

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Exagamglogen autotemcel (Sichelzellkrankheit mit
rezidivierenden vasookklusiven Krisen; ≥ 12 Jahre; keine
HLA-kompatible verwandte Stammzellspende verfügbar)

Vom 3. Juli 2025

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	4
3.	Bürokratiekostenermittlung	23
4.	Verfahrensablauf	23
5.	Beschluss	25
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	35
B.	Bewertungsverfahren.....	36
1.	Bewertungsgrundlagen	36
2.	Bewertungsentscheidung	36
2.1	Nutzenbewertung	36
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	37
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	38
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	42
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	43
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	43
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	45
5.1	Stellungnahme der Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited	45
5.2	Stellungnahme der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	246

5.3	Stellungnahme der BIO Deutschland e. V.	253
5.4	Stellungnahme Dr. Distelmaier, Klinikum der Universität München (LMU).....	259
5.5	Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.	263
5.6	Stellungnahme der DAG-HSZT, DGHO, DGKJ, GPOH, Charité Berlin	267
D.	Anlagen	286
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	286

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen.

Für zugelassene Arzneimittel für neuartige Therapien im Sinne von § 4 Absatz 9 des Arzneimittelgesetzes besteht gemäß § 35a Absatz 1b SGB V die Verpflichtung zur Vorlage von Nachweisen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V. Die ärztliche Behandlung mit einem solchen Arzneimittel unterliegt nicht der Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden nach den §§ 135, 137c oder 137h.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbsatz SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der 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 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 unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor

festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Exagamglogen autotemcel am 15. Januar 2025 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 14. Januar 2025 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Exagamglogen autotemcel zur Behandlung der Sichelzellerkrankung ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Bei Exagamglogen autotemcel handelt es sich um eine Gentherapie im Sinne von § 4 Absatz 9 des Arzneimittelgesetzes.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. April 2025 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G25-05) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Exagamglogen autotemcel nicht abgestellt.

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Exagamglogen autotemcel (Casgevy) gemäß Fachinformation

Casgevy wird angewendet zur Behandlung von schwerer Sichelzellkrankheit (SCD) bei Patienten ab 12 Jahren mit rezidivierenden vasookklusiven Krisen (VOC), die für eine Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen (HSZ) geeignet sind und für die kein humaner Leukozyten-Antigen (HLA)-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 3. Juli 2025):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet.

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Exagamglogen autotemcel wie folgt bewertet:

Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit schwerer Sichelzellkrankheit und rezidivierenden vasookklusiven Krisen, die für eine Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen (HSZ) geeignet sind und für die kein verwandter, HLA-identischer Stammzellspender zur Verfügung steht

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt

Begründung:

Für die Nutzenbewertung von Exagamglogen autotemcel zur Behandlung von Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit schwerer Sichelzellkrankheit und rezidivierenden vasookklusiven Krisen, die für eine Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen (HSZ) geeignet sind und für die kein verwandter, HLA-identischer Stammzellspender zur Verfügung steht, legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der pivotalen Phase-I/II/III-Studie CLIMB-SCD-121 sowie der Extensionsstudie CTX001-131 vor. Bei der Studie CLIMB-SCD-121 handelt es sich um eine einarmige, offene, multizentrische Studie, in die 63 Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis einschließlich 35 Jahren mit Sichelzellkrankheit und dokumentiertem β^S/β^S , β^S/β^0 oder β^S/β^+ -SCD-Genotyp sowie mindestens zwei vasookklusive Schmerzkrisen (VOCs) pro Jahr im Zweijahresraum vor dem Screening eingeschlossen wurden.

Die Studie CLIMB-SCD-121 ist in 4 Phasen unterteilt: In Phase 1 erfolgt das Screening und Prämobilisierung, in Phase 2 die Mobilisierung und Gewinnung der autologen CD34+-Stammzellen sowie die Herstellung von Exagamglogen autotemcel, in Phase 3 erfolgt die myeloablative Konditionierung und Infusion von Exagamglogen autotemcel, in Phase 4 die Nachbeobachtung (Follow-up) für 24 Monate. Nach erfolgreichem Abschluss der Studie war ein Übergang in die Extensionsstudie CLIMB-CTX001-131 möglich.

Die Mobilisierung von CD34-positiven Stammzellen und die Myeloablation sowie das vorübergehende Absetzen der Standardmedikation sind notwendige Schritte vor der Exagamglogen autotemcel-Infusion. Bei Patientinnen und Patienten mit Sichelzellkrankheit besteht ein erhöhtes Risiko einer unzureichenden Mobilisierung und Apherese.

Die Studienteilnehmenden erhielten für mindestens 8 Wochen Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen vor dem geplanten Start der Mobilisierung, um den HbS-Level bei $< 30\%$ und den Gesamt-Hb-Wert für mindestens 8 Wochen bei $\leq 11\text{ g/dl}$ zu halten, und erhielten diese bis zum Beginn ihrer Konditionierung; krankheitsmodifizierende Therapien (z. B. Hydroxyurea/

Hydroxycarbamid) mussten 8 Wochen vor dem geplanten Beginn der Mobilisierung und Konditionierung abgesetzt werden.

Der Nutzenbewertung lag der durch die EMA nachgeforderte 2. Datenschnitt vom 16. April 2023 zugrunde. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer den 5. Datenschnitt vom 2. Januar 2025 nachgereicht. Die folgenden Ergebnisse beziehen sich auf den aktuellen Datenschnitt vom 2. Januar 2025.

Von den 63 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten haben 17 (27,0%) die Behandlung abgebrochen, davon 5 (7,9 %) vor Beginn der Mobilisierung und 12 (19,0 %) vor Beginn der Konditionierung. Die Patientinnen und Patienten absolvierten im Median 2 Mobilisierungszyklen (min. 1; max. 6). Von den 12 Personen, die die Studie während der Mobilisierung abbrachen, brachen 7 die Studie ab, da die erforderliche Mindestmenge an Zellen nicht erreicht wurde. Eine Person brach die Studie ab, weil sie die Einschlusskriterien für die Nierenfunktion nicht mehr erfüllte, eine weitere Person brach die Studie wegen mangelnder Compliance ab. Des Weiteren zogen 2 Personen ihre Einwilligungserklärung zurück und eine Person brach die Studie wegen psychischer und physischer Belastung ab.²

Die Zeit von der Therapieinitiierung (Beginn der Mobilisierung) bis zur Exagamglogen autotemcel-Infusion wird als wesentlicher Bestandteil der Behandlung angesehen. Für die Nutzenbewertung wird deshalb die ITT-Population herangezogen.

Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die Freiheit von schweren VOC für 12 Monate (VF12).

Die mediane Beobachtungsdauer ab Gabe von Exagamglogen autotemcel beträgt zum 5. Datenschnitt vom 2. Januar 2025 38,2 Monate (min. 17,8; max. 67,1), wobei 40 (63,5%) Studienteilnehmende 24 Monate Nachbeobachtungszeit erreicht haben und 28 (44,4%) 36 Monate.

Indirekte Vergleiche

Der pharmazeutische Unternehmer legt zudem mehrere adjustierte indirekte Vergleiche vor, die sich auf den Endpunkt „Schwere vasookklusiven Krisen“ beziehen. Für diese zieht er aggregierte Daten verschiedener Komparatorarme aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT) heran und führt „Matching-Adjusted Indirect Comparisons“ (MAIC) durch. Des Weiteren legt er einen indirekten Vergleich gegenüber individuellen Patientendaten vor. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer weitere indirekte Vergleiche auf Basis von aggregierten Daten zum Endpunkt „schwere vasookklusive Krisen“ vor. Diese umfassen MAICs und naive Vergleiche gegenüber Kontrollarmen von Phase-III-Studien. MAICs und naive Auswertungen gegenüber aggregierten Studienarmen werden grundsätzlich als nicht sachgerecht im Kontext einer Nutzenbewertung erachtet. Außerdem liegen abweichende Ein- und Ausschlusskriterien zwischen den Studien vor (z.B. Altersgrenzen), so dass es sich um abweichende Studienpopulationen handelt. Als Analysepopulation zur annualisierten Rate wird das PES herangezogen, welches als nicht sachgerecht bewertet wird. Auf Basis der vorliegenden Unterlagen liegen des Weiteren abweichende Operationalisierungen der Endpunkte (Endpunkterhebung, Erhebungsdauer) zwischen den RCTs und der einarmigen Studie SCD-121 zur Erhebung der VOC vor, so dass ein Vergleich nicht möglich ist.

Der nicht-randomisierte, adjustierte indirekte Vergleich gegenüber individuellen Patientendaten wird auch unter Berücksichtigung der im Stellungnahmeverfahren

² Die Angaben zu Studienabbruchgründen entstammen dem Modul 4 des Dossiers.

nachgereichten Daten als nicht sachgerecht bewertet. Es wurde kein naiver Vergleich auf Basis von patientenindividuellen Daten eingereicht. Die nachgereichte Auswertung bezieht sich auf fünf statt einem Matchingpartner und nicht auf die identifizierte Grundpopulation. Die Fallzahl der eingereichten Auswertung und die Fallzahl der eingereichten Datenbank weichen voneinander ab. Die Gründe für die Abweichungen konnten nicht dargelegt werden. Auf Basis der vorgelegten Datensituation (berichtete Baseline-Charakteristiken, Analysepopulationen, Confounder-Auswahl, Time-Zero, Berichterstattung des Modells, Abweichungen der Fallzahlen) kann nicht davon ausgegangen werden, dass eine ausreichende statistische Positivität der beiden Populationen für eine adjustierte Analyse vorhanden ist.

