

Nutzenbewertung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a
Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

Wirkstoff: Exagamglogene autotemcel

Anwendungsgebiet: Transfusionsabhängige β -Thalassämie

Datum der Veröffentlichung: 15. April 2025

Version 1.0

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
Hintergrund.....	5
1 Fragestellung.....	6
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien	7
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	7
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studien	8
2.3 Endpunkte	12
2.3.1 Mortalität.....	13
2.3.2 Morbidität.....	13
2.3.3 Lebensqualität	18
2.3.4 Sicherheit	20
2.3.5 Erhebungszeitpunkte	21
2.4 Statistische Methoden.....	23
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	24
2.6 Indirekter Vergleich	25
2.6.1 Matching-Adjustierter Indirekter Vergleich	25
2.6.2 Nicht randomisierte Evidenz mittels individueller Patientendaten	27
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien	32
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	32
3.2 Mortalität	35
3.3 Morbidität	35
3.4 Lebensqualität.....	37
3.5 Sicherheit	41
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse.....	47
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Exagamglogene autotemcel	47
4.2 Design und Methodik der Studie.....	47
4.3 Mortalität	49
4.4 Morbidität	49
4.5 Lebensqualität.....	49
4.6 Sicherheit	50
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	52
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	53
Referenzen	54

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis	7
Tabelle 2: Charakterisierung der Studie CLIMB-TDT-111	8
Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie CLIMB-TDT-111	10
Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention in der Studie CLIMB-TDT-111	11
Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie CLIMB-TDT-111	12
Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie CLIMB-TDT-111	22
Tabelle 7: Übersicht der Confounder-Auswahl (geordnet nach Relevanz)	26
Tabelle 8: Allgemeine Angaben; Studie CLIMB-TDT-111 (Datenschnitt: 16.04.2023)	32
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation; Studie CLIMB-TDT-111 (Datenschnitt: 16.04.2023)	33
Tabelle 10: Transfusionsfreiheit; Studie CLIMB-TDT-111 (Datenschnitt: 16.04.2023)	35
Tabelle 11: Veränderung der EQ-5D-VAS im Vergleich zu Baseline; Studie CLIMB-TDT-111 (Datenschnitt: 16.04.2023)	36
Tabelle 12: Veränderung des PedsQL im Vergleich zu Baseline; Studie CLIMB-TDT-111 (Datenschnitt: 16.04.2023)	37
Tabelle 13: Veränderung des FACT-BMT im Vergleich zu Baseline; Studie CLIMB-TDT-111 (Datenschnitt: 16.04.2023)	39
Tabelle 14: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Studie CLIMB-TDT-111, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 16.04.2023)	41
Tabelle 15: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$; Studie CLIMB-TDT-111, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 16.04.2023)	42
Tabelle 16: Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), die bei $\geq 5\%$ der Personen in mind. einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie CLIMB-TDT-111, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 16.04.2023)	45
Tabelle 17: SUE, die bei $\geq 5\%$ der Personen in mind. einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie CLIMB-TDT-111, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 16.04.2023)	46
Tabelle 18: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie CLIMB-TDT-111	53

Abkürzungsverzeichnis

AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
BMTS	Bone Marrow Transplantation Subscale
EAC	Endpoint Adjudication Committee
EK	Erythrozytenkonzentrat
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
Exa-Cel	Exagamglogene autotemcel
EQ-5D-5L	European Quality of Life 5-Dimension 5-Level
EQ-5D-VAS	Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension
EQ-5D-Y	European Quality of Life 5-Dimension – Youth version
FACT-BMT	Functional Assessment of Cancer Therapy – Bone Marrow Transplantation
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy – General
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Hb	Hämoglobin
HbF	Fetales Hämoglobin
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
HSZ	Hämatopoetische Stammzellen
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
MAIC	Matching-Adjusted Indirect Comparison
N	Anzahl
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PES	Primary Efficacy Set
PRO	Patient-Reported Outcome
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SoC	Standard of Care
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TDT	Transfusionsabhängige β -Thalassämie
TI12/6	Transfusionsfreiheit für mindestens 12/6 Monate
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

Hintergrund

Exagamglogene autotemcel ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Bei Orphan Drugs erfolgt eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt.

Der G-BA bestimmt gemäß Kapitel 5 § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Exagamglogene autotemcel zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in Kapitel 5 § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Exagamglogene autotemcel in seiner Sitzung am 8. April 2025 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 15. Januar 2025 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 15. April 2025 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Exagamglogene autotemcel (Casgevy®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die Bewertung bezieht sich auf folgende Indikation [11]:

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.

Gemäß Fachinformation beträgt die zugelassene Dosierung 3×10^6 CD34⁺-Zellen/kg Körpergewicht (empfohlene Mindestdosis).

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studiename	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
Studien zum Wirkstoff				
CLIMB-TDT-111 ¹⁾	Ja	Ja	Ja	
CLIMB-CTX001-131 ²⁾	Ja	Ja	Ja	
Studien zu externen Kontrollen				
BELIEVE	Ja	Ja	Nein	Siehe Kapitel 2.6.
WebThal-Datenbank	Ja	Ja	Nein	Siehe Kapitel 2.6.

¹⁾ Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR.

²⁾ Extensionsstudie der Studie CLIMB-TDT-111.

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Die für die Nutzenbewertung herangezogenen Studien entsprechen denjenigen Studien, auf denen die Einschätzungen des pU zum Zusatznutzen basieren.

Zur Nutzenbewertung für Exagamglogene autotemcel herangezogene Unterlagen

- Dossier des pU zu Exagamglogene autotemcel [13]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [2]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie CLIMB-TDT-111 [12,14,15,16,17,18]
- Fachinformation zu Exagamglogene autotemcel [11]

2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studien

Die Nutzenbewertung von Exagamglogene autotemcel (Exa-Cel) im vorliegenden Anwendungsgebiet basiert auf der Zulassungsstudie CLIMB-TDT-111 sowie der Extensionsstudie CLIMB-CTX001-131. Die Studien und die Intervention werden in Tabelle 2 und Tabelle 4 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie CLIMB-TDT-111

Charakteristikum	Beschreibung
Design und Studienablauf	<p>Einarmige, offene, multizentrische Phase-I/II/III-Studie bei Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen bis 35 Jahren mit transfusionsabhängiger β-Thalassämie (TDT), die für eine allogene SZT geeignet sind und für die kein kompatibler oder verwandter Stammzellspender zur Verfügung steht.</p> <p><u>Die Studie wurde in 4 Phasen durchgeführt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. Phase: Screening und Prä-Mobilisierungsperiode (Dauer: 1–3 Monate) • 2. Phase: Mobilisierung, Aufnahme von autologen CD34⁺-Stammzellen durch Apherese; Herstellung der Exa-Cel-Infusion (Dauer: 5–6 Monate) • 3. Phase: Konditionierende Chemotherapie und Infusion von Exa-Cel (Tag 1; Dauer: 4–6 Wochen) • 4. Phase: Follow-up bis zu 24 Monate nach Exa-Cel-Infusion <p>Die Patientinnen und Patienten wurden aufgefordert, nach Abschluss oder Abbruch der Studie an der Extensionsstudie CLIMB-CTX001-131 teilzunehmen.</p>
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter zum Zeitpunkt der Einwilligung 12 bis einschließlich 35 Jahre. • Die Diagnose einer TDT ist gesichert und definiert durch: <ul style="list-style-type: none"> ○ Dokumentierte homozygote β-Thalassämie oder heterozygote β-Thalassämie einschl. β-Thalassämie/Hämoglobin E (HbE), ○ EK-Transfusionen (mind. 100 ml/kg/Jahr bzw. 10 Einheiten/Jahr) in den letzten 2 Jahren vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung oder des letzten erneuten Screenings (falls erforderlich), • Karnofsky-Performance Score von ≥ 80 % für Personen ≥ 16 Jahre oder Lansky-Performance Score von ≥ 80 % für Personen < 16 Jahre. • Eignung für autologe SZT nach Einschätzung des Prüfpersonals. • Zugriff auf detaillierte medizinische Aufzeichnungen der EK-Transfusionen, einschl. der Einheiten und geschätzten Volumina (letztere, falls verfügbar), der Hb-Werte vor der Transfusion, des Gewichts und der stationären Krankenhausaufenthalte, für mind. 2 Jahre vor der Einwilligung. • Bereitschaft zur Teilnahme an der Langzeitstudie CLIMB-CTX001-131. <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verfügbarkeit und Bereitschaft eines gesunden 10/10 HLA-übereinstimmenden verwandten Spenders nach Einschätzung des Prüfpersonals. • Vorherige allogene SZT. • Folgende Ausprägungen/Varianten der Erkrankung waren ausgeschlossen: <ul style="list-style-type: none"> ○ α-Thalassämie und > 1 Alpha-Deletion ○ Alpha-Multiplikationen ○ Sichelzell-β-Thalassämie • Vorliegen einer klinisch signifikanten, vom Prüfpersonal festgestellten und aktiven bakteriellen, viralen, pilzartigen oder parasitären Infektion. Anzahl der weißen Blutkörperchen $< 3 \times 10^9/l$ oder Anzahl der Blutplättchen $< 50 \times 10^9/l$, die nach Einschätzung des Prüfpersonals nicht auf Hypersplenismus zurückzuführen sind. • Signifikante Blutungsstörung in der Vorgeschichte.

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Komorbiditäten und klinischer Zustand in der Anamnese, welche die Ergebnisse der Studie beeinträchtigen könnten sowie ein zusätzliches Risiko bei der Gabe der Studienmedikation darstellen könnten; dazu gehören: <ul style="list-style-type: none"> ○ Bekanntes familiäres Krebsyndrom, relevante Arzneimittelallergien, Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems oder des ZNS, unkontrollierte Anfallsleiden sowie psychiatrische Erkrankungen. • Vorherige oder aktuelle bösartige Erkrankung oder eine signifikante Immundefizienzstörung. • Fortgeschrittene Lebererkrankung definiert durch spezifizierte Kriterien. • Kardiales T2* < 10 ms im MRT oder LVEF < 45 % im Echokardiogramm. • Glomeruläre Filtrationsrate (Baseline) von < 60 ml/min/1,73 m². • Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid < 50 % des vorausgerechneten Wertes (korrigiert um Hämoglobin und/oder Alveolarvolumen) • Vorliegende Infektionskrankheiten u. a. HIV, Hepatitis B oder Syphilis.
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	<p>Gescreent gesamt: k. A. Eingeschlossen: N = 59 Start der konditionierenden Chemotherapie: N = 54¹⁾ Erhalt von Exa-Cel: N = 54¹⁾</p>
Ort und Zeitraum der Durchführung; Datenschnitte	<p>Studienzentren 13 Studienzentren in Kanada, Vereinigtes Königreich, Deutschland, Italien und USA.</p> <p>Studienzeitraum</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erste Person erste Visite: 10.09.2018 • Letzte Person erste Visite: k. A. • Exa-Cel-Infusion letzte Person: k. A. • Letzte Person letzte Visite: laufende Studie <p>Datenschnitte</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Datenschnitt: 06.09.2022 (präspezifiziert) 2. Datenschnitt: 16.04.2023 (im Rahmen der EMA-Zulassung nachgefordert) 3. Datenschnitt: 19.03.2024 (nicht-präspezifiziert) 4. Datenschnitt: 09.08.2024 (nicht-präspezifiziert)
Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primärer Wirksamkeitsendpunkt Transfusionsvermeidung für mind. 12 Monate bzw. 6 Monate.</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dauer der Transfusionsfreiheit und Transfusionsrate • Veränderung der Eisenüberladung • HbF-Konzentration • Gesamt-Hb-Konzentration • Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS • PedsQL (Teen-Version) • FACT-BMT • Gesamt- und transplantationsbedingte Mortalität • Unerwünschte Ereignisse

¹⁾ Zum 2. Datenschnitt vom 16.04.2023.

Abkürzungen: EK: Erythrozytenkonzentrat; EMA: European Medicines Agency; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; Exa-Cel: Exagamglogene autotemcel; FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy – Bone Marrow Transplantation; Hb: Hämoglobin; HbF: Fetales Hämoglobin; HLA: Humanes Leukozyten-Antigen; k. A.: keine Angabe; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SZT: Stammzelltransplantation; TDT: Transfusionsabhängige β -Thalassämie; ZNS: Zentrales Nervensystem.

Abbildung zum Studienverlauf

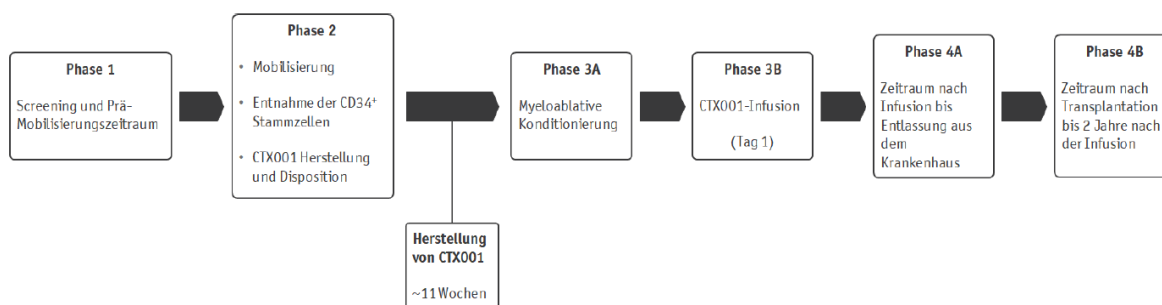


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Studienablaufs der Studie CLIMB-TDT-111

Protokolländerungen

Es wurden 4 globale und 14 regionale bzw. länderspezifische Änderungen des Originalprotokolls vom 22.11.2017 vorgenommen.

Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie CLIMB-TDT-111

Amendment	Wesentliche Änderungen
Version 4 (Global) vom 19.08.2019 (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: k. A.)	<ul style="list-style-type: none"> • Bis zu zweimaliges Wiederholen des Screening-Prozess wurde ermöglicht. • Das Kriterium, wonach Deferasirox 30 Tage vor Beginn der Busulfan-Konditionierung abgesetzt werden sollte, wurde entfernt. Alle Eisenchelatoren müssen mind. 7 Tage vor der Busulfan-Konditionierung abgesetzt werden.
Version 5 (Global) vom 04.02.2020 (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: k. A.)	Aktualisierung der Ein- und Ausschlusskriterien zur Aufnahme von Jugendlichen im Alter von 12 bis 18 Jahren; Aufnahme des Lansky-Performance Score als Einschlusskriterium für Jugendliche unter 16 Jahre sowie Aufnahme von altersgerechten Baseline-Erhebungen (Größe und Gewicht) sowie PRO (EQ-5D; PedsQL).
Version 6 (EUR) vom 08.01.2021 (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: k. A.)	<ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung des primären und zentralen sekundären Endpunkts (Transfusionsvermeidung für mind. 12 bzw. 6 Monate bei gewichtetem durchschnittlichen Hb-Wert von ≥ 9 g/dl; annualisierte Transfusionsrate; Dauer der Transfusionsfreiheit; Transfusionsreduktion). • Aktualisierung statistischer (Zwischen-)Analysen (Ergänzung um PES; Bestimmung der annualisierten Transfusionsrate zu Baseline; Analysen der primären und sekundären Endpunkte; geplante Interimsanalysen).

Abkürzungen: EQ-5D: European Quality of Life 5-Dimension; EUR: Europa; k. A.: keine Angabe; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; Hb: Hämoglobin; PES: Primary Efficacy Set; PRO: Patient-Reported Outcome.

Charakterisierung der Intervention

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention in der Studie CLIMB-TDT-111

Intervention
<p>Exagamglogene autotemcel (Autologous CRISPR-Cas9 Modified CD34⁺ Human Hematopoietic Stem and Progenitor Cells (hHSPCs))</p> <p>Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mobilisierung der hämatopoetischen Stammzellen mittels G-CSF und Apherese zur Sammlung von mind. 15×10^6 CD34⁺-Zellen/kg für die Herstellung von Exa-Cel sowie 2×10^6 CD34⁺-Zellen/kg als Absicherung (Back-up) für den Fall, dass die editierten Zellen bei den Patientinnen und Patienten nicht engraften. Wird die Mindestdosis von Exa-Cel beim ersten Mobilisierungszyklus nicht erreicht, erfolgen bis zu 2 weitere Mobilisierungs- und Apheresezyklen, um mehr Zellen zu gewinnen. Dabei müssen zwischen jedem Mobilisierung- und Apheresezyklus mind. 14 Tage liegen. • Myeloablative Konditionierung mit Busulfan (intravenös) in einer Anfangsdosis von 3,2 mg/kg/Tag (basierend auf dem Gewicht, das 3–7 Tage vor Beginn der Busulfan-Behandlung ermittelt wurde) an 4 aufeinanderfolgenden Tagen. <p>Infusion von Exa-Cel</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Infusion von Exa-Cel erfolgt frühestens 48 Stunden und spätestens 7 Tage nach der letzten Busulfan-Infusion. • Die Infusion von Exa-Cel erfolgt über einen zentralen Venenkatheter. Das Arzneimittel enthält insgesamt eine Infusionsdispersion mit $4\text{--}13 \times 10^6$ Zellen/ml einer mit lebensfähigen CD34⁺-Zellen angereicherten Zellpopulation, die in einer Lösung mit Kryokonservierungsmittel suspendiert ist. • Exa-Cel wird innerhalb von 20 Minuten nach dem Auftauen verabreicht. • Bei erfolgloser Behandlung mit Exa-Cel (Versagen des Engraftments der neutrophilen Granulozyten) Salvage-Therapie mit Reserve-Stammzellen.
<p>Nicht erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Laut Studienprotokoll wurde keine Begleitmedikation verboten. • Die Gabe von Arzneimittel im Kontext zur Eisenchelatabbildung musste spätestens 7 Tage vor Beginn der myeloablativen Konditionierung mit Busulfan beendet werden. <p>Erlaubte Begleitmedikation Für die Durchführung von bildgebenden Verfahren war die Gabe von Anästhetika erlaubt.</p>
<p>Gabe von Transfusionen</p> <p><u>Vor der Apherese und Konditionierung</u> Vor dem Start der Apherese und mind. 60 Tage vor der geplanten Initiierung der Konditionierung mit Busulfan sollten Patientinnen und Patienten eine Transfusion erhalten, um ein Hb-Niveau ≥ 11 g/dl zu erreichen.</p> <p><u>Konditionierung und Exa-Cel-Infusion</u> Während der Hospitalisierung für die Busulfan-Konditionierung und Exa-Cel-Infusion sollten Patientinnen und Patienten mit Transfusionen unterstützt werden, nach dem Standardvorgehen (Empfehlung eines Hb-Werts ≥ 8 g/dl) für die SZT.</p> <p><u>Post-Exa-Cel-Infusion</u> Während der 24-monatigen Nachbeobachtung sollten Patientinnen und Patienten mit Transfusionen unterstützt werden, wenn der Hb-Wert unter ≤ 7 g/dl ist oder durch klinische Symptome angezeigt ist. Die Gründe für durchgeführte Infusionen sollten dokumentiert werden. Transfusionen bei einem Hb-Wert ≥ 9 g/dl sollten vermieden werden und nur gegeben werden, wenn diese als klinisch wichtig eingeschätzt werden.</p>

Abkürzungen: CRISPR: Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats; Exa-Cel: Exagamglogene autotemcel; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktor; Hb: Hämoglobin; SZT: Stammzelltransplantation.

