Die Patienten sind 15 Jahre lang nach der Behandlung mit Casgevy mindestens einmal jährlich (einschließlich eines vollständigen Blutbildes) zu überwachen. Wenn Myelodysplasie, Leukämie oder Lymphome festgestellt werden, wenden Sie sich an den örtlichen Vertreter des Zulassungsinhabers, um geeignete Proben für die Analyse zu ermitteln.

### ***Immunogenität***

In klinischen Studien mit Casgevy wurden keine immunvermittelten Reaktionen beobachtet. Es ist nicht bekannt, ob bereits gebildete Antikörper gegen Cas9, auch nach einer kürzlich erfolgten Infektion mit *Streptococcus pyogenes*, zu immunvermittelten Reaktionen und/oder zur Eliminierung von Zellen mit restlichem Cas9 führen könnten.

### ***Spende von Blut, Organen, Geweben und Zellen***

Patienten, die mit Casgevy behandelt wurden, dürfen kein Blut, keine Organe, kein Gewebe und keine Zellen für eine Transplantation spenden.

### ***Langzeitnachbeobachtung***

Die Patienten müssen mit jährlichen Kontrolluntersuchungen (einschließlich Erstellung eines großen Blutbildes) gemäß den Standardrichtlinien und dem ärztlichen Ermessen überwacht werden. Die Patienten sollen an einer Langzeitnachbeobachtung teilnehmen, um die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Casgevy genauer zu beschreiben.

***Natriumgehalt***

Dieses Arzneimittel enthält 5,3 mg - 70 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 0,3 - 4 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

**Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Die Wechselwirkungen mit Arzneimitteln zur Mobilisierung und myeloablativen Konditionierung müssen berücksichtigt werden.

Es wurden keine formellen Wechselwirkungsstudien durchgeführt. Es ist nicht zu erwarten, dass Casgevy mit der hepatischen Cytochrom-P-450-Enzymfamilie oder mit Wirkstofftransportern interagiert.

Die Anwendung von Hydroxyurea/Hydroxycarbamid muss mindestens 8 Wochen vor dem Beginn der Mobilisierung und Konditionierung beendet werden. Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Hydroxyurea/Hydroxycarbamid nach der Infusion von Casgevy vor.

Die Anwendung von Voxelotor und Crizanlizumab ist mindestens 8 Wochen vor Beginn der Mobilisierung und Konditionierung zu beenden, da das Wechselwirkungspotenzial dieser Arzneimittel mit den Arzneimitteln zur Mobilisierung und myeloablativen Konditionierung nicht bekannt ist.

Eisenchelatoren müssen mindestens 7 Tage vor dem Beginn der myeloablativen Konditionierung abgesetzt werden, da es zu Wechselwirkungen mit dem Arzneimittel für die Konditionierung kommen kann. Einige Eisenchelatoren sind myelosuppressiv. Die Anwendung von nicht myelosuppressiven Eisenchelatoren ist für mindestens 3 Monate und die Anwendung von myelosuppressiven Eisenchelatoren für mindestens 6 Monate nach der Infusion von Casgevy zu vermeiden. Anstelle der Eisenchelation kann eine Phlebotomie durchgeführt werden, wenn dies angemessen ist.

***Lebendimpfstoffe***

Die Sicherheit einer Immunisierung mit viralen Lebendimpfstoffen während oder nach der Behandlung mit Casgevy wurde nicht untersucht. Als Vorsichtsmaßnahme wird für mindestens 6 Wochen vor Beginn der Konditionierungsbehandlung, während der Behandlung mit Casgevy und bis zur hämatologischen Wiederherstellung nach der Behandlung eine Impfung mit Lebendimpfstoffen nicht empfohlen.

**Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit*****Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen***

Ein negativer Schwangerschaftstest im Serum muss vor dem Beginn jedes Mobilisierungszyklus bestätigt und vor der myeloablativen Konditionierung erneut bestätigt werden. Es liegen keine ausreichenden Expositionsdaten vor, um eine genaue Empfehlung für die Dauer der Empfängnisverhütung nach der Behandlung mit Casgevy zu geben. Gebärfähige Frauen und zeugungsfähige Männer müssen vom Beginn der Mobilisierung an bis mindestens

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

6 Monate nach der Anwendung der myeloablativen Konditionierung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Die Fachinformation für das Arzneimittel zur myeloablativen Konditionierung ist ebenfalls zu beachten.

***Schwangerschaft***

Es liegen keine klinischen Daten über die Anwendung von Exagamglogene autotemcel bei Schwangeren vor. Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität von Exagamglogene autotemcel durchgeführt, um zu beurteilen, ob es den Fötus schädigen kann, wenn es einer Schwangeren verabreicht wird. Es ist nicht bekannt, ob Exagamglogene autotemcel auf den Fötus übertragen werden kann. Casgevy darf wegen des mit der myeloablativen Konditionierung verbundenen Risikos während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Eine Schwangerschaft nach der Infusion von Casgevy muss mit dem behandelnden Arzt besprochen werden (siehe Hinweise zur Empfängnisverhütung oben).

***Stillzeit***

Es ist nicht bekannt, ob Exagamglogene autotemcel in die Muttermilch ausgeschieden oder auf das gestillte Kind übertragen wird. Es liegen keine Daten vor.

Hinweise zur Anwendung während der Stillzeit sind in der Fachinformation des/der Arzneimittel(s) zur Mobilisierung und myeloablativen Konditionierung zu finden. Aufgrund der potenziellen Risiken, die mit der myeloablativen Konditionierung verbunden sind, muss während der Konditionierung abgestillt werden.

Die Entscheidung, nach der Behandlung mit Casgevy zu stillen, muss mit dem behandelnden Arzt besprochen werden, wobei der Nutzen des Stillens für das Kind gegen die möglichen Nebenwirkungen durch Casgevy oder durch die Grunderkrankung der Mutter abzuwägen ist.

***Fertilität***

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Exagamglogene autotemcel auf die menschliche Fertilität vor. Die Auswirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität wurden nicht in tierexperimentellen Studien untersucht. Es liegen Daten über das Risiko von Unfruchtbarkeit nach einer myeloablativen Konditionierung vor. Daher wird empfohlen, vor der Behandlung nach Möglichkeit Optionen zur Erhaltung der Fertilität wie die Kryokonservierung von Spermien oder Eizellen in Betracht zu ziehen.

**Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Casgevy hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Die Auswirkungen der Arzneimittel zur Mobilisierung und myeloablativen Konditionierung auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen müssen berücksichtigt werden.