Die vorgelegten indirekten Vergleiche sind insgesamt für die Fragestellung der Nutzenbewertung nicht geeignet.

Zu den Ergebnissen der Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-13:

Mortalität

Todesfälle werden über den gesamten Zeitraum der Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 erhoben.

Die während der Studie aufgetretenen Todesfälle mit Bezug zur Exagamglogen autotemcel-Infusion oder Busulfan-Gabe nach Ermessen des Prüfpersonals wurden im Rahmen der Sicherheitserfassung bis zum Ende von Monat 12 (bzw. bis zu 100 Tage nach Infusion) erhoben.

Zum 5. Datenschnitt vom 2. Januar 2025 ist ein Todesfall aufgetreten, welcher transplantationsbezogen bewertet wurde.

Morbidität

Schwere vasookklusive Krisen

Mit der Sichelzellerkrankheit einhergehende vasookklusive Schmerzkrisen und weitere für die Patienten spürbare vasookklusive Komplikationen werden als patientenrelevante Ereignisse betrachtet.

In der Studie CLIMB-SCD-121 war das Ereignis einer vasookklusiven Schmerzkrise definiert als:

- Akute Schmerzen, die einen Aufenthalt in einer medizinischen Einrichtung und die Verabreichung von Schmerzmitteln (Opioide oder intravenöse nichtsteroidale Antirheumatika (NSAID)) oder Bluttransfusionen erforderlich machen,
- Auftreten eines akuten Thoraxsyndroms, welches durch das Auftreten eines neuen Lungeninfiltrats in Verbindung mit Pneumonieähnlichen Symptomen, Schmerzen oder Fieber gekennzeichnet ist,
- Auftreten von Priapismus, der länger als 2 Stunden anhält und einen Aufenthalt in einer medizinischen Einrichtung erfordert, oder
- Auftreten einer Milzsequestration, definiert durch eine vergrößerte Milz, Schmerzen im linken oberen Quadranten und einen akuten Abfall der Hämoglobin (Hb)-Konzentration ≥ 2 g/dl.

Vorgelegt wurden die Auswertungen „Freiheit von schweren VOC für 12 Monate (VF12)“, erhoben ab 60 Tage nach dem Zeitpunkt der Gabe der letzten unterstützenden EK-Transfusion sowie die annualisierten Raten im Vergleich zwischen Baseline-Phase und Follow-Up-Phase. Letztere liegen nur für die FAS-Population vor. Aufgetretene VOC im Zeitraum zwischen

Therapieentscheidung und Transfusion werden im Rahmen der eingereichten Auswertungen zur annualisierten Rate nicht berücksichtigt.

Unter Einbezug der Beobachtungszeit in der Studie CTX001-131 erreichten 43 von 63 Personen der ITT-Population die VF12, erhoben ab 60 Tage nach dem Zeitpunkt der Gabe der letzten unterstützenden EK-Transfusion.

Die mediane Freiheit von schweren VOC für die Personen, die die Freiheit von schweren VOC erreicht haben, beträgt 33,4 Monate (min: 12,7; max.: 64,5). Wenn eine Person mehrere für VF12 qualifizierende Perioden erreicht hat, wird die längste VF12 Zeit für die Auswertung herangezogen. In einer Auswertung erhoben ab dem Zeitpunkt der Infusion ohne weitere Einschränkung der Analysepopulation (FAS, N = 46) trat bei 11 Personen nach der Exagamglogen autotemcel-Infusion eine schwere VOC auf.

Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lassen sich aus diesen Ergebnissen keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Exagamglogen autotemcel ableiten.

Für die annualisierten Raten von schweren VOC liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor. Insbesondere liegen keine Angaben für die ITT-Population vor. Der intraindividuelle Vergleich zwischen Baseline-Phase und Follow-Up-Phase erscheint zudem aufgrund des nicht deterministischen Krankheitsverlaufs nicht angezeigt. Ein Ungleichgewicht besteht in der Analyse darüber hinaus durch die unterschiedlich langen Beobachtungszeiträume.

Allgemeines zu den Patient-Reported Outcomes

Die Darstellung der Patient-Reported Outcomes (PROs) erfolgt im Beschluss getrennt nach Erwachsenen und Jugendlichen. Von den 50 in die Studie eingeschlossenen Erwachsenen haben 34 (68,0%) Exagamglogen autotemcel erhalten. Von den 13 eingeschlossenen Jugendlichen wurden 12 (92,3%) mit Exagamglogen autotemcel behandelt. Eine Erhebung der PROs nach Baseline erfolgte nach Studienprotokoll erstmalig 90 Tage nach der Infusion mit Exagamglogen autotemcel. Personen, die nicht mit Exagamglogen autotemcel behandelt wurden und für die damit im weiteren Studienverlauf keine PROs erhoben wurden, gehen als Non-Responder in die Auswertung ein. Im Zeitraum der Mobilisierung und Konditionierung sowie unmittelbar nach der Exagamglogen autotemcel-Infusion erfolgte keine Erhebung der PROs.

Pain NRS-11

Die „Pain Numeric Rating Scale“ (Pain NRS-11) ist eine 11-stufige numerische Ratingskala zur Selbstbeurteilung der Intensität der auftretenden Schmerzen. Der generische Fragebogen wurde bei den Jugendlichen und Erwachsenen in der Studie erhoben. Es handelt sich hierbei um eine eindimensionale Erfassung der Schmerzintensität. Die Ausprägung der Skala geht von 0 bis 10, wobei 0 „keine Schmerzen“ und 10 „den schlimmstmöglichen Schmerz“ repräsentiert. Die genaue Fragestellung zur Erfassung des Schmerzes konnte in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden. Somit konnte ebenfalls der Bezugszeitraum der Fragestellung hinsichtlich des Schmerzes in den Unterlagen nicht identifiziert werden. Der Wert zu Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung (geplant oder ungeplant) vor Beginn der Mobilisierung in der Studie. Es liegen Responderanalysen zur Verbesserung bzw. Verschlechterung mit der relevanten Responderschwelle von 15 % vor.

Bei 13 Patientinnen und Patienten in der Altersgruppe von ≥ 18 bis ≤ 35 Jahren und bei einer Person in der Altersgruppe von ≥ 12 bis < 18 Jahren wurde eine Verbesserung um 15 % zu Monat 24 erreicht.

Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lassen sich aus den Ergebnissen des Endpunktes Gesundheitszustand mittels Pain NRS-11 keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

EQ-5D-VAS

Die visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension (EQ-5D-VAS) erfasst die Selbsteinschätzung des allgemeinen Gesundheitszustands. Die Studienteilnehmenden bewerteten den Gesundheitszustand auf einer vertikalen Skala, deren Punktwerte von 100 („Denkbar bester Gesundheitszustand“) bis 0 („Denkbar schlechtester Gesundheitszustand“) bezeichnet sind. Die Jugendversion der VAS ist identisch mit der VAS der Erwachsenen.

Der Wert zu Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung (geplant oder ungeplant) vor Beginn der Mobilisierung. Es liegen Responderanalysen zur Verbesserung bzw. Verschlechterung der relevanten Schwelle von 15 % vor.

Bei 13 Patientinnen und Patienten in der Altersgruppe von ≥ 18 bis ≤ 35 Jahren und bei 4 Patientinnen und Patienten in der Altersgruppe von ≥ 12 bis < 18 Jahren wurde eine Verbesserung um 15 % zu Monat 24 erreicht.

Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lassen sich aus den Ergebnissen des Endpunktes Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

Gesundheitszustand mittels ASCQ-Me

Der „Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement Information System“ (ASCQ-Me) ist ein erkrankungsspezifischer mehrdimensionaler Fragebogen zur Selbstbeurteilung der Lebensqualität für Erwachsene mit SCD. Weiterhin wird die „Sickle Cell Disease Medical History Checklist“ (SCD-MHC) mittels 9 Fragen erhoben, welche die Schwere der Erkrankung einer Person mit SCD beschreiben soll. Die Fragestellungen beziehen sich auf Symptome, Organschädigungen, Knochenschäden und Behandlungen, welche charakteristisch für SCD sind und werden jeweils mit „Ja“ oder „Nein“ beantwortet. Das Scoring bezieht alle Fragen ein, die mit „Ja“ beantwortet worden sind. Ein niedriger Score deutet auf einen besseren Gesundheitszustand hin.

Der Wert zu Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung (geplant oder ungeplant) vor Beginn der Mobilisierung in der Studie. Es liegen Responderanalysen zur Verbesserung bzw. Verschlechterung mit der relevanten Responderschwelle von 15 % vor.

Bei 7 Patientinnen und Patienten in der Altersgruppe von ≥ 18 bis ≤ 35 Jahren wurde eine Verbesserung um 15 % zu Monat 24 erreicht.

Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lassen sich aus den Ergebnissen des Endpunktes Gesundheitszustand mittels ASCQ-Me SCD-MHC keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

Lebensqualität

Lebensqualität mittels ASCQ-Me

Der ASCQ-Me ist ein erkrankungsspezifischer mehrdimensionaler Fragebogen zur Selbstbeurteilung der Lebensqualität für Erwachsene mit Sichelzellerkrankung. Auf einer Likert-Skala werden die Domänen erfasst, Emotionale Belastung, Beeinträchtigung durch Schmerzen, Beeinträchtigung durch Schmerzkrisen (Häufigkeit), Beeinträchtigung durch Schmerzkrisen

(Schweregrad), Beeinträchtigung des Schlafs, Beeinträchtigung des Soziallebens und Beeinträchtigung durch Steifigkeit.