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel werden die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studien (siehe Tabelle 2) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 5 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie CLIMB-TDT-111

Studie CLIMB-TDT-111 Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzen- bewertung
Mortalität ¹⁾ <ul style="list-style-type: none"> • Gesamte Todesfälle • Transplantationsbezogene Todesfälle 	Mortalität	Ja Ja	Ja Ja
Transfusionsfreiheit ²⁾	Morbidität	Ja	Ergänzend ³⁾
Hämoglobinwert-assoziierte Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> • HbF-Konzentration • Gesamt-Hb-Konzentration 		Ja Ja	Nein Nein
Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS		Ja	Ergänzend ³⁾
PedsQL (Teen-Version)	Lebensqualität	Ja	Ergänzend ³⁾
FACT-BMT		Ja	Ergänzend ³⁾⁴⁾
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja

¹⁾ Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitsanalysen erhoben.

²⁾ Primärer Endpunkt.

³⁾ Die Ergebnisse des patientenrelevanten Endpunkts werden in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt, da die Analysen auf dem PES bzw. FAS beruhen. Dies wird als nicht adäquat eingeschätzt, da dadurch nicht alle in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten berücksichtigt werden (ITT-Prinzip).

⁴⁾ Der Endpunkt wird in der Nutzenbewertung aufgrund unklarer Inhaltsvalidität ergänzend dargestellt.

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy – Bone Marrow Transplantation; FAS: Full Analysis Set; Hb: Hämoglobin; HbF: Fetales Hämoglobin; ITT: Intention to Treat; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PES: Primary Efficacy Set; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

2.3.1 Mortalität

Gesamte und transplantationsbezogene Todesfälle

Der Endpunkt „Gesamte und transplantationsbezogene Todesfälle“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

In der Studie CLIMB-TDT-111 wurden Todesfälle jeglicher Ursache im Rahmen der Sicherheit erhoben. Die Erhebung erfolgte kontinuierlich mit Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis Ende des Follow-up (Monat 24).

Todesfälle wurden als transplantationsbezogen definiert, wenn diese im Zusammenhang mit der Gabe von Busulfan und/oder der Exa-Cel-Infusion auftraten. Der Tod durch SUE, bei denen zumindest ein möglicher Zusammenhang mit dem Transplantationsverfahren bestand, wurde ebenfalls als transplantationsbedingt eingestuft. Eine Beurteilung erfolgte durch Prüfpersonal. In die Auswertung der transfusionsbedingten Todesfälle gingen nur Ereignisse innerhalb von 100 Tagen bzw. 12 Monaten nach Exa-Cel-Infusion ein.

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Es ist in den Studienunterlagen nicht ersichtlich, weshalb die transfusionsbedingten Todesfälle nur bis 12 Monate nach der Exa-Cel-Infusion ausgewertet wurden und somit keine letalen Langzeitfolgen der Transplantation abbilden. Zudem ist eine mögliche Doppelerfassung der Todesfälle jeglicher Art und der transplantationsbezogenen Todesfälle anzumerken.

Patientenrelevanz und Validität

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) angesehen. Der Endpunkt wird als valide erachtet.

2.3.2 Morbidität

Transfusionsfreiheit

Der Endpunkt „Transfusionsfreiheit“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Auswertungen in einer Population, die alle eingeschlossenen Personen berücksichtigt (siehe Kapitel 2.4), ergänzend dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

Transfusionsfreiheit war in den Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 operationalisiert als

- Transfusionsunabhängigkeit für mindestens 12 Monate (TI12) bzw. 6 Monate (TI6),
- annualisierte Transfusionsrate sowie
- Dauer der Transfusionsfreiheit nach Exa-Cel-Infusion.

Ein „Endpoint Adjudication Committee“ (EAC), welches sich aus externen Expertinnen und Experten mit klinischem und wissenschaftlichem Hintergrund zusammensetzte, beurteilte kontinuierlich die Gabe von Erythrozytenkonzentrat (EK)-Transfusionen. Es wurde unterschieden zwischen EK-Transfusionen, die im Zusammenhang mit der Grunderkrankung TDT verabreicht wurden, und Transfusionen, die nach einer Exa-Cel-Infusion zur Behandlung aufgrund akuter klinischer Ereignisse (d. h. nicht TDT-bedingt wie beispielsweise Operation, Trauma) verabreicht wurden. Transfusionen für ein einzelne akute Ereignisse gingen nicht in die Analyse des Endpunkts ein.

Transfusionsunabhängigkeit (TI12 bzw. TI6)

Die Transfusionsunabhängigkeit (im Folgenden als „Transfusionsfreiheit“ bezeichnet) stellt den primären bzw. zentralen sekundären Wirksamkeitsendpunkt in der Studie CLIMB-TDT-111 dar. Diese wurde definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten, die für mindestens 12 (TI12) bzw. 6 (TI6) aufeinanderfolgende Monate nach der Exa-Cel-Infusion keine EK-Transfusionen erhielten und einen gewichteten durchschnittlichen Hämoglobin (Hb)-Wert ≥ 9 g/dl aufwiesen. Der Erhebungszeitraum für TI12 bzw. TI6 begann 60 Tage nach der letzten EK-Transfusion, welche im Rahmen der Transplantationsnachsorge bzw. der TDT-Behandlung verabreicht wurde. Personen wurden als Responder gewertet, wenn diese zu jeglichem Zeitpunkt während des Auswertungszeitraums die o. g. Responsekriterien erfüllten. Patientinnen und Patienten, welche zwischen Monat 10 und Monat 12 EK-Transfusionen erhielten, wurden dann als Responder für TI12 gewertet, wenn sie anschließend 14 Monate lang keine EK-Transfusionen erhielten. Dieser Zeitraum konnte bis zu 2 Monate der Extensionsstudie einschließen.

Wenn eine Person vor Erreichen von TI12 bzw. TI6 verstarb, wurde diese als Non-Responder gewertet, sofern die Todesursache nicht auf einen Unfall, Selbstmord oder Mord zurückzuführen war. Bei Patientinnen und Patienten, welche die Studie abbrachen oder vor Erreichen von TI12 bzw. TI6 aufgrund der o. g. Todesursachen starben, wurde der transfusionsfreie Status und der gewichtete durchschnittliche Hb-Wert fortgeführt.

Annualisierte Transfusionsrate

Für die annualisierte Transfusionsrate wurden alle Transfusionsereignisse betrachtet, die mindestens 100 Tage nach Abschluss der Exa-Cel-Infusion stattfanden. Die annualisierte Transfusionsrate wurde wie folgt berechnet:

$$\frac{\text{Anzahl der Transfusionen, die mind. 100 Tage nach Exa-Cel-Infusion stattgefunden haben}}{(\text{Nachbeobachtungsdauer des entsprechenden Beobachtungszeitraums der Transfusion in Tagen}) \times 365,25 \text{ Tage}}$$

Die Berechnung der annualisierten EK-Transfusionsrate zu Baseline erfolgte anhand der Aufzeichnungen aller Transfusionsereignisse der letzten 2 Jahre vor der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bzw. dem letzten Re-Screening. Der pU stellt in Modul 4 zudem ergänzend den Anteil der Personen dar, die nach der Exa-Cel-Infusion eine Eisenchelationstherapie erhielten. Die Anteile wurden jeweils für 3-Monats-Zeiträume zusammengefasst.

Dauer der Transfusionsfreiheit nach Exa-Cel-Infusion

Die Dauer der Transfusionsfreiheit wurde graphisch für alle Patientinnen und Patienten des FAS dargestellt, mit Angabe der absoluten Dauer der Transfusionsfreiheit sowie der Gesamtdauer der individuellen Follow-up-Zeit in Monaten.

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Der pU beschreibt keine medizinische Rationale bezüglich Herleitung des Grenzwerts für den durchschnittlichen Hb-Wert von ≥ 9 g/dl. Auch wird nicht ausreichend erläutert, weshalb die Erhebung der Transfusionsfreiheit 60 Tage (bzw. 2 Monate) nach der letzten EK-Transfusion (Wash-out-Phase) beginnt. Patientinnen und Patienten mussten entsprechend mindestens 14 Monate transfusionsfrei sein, um als Responder für TI12 zu zählen. Ähnlich verhält es sich mit der annualisierten Transfusionsrate; es wird nicht ausreichend begründet, weshalb die Erhebung mindestens 100 Tage nach Abschluss der Exa-Cel-Infusion erfolgte.

Patientenrelevanz

Der TDT liegt eine durch die deutlich reduzierte Produktion von funktionsfähigem β -Globin verursachte Anämie zugrunde, die häufige und lebenslange EK-Transfusionen erforderlich macht. EK-Transfusionen können jedoch mit schwerwiegenden, unerwünschten Transfusionsreaktionen (z. B. akute allergische/anaphylaktische Transfusionsreaktionen, transfusionsassoziierte Volumenüberladung und hämolytische Transfusionsreaktionen) bzw. der Übertragung von Infektionskrankheiten einhergehen. Zudem ist die regelmäßige und dauerhafte Transfusionstherapie mit einer zunehmenden Eisenüberladung der Organe verbunden, die zu Störungen des Wachstums und der Geschlechtsreife sowie zu einer Beeinträchtigung des Herzens (Herzmuskelschwäche und Herzrhythmusstörungen), der Leber (Leberfunktionsstörungen) und der endokrinen Drüsen (Insuffizienz der Nebenschilddrüse, Schilddrüse, Hirnanhangs- und Bauchspeicheldrüse) führen kann und somit wesentlich zur Morbidität und Mortalität der Patientinnen und Patienten beiträgt. Eine langfristige bzw. nachhaltige Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsfreiheit) unter Einhaltung eines definierten Hb-Mindestwerts, mit dem eine Kontrolle der Anämie und der Anämie-bedingten Symptome bei gleichzeitigem Verzicht auf EK-Transfusionen erreicht wird, stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet ein vorrangiges Therapieziel dar. Die Verabreichung von EK-Transfusionen erfolgte in der Studie bei einem Hb-Wert ≤ 7 g/dl oder wenn diese durch klinische Symptome angezeigt waren. Dies entspricht weitestgehend den Empfehlungen der Querschnittsleitlinie der Bundesärztekammer zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten [1]. Es kann jedoch nicht abschließend beurteilt werden, inwieweit im Versorgungsalltag Transfusionen bei Hb-Werten < 7 g/dl ohne Vorhandensein von Symptomen verabreicht werden. Entsprechend der Angaben des pU, wurden Patientinnen und Patienten mit einem Hb-Wert von 7 bis 9 g/dl aufgrund anämischer Symptomatik mit EK-Transfusionen behandelt. Transfusionen bei einem Hb-Wert ≥ 9 g/dl sollten vermieden werden und nur gegeben werden, wenn diese als klinisch wichtig eingeschätzt werden. Der Endpunkt wird als patientenrelevant erachtet.

Die annualisierte Transfusionsrate wird als nicht patientenrelevant angesehen, da diese keine Aussagen über eine langfristige Vermeidung (über mindestens 6 Monate) von Transfusionen im Sinne einer Transfusionsunabhängigkeit erlaubt. Es ist unklar, inwiefern die Reduktion der Transfusionslast eine relevante und für Patientinnen und Patienten spürbare Verbesserung abbildet. Die mit einer Verminderung in der Transfusionslast einhergehenden Besserungen, sollten sich zudem in den patientenrelevanten Endpunkten der Endpunktkategorien „Morbidität“ und „Lebensqualität“ widerspiegeln. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, welche nach der Exa-Cel-Infusion eine Eisenchelationstherapie erhielten, wird ebenfalls als nicht unmittelbar patientenrelevant erachtet. Es werden keine patientenrelevanten Nebenwirkungen bzw. erhöhte Krankheitslast beschrieben, welche direkt mit der Eisenchelationstherapie einhergehen und die durch eine Therapiereduktion potentiell verringert werden könnten.

Validität

Entsprechend den Angaben des pU erfolgte die Bestimmung des Hb-Werts auf Basis standardisierter, objektiver und quantitativer Labormethoden im Rahmen einer hämatologischen Untersuchung des Blutes. Die Einschätzung des Transfusionsbedarfs erfolgte kontinuierlich unter Berücksichtigung des Hb-Werts sowie anhand weiterer objektiver Laborwerte und klinischer Parameter durch Einschätzung des EAC. Es wurden Transfusionen unterschieden, die zur Nachbehandlung der Exa-Cel-Infusion (akute klinische Notwendigkeit, d. h. nicht TDT-bedingt) verabreicht wurden, und solchen, die im Zusammenhang mit der Grunderkrankung TDT verabreicht wurden. Der Endpunkt „Transfusionsfreiheit“ wird als valide beurteilt.

Hämoglobinwert-assoziierte Endpunkte

HbF-Konzentration

Der Endpunkt „HbF-Konzentration“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Fetales Hämoglobin (HbF) wurde in der Studie CLIMB-TDT-111 über die HbF-Konzentration sowie den F-Zell-Anteil erfasst. Während die HbF-Konzentration über den prozentualen Anteil des Hämoglobins im peripheren Blut am Gesamthämoglobin bestimmt wurde, wurde der F-Zell-Anteil über die γ -Globin exprimierenden Erythrozyten im peripheren Blut an der Gesamtzahl der zirkulierenden Erythrozyten ermittelt. Die Analysen der Blutproben wurden jeweils von einem Zentrallabor durchgeführt. Die Wirksamkeitsanalyse der in die Langzeitstudie aufgenommen Patientinnen und Patienten basierte sowohl auf den Daten der Haupt- als auch der Langzeitstudie.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Die β -Thalassämie ist charakterisiert durch eine verminderte oder fehlende Synthese der β -Globinkette (β -Globin-Gen) des adulten Hämoglobins. Die überschüssigen ungepaarten α -Globinketten aggregieren und bilden Präzipitate, die zur Zerstörung der Erythrozyten führen [6]. Die daraus resultierende Anämie und Transfusionsabhängigkeit führt zu dem charakteristischen Krankheitsbild der TDT. Im Vergleich zum adulten Hämoglobin, weist das HbF eine abweichende Struktur auf, welche aus je 2 α - und 2 γ -Globineinheiten besteht und eine erhöhte Sauerstoffaffinität aufweist. Während sich im Blut bei Neugeborenen ca. 70 % HbF findet, nimmt der Anteil innerhalb der ersten Lebensmonate rasch ab und wird durch das adulte Hämoglobin ersetzt [9]. Eine durch den Wirkmechanismus der Gentherapie bedingte erneute Expression von HbF kann die Manifestation der TDT stark abmildern bzw. verhindern und die damit einhergehenden Komplikationen oder UE unterbinden.

Es konnte keine Surrogatvalidierung in den Studienunterlagen identifiziert werden. Das Ausbleiben oder Erreichen des relevanten Laborparameters als Therapieziel ist für Patientinnen und Patienten nicht unmittelbar spürbar. Asymptomatische Befunde auf Basis von Laborparametern werden nicht als patientenrelevant angesehen. Die beschriebene Transfusions(un)abhängigkeit wird als primärer Endpunkt der Studie unmittelbar erfasst.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

Gesamt-Hb-Konzentration

Der Endpunkt „Gesamt-Hb-Konzentration“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Gesamt-Hb-Konzentration wurde in der Studie CLIMB-TDT-111 durch die Analyse der Blutproben mittels Zentrallabor erfasst. Die Wirksamkeitsanalyse der in die Langzeitstudie aufgenommenen Patientinnen und Patienten basierte sowohl auf den Daten der Haupt- als auch der Langzeitstudie.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt stellt einen Laborparameter ohne direkten Symptombefund dar und ist nicht unmittelbar patientenrelevant. Untersuchungen zur Surrogatvalidierung werden durch den pU nicht vorgelegt.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS

Der Endpunkt „EQ-5D-VAS“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Auswertungen in einer Population, die alle eingeschlossenen Personen berücksichtigt (siehe Kapitel 2.4), ergänzend dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der selbsteingeschätzte allgemeine Gesundheitszustand wurde in der Studie CLIMB-TDT-111 mittels „European Quality of Life 5-Dimension“ (EQ-5D) erhoben. Während erwachsene Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre) mittels der „5-Level“-Version (EQ-5D-5L) erfasst wurden, wurde für jugendliche Patientinnen und Patienten (< 18 Jahre) die adaptierte „Youth version“ (EQ-5D-Y) verwendet. Die visuelle Analogskala des EQ-5D (EQ-5D-VAS) erfasst den patientenberichteten Gesundheitszustand auf einer Skala, deren Punktwerte von 100 („die beste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können“) bis 0 („die schlechteste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können“) reicht. Die VAS des EQ-5D-Y ist identisch mit der des EQ-5D-5L. Zur Analyse der Wirksamkeit liegen Responderanalysen zur Verbesserung bzw. Verschlechterung mit einer Schwelle von 15 % der Skalenspannweite sowie deskriptive Auswertungen vor.

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Auf Basis der vorliegenden Unterlagen ist nicht ersichtlich, welche Version des Fragebogens herangezogen wurde.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Die Validität der EQ-5D-VAS wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bewertet und wird im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet als valide eingeschätzt.

2.3.3 Lebensqualität

PedsQL (Teen-Version)

Der Endpunkt „PedsQL“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Auswertungen in einer Population, die alle eingeschlossenen Personen berücksichtigt (siehe Kapitel 2.4), ergänzend dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Lebensqualität der Studienteilnehmenden im Alter von 12 bis 18 Jahren wurde in der Studie CLIMB-TDT-111 durch den „Pediatric Quality of Life Inventory“ (PedsQL) in der „Teen-Version“ erfasst. Personen, die während des Studienzeitraums das 18. Lebensjahr erreichten, haben diesen fortführend zur Erfassung der Lebensqualität erhalten. Die Erfassung über den FACT-BMT war bei dieser Patientengruppe nicht vorgesehen.

Der PedsQL ist ein generischer, patientenberichteter Fragebogen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten. Die Datenerhebung erfolgte anhand der Selbstbeurteilung in den folgenden 4 multidimensionalen Skalen:

- Physische Funktion (8 Items)
- Emotionale Funktion (5 Items)
- Soziale Funktion (5 Items)
- Schulische Funktion (5 Items)

Die 23 Items werden mittels einer 5-stufigen Likert-Skala von 0 bis 4 (0 = nie; 1 = selten; 2 = manchmal; 3 = oft; 4 = immer) erhoben und in folgenden Summenwerten zusammengefasst:

- Gesamtscore (23 Items)
- Physische Gesundheit (8 Items)
- Psychosoziale Gesundheit (15 Items)

Die Werte werden anschließend in eine Skala von 0 bis 100 transformiert, wobei höhere Werte eine höhere Lebensqualität anzeigen. Es liegen Analysen zur Verbesserung bzw. zur Verschlechterung mit einer Responderschwelle von 15 % der Skalenspannweite vor.

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Auf Basis der vorliegenden Unterlagen ist nicht ersichtlich, welche Version des Fragebogens herangezogen wurde.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Beim PedsQL handelt es sich um ein validiertes, generisches Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen. Es liegen keine spezifischen Validierungsstudien hinsichtlich des PedsQL bei Patientinnen und Patienten mit TDT vor. Die Validität des Fragebogens wurde jedoch bei Patientinnen und Patienten mit hämatologischen Erkrankungen (z. B. Sichelzellanämie) untersucht und als valide eingeschätzt [4,10].

FACT-BMT

Der Endpunkt „FACT-BMT“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund unklarer Validität ergänzend dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Lebensqualität der über 18-Jährigen Patientinnen und Patienten wurde in der Studie CLIMB-TDT-111 durch den „Functional Assessment of Cancer Therapy – Bone Marrow Transplantation“ (FACT-BMT) erfasst.

Der FACT-BMT ist ein patientenberichteter Fragebogen zur Messung der krankheitsspezifischen Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit einer Knochenmarktransplantation erhalten haben. Der Fragebogen mit insgesamt 50 Items setzt sich aus dem generischen „Functional Assessment of Cancer Therapy – General“ (FACT-G) und einer spezifischen „Bone Marrow Transplantation Subscale“ (BMTS) zusammen. Während die eindimensionale BMTS behandlungsspezifische Aspekte der Knochenmarktransplantation erfasst, misst der FACT-G die Beeinträchtigung in der Lebensqualität in den folgenden 4 Domänen:

- Physisches Wohlbefinden (PWB)
- Soziales/Familiäres Wohlbefinden (SWB)
- Emotionales Wohlbefinden (EWB)
- Funktionales Wohlbefinden (FWB)

Die Selbstbeurteilung bezieht sich jeweils auf die letzten 7 Tage und wird mittels einer 5-Punkte-Likert-Skala erfasst, die von 0 („gar nicht“) bis 4 („sehr stark“) reicht. Laut Scoring Manual (Version 4) [3] können für jedes Item maximal 4 Punkte erreicht werden, welche anschließend zu folgenden Gesamtscores zusammengefasst werden:

- FACT-BMT – Trial Outcome Index (Range: 0–96) = PWB-Score + FWB-Score + BMTS-Score
- FACT-G – Gesamtscore (Range: 0–108) = PWB-Score + SWB-Score + EWB-Score + FWB-Score
- FACT-BMT – Gesamtscore (Range: 0–148) = PWB-Score + SWB-Score + EWB-Score + FWB-Score + BMTS-Score

Zur Berechnung des BMTS-Scores sollen laut Manual lediglich 10 der insgesamt 23 Items herangezogen werden.

Die Auswertung des Endpunkts erfolgt mittels Responderanalysen zur Verbesserung bzw. zur Verschlechterung mit einer Responderschwelle von 15 % der Skalenspannweite.

Bewertung

Die Operationalisierung ist eingeschränkt nachvollziehbar. Auf Basis der vorliegenden Unterlagen ist nicht ersichtlich, welche Version des Fragebogens in den Studien herangezogen wurde. Auf Basis der beschriebenen Gesamtitemanzahl von 50 Items, wird von der Verwendung der Fragebogen-version 4 ausgegangen. Zudem ist das Scoring nicht hinreichend nachvollziehbar beschrieben. Gemäß SAP soll das Scoring entsprechend des Manuals erfolgen. Es wird daher angenommen, dass lediglich 10 Items zur Bestimmung des BMTS-Scores herangezogen wurden.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Beim FACT-G handelt es sich um ein etabliertes, valides und zuverlässiges generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit einer Krebserkrankung. Die mit dem FACT-BMT untersuchte Knochenmarktransplantation-spezifische Subskala wurde ursprünglich für Personen mit Krebserkrankungen entwickelt. Personen mit β -Thalassämie

oder anderen nicht-onkologischen Erkrankungen, welche mit einer Knochenmarktransplantation therapiert werden, waren nicht in die Fragebogenentwicklung und Validierung involviert [8]. Die Lebensqualität von Personen mit β -Thalassämie kann durch andere Aspekte beeinflusst werden als jene von Personen mit einer Krebserkrankung, auch wenn beide Patientengruppen sich einer Knochenmarktransplantation unterziehen. Die Übertragbarkeit des FACT-BMT auf die Studienpopulation mit β -Thalassämie wird vom pU im Dossier nicht hinreichend begründet. Auch wenn der FACT-BMT bereits bei einer Patientenpopulation mit β -Thalassämie eingesetzt wurde [5], bleibt die Inhaltsvalidität des Fragebogens für Patientinnen und Patienten mit β -Thalassämie unklar. Aufgrund der unklaren Inhaltsvalidität wird der FACT-BMT ergänzend dargestellt.

2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Ein unerwünschtes Ereignis (UE) war in der Studie CLIMB-TDT-111 definiert als jedes ungünstige und unbeabsichtigte Ereignis (einschließlich anormaler Laborbefunde, Symptome oder Krankheit), unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit dem Studienmedikament bestand oder nicht. Alle UE wurden von einem unabhängigen „Data Monitoring Committee“ geprüft und überwacht.

Die Erhebung erfolgte kontinuierlich, beginnend mit Unterzeichnung der Einverständniserklärung. Alle UE und SUE wurden gemäß „Medical Dictionary for Regulatory Activities“ (MedDRA), Version 27.0, nach Systemorganklasse und Preferred Term klassifiziert.

Die Beurteilung des Schweregrads erfolgte nach „Common Terminology Criteria for Adverse Events“ (CTCAE, Version 5.0):

- Grad 1 (mild): Geringes Maß an Beschwerden und keine Beeinträchtigung der Aktivitäten des normalen Lebens.
- Grad 2 (moderat): Mäßige Beschwerden und erhebliche Beeinträchtigung der Aktivitäten des normalen Lebens.
- Grad 3 (schwer): Erhebliches Maß an Beschwerden und Verhinderung der Aktivitäten des normalen Lebens.
- Grad 4 (lebensbedrohlich): UE, welches nach Ansicht des Prüfpersonals ein unmittelbares Sterberisiko für die Person darstellt.
- Grad 5 (Tod): Tod aufgrund eines UE.

UE wurden als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) definiert, wenn diese:

- zum Tode führten;
- unmittelbar lebensbedrohend waren;
- eine Hospitalisierung oder deren Verlängerung erforderlich machten (geplante Hospitalisierung im Studienkontext wurde nicht als SUE gewertet);
- zu einer anhaltenden oder schwerwiegenden Behinderung/Invalidität führten;
- eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich zogen;
- zu einer neuen Malignität führten;
- zum Versagen der Transplantation führten (definiert als Nichterreichen der erforderlichen Neutrophilenzahl nach Exa-Cel-Infusion und Ersatz-CD34⁺-Stammzellen).

Die Analyse der UE erfolgte in Abhängigkeit ihres zeitlichen Auftretens in 7 unterschiedlichen Zeiträumen:

- A: Aufnahme in die Studie bis zum Tag vor dem ersten Mobilisierungszyklus.
- B: Beginn des ersten Mobilisierungszyklus bis einen Tag vor Beginn der Busulfan-Konditionierung.
- C: Beginn der Busulfan-Konditionierung bis zum Einsetzen des Engraftment neutrophiler Granulozyten.
- D: Tag nach dem Engraftment neutrophiler Granulozyten bis zur Untersuchung in Monat 24 (Untersuchung zum Ende der Studie).
- E: Aufnahme in die Studie bis zum Tag vor der Exa-Cel-Infusion.
- F: Tag der Exa-Cel-Infusion bis zum Ende der Studie (wurde post hoc hinzugefügt und war nicht im EMA-Einreichungsdossier enthalten).
- G: Insgesamt.

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Eine Untererfassung der UE aufgrund unterschiedlicher Erhebungsmechanismen in Abhängigkeit der verschiedenen Studienperioden kann nicht ausgeschlossen werden. Der pU legt keine zusätzliche Auswertung unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor.

Patientenrelevanz und Validität

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen, jedoch ist die Patientenrelevanz von Laborparametern unklar. Alle UE wurden von einem unabhängigen „Data Monitoring Committee“ geprüft und überwacht. Der Endpunkt ist als valide zu bewerten.

2.3.5 Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 6.

Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie CLIMB-TDT-111

Studienvisite Endpunkt	Screening (bis zu 2 Monate)	Mobilisierung (ca. 5 bis 6 Monate)	Konditionierung Tag -5 bis -2	Infusion Tag 1	Follow-up											
					M1	M2	M3	M4	M5	M6	M9	M12	M15	M18	M21	M24
Transfusionsfreiheit ¹⁾⁵⁾	x ²⁾				kontinuierlich ³⁾											
EQ-5D-VAS ⁵⁾	x	(x) ⁴⁾					x	x	x	x		x		x		x
PedsQL ⁵⁾	x	(x) ⁴⁾					x	x	x	x		x		x		x
FACT-BMT ⁵⁾	x	(x) ⁴⁾					x	x	x	x		x		x		x
Todesfälle ⁶⁾	kontinuierlich															
Unerwünschte Ereignisse	kontinuierlich ⁷⁾															

¹⁾ Erhebungszeitraum konnte bis zu 2 Monate der Extensionsstudie einschließen, wenn Patientinnen und Patienten zwischen Monat 10 und Monat 12 eine EK-Transfusion erhielten.

²⁾ Das annualisierte EK-Transfusionsvolumen bzw. die annualisierte EK-Transfusionsrate zu Baseline wird anhand der Aufzeichnungen aller Transfusionsereignisse in den 2 Jahren vor der Unterzeichnung der Einverständniserklärung oder dem letzten Rescreening für Patientinnen und Patienten während des Studieneinschlusses bestimmt.

³⁾ Beginn jeweils 60 Tage nach der letzten EK-Transfusion, welche im Rahmen der Transplantationsnachsorge bzw. der TDT-Behandlung verabreicht wurde.

⁴⁾ Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung (planmäßig oder außerplanmäßig), die vor Beginn der Mobilisierung erhoben wurde.

⁵⁾ Endpunkt wird ergänzend dargestellt.

⁶⁾ Umfasst die gesamten und transplantationsbezogenen Todesfälle. In die Auswertung der transfusionsbedingten Todesfälle gingen nur Ereignisse innerhalb von 100 Tagen bzw. 12 Monaten nach Exa-Cel-Infusion ein.

⁷⁾ Die Analyse der UE erfolgte in Abhängigkeit ihres zeitlichen Auftretens (siehe Kapitel 2.3.4).

Abkürzungen: EK: Erythrozytenkonzentrat; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; Exa-Cel: Exagamglogene autotemcel; FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy – Bone Marrow Transplantation; M: Monat; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; TDT: Transfusionsabhängige β -Thalassämie; UE: Unerwünschtes Ereignis.

2.4 Statistische Methoden

Analysepopulationen

- Enrolled Set (Intention to Treat (ITT)): Alle Personen, welche die Einschlusskriterien erfüllten und eine Einverständniserklärung unterzeichnet haben.
- Sicherheitspopulation: Untergruppe des Enrolled Set, die alle Personen umfasst, welche die Mobilisierung begonnen haben.
- Full Analysis Set (FAS): Alle Personen, die eine Exa-Cel-Infusion erhalten haben.
- Primary Efficacy Set (PES): Untergruppe des FAS, die alle Personen 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 TDT-Krankheit beobachtet wurden.

Personen, die die 24-monatige Nachbeobachtungszeit in der Studie nach Exa-Cel-Infusion abgeschlossen hatten, wurden in diese Gruppe aufgenommen, mit Ausnahme jener, die zwischen Monat 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 Personen 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.

Datenschnitte

Es liegen 4 Datenschnitte zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung vor:

- 1. Datenschnitt: 06.09.2022
- 2. Datenschnitt 16.04.2023
- 3. Datenschnitt: 19.03.2024
- 4. Datenschnitt: 09.08.2024

Im Rahmen der Zulassung wurden folgende 2 Datenschnitte der Studie CLIMB-TDT-111 ausgewertet: der geplante Datenschnitt vom 06.09.2022 sowie ein von der European Medicines Agency (EMA) angeforderter Datenschnitt vom 16.04.2023. Im Zuge der Nutzenbewertung legt der pU zudem 2 weitere Datenschnitte zum 19.03.2024 bzw. 09.08.2024 vor. Aus den vorliegenden Unterlagen ist nicht ersichtlich, inwiefern der 3. und 4. Datenschnitt präspezifiziert waren bzw. aus welchem Grund diese ausgewertet wurden. Für keinen der beiden Datenschnitte liegt ein Studienbericht vor. Bei dem aktuellsten Datenschnitt handelt es sich nicht um den finalen Datenschnitt. Da keine Rationale oder Präspezifizierung für weitere Datenschnitte identifiziert werden konnte, wird für die Nutzenbewertung der 2. Datenschnitt vom 16.04.2023 herangezogen.

Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen

Die Auswertung des primären Wirksamkeitsendpunkts bzw. zentral sekundären Endpunkts erfolgt deskriptiv (inklusive 2-seitigem 95%-exaktem Clopper-Pearson-Konfidenzintervall) über den Anteil der Personen, die TI12 bzw. TI6 erreichen. Für die „Patient-Reported Outcomes“ (PRO) „EQ-5D-VAS“, „PedsQL“ und „FACT-BMT“ berichtet der pU post hoc Responderanalysen für sowohl Verbesserung als auch Verschlechterung um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt.

Fehlende Werte und Daten-Imputation

Imputationen von fehlenden bzw. unvollständigen Werten wurden nicht durchgeführt.

Einschätzung der vorgelegten Auswertungen

Der pU wertet die Wirksamkeitsendpunkte lediglich auf Basis des PES bzw. FAS aus. Dies entspricht nicht dem ITT-Prinzip. Bei den Auswertungen des FAS bzw. PES werden jene Personen vernachlässigt, die sich zwar für eine Therapie entscheiden, diese aber nicht erhalten. Jene müssen in den Analysen zur Wirksamkeit ebenfalls berücksichtigt werden. Die Sicherheitsanalysen erfolgten bei allen Personen, die einen Mobilisierungszyklus begonnen haben. Dies betrifft alle eingeschlossenen 59 Patientinnen und Patienten und somit die ITT-Population. Für die Nutzenbewertung werden lediglich Auswertungen mit Bezug zur ITT-Population (Mortalität und Sicherheit) berücksichtigt. Analysen, welche auf dem FAS bzw. PES beruhen, werden ergänzend dargestellt.