In den Domänen „Beeinträchtigung durch Schmerzkrisen“ deutet ein niedrigerer Score auf eine Verbesserung der Lebensqualität hin, in den anderen Domänen deutet ein höherer Score auf eine Verbesserung hin.

Der Wert zu Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung (geplant oder ungeplant) vor Beginn der Mobilisierung in der Studie. Es liegen Responderanalysen zur Verbesserung bzw. Verschlechterung mit der relevanten Responderchwelle von 15 % vor. Es wurden Responderanalysen der „Raw Scores“ sowie des normierten T-Scores vorgelegt.

Bei 10 bis 28 Patientinnen und Patienten in der Altersgruppe von ≥ 18 bis ≤ 35 Jahren wurde eine Verbesserung um 15 % zu Monat 24 in den jeweiligen Einzeldomänen erreicht: Emotionale Belastung 11, Beeinträchtigung durch Schmerzen 11, Beeinträchtigung durch Schmerzkrisen (Häufigkeit) 28, Beeinträchtigung durch Schmerzkrisen (Schweregrad) 7, Beeinträchtigung des Schlafs 10, Beeinträchtigung des Soziallebens und Beeinträchtigung durch Steifigkeit 11.

Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lassen sich aus den Ergebnissen des Endpunktes Gesundheitszustand mittels ASCQ-Me keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

PedsQL

Der PedsQL erfasst die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen und wurde in der Studie CLIMB-SCD-121 bei Studienteilnehmenden eingesetzt, die mindestens 12 Jahre alt waren. Der Fragebogen besteht aus vier multidimensionalen Skalen (physische, emotionale, soziale und schulische Funktion) und 3 Summenwerten (Gesamtscore, Summenwert zur physischen Gesundheit, Summenwert zur psychosozialen Gesundheit). Der Fragebogen besteht aus einer Likert-Skala von 1 bis 4 (1 = beste Funktion [nie] bis 4 = schlechteste Funktion [immer]); die Werte werden anschließend in eine Skala von 1 bis 100 transformiert. Höhere Werte zeigen eine höhere Lebensqualität an.

Der Wert zu Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung (geplant oder ungeplant) vor Beginn der Mobilisierung in der Studie. Es liegen Responderanalysen zur Verbesserung bzw. Verschlechterung mit der relevanten 15%-Schwelle vor.

Bei 6 Patientinnen und Patienten in der Altersgruppe von ≥ 12 bis < 18 Jahre Jahren wurde eine Verbesserung um 15 % zu Monat 24 im Gesamtscore erreicht, in der Einzeldomäne Gesundheit bei 7 und in der Domäne Psychosoziale Gesundheit bei 6.

Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lassen sich aus den Ergebnissen des Endpunktes Gesundheitszustand mittels PedsQL keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

PedsQL-SCD

Das spezifische „PedsQL Sickle Cell Disease Module“ (PedsQL-SCD) enthält 9 Skalen: Schmerz und Verletzung, Schmerzwirkung, Schmerzmanagement und -kontrolle, Sorge I, Sorge II, Emotionen, Behandlung, Kommunikation I und Kommunikation II.

Die Modulskaalen bestehen aus parallelem Selbstbericht und Eltern-Proxybericht für Kinder und Jugendliche im Alter von 5 bis 18 Jahren und einem Eltern-Proxybericht für Kinder im Alter von 2 bis 4 Jahren.

Der Wert zu Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung (geplant oder ungeplant) vor Beginn der Mobilisierung in der Studie. Es liegen Responderanalysen zur Verbesserung bzw. Verschlechterung mit der relevanten Responderschwelle von 15 % vor.

Bei 6 Patientinnen und Patienten in der Altersgruppe von ≥ 12 bis < 18 Jahre Jahren wurde eine Verbesserung um 15 % zu Monat 24 im Gesamtscore erreicht.

Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lassen sich aus den Ergebnissen des Endpunktes Gesundheitszustand mittels PedsQL-SCD keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

FACT-BMT

Der „Functional Assessment of Cancer Therapy – Bone Marrow Transplantation“ (FACT-BMT) ist ein Fragebogen zur Selbstbeurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für Personen, die eine Knochenmarktransplantation erhalten haben. Der FACT-BMT setzt sich aus dem „Functional Assessment of Cancer Therapy – General“ (FACT-G) und der „Bone Marrow Transplantation Subscale“ (BMTS), die behandlungsspezifische Aspekte der Knochenmarktransplantation bewertet, zusammen. Der FACT-BMT besteht aus 5 Kategorien mit insgesamt 50 Fragen, folgende Domänen wurden erfasst: Physisches Wohlbefinden (PWB), Soziales/Familiäres Wohlbefinden (SWB), Emotionales Wohlbefinden (EWB), Funktionales Wohlbefinden (FWB), Knochenmarktransplantation (BMTS).

Mittels einer 5-Punkte-Likert-Skala von 0 bis 4 wird eine Komponente mit einem Bezugszeitraum von 7 Tagen abgefragt. Im Scoring bedeutet ein hoher Wert eine höhere Lebensqualität. Laut Angaben des pharmazeutischen Unternehmers wurde die Gesamtskala von 0 bis 200 transformiert. Der Wert zu Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung (geplant oder ungeplant) vor Beginn der Mobilisierung.

Unsicherheiten bestehen bezüglich der Übertragbarkeit der Validität des Fragebogens auf das Anwendungsgebiet Sichelzellerkrankheit. Zudem wurde das Scoring nicht hinreichend nachvollziehbar beschrieben. Aufgrund der bestehenden Unsicherheiten wird der Endpunkt im Rahmen der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

Im FACT-BMT Gesamtscore zeigte sich bei 8 Patientinnen und Patienten, im FACT-G Gesamtscore bei 12 Patientinnen und Patienten und beim BMTS bei 8 Patientinnen und Patienten eine Verbesserung um 15 % zu Monat 24.

Nebenwirkungen

In den vorgelegten Studien wurden keine Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen beobachtet.

Unerwünschte Ereignisse (UE) traten bei fast allen Patienten in den Studien auf. Schwere UE des Grades ≥ 3 traten bei 91,4 % der Patientinnen und Patienten auf. Es handelte sich hierbei insbesondere um UE der Systemorganklassen „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Untersuchungen“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ sowie „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“. Hämatologische und gastrointestinale Nebenwirkungen sind charakteristisch für die vor Verabreichung von Exagamglogen autotemcel durchgeführte myeloablative Therapie. Schwerwiegende UE (SUE) traten bei 65,5 % der Patientinnen und Patienten auf.

Eine abschließende Einschätzung des Nebenwirkungsprofils von Exagamglogen autotemcel ist aufgrund der begrenzten Daten zur Langzeitsicherheit und aufgrund fehlender vergleichender Daten nicht möglich. Aussagen zum langfristigen Nebenwirkungsprofil können ohne Langzeitdaten zum Sicherheitsprofil, nicht getroffen werden.

Aus den Daten zu den Nebenwirkungen lassen sich zusammenfassend keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

Gesamtbewertung

Grundlage für die Nutzenbewertung sind die Ergebnisse der einarmigen, offenen Studie CLIMB-SCD-121 und der Extensionsstudie CLIMB-CTX001-131, aus denen Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vorliegen. Da es sich um einarmige Studien handelt, ist eine vergleichende Bewertung und damit eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf Grundlage dieser Daten nicht möglich.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten adjustierten und naiven indirekte Vergleiche sind insgesamt für die Nutzenbewertung aus den zuvor genannten Gründen nicht geeignet.

Insgesamt wird für Exagamglogen autotemcel ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen abgeleitet, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Der Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse der einarmigen, offenen Studie CLIMB-SCD-121 und der Extensionsstudie CLIMB-CTX001-131 zugrunde. Da es sich um einarmige Studien handelt ist eine vergleichende Bewertung auf Grundlage dieser Daten nicht möglich. Die Aussagekraft der Nachweise ist daher stark limitiert und wird entsprechend als „Anhaltspunkt“ eingestuft.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Casgevy mit dem Wirkstoff Exagamglogen autotemcel. Casgevy wurde als Orphan Drug unter besonderen Bedingungen zugelassen.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Behandlung von schwerer Sichelzellerkrankung (SCD) bei Patienten ab 12 Jahren mit rezidivierenden vasookklusiven Krisen (VOC), die für eine Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen (HSZ) geeignet sind und für die kein humaner Leukozyten-Antigen (HLA)-kompatibler, verwandter HSZ-Donor zur Verfügung steht.

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der pivotalen, einarmigen, offenen, multizentrischen Phase-I/II/III-Studie CLIMB-SCD-121 und der Extensionsstudie CLIMB-CTX001-131 sowie indirekte Vergleiche für den Endpunkt „Schwere vasookklusiven Krisen“ vor.

Aus den vorgelegten Daten ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, zur Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen. Aufgrund fehlender vergleichender Daten lassen sich daraus keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten adjustierten und naiven indirekte Vergleiche sind insgesamt für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

Im Ergebnis wird daher für Exagamglogen autotemcel ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

In den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in dem Dossier zur Nutzenbewertung zur Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in Schritt 3 konnte der Anteilswert von 39 % für rezidivierende VOC anhand der zitierten Publikationen nicht reproduziert werden. Der pharmazeutische Unternehmer reichte hierzu auch im Stellungnahmeverfahren keine weiteren Informationen ein. Zudem liegen den Schritten der Herleitung des pharmazeutischen Unternehmers nur vereinzelt Angaben zu einer Unter- bzw. Obergrenze vor, womit bestehende Unsicherheiten nur bedingt abgebildet werden. Aus einer orientierenden Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten aus dem AbD-Konzept des IQWiG zu Exagamglogen autotemcel (Sichelzellkrankheit) gehen weitere Angaben und Quellen hervor, die insgesamt als eine bessere Schätzung für den vorliegenden Beschluss erachtet werden.³ Dem Beschluss wird deshalb eine eigene Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten zugrunde gelegt, die sich an den Patientenzahlen aus dem AbD-Konzept orientiert.