Die erstmalige Erfassung der PRO erfolgte mit Studieneinschluss. Als Baseline-Wert diente die Erhebung zum Screening oder die Erhebung vor Mobilisierung. Auf Basis der Unterlagen ist unklar, welche Werte in die Auswertungen als Baseline-Werte eingegangen sind. Die nächste geplante Erhebung fand 90 Tage nach der Exa-Cel-Infusion statt. Entsprechend wird weder der Zeitraum während der Mobilisierung und Konditionierung noch der Zeitraum unmittelbar nach der Infusion durch die PRO-Instrumente berücksichtigt. Diese Therapieabschnitte sind jedoch inhärenter Teil des Therapiekonzepts. Es ist zudem unklar, ob die PRO bei weiteren Mobilisierungszyklen erneut erhoben wurden. Für die Nutzenbewertung werden, aufgrund des kurativen Therapieanspruchs, lediglich Analysen hinsichtlich der Verbesserung herangezogen.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Da es sich bei der Studie CLIMB-TDT-111 um eine unkontrollierte Studie handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential sowohl auf Studien- als auch Endpunktebene ausgegangen.

2.6 Indirekter Vergleich

Der pU legt mehrere indirekte Vergleiche vor. Dazu zieht er verschiedene Komparatorarme aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT) heran und führt zusätzlich einen nicht-randomisierten Vergleich gegenüber individuellen Patientendaten durch.

2.6.1 Matching-Adjustierter Indirekter Vergleich

Datenquelle und Vergleichspopulation

Laut SAP-Version 6.0 vom 24.07.2023 sollten indirekte Vergleiche der Studie CLIMB-TDT-111 jeweils gegenüber den aggregierten Daten des aktiven Interventionsarm der pivotalen Studie BELIEVE zu Luspatercept sowie dem Vergleichsarm der Studie BELIEVE durchgeführt werden. In den Dossierunterlagen legt der pU eine systematische Literaturrecherche vom 16.10.2024 vor, welche RCT in dem vorliegenden Anwendungsgebiet mit einer Studiendauer von mindestens 48 Wochen als Vergleichsgruppe identifizieren sollte. Analysen wurden lediglich für den Endpunkt „Transfusionsunabhängigkeit“ in der Operationalisierung des RCT durchgeführt.

Der pU zieht als Analysepopulation das PES (N = 54) der Studie CLIMB-TDT-111 heran und vergleicht dieses mit der ITT-Population der Studie BELIEVE (N = 224 im Luspatercept-Arm; N = 112 im „Standard of Care“ (SoC)-Arm). Zum Vergleich wird der 4. Datenschnitt der Studie CLIMB-TDT-111 herangezogen. Die Nachbeobachtungsdauer seit Studieneinschluss beträgt für das PES im Mittel 47,60 Monate (SD: 8,89). Die Nachbeobachtungsdauer im FAS, welches mit der Erhebung nach der Exa-Cel-Infusion beginnt, liegt im Mittel bei 23,5 Monaten (SD: 3,28). Die herangezogenen Baseline-Werte in der Studie CLIMB-TDT-111 basieren auf dem Zeitpunkt zum Screening. Die Zeit von Studieneinschluss bis zur Exa-Cel-Infusion konnte in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden. Die Erhebung des Endpunkts „Transfusionsunabhängigkeit“ beginnt innerhalb eines bestimmten Zeitkorridors (ca. 60 Tage) nach der Exa-Cel-Infusion nach der geplanten Gabe einer unterstützenden EK-Transfusion. Die Erhebung in der Studie BELIEVE beginnt zum Zeitpunkt der Randomisierung.

Es wurden keine Ein- und oder Ausschlusskriterien hinsichtlich der bspw. unterschiedlichen Altersgrenzen zur Studienteilnahme angewendet. Die berichteten EK-Transfusionen zu Baseline der Studie BELIEVE mussten auf eine Jahresrate extrapoliert werden, um diese mit den EK-Transfusionen der Studie CLIMB-TDT-111 vergleichen zu können.

Bewertung der verwendeten Vergleichspopulation

Der pU führt in Modul 4 aus, dass es aus seiner Sicht „bedeutsame logistische, praktische und ethische Einschränkungen für die Durchführbarkeit einer randomisierten, kontrollierten Studie“ gibt. Deshalb wurde ein indirekter Vergleich gegenüber der RCT „BELIEVE“ durchgeführt. Es wurden weitere Limitationen hinsichtlich eines Vergleichs der Populationen identifiziert, die im Folgenden beschrieben werden.

Der Beginn der Endpunkterhebung in den Studien CLIMB-TDT-111 und BELIEVE startet zu nicht vergleichbaren Zeitpunkten und wird in nicht-vergleichbaren Analysepopulationen erhoben. Es sind jeweils relevante Teile der Studienpopulation einer Studie von der Teilnahme an der anderen Studie ausgeschlossen. Die unterschiedlichen Ein- und Ausschlusskriterien der Studien CLIMB-TDT-111 und BELIEVE deuten auf eine Verletzung der „Strong Ignorable Treatment Assignment“ (SITA)-Bedingung hin.

In der Gesamtschau können die Ergebnisse von Luspatercept oder des Vergleichsarms der Studie BELIEVE sowie der Exa-Cel-Kohorte nicht als Factual-Outcome (faktisches Ergebnis) und Counterfactual-Outcome (kontrafaktisches Ergebnis) und nicht als potentielles Outcome-Framework herangezogen werden.

Identifikation, Auswahl und Erhebung von Confoundern

Es konnte keine Literaturrecherche zur Confounder-Auswahl in den Studienunterlagen identifiziert werden. In einem Experteninterview wurden (sortiert nach Relevanz) die folgenden Confounder identifiziert:

Tabelle 7: Übersicht der Confounder-Auswahl (geordnet nach Relevanz)

Confounder	Operationalisierung
Genotyp	Verhältnis von β^0/β^0 und nicht- β^0/β^0
Annualisierte Anzahl bzw. Volumen (ml/kg) der EK-Transfusionen zu Baseline	Mediane Anzahl der EK-Transfusionen ¹⁾
Alter	Median des Alters mittels einer Indikatorvariable ²⁾
Geschlecht	männlich vs. weiblich
Ethnie	Anteil von weiß vs. nicht-weiß

¹⁾ Für das Matching wurden die 24-Wochen-Daten der Studie BELIEVE auf die annualisierte Anzahl transfundierter EK-Einheiten extrapoliert.

²⁾ Ist das Alter in der Exa-Cel-Studie größer oder gleich den in den Daten der Vergleichsgruppe angegebenen medianen Alter, wird der Indikatorvariable der Wert 1 zugewiesen, andernfalls der Wert 0.

Abkürzungen: EK: Erythrozytenkonzentrat.

Die Confounder „Genotyp“, „Annualisierte Anzahl der EK-Transfusionen zu Baseline“ und „Alter“ wurden herangezogen.

Bewertung der verwendeten Confounder

Das Verfahren zur Identifizierung und Auswahl der verwendeten Confounder für das Propensity-Score-Modell wird als nicht sachgerecht angesehen.

Statistische Methoden für den indirekten Vergleich

Adjustierung für Confounder mittels Signorovitch et al.

Als Methodik zur Durchführung eines „Matching-Adjusted Indirect Comparison“ (MAIC) wird die Momentenmethode herangezogen, sodass die patientenindividuellen Daten der Studie CLIMB-TDT-111 mit den aggregierten Daten der Studie BELIEVE übereinstimmen. Der berechnete „Propensity Score“ erfasst die Wahrscheinlichkeit, dass eine Person aus der Exa-Cel-Kohorte in die Studie BELIEVE gegeben der Confounder eingeschlossen worden wäre. Die effektive Stichprobengröße basierend auf dem Exa-Cel-Arm beträgt nach Adjustierung N = 29 im Vergleich gegenüber ITT-SoC der Studie BELIEVE (ursprünglicher SoC-Arm N = 112) und N = 24 im Vergleich gegenüber ITT-Luspatercept (ursprünglicher Luspatercept-Arm N = 224).

Es konnte keine Modelldiagnostik hinsichtlich Balancierung, Gewichte im Interventionsarm und Überlappung identifiziert werden.

Zusammenfassende Bewertung der Methodik des indirekten Vergleichs

Der pU legt 2 MAIC mittels aggregierter Daten gegenüber Luspatercept und dem Vergleichsarm von Luspatercept in der Studie BELIEVE vor. MAIC-Analysen ohne Brückenkomparator sind grundsätzlich keine adäquate Möglichkeit der Confounder-Adjustierung. Durch die Verwendung von unterschiedlichen Analysepopulationen (ITT vs. PES) liegen unterschiedliche Beobachtungsstarts zwischen den zu vergleichenden Populationen vor, die als nicht sachgerecht bewertet werden. Die Methodiken zur Identifizierung und Adjustierung der Confounder sind nicht adäquat. Die vorgelegten

Auswertungen deuten zudem auf eine Verletzung der statistischen Positivitätsannahme hin. Eine adäquate Berichterstattung der Modelldiagnostik konnte nicht identifiziert werden. Zudem wird der für die Studie CLIMB-TDT-111 gewählte 4. Datenschnitt vom 16.10.2024 nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

In der Gesamtschau sind die vom pU vorgelegten Ergebnisse auf Basis von MAIC-Analysen nicht für die Quantifizierung eines Zusatznutzens geeignet.

2.6.2 Nicht randomisierte Evidenz mittels individueller Patientendaten

Datenquelle und Vergleichspopulation

Als Grundlage für eine Vergleichspopulation wurde die WebThal-Datenbank herangezogen, eine italienische Datenbank, welche seit Ende der 1980er Jahre die Krankheitslast von Personen mit Thalassämie-Syndromen mittels klinischer Aufzeichnungen erfasst. Die Datenquelle erfasst auf individueller Ebene Patientendaten, molekulare und klinische Diagnostik, Komorbiditäten und Komplikationen sowie Transfusions- und Eisenchelationstherapie. In einer Publikation zur WebThal-Datenbank [7] wird die Datensituation für „basic data“ als „gut“ und für weitere Daten als „gering“ oder „sehr gering“ eingestuft.

Im Rahmen „einer qualitativen Machbarkeitsstudie zur Bewertung des Potentials zur Identifizierung von Patienten mit einer SoC-Behandlung“ wurde die WebThal-Datenbank als geeignet eingestuft. Die Kriterien der Machbarkeitsstudie sowie die verabreichten SoC-Behandlungen konnten nicht identifiziert werden.

Die Größe der Grundpopulation konnte nicht identifiziert werden. In der WebThal-Datenbank sind laut Angaben des pU 6.000–7.000 individuelle Patientendaten erfasst, wobei die genaue Anzahl von Personen mit Thalassämie, die transfusionsabhängig sind, zum Zeitpunkt der Erfassung für den indirekten Vergleich der Grundpopulation unklar bzw. nicht beschrieben worden ist.

Für die Studie CLIMB-TDT-111 wurde der Datenschnitt der längsten Nachbeobachtungszeit vom 09.08.2024 für den indirekten Vergleich herangezogen.

Auswahl der Vergleichspopulation

Eine Angabe zur Grundpopulation der Patientinnen und Patienten mit TDT in der Datenbank konnte in den Unterlagen nicht identifiziert werden.

Es wurde ein Baseline-Zeitraum spezifiziert, in dem innerhalb eines zusammenhängenden 2-jährigen Zeitraums mindestens 10 transfundierte EK-Einheiten pro Jahr bei einer Person mit TDT gegeben worden sind. Als Pseudo-Index-Datum wurde das Datum der ersten Transfusion nach dem Baseline-Zeitraum spezifiziert. Der Follow-up-Zeitraum beträgt 24 aufeinanderfolgende Monate nach dem Index-Datum.

Die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien wurden an allen Personen mit TDT in der Datenbank angewendet:

- Einschlusskriterien:
 - Alter zum Pseudo-Index-Datum ≥ 12 bis ≤ 35 Jahre
 - Diagnose einer TDT, definiert durch:
 - Dokumentierte homozygote β -Thalassämie oder heterozygote β -Thalassämie einschließlich β -Thalassämie/Hämoglobin E (HbE)
 - Anamnese von mindestens 100 ml/kg/Jahr oder 10 Einheiten/Jahr EK-Transfusionen in den letzten 2 Jahren vor dem Pseudo-Index-Datum
 - Verfügbares Follow-up mindestens 24 Monate nach dem Pseudo-Index-Datum

- Ausschlusskriterien (Prüfung innerhalb eines Basiszeitraums): Personen mit
 - assoziierter α -Thalassämie und > 1 Alpha-Deletion oder Alpha-Multiplikationen
 - Sichelzell- β -Thalassämie-Variante
 - Diagnose einer leichten oder mittleren Thalassämie oder eine HSZ-Transplantation.

Erfüllte eine Person mehrmals die Ein- und Ausschlusskriterien, wurde der neueste Datensatz in die Analyse einbezogen. Der Baseline-Wert der Grundpopulation ist definiert als die aktuellste nicht fehlende Messung, die vor oder zum Pseudo-Index-Datum erhoben wurde.

Der pU zieht als Population zum Vergleich der Wirksamkeit von Exa-Cel das PES der Studie CLIMB-TDT-111 heran. Die gesamte Nachbeobachtungsdauer seit Studieneinschluss beträgt für das PES im Mittel 47,6 Monate (SD: 8,9). Die Nachbeobachtungsdauer seit Exa-Cel-Infusion beträgt für das PES im Mittel 38,1 Monate (SD: 10,53). Für Baseline-Werte in der CLIMB-TDT-111-Kohorte war die letzte Erhebung (geplant oder ungeplant) vor der Mobilisierung maßgeblich. Die Nachbeobachtungsdauern für Laborwerte wie Serum-Ferritin, Lebereisenkonzentration und Kardiales T2* sind kürzer im Vergleich zur Nachbeobachtungsdauer seit Studieneinschluss, was für eine spätere Erhebung als zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung spricht. Im Median wurde 1 Mobilisierungszyklus (min; max: 1; 4) durchgeführt.

Erhebung von Endpunkten

Der pU legt eine vergleichende Analyse in den Endpunkten „Annualisierte Transfusionsrate“ und „Transfusionsunabhängigkeit für mindestens 12 Monate“ vor. Der Endpunkt „Annualisierte Transfusionsrate“ wird als nicht patientenrelevant angesehen (siehe Kapitel 2.3.2) Für weitere Endpunkte wurden keine Auswertungen vorgelegt.

Einschätzung der verwendeten Vergleichspopulation

Nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden insgesamt 54 Fallberichte herangezogen. Es konnten keine Informationen hinsichtlich der Begrenzung des Zeitraums der Datenerfassung identifiziert werden, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass sich Fallberichte aus den 1980er bis 2000er Jahren in der Kontrollpopulation befinden. Die fehlende zeitliche Parallelität kann Auswirkungen auf die medizinische Positivität haben. Sollte eine Beobachtung der Kontrollpopulation mehrmals die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen, soll der neueste Datensatz herangezogen werden. Das Vorgehen wird unter Betrachtung der herangezogenen Ein- und Ausschlusskriterien für den indirekten Vergleich als nicht sachgerecht bewertet, da man sich bei der Annahme eines deterministischen Krankheitsverlaufs somit immer gegen den am weitesten fortgeschrittenen Zustand einer Beobachtung vergleicht. Inwiefern Patientinnen und Patienten mehrmals die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt haben, wurde nicht dargelegt. Aufgrund der Operationalisierung der Ein- und Ausschlusskriterien kann nicht ausgeschlossen werden, dass Beobachtungen aus der Grundpopulation diese häufiger erfüllt haben könnten. Die Operationalisierung der Ein- und Ausschlusskriterien ist weiterhin abweichend von denen der Exa-Cel-Kohorte (bspw. Komorbiditäten, Laborparameter).

Der pU reicht eine Charakterisierung der eingeschlossenen Kontrollpopulation gegenüber der Population der Studie CLIMB-TDT-111 (PES) ein. In den berichteten Baseline-Charakteristiken liegt eine hohe Datenverfügbarkeit vor. Es fällt auf, dass diese sich in einer Vielzahl der berichteten Charakteristika zwischen den Populationen unterscheiden. So ist die Kontrollpopulation verhältnismäßig älter und deutlich weniger Patientinnen und Patienten befinden sich in der Alterskategorie ≥ 12 und < 18 Jahren (16,7 vs. 35,2 %). Auch liegen Unterschiede im Genotyp der Erkrankung vor: In der Exa-Cel-Kohorte liegt bei mehr Personen ein β^0/β^0 -Genotyp (61,1 %) im Vergleich zur Kontrollpopulation (29,6 %) vor. Weiterhin liegen Unterschiede in der Anzahl der EK-Transfusionsereignisse sowie der Anzahl der verabreichten EK-Transfusionseinheiten zuungunsten der WebThal-Datenbank vor. Zudem wurden im Mittel in der WebThal-Datenbank mehr annualisierte EK-Transfusionseinheiten verabreicht.

Für die Aufnahme in die Studie CLIMB-TDT-111 wurden die Personen mit TDT im Rahmen des Screening-Prozesses vom Prüfpersonal hinsichtlich der allgemeinen Eignung für die Durchführung der Gentherapie selektiert. Zu den Komponenten zählten bspw. der Allgemeinzustand sowie Komorbiditäten. Weiterhin mussten diese Eignungskriterien zum Zeitpunkt des Screenings sowie zu weiteren Zeitpunkten erfüllt werden. Auf Basis der vorliegenden Informationen zu Laborparametern hätten nicht alle Beobachtungen aus der Kontrollpopulation die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt (Kardiales T2*, Lebereisenkonzentration sowie deutlich höhere Serum-Ferritin-Werte in der Kontrollpopulation). Zur Aufnahme in die Studie CLIMB-TDT-111 war ein „Performance Score“ von $\geq 80\%$ erforderlich. Weiterhin sorgte nach Angaben des pU eine Beurteilung des Prüfpersonals für die „Selektion von guten Risiken“ in die klinische Studie. Durch die Operationalisierung der Ein- und Ausschlusskriterien kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese den Einschluss von Personen, die aufgrund ihrer körperlichen Eignung und Komorbiditäten keine allogene Stammzelltransplantation erhalten konnten oder nicht für die Aufnahme in ein RCT geeignet gewesen sind, in die Kontrollpopulation begünstigen.

Der pU zieht das PES als Analysepopulation für die Exa-Cel-Kohorte zum Vergleich gegenüber der Kontrollpopulation heran. Dies wird nicht als sachgerecht angesehen, da dieses nicht alle eingeschlossenen Personen der Studie CLIMB-TDT-111 berücksichtigt und die Nachbeobachtung zu einem viel späteren Zeitpunkt als der Therapieentscheidung beginnt. Zwischen Zeitpunkt zur Therapieentscheidung für Exa-Cel und Beobachtungsstart konnte ein relevanter Zeitraum vergehen. Zudem war die erneute Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien vor Initiierung der Mobilisierung ein Kriterium zur Fortsetzung der Studie einer Person in der Studie CLIMB-TDT-111. Weiterhin konnten Baseline-Werte zu einem späteren Zeitpunkt erhoben werden. In der Vergleichspopulation begann die Endpunkterhebung zum Zeitpunkt des Pseudo-Index-Datums zur letzten verabreichten Transfusion. Insgesamt scheinen deutlich abweichende „Time-Zeros“ zum Start der vergleichenden Beobachtung und den berichteten Baseline-Werten vorzuliegen.

Die statistische Positivität der Grundpopulation und der klinischen Studie CLIMB-TDT-111 (d. h. die Möglichkeit, dass beide Patientenpopulationen (theoretisch) gleichermaßen für die Therapien bzw. beide Studienpopulationen in Frage kommen und keine Gründe wie bspw. Kontraindikationen gegen eine entsprechende Zuteilung sprechen („Strong Ignorable Treatment Assignment“-Bedingung)) ist insgesamt auf Basis der eingereichten Unterlagen nicht dargelegt.

Identifikation, Auswahl und Erhebung von Confoundern

Literaturrecherche und Auswahl

Es konnte keine systematische Literaturrecherche identifiziert werden. Nach Angaben des pU wurde ein Expertengespräch durchgeführt, in dem die folgenden Variablen identifiziert wurden (Nennung nach Relevanz):

- Genotyp (Anteil Personen mit β^0/β^0 vs. nicht- β^0/β^0)
- Einheiten oder jährliches Volumen (ml/kg) von EK-Transfusionen zu Baseline
- Alter (Mittelwert und Standardabweichung wurden bevorzugt; wurden keine Angaben gemacht, wurde der Median verwendet)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Ethnische Herkunft (Anteil weiß vs. nicht-weiß)

Folgende Variablen sind augenscheinlich in das Adjustierungsverfahren eingegangen:

- Mittelwert der annualisierten Anzahl Transfusionen im Baseline-Zeitraum
- Mittelwert des Alters in Jahren
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)

Bewertung der verwendeten Confounder

Das Verfahren zur Identifizierung und Auswahl der verwendeten Confounder für das Propensity-Score-Modell wird als nicht sachgerecht angesehen.

Statistische Methoden für den indirekten Vergleich

Eine statistische Adjustierung kann die genannten Limitationen (Time-Zero, Analysepopulation, Confounder-Auswahl) nicht beheben und die Ableitung eines vergleichenden Behandlungseffekts erscheint nicht sachgerecht. Im Folgenden wird die statistische Methodik hinter dem indirekten Vergleich beschrieben und anschließend eingeordnet.

Adjustierung für Confounder mittels Signorovitch et al.

Als Methodik zur Durchführung eines indirekten Vergleichs wird analog zum Vergleich gegenüber den RCT die Momentenmethode herangezogen. Die patientenindividuellen Daten werden so gewichtet, dass die (augenscheinlich) aggregierten Daten der Kontrollpopulation mit der WebThal-Datenbank hinsichtlich der gewählten Confounder übereinstimmen. Es wurden nicht alle als relevant identifizierten Confounder ins Modell aufgenommen.

Beobachtungen aus der Studie CLIMB-TDT-111 werden so gewichtet, dass diese mit der Kontrollpopulation auf aggregierter Ebene übereinstimmen. Nach Anwendung des Gewichtungsverfahrens beträgt die effektive Stichprobengröße $N = 25$ bei einer ursprünglichen Fallzahl von $N = 54$ der Studie CLIMB-TDT-111. Eine Berichterstattung der Gewichte konnte nicht identifiziert werden.

Bewertung der Confounder-Adjustierung und der statistischen Methoden

Es handelt sich um die Berechnung eines MAIC auf Ebene von aggregierten Daten. MAIC-Analysen ohne Brückenkomparator sind grundsätzlich keine adäquate Möglichkeit der Confounder-Adjustierung.

Aufgrund der vom pU gewählten Methodik konnte für den einzigen patientenrelevanten Endpunkt „Transusionsfreiheit für 12 Monate“ kein Effektschätzer berechnet werden. Als Begründung wird vom pU ausgeführt, dass aufgrund von Nullereignissen die Berechnung eines Risk Ratio nicht möglich ist.

Durch das verwendete Modell der Adjustierung wird weder ein „Average Treatment Effect“- noch ein „Average Treatment Effect on the Treated“-Schätzer berechnet, sondern das hypothetische Outcome einer Exa-Cel-Pseudopopulation in der WebThal-Datenbank. Anhand der vorgelegten Unterlagen kann nicht abschließend beurteilt werden, inwiefern sich die erzeugte Pseudopopulation von der Gesamtpopulation unterscheidet und ob sich die Ergebnisse für die Pseudopopulation auf die Gesamtpopulation übertragen lassen.

Der beanspruchte „dramatische Effekt“ bezieht sich nicht auf einen beobachteten, sondern auf einen „hypothetischen Effekt“, dessen Schätzer den erwartbaren Effekt der Kontrollpopulation im Vergleich zur (mittels aggregierter Daten) gewichteten Pseudopopulation der Exa-Cel-Kohorte schätzt.

Die Limitationen werden als so gravierend angesehen, dass die Berichterstattung eines Effektschätzers oder Behandlungsunterschieds mittels p-Wert als nicht sinnvoll erscheint. Es konnte kein naiver Vergleich zur Darstellung eines tatsächlichen beobachteten Effekts identifiziert werden. Ein naiver Vergleich sowie eine vollständigere Berichterstattung zu den genannten Limitationen (insbesondere Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien und Vergleichbarkeit der Populationen) wäre wünschenswert gewesen.

Zusammenfassende Bewertung der Methodik des indirekten Vergleichs

Der pU legt einen indirekten Vergleich von Exa-Cel gegenüber einer Kontrollpopulation für den patientenrelevanten Endpunkt „Transfusionsfreiheit für 12 Monate“ vor. Es konnten zur Durchführung des indirekten Vergleichs kein SAP, Studienprotokoll oder Studienbericht identifiziert werden. Für die Kontrollpopulation wurden Fallberichte aus der WebThal-Datenbank mittels Ein- und Ausschlusskriterien identifiziert, um einen Vergleichsarm zu konstruieren. Es konnte nicht identifiziert werden, in welchem Zeitraum die Fallberichte der Kontrollpopulation erfasst worden sind, sodass davon auszugehen ist, dass Fallberichte seit dem Ende der 1980er Jahre in die Kontrollpopulation eingingen konnten. Jedoch sollte immer der neueste Datensatz herangezogen werden, der die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt. Auf Basis der operationalisierten Ein- und Ausschlusskriterien und Selektionsmechanismen der Beobachtungen kann nicht davon ausgegangen werden, dass die hergeleitete Vergleichspopulation im Rahmen einer Nutzenbewertung geeignet ist. Eine Grundpopulation der Patientinnen und Patienten mit TDT in der Datenbank konnte in den Unterlagen nicht identifiziert werden.

Die Unterschiede in den Ein- und Ausschlusskriterien und Mechanismen für die Aufnahme in die klinische Studie sowie in die Vergleichspopulation begünstigen einen Selektionsbias und resultieren in potentiell systematisch unterschiedlichen Populationen für einen indirekten Vergleich. Eine weitere Einschränkung ist die nicht dargelegte zeitliche Parallelität der Exa-Cel-Kohorte und der Kontrollpopulationen hinsichtlich des Zeitraums der Datenerhebungen, aber auch des vergleichenden Beobachtungsbeginns durch die Verwendung des PES anstelle der ITT-ähnlichen Population (Enrolled Set). Auf Basis der vorgelegten Datensituation kann nicht davon ausgegangen werden, dass eine ausreichende statistische Positivität der beiden Populationen für eine adjustierte Analyse vorhanden ist.

Der pU legt keine systematische Literaturrecherche nach Confounder vor. Das Vorgehen zur Identifikation und Einordnung der Confounder sowie das herangezogene Modell zur Adjustierung wird als nicht sachgerecht angesehen.

Als statistisches Modell zur Adjustierung zieht der pU ein MAIC auf Basis aggregierter Daten heran, welches grundsätzlich keine adäquate Möglichkeit der Confounder-Adjustierung ist. Zudem wird der für die Analyse des indirekten Vergleichs gewählte 4. Datenschnitt der Studie CLIMB-TDT-111 vom 16.10.2024 aufgrund der nicht erkennbaren Präspezifizierung nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. Bei dem vom pU angeführten „dramatischen Effekt“ handelt es sich nicht um einen beobachteten dramatischen Effekt, sondern um einen hypothetischen Schätzer, der den erwartbaren Effekt der Kontrollpopulation im Vergleich zur (mittels aggregierter Daten) gewichteten Pseudopopulation der Exa-Cel-Kohorte schätzt. Auf Basis der vorliegenden Informationen eignet sich die durchgeführte Analyse nicht zur Einordnung einer Effektgröße der Intervention. Ebenso wurde kein naiver Vergleich durchgeführt. Aufgrund der vom pU gewählten Methodik konnte für den einzigen patientenrelevanten Endpunkt „Transfusionsfreiheit für 12 Monate“ kein Effektschätzer berechnet werden. Das Vorliegen eines Effekts der Intervention auf den Endpunkt „Transfusionsfreiheit“ wird jedoch für plausibel gehalten, da die Daten der WebThal-Datenbank zeigen, dass keine Person aus dieser Vergleichspopulation eine Transfusionsfreiheit über 12 Monate erreicht.

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Tabelle 8: Allgemeine Angaben; Studie CLIMB-TDT-111 (Datenschnitt: 16.04.2023)

Studie CLIMB-TDT-111 Allgemeine Angaben	N = 59
Gescreente Personen, n (%)	k. A.
Eingeschlossene Personen (Enrolled Set) ¹⁾ , n (%)	59 (100)
Personen mit Exa-Cel-Infusion (FAS) ¹⁾ , n (%)	54 (91,5)
PES ¹⁾ , n (%)	42 (71,2)
Sicherheitspopulation, n (%)	59 (100)
Studienabbruch vor Exa-Cel-Infusion, n (%)	3 (5,08)
Studienabbruch vor Beginn der Mobilisierung, n (%)	0 (0)
Studienabbruch vor Beginn der Konditionierung, n (%)	3 (5,08)
Aufgrund von:	
Entzug der Einverständniserklärung ²⁾ , n (%)	3 (5,08)
Studienabbruch nach Exa-Cel-Infusion, n (%)	0 (0)
In Studie, jedoch noch keine Exa-Cel-Infusion erhalten	2 (3,39)
Abgeschlossene Studie über einen Zeitraum von 2 Jahren nach Exa-Cel-Infusion, n (%)	23 (39,0)
Einschluss in Extensionsstudie CLIMB-CTX001-131	23 (39,0)
Mediane Zeit von Studieneinschluss bis Exa-Cel-Infusion in Monaten (min; max)	k. A.
Mediane Zeit von Mobilisierung bis Exa-Cel-Infusion in Monaten (min; max)	k. A.
<i>Anzahl der Mobilisierungszyklen</i>	N = 54 ³⁾
MW (SD)	1,26 (0,65)
Median (min; max)	1 (1; 4)
<i>Beobachtungsdauer nach Exa-Cel-Infusion in Monaten</i>	N = 54 ³⁾
MW (SD)	19,2 (6,97)
Median (min; max)	22,8 (2,1; 27,1)
<i>Beobachtungsintervalle nach Exa-Cel-Infusion (Monate), n (%)</i>	
≤ 3	2 (3,7)
> 6 bis ≤ 6	4 (7,4)
> 6 bis ≤ 12	4 (7,4)
> 12 bis ≤ 24	25 (46,3)
> 24	19 (35,2)
Mediane Beobachtungszeit in Monaten (min; max)	N = 54 ³⁾ 29,5 (18,6; 56,0)

¹⁾ Definition, siehe Kapitel 2.4.

²⁾ Eine Person wollte keinen zweiten Apheresezyklus durchlaufen, eine weitere Person hatte Bedenken hinsichtlich des Fortführens der Studie und die dritte Person machte keine Angaben für Ihre Entscheidung.

³⁾ Entspricht dem FAS.

Abkürzungen: Exa-Cel: Exagamglogene autotemcel; FAS: Full Analysis Set; k. A: keine Angabe; MW: Mittelwert; PES: Primary Efficacy Set; SD: Standardabweichung.

Der pU legt keine Charakteristika aller eingeschlossenen Personen (ITT-Population) der Studie CLIMB-TDT-111 vor, sondern beschränkt die Angaben auf die Personen, welche die Exa-Cel-Infusion erhalten haben (FAS). Da 2 Personen zum Datenschnitt vom 16.04.2023 noch keine Infusion erhalten haben und 3 Personen vor der Infusion aus der Studie ausgeschieden sind, lässt sich keine Aussage darüber treffen, inwiefern sich die Charakteristika des FAS und der ITT-Population unterscheiden.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation; Studie CLIMB-TDT-111 (Datenschnitt: 16.04.2023)

Studie CLIMB-TDT-111 Charakterisierung der Studienpopulation	FAS N = 54	ITT N = 59
<i>Alter (Jahre)</i> MW (SD) Median (min; max)	21,3 (6,6) 19,5 (12; 35)	k. A.
<i>Altersgruppe (Jahre), n (%)</i> ≥ 12 bis < 18 ≥ 18 bis ≤ 35	19 (35,2) 35 (64,8)	k. A.
<i>Geschlecht, n (%)</i> männlich weiblich	29 (53,7) 25 (46,3)	k. A.
<i>Gewicht (kg)</i> MW (SD) Median (min; max)	55 (13,9) 52 (30; 96)	k. A.
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i> kaukasisch/weiß asiatisch nicht erhoben gemäß lokalen Vorschriften sonstige mehrere	18 (33,3) 23 (42,6) 8 (14,8) 2 (3,7) 3 (5,6)	k. A.
<i>Ethnie, n (%)</i> hispanisch oder Latino nicht Hispanisch oder Latino nicht erhoben gemäß lokalen Vorschriften	1 (1,9) 47 (87,0) 6 (11,1)	k. A.
<i>Region, n (%)</i> Deutschland Italien Vereintes Königreich USA Kanada	16 (29,6) 12 (22,2) 4 (7,4) 14 (25,9) 8 (14,8)	k. A.
<i>Genotyp, n (%)</i> β^0/β^0 -ähnlich β^0/β^0 β^0 /IVS-I-110 VS-I-110/IVS-I-110 β^0/β^0 - nicht ähnlich β^+/β^+ β^+/β^0 β^E/β^+ β^E/β^0 β^E/β^E	33 (61,1) 21 (38,9) 9 (16,7) 3 (5,6) 21 (38,9) 4 (7,4) 12 (22,2) 0 (0) 5 (9,3) 0 (0)	k. A.

Studie CLIMB-TDT-111 Charakterisierung der Studienpopulation	FAS N = 54	ITT N = 59
<i>Annualisierte Anzahl an EK-Transfusionen</i> MW (SD) Median (min; max)	36,4 (11,7) 35,3 (11; 71)	k. A.
<i>Gesamt Hb-Konzentration (g/dl), n (%)</i> MW (SD) Median (min; max)	N = 53 10,4 (1,9) 10,2 (6,9; 14,2)	k. A.
<i>HbF-Konzentration (g/dl), n (%)</i> MW (SD) Median (min; max)	N = 53 0,7 (0,9) 0,3 (0,0; 5,8)	k. A.
<i>F-Zell-Spiegel (%)</i> MW (SD) Median (min; max)	14,2 (14,8) 8,7 (2,3; 83,9)	k. A.
<i>Serum-Ferritin-Level (pmol/l)</i> MW (SD) Median (min; max)	3.712,4 (2.832,3) 3.115,5 (584,2; 10.837,3)	k. A.
<i>Kardiales T2b (msec)</i> MW (SD) Median (min; max)	34,2 (9,0) 34,4 (12,4; 61,1)	k. A.
<i>Lebereisenkonzentration (mg/g)</i> MW (SD) Median (min; max)	4,5 (3,0) 3,5 (1,2; 14)	k. A.
<i>Anzahl erhaltener Stammzellen (10⁶ CD34⁺-Zellen/kg)</i> MW (SD) Median (min; max)	46,9 (32,3) 37,6 (10,9; 202,4)	-
<i>Busulfan-Regimen</i> alle 6 Stunden einmal täglich	23 (42,6) 31 (57,4)	-
<i>Totale Busulfan-Dosis (mg/kg)</i> MW (SD) Median (min; max)	14,9 (2,61) 14,9 (10,6; 24,8)	-
<i>Durchschnittliche Busulfan-Dosis (mg/kg/Tag)</i> MW (SD) Median (min; max)	3,73 (0,65) 3,72 (2,65; 6,21)	-
<i>Exa-Cel-Dosis (10⁶ CD34⁺-Zellen/kg)</i> MW (SD) Median (min; max)	8,4 (4,26) 8,0 (3,0; 19,7)	-

Abkürzungen: EK: Erythrozytenkonzentrat; Exa-Cel: Exagamglogene autotemcel; FAS: Full Analysis Set; Hb: Hämoglobin; HbF: Fetales Hämoglobin; ITT: Intention to Treat; k. A: keine Angabe; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

Protokollverletzungen

Anhand der in der Studie CLIMB-TDT-111 dokumentierten Protokollverletzungen ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens.