Die Prävalenz der Sichelzellkrankheit in Deutschland wurde basierend auf Daten des GPOH-Registers⁴ (untere Grenze: 2 000) sowie einer AOK-Routinedatenanalyse⁵, welche unter Heranziehung einer jährlichen Steigerungsrate von 7,25 %⁶ bis in das Jahr 2025 fortgeschrieben wurde (obere Grenze 4 890), ermittelt.

Über folgende Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt:

1. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem Alter von ≥ 12 Jahren beträgt 74,1 % – 75,8 % (1 482–3 645 Patientinnen und Patienten).^{7, 8}
2. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 VOC pro Jahr beträgt 22,9 % – 81,5 % (339 – 2 971) im Jahr. Die Untergrenze basiert auf einer US-amerikanischen Versorgungsdatenanalyse von 20 909 Patientinnen und Patienten mit Sichelzellkrankheit im Zeitraum von 2009 bis 2013.⁹ In der Routinedatenanalyse werden ausschließlich VOCs erfasst, die im ambulant oder stationär behandelt wurden. Bei 22,9 % der Patientinnen und Patienten wurde eine ärztliche Behandlung aufgrund von ≥ 2 VOC innerhalb eines Jahres dokumentiert. Eine Behandlung mittels Selbstmedikation ist jedoch nicht ausgeschlossen, weshalb tendenziell von einer

³ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Exagamglogen Autotemcel (Sichelzellkrankheit). URL: https://www.iqwig.de/download/a23-49_exagamglogen-autotemcel_abd-konzept_v1-0.pdf.

⁴ Kunz JB, Lobitz S, Grosse R et al. Sickle cell disease in Germany: Results from a national registry. *Pediatr Blood Cancer* 2020; 67(4): e28130. <https://dx.doi.org/10.1002/pbc.28130>.

⁵ Kunz JB, Schlotmann A, Daubenbüchel A et al. Benefits of a Disease Management Program for Sickle Cell Disease in Germany 2011-2019: The Increased Use of Hydroxyurea Correlates with a Reduced Frequency of Acute Chest Syndrome. *J Clin Med* 2021; 10(19). <https://dx.doi.org/10.3390/jcm10194543>.

⁶ Eleftheriou, A. & Angastiniotis M. (2021). Global Thalassaemia Review 2021, Thalassaemia International Federation.

⁷ Kunz JB, Schlotmann A, Daubenbüchel A, Lobitz S, Jarisch A, Grosse R, et al. Age strata (SCD patients age >12; Disease Management Program for Sickle Cell Disease in Germany 2011-2019) as provided by the author upon request.

⁸ Statistisches Bundesamt. Gesundheit; Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten [online]. 2018 [Zugriff: 14.08.2023]. URL: https://www.statistischebibliothek.de/mir/receive/DEHeft_mods_00131400

⁹ Shah N, Bhor M, Xie L et al. Evaluation of Vaso-occlusive Crises in United States Sickle Cell Disease Patients: A Retrospective Claims-based Study. *J Health Econ Outcomes Res* 2019; 6(3): 106-117. <https://doi.org/10.36469/9667>

Unterschätzung auszugehen ist. Zur Schätzung der Obergrenze wird deshalb die Studie von Rizio et al aus dem Jahr 2020 herangezogen, die auf der Befragung von 303 US-amerikanischen Patientinnen und Patienten mit Sichelzellerkrankheit basiert. Von diesen gaben 81,5 % an 2 oder mehr VOC innerhalb eines Jahres erfahren zu haben. Die Mehrheit der Befragten (76,6 %) gab zudem an, dass sie ihre VOC zu Hause behandeln, weil sie wüssten, wie sie ihre Schmerzen behandeln können.¹⁰

Beide Quellen beziehen sich auf den US-amerikanische Versorgungskontext, so dass Unsicherheiten bezüglich der Übertragbarkeit bestehen.

3. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, für die die Behandlungsprozedur (insbesondere eine myeloablative Konditionierung) infrage kommt, beträgt 54 %. In Ermangelung weiterer Daten wurde der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier genannte Anteilswert zugrunde gelegt.
4. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, für die keine HLA-kompatible, verwandte HSZ-Spenderin und kein HLA-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht, beträgt 80–86 (147–1 380).^{11,12}
5. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patientinnen und Patienten von 88,99 % ergeben sich im Anwendungsgebiet schwere Sichelzellerkrankheit (SCD) bei Patienten ab 12 Jahren mit rezidivierenden vasookklusiven Krisen (VOC), die für eine Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen (HSZ) geeignet sind und für die kein humaner Leukozyten-Antigen (HLA)-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht, 130 – 1 228 Patientinnen und Patienten.

Die Spanne 130 bis 1 228 Patientinnen und Patienten bildet eine Minimal- und Maximalschätzung ab. Die Breite der Spanne trägt in höherem Maße den bestehenden Unsicherheiten Rechnung als die vom pharmazeutischen Unternehmer eingereichte Schätzung.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Casgevy (Wirkstoff: Exagamglogen autotemcel) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 25. März 2025):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Exagamglogen autotemcel soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Sichelzellerkrankheit erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte erfolgen. Exagamglogen autotemcel muss in einer qualifizierten Behandlungseinrichtung angewendet werden.

Für die Anwendung des ATMP Exagamglogen autotemcel im Anwendungsgebiet Sichelzellerkrankheit gelten die Maßnahmen zur Qualitätssicherung gemäß ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie. Näheres regelt die Anlage VI „Exagamglogen autotemcel bei Beta-Thalassämie und Sichelzellerkrankung“ der ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie.

¹⁰ Rizio AA, Bhor M, Lin X et al. The relationship between frequency and severity of vaso-occlusive crises and health-related quality of life and work productivity in adults with sickle cell disease. Qual Life Res 2020; 29(6): 1533-1547. <https://dx.doi.org/10.1007/s11136-019-02412-5>

¹¹ Hoferer A, Cario H, Corbacioglu S et al. Sichelzellerkrankheiten [online]. 2021 [Zugriff: 14.07.2023]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/sichelzellerkrankheiten/@@guideline/html/index.html>

¹² Walters MC, Patience M, Leisenring W et al. Barriers to bone marrow transplantation for sickle cell anemia. Biol Blood Marrow Transplant 1996; 2(2): 100-104

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten (inkl. Patientenpass) enthält, zur Verfügung zu stellen.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und ein Patienten-Pass zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen, welche Exagamglogen autotemcel verschreiben, anwenden oder die Anwendung überwachen, enthält Informationen über das wichtige identifizierte Risiko eines verzögerten Thrombozyten-Engraftments und die wichtigen potenziellen Risiken eines Versagens des Neutrophilen-Engraftments sowie einer mit der Genom-Editierung verbundenen Onkogenese und wie diese Risiken auf ein Minimum begrenzt werden können. Darüber hinaus beinhaltet es Anweisungen zur Bereitstellung des Patientenpasses und des Leitfadens für Patientinnen und Patienten.

Der Leitfaden für Patientinnen und Patienten soll über Risiken und Nutzen der Exagamglogen autotemcel Behandlung, die nur begrenzte Daten über die Langzeitwirkungen, die Anzeichen für niedrige Thrombozyten- oder Leukozyten-Werte sowie für Blutkrebserkrankungen aufklären sowie die Notwendigkeit erklären, die Symptome sofort der behandelnden Ärztin bzw. dem behandelnden Arzt zu melden und die Patienten-Pass immer bei sich zu tragen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zum Abgabepreis aus Modul 3 des Dossiers.

Exagamglogen autotemcel wird nur an entsprechende qualifizierte, stationäre Behandlungseinrichtungen abgegeben. Der Wirkstoff unterliegt demnach nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach §130 bzw. §130a SGB V an. Der Berechnung wird – abweichend von den üblicherweise berücksichtigten Angaben der Lauer Taxe – der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers zu Grunde gelegt.

Exagamglogen autotemcel wird entsprechend der Angaben in der Fachinformation als einmalige intravenöse Infusion verabreicht.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Exagamglogen autotemcel	Einmalgabe	1	1	1

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Exagamglogen autotemcel	3 x 10 ⁶ CD34+-Zellen/kg KG	3 x 10 ⁶ CD34+-Zellen/kg KG	1 Einzel-Infusionsbeutel	1	1 Einzel-Infusionsbeutel

Kosten:**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis) ¹³	Mehrwertsteuer ¹⁴	Kosten
Zu bewertendes Arzneimittel				
Exagamglogen autotemcel	1 Einzel-Infusionsbeutel	2 200 000 €	-	2 200 000 €

Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2025

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen,

¹³ Angaben des Unternehmers zum Abgabepreis aus Modul 3 des Dossiers.

¹⁴ Gemäß den Angaben des Unternehmers ist das Arzneimittel von der Mehrwertsteuer befreit.

werden nicht abgebildet.

Bei Exagamglogen autotemcel handelt es sich um ein Zellprodukt, welches aus autologen CD34+-Stammzellen hergestellt wird. Zur Gewinnung des Zellmaterials ist daher regelhaft eine HSZ-Mobilisierung und Leukapherese notwendig. Da die HSZ-Mobilisierung und Leukapherese Teil der Herstellung des Arzneimittels gemäß § 4 Absatz 14 AMG ist, fallen diesbezüglich keine weiteren Kosten für das zu bewertende Arzneimittel an.