Begleitmedikation

Anhand der in der Studie CLIMB-TDT-111 dokumentierten Begleitmedikation ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens.

3.2 Mortalität

Gesamte und transplantationsbezogene Todesfälle

Die gesamten und transplantationsbezogenen Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheit erfasst. Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitt vom 16.04.2023 traten keine Todesfälle auf.

3.3 Morbidität

Transfusionsfreiheit (ergänzend dargestellt)

Zum herangezogenen 2. Datenschnitt vom 16.04.2023 erreichten 39 der 42 in die Auswertung einbezogenen Personen (PES) eine Transfusionsfreiheit für 6 (TI6) bzw. 12 (TI12) aufeinanderfolgende Monate, beginnend jeweils 60 Tage nach der letzten Gabe einer unterstützenden EK-Transfusion. Die Dauer der Transfusionsfreiheit nach der Exa-Cel-Infusion beträgt für jene Personen, die TI6 erreicht haben, im Mittel 23,6 Monate (SD: 7,8 / Median: 22,3 (min; max: 13,5; 48,1)) bzw. im Mittel 19,4 Monate (SD: 2,8 / Median: 20,4 (min; max: 13,5; 24,3)) für jene, die TI12 erreicht haben. Es konnten keine Auswertungen in einer adäquaten ITT-Population identifiziert werden.

Tabelle 10: Transfusionsfreiheit; Studie CLIMB-TDT-111 (Datenschnitt: 16.04.2023)

Studie CLIMB-TDT-111 Transfusionsfreiheit ¹⁾	PES (ergänzend dargestellt) N = 42	FAS (ergänzend dargestellt) N = 54	ITT N = 59
Personen, die TI12 erreicht haben			
n	39	k. A.	k. A.
% [95%-KI] ²⁾	92,9 [80,5; 98,5]		
Personen, die TI6 erreicht haben			
n	39	42	k. A.
% [95%-KI] ²⁾	92,9 [80,5; 98,5]	k. A.	

¹⁾ Transfusionsfreiheit für mind. 12 (TI12) bzw. 6 (TI6) aufeinanderfolgende Monate nach der Exa-Cel-Infusion bei gleichzeitig gewichtetem durchschnittlichen Hb-Wert ≥ 9 g/dl. Die Auswertung beginnt 60 Tage nach der jeweils letzten EK-Transfusion, die zur Nachbehandlung der Exa-Cel-Infusion (nicht TDT-bedingt) oder zur Behandlung der TDT-Erkrankung verabreicht wurde.

²⁾ Prozentsatz der Personen, die Transfusionsfreiheit erreichen, wird im Verhältnis zur Anzahl der Personen im PES berechnet. Zweiseitige 95%-KI werden nach der exakten Clopper-Pearson-Methode berechnet.

Abkürzungen: EK: Erythrozytenkonzentrat; Exa-Cel: Exagamglogene autotemcel; FAS: Full Analysis Set; Hb: Hämoglobin; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; PES: Primary Efficacy Set; TDT: Transfusionsabhängige β -Thalassämie; TI12/6: Transfusionsfreiheit für mindestens 12 bzw. 6 Monate.

Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS (ergänzend dargestellt)

Es liegen keine adäquaten Auswertungen der ITT-Population vor. Ergänzend werden die Auswertungen des FAS dargestellt. Die Rücklaufquoten für Erwachsene (EQ-5D-5L) sowie der Kinder und Jugendliche (EQ-5D-Y) werden bis Monat 15 als ausreichend hoch ($\approx 70\%$, gemessen an der ITT-Population) eingeschätzt.

Tabelle 11: Veränderung der EQ-5D-VAS im Vergleich zu Baseline; Studie CLIMB-TDT-111
(Datenschnitt: 16.04.2023)

Studie CLIMB-TDT-111 EQ-5D-VAS	FAS (ergänzend dargestellt) N = 54 n (%)	ITT N = 59 n (%)
EQ-5D-5L¹⁾		
Eingeschlossene Erwachsene in die Studie	-	39 (100)
Eingeschlossene Erwachsene in die Auswertung	35 (100)	35 (89,7)
Erwachsene mit Erhebung zu Baseline ²⁾	35 (100)	39 (100)
<i>Monat 3³⁾</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung ⁴⁾	32 (91,4) 4 (11,4)	k. A.
<i>Monat 6</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung ⁴⁾	32 (91,4) 5 (14,3)	k. A.
<i>Monat 9</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung ⁴⁾	29 (82,9) 6 (17,1)	k. A.
<i>Monat 12</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung ⁴⁾	29 (82,9) 7 (20,0)	k. A.
<i>Monat 15</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung ⁴⁾	28 (80,0) 7 (20,0)	k. A.
EQ-5D-Y⁵⁾		
Eingeschlossene Kinder u. Jugendliche in die Studie	-	20 (100)
Eingeschlossene Kinder u. Jugendliche in die Auswertung	19 (100)	19 (95,0)
Kinder u. Jugendliche mit Erhebung zu Baseline ²⁾	19 (100)	20 (100)
<i>Monat 3³⁾</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung ⁴⁾	18 (94,7) 3 (15,8)	k. A.
<i>Monat 6</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung ⁴⁾	16 (84,2) 2 (10,5)	k. A.
<i>Monat 9</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung ⁴⁾	15 (78,9) 2 (10,5)	k. A.

Studie CLIMB-TDT-111 EQ-5D-VAS	FAS (ergänzend dargestellt) N = 54 n (%)	ITT N = 59 n (%)
Monat 12 Rücklauf Personen mit Verbesserung ⁴⁾	15 (78,9) 3 (15,8)	k. A.
Monat 15 Rücklauf Personen mit Verbesserung ⁴⁾	14 (73,6) 2 (10,5)	k. A.

¹⁾ Patientinnen und Patienten im Alter ≥ 18 bis ≤ 35 Jahre.

²⁾ Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung (planmäßig oder außerplanmäßig), die vor Beginn der Mobilisierung in Studie CLIMB-TDT-111 erhoben wurde.

³⁾ Die zweite Erhebung erfolgte zu Monat 3 nach der Exa-Cel-Infusion.

⁴⁾ Zunahme des Scores um ≥ 15 Punkte, entsprechend 15 % der Skalenspannweite.

⁵⁾ Patientinnen und Patienten im Alter ≥ 12 bis < 18 Jahre.

Abkürzungen: EQ-5D-5L: European Quality of Life 5-Dimension 5-Level; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; EQ-5D-Y: European Quality of Life 5-Dimension – Youth version; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe.

3.4 Lebensqualität

PedsQL (ergänzend dargestellt)

Es liegen keine adäquaten Auswertungen der ITT-Population vor. Ergänzend werden die Auswertungen des FAS dargestellt. Die Rücklaufquoten werden bis Monat 9 als ausreichend hoch (70 %, gemessen an der ITT-Population) eingeschätzt.

Tabelle 12: Veränderung des PedsQL im Vergleich zu Baseline; Studie CLIMB-TDT-111
(Datenschnitt: 16.04.2023)

Studie CLIMB-TDT-111 PedsQL	FAS (ergänzend dargestellt) N = 19 n (%)	ITT N = 20 n (%)
Eingeschlossene Personen in die Studie	-	20 (100)
Eingeschlossene Personen in die Auswertung	19 (100)	19 (95,0)
Personen mit Erhebung zu Baseline ¹⁾	19 (100)	20 (100)
Gesamtscore		
Monat 3 ²⁾ Rücklauf Personen mit Verbesserung ³⁾	16 (84,2) 4 (21,1)	k. A.
Monat 6 Rücklauf Personen mit Verbesserung ³⁾	14 (73,6) 4 (21,1)	k. A.
Monat 9 Rücklauf Personen mit Verbesserung ³⁾	14 (73,6) 3 (15,8)	k. A.

Studie CLIMB-TDT-111 PedsQL	FAS (ergänzend dargestellt) N = 19 n (%)	ITT N = 20 n (%)
Physische Gesundheit		
<i>Monat 3²⁾</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung ³⁾	16 (84,2) 5 (26,3)	k. A.
<i>Monat 6</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung ³⁾	14 (73,6) 5 (26,3)	k. A.
<i>Monat 9</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung ³⁾	14 (73,6) 5 (26,3)	k. A.
Psychosoziale Gesundheit		
<i>Monat 3²⁾</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung ³⁾	16 (84,2) 3 (15,8)	k. A.
<i>Monat 6</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung ³⁾	14 (73,6) 4 (21,1)	k. A.
<i>Monat 9</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung ³⁾	14 (73,6) 2 (10,5)	k. A.

¹⁾ Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung (planmäßig oder außerplanmäßig), die vor Beginn der Mobilisierung in Studie CLIMB-TDT-111 erhoben wurde.

²⁾ Die zweite Erhebung erfolgte zu Monat 3 nach der Exa-Cel-Infusion.

³⁾ Zunahme des Scores um ≥ 15 Punkte, entsprechend 15 % der Skalenspannweite.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.

FACT-BMT (ergänzend dargestellt)

Der FACT-BMT wird aufgrund unklarer Inhaltsvalidität ergänzend dargestellt (Limitationen siehe Kapitel 2.3.3). Es liegen zudem keine adäquaten Auswertungen der ITT-Population vor. Die Auswertungen des FAS werden ergänzend dargestellt. Die Rücklaufquoten werden bis Monat 15 als ausreichend hoch ($\approx 70\%$, gemessen an der ITT-Population) eingeschätzt.

*Tabelle 13: Veränderung des FACT-BMT im Vergleich zu Baseline; Studie CLIMB-TDT-111
(Datenschnitt: 16.04.2023)*

Studie CLIMB-TDT-111 FACT-BMT (ergänzend dargestellt)¹⁾	FAS (ergänzend dargestellt) N = 35 n (%)	ITT N = 39 n (%)
Eingeschlossene Personen in die Studie	-	39 (100)
Eingeschlossene Personen in die Auswertung	35 (100)	35 (89,7)
Personen mit Erhebung zu Baseline ²⁾	35 (100)	39 (100)
FACT-BMT – Gesamtscore		
<i>Monat 3³⁾</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung ⁴⁾	32 (91,4) 3 (8,6)	k. A.
<i>Monat 6</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung ⁴⁾	32 (91,4) 4 (11,4)	k. A.
<i>Monat 9</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung ⁴⁾	29 (82,9) 4 (11,4)	k. A.
<i>Monat 12</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung ⁴⁾	29 (82,8) 7 (20,0)	k. A.
<i>Monat 15</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung ⁴⁾	29 (82,8) 5 (14,3)	k. A.
FACT-G – Gesamtscore		
<i>Monat 3³⁾</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung ⁴⁾	32 (91,4) 3 (8,6)	k. A.
<i>Monat 6</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung ⁴⁾	32 (91,4) 5 (14,3)	k. A.
<i>Monat 9</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung ⁴⁾	29 (82,9) 4 (11,4)	k. A.
<i>Monat 12</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung ⁴⁾	29 (82,8) 7 (20,0)	k. A.
<i>Monat 15</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung ⁴⁾	29 (82,8) 5 (14,3)	k. A.

Studie CLIMB-TDT-111 FACT-BMT (ergänzend dargestellt) ¹⁾	FAS (ergänzend dargestellt) N = 35 n (%)	ITT N = 39 n (%)
BMTS		
<i>Monat 3</i> ³⁾ Rücklauf Personen mit Verbesserung ⁴⁾	32 (91,4) 3 (8,6)	k. A.
<i>Monat 6</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung ⁴⁾	32 (91,4) 5 (14,3)	k. A.
<i>Monat 9</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung ⁴⁾	29 (82,9) 3 (8,6)	k. A.
<i>Monat 12</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung ⁴⁾	29 (82,8) 7 (20,0)	k. A.
<i>Monat 15</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung ⁴⁾	29 (82,8) 4 (11,4)	k. A.

¹⁾ Der Endpunkt wird in der Nutzenbewertung aufgrund unklarer Inhaltsvalidität ergänzend dargestellt.

²⁾ Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung (planmäßig oder außerplanmäßig), die vor Beginn der Mobilisierung in Studie CLIMB-TDT-111 erhoben wurde.

³⁾ Die zweite Erhebung erfolgte zu Monat 3 nach der Exa-Cel-Infusion.

⁴⁾ Als eine Verbesserung definiert der pU 15 % der Skalenspannweite. Ein konkreter Punktwert wird nicht angegeben.

Abkürzungen: BMTS: Bone Marrow Transplantation Subscale; FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy – Bone Marrow Transplantation; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

3.5 Sicherheit

Die mediane Gesamtbeobachtungsdauer im FAS beträgt 29,5 Monate (min; max: 18,6; 56,0) bzw. 22,8 Monate (min; max: 2,1; 27,1) für die mediane Beobachtungsdauer nach Exa-Cel-Infusion. Die Darstellung der UE während des gesamten Studienzeitraums und der Zeit vor der Exa-Cel-Infusion erfolgt anhand der Sicherheitspopulation (N = 59) bzw. für die Zeit nach der Infusion anhand des FAS (N = 54).

Tabelle 14: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Studie CLIMB-TDT-111, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 16.04.2023)

Studie CLIMB-TDT-111 Zusammenfassung der UE	Aufnahme bis Tag vor Exa-Cel- Infusion¹⁾ N = 59 n (%)	Exa-Cel bis Monat 24 N = 54²⁾ n (%)	Aufnahme bis Monat 24 N = 59 n (%)
<i>Personen mit mind. einem ...</i>			
UE (ergänzend dargestellt)	56 (94,9)	54 (100,0)	58 (98,3)
UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	21(35,6)	48 (88,9)	52 (88,1)
SUE	9 (15,3)	19 (35,2)	26 (44,1)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	0 (0)	0 (0)	0 (0)

¹⁾ UE wurden in diesem Zeitraum nicht kontinuierlich erfasst.

²⁾ Anzahl der Personen, die eine Infusion mit Exa-Cel erhalten haben (N = 54).

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Exa-Cel: Exagamglogene autotemcel; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 15: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$; Studie CLIMB-TDT-111, Sicherheitspopulation
(Datenschnitt: 16.04.2023)

Studie CLIMB-TDT-111 UE MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Aufnahme bis Tag vor Exa-Cel- Infusion ¹⁾ N = 59 n (%)	Exa-Cel bis Monat 24 N = 54 ²⁾ n (%)	Aufnahme bis Monat 24 N = 59 n (%)
Erkrankungen des Blutes u. des Lymphsystems	15 (25,4)	49 (90,7)	49 (83,1)
Febrile Neutropenie	-	33 (61,1)	33 (55,9)
Thrombozytopenie	-	25 (46,3)	25 (42,4)
Anämie	10 (16,9)	24 (44,4)	27 (45,8)
Neutropenie	-	9 (16,7)	9 (15,3)
Splenomegalie	-	-	6 (10,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	36 (61,0)	48 (88,9)	51 (86,4)
Stomatitis	-	28 (51,9)	28 (47,5)
Übelkeit	26 (44,1)	23 (42,6)	35 (59,3)
Erbrechen	12 (20,3)	22 (40,7)	24 (40,7)
Abdominalschmerz	10 (16,9)	20 (37,0)	23 (39,0)
Obstipation	11 (18,6)	18 (33,3)	27 (45,8)
Diarrhoe	6 (10,2)	15 (27,8)	19 (32,2)
Schmerzen Oberbauch	-	8 (14,8)	9 (15,3)
Gastritis	-	6 (11,1)	6 (10,2)
Zahnfleischbluten	-	6 (11,1)	6 (10,2)
Dyspepsie	-	-	6 (10,2)
Zahnschmerzen	-	-	7 (11,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	25 (42,4)	44 (81,5)	50 (84,7)
Schleimhautentzündung	-	23 (42,6)	25 (42,4)
Fieber	-	15 (27,8)	15 (25,4)
Fatigue	7 (11,9)	8 (14,8)	14 (23,7)
Asthenie	-	7 (13,0)	7 (11,9)
Schmerz	-	6 (11,1)	10 (16,9)
Ödem peripher	-	-	6 (10,2)
Schmerzen an der Katheterstelle	6 (10,2)	-	6 (10,2)
Erkrankungen der Haut u. des Unterhautgewebes	9 (15,3)	40 (74,1)	42 (71,2)
Pruritus	-	15 (27,8)	17 (28,8)
Petechien	-	12 (22,2)	12 (20,3)
Ausschlag	-	12 (22,2)	12 (20,3)
Alopezie	-	11 (20,4)	11 (18,6)
Ausschlag makulo-papulös	-	7 (13,0)	7 (11,9)
Hauthyperpigmentierung	-	6 (11,1)	6 (10,2)

Studie CLIMB-TDT-111 UE MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Aufnahme bis Tag vor Exa-Cel- Infusion¹⁾ N = 59 n (%)	Exa-Cel bis Monat 24 N = 54²⁾ n (%)	Aufnahme bis Monat 24 N = 59 n (%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (11,9)	39 (72,2)	39 (66,1)
Epistaxis	-	20 (37,0)	20 (33,9)
Husten	-	10 (18,5)	10 (16,9)
Schmerzen im Oropharynx	-	8 (14,8)	10 (16,9)
Hypoxie	-	-	6 (10,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	15 (25,4)	35 (64,8)	41 (69,5)
COVID-19	-	14 (25,9)	18 (30,5)
Untersuchungen	18 (30,5)	35 (64,8)	38 (64,4)
Thrombozytenzahl vermindert	-	21 (38,9)	22 (37,3)
Neutrophilenzahl erniedrigt	-	16 (29,6)	16 (27,1)
Leukozytenzahl erniedrigt	-	8 (14,8)	8 (13,6)
Alanin-Aminotransferase erhöht	-	7 (13,0)	9 (15,3)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	-	7 (13,0)	8 (13,6)
International Normalized Ratio (INR) erhöht	-	7 (13,0)	7 (11,9)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	-	6 (11,1)	9 (15,3)
Bilirubin im Blut erhöht	-	6 (11,1)	8 (13,6)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	-	-	6 (10,2)
Erkrankungen des Nervensystems	31 (52,5)	35 (64,8)	46 (78,0)
Kopfschmerzen	23 (39,0)	30 (55,6)	40 (67,8)
Schwindelgefühl	8 (13,6)	8 (14,8)	13 (22,0)
Parästhesie	-	-	7 (11,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	33 (55,9)	33 (61,1)	44 (74,6)
Arthralgie	-	19 (35,2)	20 (33,9)
Schmerz in einer Extremität	7 (11,9)	11 (20,4)	16 (27,1)
Rückenschmerzen	11 (18,6)	10 (18,5)	18 (30,5)
Knochenschmerzen	20 (33,9)	8 (14,8)	25 (42,4)
Nackenschmerzen	8 (13,6)	-	11 (18,6)
Muskelspasmen	-	-	7 (11,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	21 (35,6)	32 (59,3)	35 (59,3)
Hypokaliämie	11 (18,6)	21 (38,9)	24 (40,7)
Appetit vermindert	-	14 (25,9)	14 (23,7)
Hypomagnesiämie	7 (11,9)	9 (16,7)	14 (23,7)
Hyperphosphatämie	-	9 (16,7)	11 (18,6)
Hypokalzämie	10 (16,9)	7 (13,0)	13 (22,0)
Hyponatriämie	-	7 (13,0)	9 (15,3)

Studie CLIMB-TDT-111 UE MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Aufnahme bis Tag vor Exa-Cel- Infusion¹⁾ N = 59 n (%)	Exa-Cel bis Monat 24 N = 54²⁾ n (%)	Aufnahme bis Monat 24 N = 59 n (%)
Flüssigkeitsretention	-	-	7 (11,9)
Hyperglykämie	-	-	6 (10,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	27 (45,8)	28 (51,9)	37 (62,7)
Schmerzen während eines Eingriffes	10 (16,9)	8 (14,8)	13 (22,0)
Schmerzen an der Stelle eines Gefäßzugangs	17 (28,8)	-	19 (32,2)
Psychiatrische Erkrankungen	8 (13,6)	17 (31,5)	22 (37,3)
Schlaflosigkeit	-	9 (16,7)	9 (15,3)
Angst	-	-	7 (11,9)
Augenerkrankungen	-	16 (29,6)	16 (27,1)
Sehen verschwommen	-	8 (14,8)	8 (13,6)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	-	16 (29,6)	19 (32,2)
Hämaturie	-	7 (13,0)	8 (13,6)
Gefäßerkrankungen	3 (5,1)	16 (29,6)	18 (30,5)
Hypertonie	-	6 (11,1)	6 (10,2)
Hypotonie	-	-	6 (10,2)
Herzkrankungen	-	14 (25,9)	16 (27,1)
Tachykardie	-	8 (14,8)	8 (13,6)
Leber- und Gallenerkrankungen	-	14 (25,9)	16 (27,1)
Leberkrankheit mit Venenokklusion	-	7 (13,0)	7 (11,9)
Hepatomegalie	-	-	6 (10,2)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	-	14 (25,9)	16 (27,1)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	-	6 (11,1)	6 (10,2)
Erkrankungen des Immunsystems	-	6 (11,1)	10 (16,9)
Arzneimittelüberempfindlichkeit	-	-	7 (11,9)

¹⁾ UE wurden in diesem Zeitraum nicht kontinuierlich erfasst.

²⁾ Anzahl der Personen, die eine Infusion mit Exa-Cel erhalten haben (N = 54).

Abkürzungen: -: nicht berechenbar; Exa-Cel: Exagamglogene autotemcel; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwere unerwünschte Ereignisse

Tabelle 16: Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), die bei $\geq 5\%$ der Personen in mind. einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie CLIMB-TDT-111, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 16.04.2023)

Studie CLIMB-TDT-111 Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Aufnahme bis Tag vor Exa-Cel- Infusion ¹⁾ N = 59 n (%)	Exa-Cel bis Monat 24 N = 54 ²⁾ n (%)	Aufnahme bis Monat 24 N = 59 n (%)
Erkrankungen des Blutes u. des Lymphsystems	9 (15,3)	41 (75,9)	41 (69,5)
Febrile Neutropenie	-	29 (53,7)	29 (49,2)
Anämie	7 (11,9)	21 (38,9)	24 (40,7)
Thrombozytopenie	-	18 (33,3)	18 (30,5)
Neutropenie	-	7 (13,0)	7 (11,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (5,1)	30 (55,6)	31 (52,5)
Stomatitis	-	22 (40,7)	22 (37,3)
Übelkeit	-	4 (7,4)	6 (10,2)
Erbrechen	-	4 (7,4)	5 (8,5)
Abdominalschmerz	-	-	3 (5,1)
Untersuchungen	4 (6,8)	25 (46,3)	26 (44,1)
Thrombozytenzahl vermindert	-	20 (37,0)	21 (35,6)
Neutrophilenzahl erniedrigt	-	16 (29,6)	16 (27,1)
Leukozytenzahl erniedrigt	-	8 (14,8)	8 (13,6)
Bilirubin im Blut erhöht	-	4 (7,4)	5 (8,5)
CD4-Lymphozyten erniedrigt	-	3 (5,6)	3 (5,1)
Alanin-Aminotransferase erhöht	-	-	3 (5,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	-	20 (37,0)	20 (33,9)
Schleimhautentzündung	-	17 (31,5)	17 (28,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	4 (6,8)	19 (35,2)	22 (37,3)
Appetit vermindert	-	12 (22,2)	12 (20,3)
Hyperphosphatämie	-	5 (9,3)	6 (10,2)
Hypokaliämie	4 (6,8)	4 (7,4)	8 (13,6)
Eisenüberladung	-	4 (7,4)	4 (6,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	-	15 (27,8)	16 (27,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	-	14 (25,9)	14 (23,7)
Epistaxis	-	8 (14,8)	8 (13,6)
Hypoxie	-	3 (5,6)	4 (6,8)
Leber- und Gallenerkrankungen	-	7 (13,0)	8 (13,6)
Leberkrankheit mit Venenokklusion	-	6 (11,1)	6 (10,2)

Studie CLIMB-TDT-111 Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <i>Preferred Term</i>	Aufnahme bis Tag vor Exa-Cel- Infusion ¹⁾ N = 59 n (%)	Exa-Cel bis Monat 24 N = 54 ²⁾ n (%)	Aufnahme bis Monat 24 N = 59 n (%)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	-	6 (11,1)	6 (10,2)
Erkrankungen des Nervensystems	-	4 (7,4)	5 (8,5)
Kopfschmerzen	-	3 (5,6)	3 (5,1)
Psychiatrische Erkrankungen	-	3 (5,6)	3 (5,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	-	3 (5,6)	3 (5,1)
Hämaturie	-	3 (5,6)	3 (5,1)
Gefäßerkrankungen	-	3 (5,6)	3 (5,1)
Erkrankungen des Immunsystems	-	-	4 (6,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	-	-	3 (5,1)

¹⁾ UE wurden in diesem Zeitraum nicht kontinuierlich erfasst.

²⁾ Anzahl der Personen, die eine Infusion mit Exa-Cel erhalten haben (N = 54).

Abkürzungen: -: nicht berechenbar; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Exa-Cel: Exagamglogene autotemcel; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 17: SUE, die bei $\geq 5\%$ der Personen in mind. einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie CLIMB-TDT-111, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 16.04.2023)

Studie CLIMB-TDT-111 SUE <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <i>Preferred Term</i>	Aufnahme bis Tag vor Exa-Cel- Infusion ¹⁾ N = 59 n (%)	Exa-Cel bis Monat 24 N = 59 ²⁾ n (%)	Aufnahme bis Monat 24 N = 59 n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (6,8)	11 (20,4)	15 (25,4)
Pneumonie	-	3 (5,6)	3 (5,1)
Leber- und Gallenerkrankungen	-	5 (9,3)	6 (10,2)
Leberkrankheit mit Venenokklusion	-	5 (9,3)	5 (8,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	-	5 (9,3)	6 (10,2)
Erkrankungen des Blutes u. des Lymphsystems	-	3 (5,6)	3 (5,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	-	3 (5,6)	4 (6,8)
Erkrankungen des Nervensystems	-	3 (5,6)	3 (5,1)

¹⁾ UE wurden in diesem Zeitraum nicht kontinuierlich erfasst.

²⁾ Anzahl der Personen, die eine Infusion mit Exa-Cel erhalten haben (N = 54).

Abkürzungen: -: nicht berechenbar; Exa-Cel: Exagamglogene autotemcel; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Exagamglogene autotemcel

Exagamglogene autotemcel (Casgevy®) ist gemäß Fachinformation zugelassen 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. Die für die Nutzenbewertung vorliegenden Studien rekrutierten Patientinnen und Patienten im Alter zwischen 12 bis einschließlich 35 Jahren, wobei Kinder und Jugendliche (zwischen 12 und 18 Jahren) erst mit Protokoll-Version 5, rund anderthalb Jahre nach Studienbeginn, in die Studie eingeschlossen wurden. Die eingeschlossenen Studienpopulationen entsprechen der Altersvorgabe der Zulassungspopulation, bilden jedoch Patientinnen und Patienten über 35 Jahre nicht ab, welche ebenfalls von der Zulassung umfasst sind. Laut Fachinformation ist in der Alterspopulation > 35 Jahre der Nutzen der Behandlung gegen die Risiken einer HSZ-Transplantation abzuwägen. Laut „European Public Assessment Report“ (EPAR) ist die transplantationsbezogene Mortalität und Morbidität in der Mitte des ersten Lebensjahrzehnts am geringsten, bevor Symptome der Eisenüberladung und/oder Komorbiditäten wie bspw. Leberfibrose oder Hypersplenismus vorliegen. Die in den für die Bewertung zugrundeliegenden Studien verabreichte Dosierung entspricht der empfohlenen Mindestdosierung von 3×10^6 CD34⁺-Zellen/kg Körpergewicht gemäß Fachinformation. Für Exa-Cel liegt eine bedingte Zulassung seitens der EMA vor. Die Zulassungsbehörde fordert zum Erhalt der Marktzulassung u. a. die finalen Studienergebnisse der Studie CLIMB-TDT-111 mit Analysen der Wirksamkeit und Sicherheit bis zum 31.08.2026 an.

4.2 Design und Methodik der Studie

Die Nutzenbewertung stützt sich auf die pivotale, einarmige, offene, multizentrische Phase-I/II/III-Studie CLIMB-TDT-111. Zudem wurden die Daten der multizentrischen, offenen Langzeit-Nachbeobachtungsstudie (Rollover-Studie) CLIMB-CTX001-131 in die Bewertung einbezogen. Die Studienteilnehmenden der pivotalen Studie werden für 24 Monate nach der Exa-Cel-Infusion nachbeobachtet und im Anschluss in die Studie CLIMB-CTX001-131 überführt, um Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Exa-Cel über weitere 13 Jahre zu erfassen. Die Studie CLIMB-TDT-111 gliederte sich in folgende Phasen: Screening, Mobilisierung, myeloablative Konditionierung gefolgt von Exa-Cel-Infusion, anschließende Nachbeobachtung. In der 8-wöchigen Screening- und Prä-Mobilisierungsphase (Studienphase 1) mussten die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie erfüllt werden. Mit Protokoll-Amendment 4 vom 19.08.2019 konnten die Studienteilnehmenden bis zu zweimal rescreent werden. Wie viele Personen insgesamt für die Studie CLIMB-TDT-111 gescreent worden sind, konnte nicht identifiziert werden. Weiterhin sollten die Patientinnen und Patienten, wenn nötig, transfundiert werden, um vor dem Start der Apherese und mindestens 60 Tage vor der geplanten Initiierung der Konditionierung mit Busulfan einen Hb-Wert von ≥ 11 g/dl zu erreichen. In Studienphase 2 begann die Mobilisierung der hämatopoetischen Stammzellen mittels Apherese (2–3 Tage) zur Sammlung von mindestens 15×10^6 CD34⁺-Zellen/kg für die Herstellung von Exa-Cel sowie 2×10^6 CD34⁺-Zellen/kg als Absicherung (Back-up) für den Fall, dass die editierten Zellen bei den Patientinnen und Patienten nicht engraften. Sollte die Mindestdosis von Exa-Cel beim ersten Mobilisierungszyklus nicht erreicht worden sein, erfolgten bis zu 2 weitere Mobilisierungs- und Apheresezyklen, um mehr Zellen zu gewinnen. Dabei mussten zwischen jedem Mobilisierungs- und Apheresezyklus mindestens 14 Tage liegen. Alle in die Studie CLIMB-TDT-111 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (N = 59) nahmen an der Mobilisierung teil und absolvierten im Median 1 Mobilisierungszyklus (min; max: 1; 4). Im Median wurden $37,58 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg (min; max: 10,9; 202,4) zur Herstellung von Exa-Cel gewonnen. Nach Abschluss der Mobilisierungsphase und der erfolgreichen Herstellung von Exa-Cel begann Studienphase 3. In dieser fand die myeloablative

Konditionierung mittels Busulfan an 4 aufeinanderfolgenden Tagen in einem stationären Setting statt. Vor Beginn der Konditionierung brachen insgesamt 3 Personen (5,08 %) die Studie ab. Der Grund dafür war jeweils der Entzug der Einverständniserklärung (siehe Kapitel 3.1). Frühestens 48 Stunden und spätestens 7 Tage nach der myeloablativen Konditionierung erfolgte die Infusion mit Exa-Cel. Es wurden im Median $8,0 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg (min; max: 3,0; 19,7) Exa-Cel verabreicht. Nach Durchführung der Exa-Cel-Infusion verblieben die Patientinnen und Patienten bis zum erfolgreichen neutrophilen Engraftment (spätestens bis Tag 42 nach Infusion) und der Stabilisierung des Gesundheitszustands im stationären Setting und erhielten EK-Transfusionen, um einen Hb-Wert ≥ 8 g/dl zu erreichen. Nach der Entlassung der Patientinnen und Patienten in die Nachbeobachtung für 24 Monate, sollten EK-Transfusionen bei einem Hb-Wert ≥ 9 g/dl vermieden werden (außer bei klinischer Notwendigkeit und/oder Hb < 7 g/dl).

Grundlage der Bewertung ist der von der EMA zur Zulassung nachgeforderte 2. Datenschnitt vom 16.04.2023. Es liegen 2 weitere Datenschnitte vom 19.03.2024 und 09.08.2024 vor. Diese wurden jedoch weder präspezifiziert noch ist eine Begründung für deren Auswertung ersichtlich (siehe Kapitel 2.4). Des Weiteren wurde während des Studienverlaufs eine Vielzahl an Änderungen durchgeführt, welche im letztverfügbaren Studienbericht des 2. Datenschnitts protokolliert sind. Bspw. wurde der primäre Wirksamkeitsendpunkt geändert, 3 Jahre nachdem die erste Person die erste Visite abgeschlossen hatte. Darüber hinaus gab es wesentliche Änderungen in den Ein- und Ausschlusskriterien. In den eingereichten Studienunterlagen konnte nicht identifiziert werden, wie viele Patientinnen und Patienten zum jeweiligen Protokoll-Amendment eingeschlossen waren. Die Studie CLIMB-TDT-111 ist zum Zeitpunkt des aktuellsten Datenschnitts noch nicht abgeschlossen. Das voraussichtliche Studienende ist in den Studienunterlagen nicht ersichtlich. Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts waren 59 Personen (19 Kinder und Jugendliche, 35 Erwachsene) in die Studie CLIMB-TDT-111 eingeschlossen und 54 Personen hatten die Exa-Cel-Infusion erhalten. 3 Personen hatten wie oben beschrieben ihre Einverständniserklärung vor Beginn der Konditionierung zurückgezogen und bei 2 Personen stand die Infusion mit Exa-Cel noch aus. Der pU zieht für die Analyse der Wirksamkeit lediglich das FAS (N = 54) heran, die jene Personen umfasst, die eine Exa-Cel-Infusion erhalten haben. Für die Analyse des primären Endpunkts „Transfusionsfreiheit“ zieht der pU das PES (N = 42) heran, das jene Personen umfasst, die für mindestens 16 Monate nach der Exa-Cel-Infusion und mindestens 14 Monate lang nach einer unterstützenden EK-Transfusion nachbeobachtet wurden. Adäquate Analysen hinsichtlich aller in die Studie eingeschlossener Personen (ITT-Population, N = 59) wurden nicht vorgelegt (siehe Kapitel 2.4). Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts betrug die Gesamtbeobachtungsdauer des FAS ab Studieneinschluss im Median 29,5 Monate (min; max: 18,6; 56,0) und die Beobachtungszeit ab Zeitpunkt der Exa-Cel-Infusion im Median 22,8 Monate (min; max: 2,1; 27,1). 23 Personen haben zum 16.04.2023 die Studie CLIMB-TDT-111 abgeschlossen und sind in die Nachbeobachtungsstudie CLIMB-CTX001-131 übergegangen. Angaben zur Dauer der Mobilisierungs- bzw. Konditionierungsphase aller eingeschlossenen Personen sind aus den Unterlagen des pU nicht ersichtlich. Entsprechend der o. g. medianen Differenz ist davon auszugehen, dass sich die Zeit von Studieneinschluss bis Exa-Cel-Infusion im Median auf ca. 7 Monate belief. Patientinnen und Patienten, die keine Therapie mit Exa-Cel erhielten, sind für die vorliegende Nutzenbewertung ebenso von Relevanz, da nur unter Einbeziehung aller in die Studie eingeschlossenen Personen (ITT-Population) ein vollständiges Bild hinsichtlich des Zusatznutzens möglich ist. Da zudem die Charakterisierung aller in die Studie eingeschlossenen Personen fehlt, kann nicht abschließend eingeschätzt werden, inwiefern sich die Patientinnen und Patienten, die mit Exa-Cel behandelt wurden, von denen, die keine Infusion erhielten, unterscheiden. Insgesamt wird die Nachbeobachtungszeit als zu kurz angesehen, um die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Exa-Cel für Patientinnen und Patienten mit TDT abschätzen zu können. Das Verzerrungspotential wird aufgrund des unkontrollierten Studiendesigns als hoch eingeschätzt. Der vorgelegte indirekte Vergleich wird nicht für die Nutzenbewertung herangezogen (siehe Kapitel 2.6).