Vor der Behandlung mit Casgevy ist laut Fachinformation eine vollständige myeloablative Konditionierung durchzuführen. Das in der Fachinformation aufgeführte, in der klinischen Studie verwendete Konditionierungsschema erfolgte mit Busulfan.

Die geplante Busulfan-Dosis betrug intravenös 3,2 mg/kg/Tag einmal täglich oder 0,8 mg/kg alle 6 Stunden an 4 aufeinanderfolgenden Tagen. Bei einmal täglicher Gabe war der empfohlene AUC-Zielbereich (0 – 24 h) 4500 – 5500 µM*min bzw. bei der Anwendung alle 6 Stunden ein AUC-Zielbereich (0 – 6 h) 900 – 1350 µM*min.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche durchschnittliches Körpergewicht: Erwachsene = 77,7 kg¹⁵; 12-Jährige = 47,1 kg¹⁶).

Patientinnen bzw. Patienten sind auf das Vorliegen einer Infektion mit Hepatitis B, Hepatitis C und HIV zu testen, bevor die Behandlung mit Exagamglogen autotemcel eingeleitet wird.

Für die Diagnostik zum Ausschluss einer chronischen Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich¹⁷. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. In bestimmten Fallkonstellationen können weitere Schritte gemäß aktueller Leitlinienempfehlungen notwendig werden.

Die Diagnostik zum Ausschluss einer Hepatitis C erfordert sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte¹⁸. Das HCV-Screening basiert auf der Bestimmung von Anti-HCV-Antikörpern. In bestimmten Fallkonstellationen kann es zur Sicherung der Diagnose einer HCV-Infektion erforderlich sein, die positiven Anti-HCV-Antikörper-Befunde parallel oder nachfolgend durch einen HCV-RNA-Nachweis zu verifizieren.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage / Jahr	Kosten / Patient / Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie:							
<i>myeloablative Konditionierung mit Busulfan</i>							
- Erwachsene (3,2 mg/kg = 248,6 mg)	8 x 60 mg IFK	1274,37 €	1,77 €	59,94 €	1212,66 €	4	3 637,98 €
- 12-Jährige	8 x 60 mg IFK	1274,37 €	1,77 €	59,94 €	1212,66 €	4	2 425,32 €

¹⁵ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2021: <http://www.gbe-bund.de/>

¹⁶ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2017: <http://www.gbe-bund.de/>

¹⁷ S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion; AWMF-Register-Nr.: 021/011 https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-011l_S3_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion_2021-07.pdf

¹⁸ S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion; AWMF-Register-Nr.: 021/012 https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-012l_S3_Hepatitis-C-Virus_HCV-Infektion_2018-07.pdf

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage / Jahr	Kosten / Patient / Jahr
(3,2 mg/kg = 150,7 mg)							
<i>HBV-Screening</i>							
HBV-Test Hepatitis-B Oberflächen- antigenstatus (GOP 32781)	-	-	-	-	5,06 €	1,0	5,06 €
anti-HBc- Antikörper (GOP 32614)	-	-	-	-	5,43 €	1,0	5,43 €
<i>HCV-Screening</i>							
Hepatitis-C HCV-Antikörper - Status (GOP 32618)	-	-	-	-	9,02 €	1,0	9,02 €
<i>HIV-Screening</i>							
HIV HIV-1- und HIV-2- Antikörper-Status (GOP: 32575)	-	-	-	-	4,09 €	1,0	4,09 €
Abkürzungen: IFK = Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung							

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Absatz 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel Verfo des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit schwerer Sichelzellkrankheit und rezidivierenden vasookklusiven Krisen, die für eine Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen (HSZ) geeignet sind und für die kein verwandter, HLA-identischer Stammzellspender zur Verfügung steht

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Exagamglogen autotemcel (Casgevy); Casgevy 4 – 13×10^6 Zellen/ml Infusionsdispersion; Stand: Februar 2025

2.6 Anteil der Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 SGB V

Bei dem Arzneimittel Casgevy handelt es sich um ein nach dem 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachtes Arzneimittel. Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 hat der G-BA festzustellen, ob die klinischen Prüfungen des Arzneimittels zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Basis für die Berechnung sind nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 7 SGB V alle vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen Studien, die er als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet an den G-BA zu übermitteln hat. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden (vgl. dazu § 4 Absatz 6 Satz 1 und 2 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 9 Absatz 4 Satz 1 und 2 VerfO).

Der Anteil der Prüfungsteilnehmer und -teilnehmerinnen an den vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer und -teilnehmerinnen beträgt ≥ 5 % Prozent.

Im Abschnitt 2.7.4 des Common Technical Documents (CTD) erfolgt keine eindeutige Trennung der für das jeweilige Anwendungsgebiet vorgelegten Studien. Im Rahmen der Studie CLIMB-SCD-121 liegt der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer bei 0 % und in der Studie CLIMB-TDT-111 bei 30,4 %. Unter Berücksichtigung beider Studien ergibt sich zusammengenommen ein Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer, der oberhalb von 5 % liegt.

Die klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet wurden somit zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 14. Januar 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Exagamglogen autotemcel beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. April 2025 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Mai 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 26. Mai 2025 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten wurde am 13. Juni 2025 vorgelegt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 24. Juni 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 3. Juli 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	8. April 2025	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	14. Mai 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	26. Mai 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	3. Juni 2025 17. Juni 2025	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. Juni 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	3. Juli 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 3. Juli 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Exagamglogen autotemcel (Sichelzellkrankheit mit rezidivierenden vasookklusiven Krisen; ≥ 12 Jahre; keine HLA-kompatible verwandte Stammzellspende verfügbar)

Vom 3. Juli 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 3. Juli 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 5. Juni 2025 (BAnz AT 22.07.2025 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Exagamglogen autotemcel in der Fassung des Beschlusses vom 3. Juli 2025 zu dem Anwendungsgebiet „ β -Thalassämie, transfusionsabhängig, ≥ 12 Jahre, keine HLA-kompatible verwandte Stammzellspende verfügbar“ nach Nummer 6 folgende Angaben angefügt:**

Exagamglogen autotemcel

Beschluss vom: 3. Juli 2025

In Kraft getreten am: 3. Juli 2025

BAnz AT 17.10.2025 B7

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 9. Februar 2024):

Casgevy wird angewendet zur Behandlung von schwerer Sichelzellkrankheit (SCD) bei Patienten ab 12 Jahren mit rezidivierenden vasookklusiven Krisen (VOC), die für eine Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen (HSZ) geeignet sind und für die kein humaner Leukozyten-Antigen (HLA)-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 3. Juli 2025):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Exagamglogen 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. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der G-BA bestimmt gemäß dem 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V.m. § 5 Absatz 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit schwerer Sichelzellkrankheit und rezidivierenden vasookklusiven Krisen, die für eine Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen (HSZ) geeignet sind und für die kein verwandter, HLA-identischer Stammzellspender zur Verfügung steht

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Exagamglogen autotemcel:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit schwerer Sichelzellkrankheit und rezidivierenden vasookklusiven Krisen, die für eine Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen (HSZ) geeignet sind und für die kein verwandter, HLA-identischer Stammzellspender zur Verfügung steht

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

CLIMB-SCD-121: einarmige, offene, multizentrische Phase-I/II/III-Studie und

CTX001-131: Extensionsstudie; 5. Datenschnitt: 2. Januar 2025, ITT-Population

Mortalität

Endpunkt	Exagamglogen autotemcel	
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Todesfälle	58	1 (1,7)
Transplantations-bezogene Todesfälle	58	1 (1,7)

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 15. April 2025) und dem Amendment zur Dossierbewertung vom 13. Juni 2025, sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

Endpunkt	Exagamglogen autotemcel	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Freiheit von schweren vasookklusiven Krisen für 12 Monate (VF12) ^{b, c}	63	43 (68,3)
Annualisierte Rate von schweren VOC	-	k. A.
Pain NRS-11 – Verbesserung um ≥ 15 % zu Monat 24 ^c		
(≥ 18 bis ≤ 35 Jahre)	50	13 (26,0)
(≥ 12 bis < 18 Jahre) ^d	13	1 (7,7)
EQ-5D-VAS – Verbesserung um ≥ 15 % zu Monat 24 ^c		
(≥ 18 bis ≤ 35 Jahre)	50	13 (26,0)
(≥ 12 bis < 18 Jahre) ^d	13	4 (30,8)
ASCQ-Me SCD-MHC – Verbesserung um ≥ 15 % zu Monat 24 ^c		
(≥ 18 bis ≤ 35 Jahre)	50	7 (14,0)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Exagamglogen autotemcel	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
ASCQ-Me – Verbesserung um ≥ 15 % zu Monat 24, (≥ 18 bis ≤ 35 Jahre) ^c		
Beeinträchtigung durch Schmerzkrisen – Häufigkeit	50	28 (56,0)
Beeinträchtigung durch Schmerzkrisen – Schweregrad	50	7 (14,0)
Emotionale Belastung	50	11 (22,0)
Beeinträchtigung durch Schmerzen	50	11 (22,0)
Beeinträchtigung des Soziallebens	50	16 (32,0)
Beeinträchtigung durch Steifigkeit	50	11 (22,0)
Beeinträchtigung des Schlafs	50	10 (20,0)
PedsQL – Verbesserung um ≥ 15 % zu Monat 24, (≥ 12 bis < 18 Jahre) ^c		
Gesamtscore	13	6 (46,2)
Physische Gesundheit	13	7 (53,8)
Psychosoziale Gesundheit	13	6 (46,2)
PedsQL-SCD – Verbesserung um ≥ 15 % zu Monate 24, (≥ 12 bis < 18 Jahre) ^c		