4.3 Mortalität

Die gesamten und transplantationsbedingten Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheits-erhebung erfasst. Bis zum 2. Datenschnitt wurden keine Todesfälle verzeichnet.

4.4 Morbidität

Der primäre Endpunkt „Transfusionsfreiheit“ sowie der Gesundheitszustand mittels „EQ-5D-VAS“ wurden als patientenrelevant eingestuft. Die Analysen berücksichtigen jedoch nicht alle in Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (ITT-Prinzip), sondern beruhen auf dem PES bzw. FAS. Dies wird methodisch als nicht adäquat angesehen. Bei Bezugnahme auf das PES bzw. FAS, wird bei Annahme einer Wirksamkeit von Exa-Cel, von einer Überschätzung der Wirksamkeit hinsichtlich der Morbidität ausgegangen. Daher werden die Ergebnisse der beiden o. g. Endpunkte in der Nutzenbewertung lediglich ergänzend dargestellt. Die mit der Transfusionsfreiheit ermittelte annualisierte Transfusionsrate und Reduktion der Eisenchelationstherapie, wurden als nicht unmittelbar patientenrelevant erachtet. Darüber hinaus wurden ebenfalls die Hämoglobinwert-assoziierten Endpunkte „HbF-Konzentration“ und „Gesamt-Hb-Konzentration“ als nicht patientenrelevant und damit als nicht bewertungsrelevant eingestuft.

39 der 42 Patientinnen und Patienten (92,9 %; (95%-KI: [80,5; 98,5])) des PES wiesen eine Transfusionsfreiheit bei gleichzeitigem Hb-Wert ≥ 9 g/dl für 12 aufeinanderfolgende Monate, erhoben jeweils 60 Tage nach der zuletzt erhaltenen EK-Transfusion, auf. Im EPAR findet sich zudem eine Auswertung, welche jene 3 Personen einbezieht, welche keine Exa-Cel-Infusion erhalten haben. Entsprechend weisen 39 von 45 Personen (86,7 %; (95%-KI: [73,2; 94,9])) eine T112 auf. Laut der Definition der Erkrankung und deren natürlichen Verlauf ist nicht davon auszugehen, dass Patientinnen und Patienten, die unter einer TDT leiden, im natürlichen Verlauf ihrer Erkrankung spontan klinisch relevante erhöhte Hb-Werte erlangen und/oder unabhängig von regelmäßigen EK-Transfusionen werden. Aus den Daten zur Transfusionsfreiheit lässt sich daher ein Vorteil von einer Behandlung mit Exa-Cel gegenüber dem erwarteten natürlichen Krankheitsverlauf, in Bezug auf das im vorliegenden Anwendungsgebiet vorrangige Therapieziel, der Vermeidung der Anämie, ableiten.

Die Rücklaufquoten der EQ-5D-VAS (EQ-5D-5L bzw. EQ-5D-Y) lagen für beide Altersgruppen bis Monat 15 nach der Behandlung mit Exa-Cel bei über 70 % (bezogen auf die ITT-Population). Zu Monat 15 wiesen 7 von 35 Erwachsenen (20 % des FAS) sowie 2 von 19 Kindern und Jugendlichen (10,5 % des FAS) eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands gemessen an der EQ-5D-VAS vor. Angaben mit Bezug zur ITT-Population liegen nicht vor. Da es sich zudem um eine offene, einarmige Studie handelt, sind die Ergebnisse, insbesondere der subjektiven patientenberichteten Endpunkte, als potentiell hochverzerrt anzusehen. Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe ist eine Interpretation und Bewertung des Effekts von Exa-Cel auf den Gesundheitszustand mittels der EQ-5D-VAS nicht möglich.

4.5 Lebensqualität

In der Studie CLIMB-TDT-111 wurde die Lebensqualität für die Altersgruppe ≥ 12 bis ≤ 18 Jahre (zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses) anhand des PedsQL und in der Altersgruppe ≥ 18 Jahre mittels FACT-BMT ermittelt. Der FACT-BMT ist ein Instrument zur Erfassung der krankheitsspezifischen Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit einer Krebserkrankung, die eine Knochenmarkstransplantation erhielten. Die Übertragbarkeit des FACT-BMT auf die Studienpopulation mit β -Thalassämie wird vom pU nicht hinreichend begründet. Zudem liegen keine Validierungsstudien für Patientinnen und Patienten mit β -Thalassämie vor. Aufgrund unklarer Inhaltsvalidität wird der FACT-BMT ergänzend dargestellt. Der generische PedsQL wird im vorliegenden Anwendungsgebiet

als hinreichend validiert angesehen, jedoch beruhen die Analysen ebenfalls auf dem FAS und werden, wie oben beschrieben, als methodisch nicht adäquat angesehen. Die vorliegenden Ergebnisse zum PedsQL sind daher ebenfalls als ergänzend zu betrachten.

Für den PedsQL lagen bis Monat 9 Rückläufe von 70 % (bezogen auf die ITT-Population) vor. Im Gesamtscore des PedsQL konnten 3 von 19 Kindern und Jugendlichen (15,8 % des FAS) eine Verbesserung zu Monat 9 aufzeigen.

Da es sich um eine offene, einarmige Studie handelt, sind die Ergebnisse, insbesondere der subjektiven patientenberichteten Endpunkte, als potentiell hochverzerrt anzusehen. Zudem ist aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe eine Interpretation und Bewertung des Effekts von Exa-Cel auf die Lebensqualität, gemessen mittels PedsQL und FACT-BMT, nicht möglich.

4.6 Sicherheit

In der Studie CLIMB-TDT-111 ist die der Erhebung der UE abhängig von der jeweiligen Studienphase. Eine vollumfassende Erhebung der UE findet im Zeitraum zwischen Infusion und Monat 24 nach Infusion statt. Für die Nutzenbewertung werden die UE vor und nach der Exa-Cel-Infusion sowie die UE im Zeitraum vom Einschluss bis Monat 24 dargestellt. Die UE werden für Kinder und Jugendliche sowie Erwachsene zusammen dargestellt. Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts hatten noch nicht alle teilnehmenden Personen die vollen 24 Monate der Nachbeobachtungsphase nach Exa-Cel-Infusion absolviert. Die mediane Gesamtbeobachtungsdauer im FAS beträgt 29,5 Monate (min; max: 18,6; 56,0) bzw. 22,8 Monate (min; max: 2,1; 27,1) für die mediane Beobachtungsdauer nach Exa-Cel-Infusion. Die Darstellung der UE während des Gesamtstudienzeitraums und der Zeit vor der Exa-Cel-Infusion erfolgt mittels Sicherheitspopulation (N = 59) bzw. für die Zeit nach der Infusion mittels FAS (N = 54). Die Darstellung der UE über den gesamten Studienzeitraum entspricht dem „Treatment Policy“-Ansatz. Durch die Operationalisierung der Endpunkterhebung kann eine Untererfassung der UE während der gesamten Studienzeit nicht ausgeschlossen werden, da in einem relevanten Zeitraum UE nicht voll erfasst werden sowie nicht alle eingeschlossenen Personen in jeder Studienphase erhoben werden. Der pU legt keine zusätzliche Auswertung unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor.

Bei fast allen teilnehmenden Personen (94,9 %) trat ab der Aufnahme in die Studie bis zu einem Tag vor der Exa-Cel-Infusion (N = 59) ein UE auf. Bei 21 Personen (35,6 %) wurde ein UE CTCAE-Grad ≥ 3 oder höher erfasst, bei 9 Personen (15,3 %) traten SUE auf. Im weiteren Studienverlauf trat bei allen Patientinnen und Patienten, die eine Exa-Cel-Infusion erhalten hatten (N = 54), bis Monat 24 ein UE auf. 48 Personen (88,9 %) wiesen ein UE CTCAE-Grad ≥ 3 oder höher auf und 19 Personen (35,2 %) hatten ein SUE nach der Behandlung mit der Studienmedikation. Weder vor noch nach der Exa-Cel-Infusion, hat eine Person die Studienmedikation aufgrund eines UE abgebrochen. Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung liegen nicht vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung in die Erfassung der UE eingingen.

Auf Ebene der Systemorganklassen wurden vor der Exa-Cel-Infusion „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ bei 36 Personen (61 %), „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“ bei 33 Personen (55,9 %) sowie „Erkrankungen des Nervensystems“ bei 31 Personen (51,5 %) am häufigsten berichtet. Nach der Behandlung mit Exa-Cel waren die häufigsten UE auf Ebene der Systemorganklassen „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ bei 49 Personen (90,7 %), „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ bei 48 Personen (88,9 %) und „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ bei 44 Personen (81,5 %). Der am häufigsten aufgetretene Preferred Term war „Übelkeit“ bei 26 Personen (44,1 %) vor und „Febrile Neutropenie“ bei 33 Personen (61,1 %) nach der Exa-Cel-Infusion.

„Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ bei 9 (15,3 %) bzw. 41 (75,9 %) Personen waren die am häufigsten aufgetretenen schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ bei 4 (6,8 %) bzw. 11 (20,4 %) Personen die häufigsten SUE, sowohl vor als auch nach der Exa-Cel-Infusion.

Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe ist eine Interpretation und Bewertung des Effekts von Exa-Cel bezüglich der Sicherheit nicht möglich.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Exagamglogene autotemcel (Exa-Cel) ist zugelassen für 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. Die Nutzenbewertung von Exa-Cel basiert auf der zulassungsbe gründenden Studie CLIMB-TDT-111. Zudem wurden die Daten der Langzeit-Nachbeobachtungsstudie CLIMB-CTX001-131 in die Bewertung einbezogen. Bei der Studie CLIMB-TDT-111 handelt es sich um eine pivotale, einarmige, offene, multizentrische Phase-I/II/III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Exa-Cel.

Weitergehende, über die Angaben in der nachfolgenden zusammenfassenden Tabelle hinausgehende Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte, finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.5 der Nutzenbewertung.

Tabelle 18: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie CLIMB-TDT-111

Studie CLIMB-TDT-111 Darstellung der Ergebnisse	Exagamglogene autotemcel N = 59¹⁾
Mortalität	
Todesfälle	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>
Gesamte und transplantationsbezogene Todesfälle	0 (0)
Sicherheit²⁾	
Unerwünschte Ereignisse	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>
UE CTCAE-Grad ≥ 3	52 (88,1)
SUE	26 (44,1)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	0 (0)

¹⁾ Entspricht der ITT- (Enrolled Set) und der Sicherheitspopulation.

²⁾ UE von Studienaufnahme bis Monat 24 der Nachbeobachtung. Weitere Ergebnisse zur Sicherheit (UE vor bzw. nach der Exa-Cel-Infusion sowie UE nach Organsystemen) sind in Kapitel 3.5 dargestellt.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Exa-Cel: Exagamglogene autotemcel; ITT: Intention to Treat; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Referenzen

1. **Bundesärztekammer (BAK).** Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten; Gesamtnovelle 2020 [online]. Berlin (GER): BÄK; 2020. [Zugriff: 03.04.2025]. URL: https://www.wbbaek.de/fileadmin/user_upload/old-files/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten-Gesamtnovelle_2020.pdf.
2. **European Medicines Agency (EMA).** Casgevy, International non-proprietary name: exagamglogene autotemcel: European public assessment report EMEA/H/C/005763/0000 [online]. 14.12.2023. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 16.01.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/casgevy-epar-public-assessment-report_en.pdf.
3. **FACIT Group.** Functional assessment of cancer therapy - bone marrow transplantation; version 4 [online]. [Zugriff. URL: www.facit.org/measures/fact-bmt].
4. **Jiao B, Hankins JS, Devine B, Barton M, Bender M, Basu A.** Application of validated mapping algorithms between generic PedsQL scores and utility values to individuals with sickle cell disease. Qual Life Res 2022;31(9):2729-2738.
5. **La Nasa G, Caocci G, Efficace F, Dessì C, Vacca A, Piras E, et al.** Long-term health-related quality of life evaluated more than 20 years after hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia. Blood 2013;122(13):2262-70.
6. **LADR Laborverbund.** Klinisch relevante Thalassämien und Hämoglobin-Strukturvarianten [online]. Geesthacht (GER): LADR Laborverbund; 2022. [Zugriff: 03.04.2025]. (LaDR informiert – Analytik; Band 358). URL: https://www.ladr.de/fileadmin/migrated/02_pdfs/01_medizin/03_information/ladr-informiert/117772_LADR_Info_358_Thalassaemien_Web.pdf.
7. **Longo F, Corrieri P, Origa R, Barella S, Sanna PMG, Bitti PP, et al.** Changing patterns of thalassaemia in Italy: a WebThal perspective. Blood Transfus 2021;19(3):261-268.
8. **McQuellon RP, Russell GB, Cella DF, Craven BL, Brady M, Bonomi A, et al.** Quality of life measurement in bone marrow transplantation: development of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplant (FACT-BMT) scale. Bone Marrow Transplant 1997;19(4):357-68.
9. **Medizinische Laboratorien Düsseldorf (MLD).** HbF (fetales Hämoglobin) [online]. Düsseldorf (BER): MLD; 2021. [Zugriff: 12.03.2025]. URL: www.labor-duesseldorf.de/examination/view/hbf-fetales-haemoglobin.
10. **Panepinto JA, Pajewski NM, Foerster LM, Hoffmann RG.** The performance of the PedsQL generic core scales in children with sickle cell disease. J Pediatr Hematol Oncol 2008;30(9):666-73.
11. **Vertex Pharmaceuticals.** Casgevy 4 – 13 × 10⁶ Zellen/ml Infusionsdispersion [online]. 03.2024. Berlin (GER). [Zugriff: 16.01.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/024298/casgevy-4-13-106-zellen-ml-infusionsdispersion>.
12. **Vertex Pharmaceuticals.** CTX001-111 D120MAA German reimbursement dossier; Zusatzanalysen D120 [unveröffentlicht]. 2024.

13. **Vertex Pharmaceuticals.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Exagamglogene autotemcel (Casgevy), Behandlung von TDT bei Patienten ab 12 Jahren, die für eine Transplantation von HSZ geeignet sind und für die kein HLA-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 2025.
14. **Vertex Pharmaceuticals.** Indirect treatment comparisons (ITC) for exagamglogene autotemcel (exa-cel) in transfusion-dependent β -thalassemia (TDT) and sickle cell disease (SCD); statistical analysis plan (methods) [unveröffentlicht]. 2022.
15. **Vertex Pharmaceuticals.** A phase 1/2/3 study of the safety and efficacy of a single dose of autologous CRISPR-Cas9 modified CD34+ human hematopoietic stem and progenitor cells (hHSPCs) in subjects with transfusion-dependent β -thalassemia - CTX001-111; interim clinical study report addendum [unveröffentlicht]. 2023.
16. **Vertex Pharmaceuticals.** A phase 1/2/3 study of the safety and efficacy of a single dose of autologous CRISPR-Cas9 modified CD34+ human hematopoietic stem and progenitor cells (hHSPCs) in subjects with transfusion-dependent β -thalassemia; clinical study protocol, version 6.9 (EUR) [unveröffentlicht]. 2024.
17. **Vertex Pharmaceuticals.** A phase 1/2/3 study of the safety and efficacy of a single dose of autologous CRISPR-Cas9 modified CD34+ human hematopoietic stem and progenitor cells (hHSPCs) in subjects with transfusion-dependent β -Thalassemia; statistical analysis plan (methods), version 4.3 [unveröffentlicht]. 2022.
18. **Vertex Pharmaceuticals.** Protocol CTX001-111; Zusatzanalysen Datenschnitt August 2024 [unveröffentlicht]. 2024.