Gesamtscore	13	6 (46,2)
Kommunikation I	13	5 (38,5)
Kommunikation II	13	4 (30,8)
Emotionen	13	5 (38,5)
Schmerz und Verletzung	13	8 (61,5)
Schmerzwirkung	13	6 (46,2)
Schmerzmanagement und -kontrolle	13	5 (38,5)
Behandlung	13	7 (53,8)
Sorge I	13	7 (53,8)
Sorge II	13	5 (38,5)
FACT-BMT zu Monate 24, (≥ 18 bis ≤ 35 Jahre) ^c (ergänzend dargestellt)		
FACT-G – Gesamtscore	50	12 (24,0)
FACT-BMT – Gesamtscore	50	8 (16,0)
Bone Marrow Transplantation Subscale	50	8 (16,0)

Nebenwirkungen

Endpunkt MedDRA-Systemorganklassen/UE von besonderem Interesse	Exagamglogen autotemcel	
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^e
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)	58	58 (100,0)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	58	38 (65,5)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)	58	53 (91,4)
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	58	0
Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-Systemorganklasse (mit einer Inzidenz ≥ 10 %)		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	58	38 (65,5)
Febrile Neutropenie	58	25 (43,1)
Anämie	58	14 (24,1)
Thrombozytopenie	58	12 (20,7)
Neutropenie	58	11 (19,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	58	32 (55,2)
Stomatitis	58	25 (43,1)
Abdominalschmerz	58	7 (12,1)

Endpunkt MedDRA-Systemorganklassen/UE von besonderem Interesse	Exagamglogen autotemcel	
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^e
Übelkeit	58	7 (12,1)
Untersuchungen	58	27 (46,6)
Thrombozytenzahl vermindert	58	21 (36,2)
Neutrophilenzahl erniedrigt	58	17 (29,3)
Leukozytenzahl erniedrigt	58	6 (10,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	58	27 (46,6)
Appetit vermindert	58	19 (32,8)
Eisenüberladung	58	6 (10,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	58	24 (41,4)
Schleimhautentzündung	58	15 (25,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	58	20 (34,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	58	13 (22,4)
Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes	58	13 (22,4)
Rückenschmerzen	58	7 (12,1)
Leber- und Gallenerkrankungen	58	12 (20,7)
Cholelithiasis	58	7 (12,1)
Erkrankungen des Nervensystems	58	12 (20,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums	58	11 (19,0)
Gefäßerkrankungen	58	8 (13,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	58	6 (10,3)
SUEs nach MedDRA-Systemorganklasse (mit einer Inzidenz ≥ 10 %)		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	58	22 (37,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	58	11 (19,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	58	9 (15,5)
Leber- und Gallenerkrankungen	58	8 (13,8)
Cholelithiasis	58	6 (10,3)
Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes	58	8 (13,8)
Rückenschmerzen	58	6 (10,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums	58	8 (13,8)
Erkrankungen des Nervensystems	58	6 (10,3)

Endpunkt MedDRA-Systemorganklassen/UE von besonderem Interesse	Exagamglogen autotemcel	
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^e
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	58	7 (12,1)
a. Sicherheitspopulation. UE von Studienaufnahme bis Monat 24 b. primärer Endpunkt der Studie CLIMB-SCD-121 c. Personen, die vor Erhalt von Exagamglogen autotemcel aus der Studie ausschieden, werden als Non-Responder betrachtet. d. Die Darstellung erfolgt bis zu einem Zeitpunkt mit hinreichend hohen Rückläufen (70 %) im Enrolled-Set (ITT-Population). e. Aufnahme bis Monate 24		
Verwendete Abkürzungen: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); k.A. = keine Angabe; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis		

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit schwerer Sichelzellkrankheit und rezidivierenden vasookklusiven Krisen, die für eine Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen (HSZ) geeignet sind und für die kein verwandter, HLA-identischer Stammzellspender zur Verfügung steht

circa 130 bis 1 230 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Casgevy (Wirkstoff: Exagamglogen autotemcel) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 25. März 2025):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Exagamglogen autotemcel soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Sichelzellkrankheit erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte erfolgen. Exagamglogen autotemcel muss in einer qualifizierten Behandlungseinrichtung angewendet werden.

Für die Anwendung des ATMP Exagamglogen autotemcel im Anwendungsgebiet Sichelzellkrankheit gelten die Maßnahmen zur Qualitätssicherung gemäß ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie. Näheres regelt die Anlage VI „Exagamglogen autotemcel bei Beta-Thalassämie und Sichelzellerkrankung“ der ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers

Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten (inkl. Patientenpass) enthält, zur Verfügung zu stellen.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und ein Patientenpass zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen, welche Exagamglogen autotemcel verschreiben, anwenden oder die Anwendung überwachen, enthält Informationen über das wichtige identifizierte Risiko eines verzögerten Thrombozyten-Engraftments und die wichtigen potenziellen Risiken eines Versagens des Neutrophilen-Engraftments sowie einer mit der Genom-Editierung verbundenen Onkogenese und wie diese Risiken auf ein Minimum begrenzt werden können. Darüber hinaus beinhaltet es Anweisungen zur Bereitstellung des Patientenpasses und des Leitfadens für Patientinnen und Patienten.

Der Leitfaden für Patientinnen und Patienten soll über Risiken und Nutzen der Exagamglogen autotemcel Behandlung, die nur begrenzte Daten über die Langzeitwirkungen, die Anzeichen für niedrige Thrombozyten- oder Leukozyten-Werte sowie für Blutkrebserkrankungen aufklären sowie die Notwendigkeit erklären, die Symptome sofort der behandelnden Ärztin bzw. dem behandelnden Arzt zu melden und den Patientenpass immer bei sich zu tragen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit schwerer Sichelzellkrankheit und rezidivierenden vasookklusiven Krisen, die für eine Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen (HSZ) geeignet sind und für die kein verwandter, HLA-identischer Stammzellspender zur Verfügung steht

Bezeichnung der Therapie	Therapiekosten/ Patientin bzw. Patient ²
zu bewertendes Arzneimittel:	
Exagamglogen autotemcel	2 200 000 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	2 448,92 – 3 661,58 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2025)

² Exagamglogen autotemcel wird einmalig angewendet.

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Busulfan	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	100 €	4	4	400 €

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit schwerer Sichelzellkrankheit und rezidivierenden vasookklusiven Krisen, die für eine Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen (HSZ) geeignet sind und für die kein verwandter, HLA-identischer Stammzellspender zur Verfügung steht

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

6. Anteil der Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 SGB V

Bei dem Arzneimittel Casgevy handelt es sich um ein ab dem 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachtes Arzneimittel.

Der Anteil der Prüfungsteilnehmer und -teilnehmerinnen an den vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer und -teilnehmerinnen beträgt $\geq 5\%$.

Die klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet wurden somit zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 3. Juli 2025 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 3. Juli 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 17.10.2025 B7

(<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>)

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Exagamglogen autotemcel zur Behandlung der Sichelzellerkrankung ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. Januar 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Exagamglogen autotemcel eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 15. April 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 13. Juni 2025 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Exagamglogen autotemcel (Sichelzellerkrankheit mit rezidivierenden vasookklusiven Krisen; $\geq$



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Exagamglogen autotemcel (Sichelzellerkrankheit mit rezidivierenden vasookklusiven Krisen; $\geq$ 12 Jahre; keine HLA-kompatible verwandte Stammzellspende verfügbar)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Exagamglogen autotemcel
- **Handelsname:** Casgevy
- **Therapeutisches Gebiet:** Sichelzellerkrankheit (Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.01.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.04.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.05.2025
- **Beschlussfassung:** Anfang Juli 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Anwendungsbegleitende Datenerhebung: Exagamglogen Autotemcel

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO;
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2025-01-15-D-1146)

Modul 1

(PDF 1,32 MB)

Modul 2

(PDF 2,03 MB)

Modul 3

(PDF 1,46 MB)

Modul 4

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1167/>

15.04.2025 - Seite 1 von 4

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.04.2025 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(PDF 1,11 MB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 318,77 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 212,00 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.05.2025
 - Mündliche Anhörung: 26.05.2025
- Bitte melden Sie sich bis zum 19.05.2025 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **06.05.2025** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Exagamglogene autotemcel - 2025-01-15-D-1146*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 26.05.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 19.05.2025 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Juli 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Exagamglogene autotemcel (Sichelzellenkrankheit mit rezidivierenden vaso-okklusiven Krisen; ≥
Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.01.2025 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

Letzte Änderungen | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 26. Mai 2025 um 11:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Exagamglogen autotemcel

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited	06.05.2025
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)	24.04.2025
BIO Deutschland e.V.	30.04.2025
Fr. Dr. Distelmaier, Klinikum der Universität München (LMU), Medizinische Klinik III für Hämatologie und Onkologie	05.05.2025
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	06.05.2025
DAG-HSZT, DGHO, DGKJ, GPOH, Charité Berlin	07.05.2025

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited						
Hr. Dr. Stemmer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Schmitt	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Dr. Dr. Patchev	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Petry	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)						
Hr. Dr. Wilken	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Feuer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
BIO Deutschland e.V.						
Fr. Schöbel	ja	ja	nein	ja	ja	ja
Fr. Dr. Wöhling	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Distelmaier, Klinikum der Universität München (LMU), Medizinische Klinik III für Hämatologie und Onkologie						
Fr. Dr. Distelmaier	nein	ja	ja	ja	ja	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
DAG-HSZT, DGHO, DGKJ, GPOH, Charité Berlin						
Hr. Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Dr. Hoferer	nein	ja	ja	nein	ja	nein
Hr. Prof. Dr. Kunz	nein	ja	nein	ja	ja	nein
Hr. Prof. Dr. Kulozik	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Hr. Dr. Lobitz	nein	ja	ja	nein	ja	nein

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Hr. Prof. Dr. Cario	nein	ja	ja	nein	ja	nein
Fr. PD Dr. Jarisch	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Meisel	ja	ja	ja	ja	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Schulte	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Lang	nein	nein	ja	ja	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Datum	06. Mai 2025
Stellungnahme zu	Exagamglogene autotemcel/Casgevy, SCD
Stellungnahme von	<i>Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA Verfahren: 1167 <i>Aufbau der Stellungnahme</i> <u>1. Inhaltsangabe der Stellungnahme</u> <u>2. Zusammenfassung</u> <u>3. Wesentliche Positionen von Vertex</u> <u>a. Der aktuelle Datenschnitt vom 02. Januar 2025 ist für die Nutzenbewertung von Exa-Cel heranzuziehen</u> <u>b. Die dargestellte PES-Population ist im vorliegenden Fall für die Nutzenbewertung als adäquat anzusehen</u> <u>c. Die dargestellten indirekten Vergleiche zeigen, dass der Therapieeffekt durch Exa-Cel von keiner anderen derzeitigen Therapieoption im Anwendungsgebiet erreicht werden kann</u> <u>4. Ergebnisse vom neuen Datenschnitt vom 02. Januar 25</u> <u>5. Spezifischer Teil der Stellungnahme</u> <u>6. Appendix - Ergebnisse indirekter Vergleiche</u>	

Inhaltsangabe der Stellungnahme Mit der vorliegenden Stellungnahme zur Nutzenbewertung durch G-BA und IQWiG von Exa-Cel im Anwendungsgebiet Behandlung schwere Sichelzellkrankheit (SCD) bei Patienten ab 12 Jahren mit rezidivierenden vasookklusiven Krisen (VOC), die für eine Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen (HSZ) geeignet sind und für die kein humaner Leukozyten-Antigen (HLA)-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht, sieht Vertex weiterhin einen „Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen“ für alle Patienten im Anwendungsgebiet. Grundlage sind die Ergebnisse der Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131, sowie zusätzlich die dargelegten indirekten Vergleiche. Im Folgenden wird zunächst im Allgemeinen Teil der Stellungnahme in Bezug auf die Nutzenbewertung des G-BA erläutert, warum aus Sicht von Vertex • der aktuelle Datenschnitt vom 02. Januar 2025 für die Nutzenbewertung von Exa-Cel heranzuziehen ist, • die dargestellte PES-Population im vorliegenden Fall für eine Nutzenbewertung als adäquat anzusehen ist, und • die dargestellten indirekten Vergleiche zeigen, dass der Therapieeffekt durch Exa-Cel von keiner anderen derzeitigen Therapieoption im Anwendungsgebiet erreicht werden kann. Anschließend werden die Ergebnisse des neuen Datenschnittes vom 02. Januar 2025 zusammenfassend dargestellt, bevor im Spezifischen Teil der Stellungnahme auf einzelne Aspekte der Nutzenbewertung von G-BA und IQWiG eingegangen wird.	Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Zusammenfassung	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Sichelzellkrankheit (SCD) ist eine schwere, autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, die durch die Bildung von abnormalem Sichelhämoglobin (HbS) zu wiederkehrenden Gefäßverschlüssen in den Blutgefäßen (Vasookklusion) führt, die zu schweren vasookklusiven Krisen (VOC) führen und mit akuten und chronischen Organ- und Gewebeschäden einhergehen (1). Die patientenindividuelle Therapie der SCD umfasst Hydroxycarbamid, Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten (EK-Transfusionen) und – bei Verfügbarkeit eines hinreichend HLA-kompatiblen Spenders - einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT). Eine nachhaltige Vermeidung von schweren VOC stellt das vorrangige Therapieziel dar, insbesondere auch vor dem Hintergrund dadurch ausgelöster schwerwiegender Folgekomplikationen (2). Gegenstand der Nutzenbewertung ist Exagamglogene Autotemcel („Exa-Cel“, Handelsname Casgevy) für die Behandlung der schweren Sichelzellkrankheit bei Patienten ab 12 Jahren mit rezidivierenden vasookklusiven Krisen (VOC), die für eine Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen (HSZ) geeignet sind und für die kein humaner Leukozyten-Antigen (HLA)-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht (3). Die Nutzenbewertung von Exa-Cel basiert auf der zulassungsbegründenden Studie CLIMB-SCD-121. Bei der Studie CLIMB-SCD-121 handelt es sich um eine pivotale, einarmige, offene, multizentrische Phase-I/II/III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Exa-Cel. Zusätzlich wird die Langzeit-Nachbeobachtungsstudie CLIMB-CTX001-131 in die Nutzenbewertung einbezogen. Im Dossier wurden die Ergebnisse zu den Endpunkten zur Morbidität und zur Lebensqualität für das Primary Efficacy Set („PES“) dargestellt.	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dies wird vom G-BA als methodisch nicht adäquat angesehen und es wird eine Darstellung der Ergebnisse auf Basis des ITT-Prinzips gefordert. Nach Ansicht von Vertex ist dieses Vorgehen im Falle von Zell- und Gentherapien nicht sachgerecht. Eine Betrachtung von Patienten auf Basis des ITT-Prinzips ist irreführend, da Patienten eingeschlossen und als Non-Responder gewertet würden, die nicht mit Exa-Cel behandelt wurden. Dies führt zu einer Unterschätzung der Wirksamkeit und somit zu verfälschten Rückschlüssen. Die Ergebnisse zur ITT-Population werden daher in der Stellungnahme lediglich ergänzend dargestellt. Dramatischer Effekt im Endpunkt Freiheit von schweren vasookklusiven Krisen Wie die Ergebnisse der Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 zeigen, führt die einmalige Behandlung mit Exa-Cel zu Freiheit von VOC über mindestens 12 Monate in nahezu allen Patienten, die mit Exa-Cel infundiert wurden. Zudem sind viele Patienten völlig frei von VOC und von VOC-bedingten Hospitalisierungen. Solche Effekte werden unter den verfügbaren, patientenindividuellen Therapieoptionen wie Hydroxycarbamid oder Erythrozytenkonzentraten zum Management akuter oder chronischer Komplikationen nicht erreicht. Einzig eine HSZT entspricht in der SCD einem kurativen Ansatz, kommt jedoch nur für einen sehr geringen Teil der Patienten in Frage und ist mit hohen Risiken, wie etwa Graft-versus-host-Disease (GvHD) assoziiert (2, 4). Indirekte Vergleiche gegenüber Ergebnissen der Vergleichsarme der HOPE- und SUSTAIN-Studien sowie gegenüber US-amerikanischen Medicaid-Routinedaten zeigen positive Effekte zugunsten von Exa-Cel, die so groß sind, dass sie sich nicht allein durch die Einwirkung von Störgrößen erklären lassen („dramatischer Effekt“). Der G-BA lehnt die	<i>Schwere vasookklusive Krisen</i> Mit der Sichelzellkrankheit einhergehende vasookklusive Schmerzkrisen und weitere für die Patienten spürbare vasookklusive Komplikationen werden als patientenrelevante Ereignisse betrachtet. In der Studie CLIMB-SCD-121 war das Ereignis einer vasookklusiven Schmerzkrise definiert als: – Akute Schmerzen, die einen Aufenthalt in einer medizinischen Einrichtung und die Verabreichung von Schmerzmitteln (Opioide oder intravenöse nichtsteroidale Antirheumatika (NSAID)) oder Bluttransfusionen erforderlich machen, – Auftreten eines akuten Thoraxsyndroms, welches durch das Auftreten eines neuen Lungeninfiltrats in Verbindung mit Pneumonieähnlichen Symptomen, Schmerzen oder Fieber gekennzeichnet ist,

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
indirekten Vergleiche aufgrund methodischer Bedenken ab. Vertex teilt diese Bedenken nicht. Auch wenn die indirekten Vergleiche nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden, untermauern die Daten selbst im vom G-BA angeregten naiven indirekten Vergleich, dass ein vergleichbares Erreichen der Freiheit von schweren VOC unter derzeitigen Therapieoptionen nicht annähernd erreicht wird. Die in den Studien demgegenüber gezeigten dramatischen Effekte beim Erreichen der Freiheit von VOC über mindestens 12 Monate in den Patienten, die mit Exa-Cel infundiert wurden, rechtfertigen daher die Ableitung eines erheblichen Vorteils von Exa-Cel für den Endpunkt „Freiheit von schweren VOC“. Vertex begrüßt in diesem Zusammenhang die Feststellung des G-BA, dass „auf Basis der vorliegenden Daten [...] ein positiver Behandlungseffekt bezüglich VOC für die Personen vorzuliegen [scheint], die eine Gentherapie erhalten haben.“ Fazit: Fast alle Patienten, die mit Exa-Cel behandelt wurden, erreichen eine Freiheit von VOC über mindestens 12 Monate. Ein solcher Effekt wird unter patientenindividueller Therapie nicht erreicht. Daher besteht für Exa-Cel ein „erheblicher Zusatznutzen“ für den Endpunkt Freiheit von schweren VOC. Dauerhaftigkeit des Erreichens der Freiheit schwerer VOC Da vom G-BA für mehrere Datenschnitte keine Rationale oder Präspezifizierung identifiziert werden konnte, wurde vom G-BA nicht der zum Zeitpunkt der Einreichung neueste Datenschnitt mit der längsten Nachbeobachtungsdauer herangezogen, sondern ein von der European Medicines Agency (EMA) angeforderter Datenschnitt vom 16. April 2023 mit einer medianen Beobachtungszeit ab dem Zeitpunkt der Exa-Cel-Infusion von 17,5 Monaten. Mit der Stellungnahme legt Vertex die Ergebnisse eines neuen Datenschnitts vom 2. Januar 2025 vor. Der	– Auftreten von Priapismus, der länger als 2 Stunden anhält und einen Aufenthalt in einer medizinischen Einrichtung erfordert, oder – Auftreten einer Milzsequestration, definiert durch eine vergrößerte Milz, Schmerzen im linken oberen Quadranten und einen akuten Abfall der Hämoglobin (Hb)-Konzentration ≥ 2 g/dl. Vorgelegt wurden die Auswertungen „Freiheit von schweren VOC für 12 Monate (VF12)“, erhoben ab 60 Tage nach dem Zeitpunkt der Gabe der letzten unterstützenden EK-Transfusion sowie die annualisierten Raten im Vergleich zwischen Baseline-Phase und Follow-Up-Phase. Letztere liegen nur für die FAS-Population vor. Aufgetretene VOC im Zeitraum zwischen Therapieentscheidung und Transfusion werden im Rahmen der eingereichten Auswertungen zur annualisierten Rate nicht berücksichtigt. Unter Einbezug der Beobachtungszeit in der Studie CTX001-131 erreichten 43 von 63 Personen der ITT-Population die VF12, erhoben ab 60 Tage nach dem Zeitpunkt der Gabe der letzten unterstützenden EK-Transfusion. Die mediane Freiheit von schweren VOC für die Personen, die die Freiheit von schweren VOC erreicht haben, beträgt 33,4 Monate (min: 12,7; max.: 64,5). Wenn eine Person mehrere für VF12 qualifizierende Perioden erreicht hat, wird die längste VF12 Zeit für die Auswertung herangezogen. In einer Auswertung erhoben ab dem Zeitpunkt der Infusion ohne weitere Einschränkung der Analysepopulation (FAS, N = 46) trat bei 11 Personen nach der Exagamglogen autotemcel-Infusion eine schwere VOC auf.

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Datenschnitt wurde für die britische Zulassungsbehörde Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) durchgeführt. Die mediane Nachbeobachtungszeit dieses Datenschnitts beträgt 38,2 Monate, die maximale Nachbeobachtungszeit 5,6 Jahre. Die Nachbeobachtungszeit ist mit über 3 Jahren damit ausreichend, um die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Exa-Cel abschätzen zu können. Annähernd alle mit Exa-Cel infundierten Patienten erreichten eine Freiheit von schweren VOC über mindestens 12 Monate sowie eine Freiheit von VOC-bedingten Hospitalisierungen. Die Nachbeobachtungszeit reicht somit aus, um die vom G-BA im Beschluss zur Forderung einer Anwendungsbegleitenden Datenerhebung festgelegten Anforderungen für den Nachweis der Dauerhaftigkeit eines Therapieeffekts zu erfüllen. Die durchschnittliche Dauer der Freiheit von VOC betrug dabei 33,4 Monate. Der in den Studien beobachteten dauerhaften Wirksamkeit liegt die präzise und irreversible Gen-Editierung mittels CRISPR/Cas9 zugrunde. Es ist bislang kein biologischer Mechanismus beschrieben worden, der eine Reversibilität der Gen-Editierung mittels CRISPR/Cas9 ermöglicht - dies wird auch anhand der stabilen Alleleditierungswerte bei den Patienten der CLIMB-SCD-121 Studie gezeigt. Sobald die durch Exa-Cel editierten Zellen engrafted sind, tritt ein nachhaltiger klinischer Effekt ein, wie er auch im Falle von allogenen Stammzelltransplantationen eintritt. Auch die EMA hat die von Exa-Cel hervorgerufene Dauerhaftigkeit des Therapieeffekts bestätigt (5-9)). Fazit: Exa-Cel bewirkt damit eine langfristige Freiheit von schweren VOC bei fast allen Patienten, die mit Exa-Cel infundiert wurden, was mit einer funktionellen Heilung der Erkrankung gleichzusetzen ist. Vorteile in weiteren Endpunkten	Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lassen sich aus diesen Ergebnissen keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Exagamglogen autotemcel ableiten. Für die annualisierten Raten von schweren VOC liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor. Insbesondere liegen keine Angaben für die ITT-Population vor. Der intraindividuelle Vergleich zwischen Baseline-Phase und Follow-Up-Phase erscheint zudem aufgrund des nicht deterministischen Krankheitsverlaufs nicht angezeigt. Ein Ungleichgewicht besteht in der Analyse darüber hinaus durch die unterschiedlich langen Beobachtungszeiträume. Der pharmazeutische Unternehmer legt zudem mehrere adjustierte indirekte Vergleiche vor, die sich auf den Endpunkt „Schwere vasookklusiven Krisen“ beziehen. Die vorgelegten indirekten Vergleiche sind jedoch für die Fragestellung der Nutzenbewertung nicht geeignet.

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Exa-Cel verhinderte bei den allermeisten Patienten die Notwendigkeit einer VOC-bedingten Hospitalisierung. Über die gesamte Nachbeobachtungszeit erreichten sogar alle Patienten den Endpunkt „Freiheit von Hospitalisierungen aufgrund schwerer VOC über mindestens 12 Monate“. Zudem wurde eine klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität beobachtet. Außerdem unterstreichen klinisch relevante Verbesserungen des Gesamthämoglobins sowie der Hämolyseparameter den funktionell kurativen Effekt der durch Exa-Cel hervorgerufenen Erhöhung des fetalen Hämoglobins. Fazit: Die Verbesserung der Lebensqualität und die Reduktion der Notwendigkeit von VOC-bedingten Hospitalisierungen durch Exa-Cel sollten bei der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Unerwünschte Ereignisse Unerwünschte Ereignisse treten aufgrund der einmaligen Anwendung von Exa-Cel nach einer myeloablativen Konditionierung zumeist zeitlich konzentriert auf. Der Behandlung mit Exa-Cel geht eine Mobilisierung und CD34+-Stammzellensammlung sowie eine myeloablativ Konditionierung mit, in den pivotalen Studien, Busulfan voraus. Exa-Cel ist laut Feststellung der Zulassungsbehörde EMA sicher und wird gut vertragen (14). Das Sicherheitsprofil von Exa-Cel in den Studien entsprach im Allgemeinen dem der myeloablativen Busulfan-Konditionierung und der autologen Stammzelltransplantation, wobei keine Exa-Cel-spezifischen Sicherheitsbedenken festgestellt wurden. Die meisten unerwünschten Ereignisse traten innerhalb von 6 Monaten auf. Die Langzeitdaten zeigen die erwartete erhebliche Abnahme der	Bezüglich der VOC-bedingten Hospitalisierungen wird auf die Ausführungen zu den schweren vasookklusiven Krisen weiter oben verwiesen. Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lassen sich aus den Ergebnissen der Endpunkte Gesundheitszustand mittels ASCQ-Me SCD-MHC, PedsQL, PedsQL-SCD keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten. Der Endpunkt FACT-BMT Gesamtscore wird aufgrund bestehender Unsicherheiten bezüglich der Übertragbarkeit der Validität des Fragebogens auf das Anwendungsgebiet Sichelzellerkrankung ergänzend dargestellt. <u>Nebenwirkungen</u> In den vorgelegten Studien wurden keine Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen beobachtet. Unerwünschte Ereignisse (UE) traten bei fast allen Patienten in den Studien auf. Schwere UE des Grades ≥ 3 traten bei 91,4 % der Patientinnen und Patienten auf. Es handelte sich hierbei insbesondere um UE der Systemorganklassen „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Untersuchungen“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ sowie „Infektionen und

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
unerwünschten Ereignisse über den zeitlichen Verlauf. Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen ist eine Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzen von Exa-Cel wegen fehlender Kontrolldaten formal nicht möglich. Sicher ist jedoch, dass die Folgeschäden der Krankheitsprogression, insbesondere durch rezidivierende VOC, über die Zeit zunehmen würden. Zudem ist die einzige Option mit ähnlichem kurativen Therapieansatz eine allogene Stammzelltransplantation, welche im Vergleich mit zusätzlichen Risiken wie der Graft-versus-host-Erkrankung assoziiert, welche bei Exa-Cel aufgrund der Verwendung körpereigenen Materials weder erwartet noch beobachtet wurden. Fazit: In der zeitlichen Gesamtschau überwiegt eindeutig der Vorteil im Erreichen der langfristigen Freiheit von schweren vasookklusiven Krisen („funktionelle Heilung“). Dieser Vorteil ist, insbesondere unter Berücksichtigung der Tatsache, dass dies unter patientenindividueller Therapie mit derzeit verfügbaren Therapieoptionen nicht erreicht werden kann und dass eine Stammzelltransplantation für die allermeisten Patienten nicht möglich ist, als dramatische Verbesserung einzustufen. Gestützt wird dieser Vorteil durch weitere relevante Verbesserungen. Daraus ergibt sich ein „Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen“ für alle Patienten im Anwendungsgebiet (siehe Tabelle 2).	parasitäre Erkrankungen“. Hämatologische und gastrointestinale Nebenwirkungen sind charakteristisch für die vor Verabreichung von Exagamglogen autotemcel durchgeführte myeloablative Therapie. Schwerwiegende UE (SUE) traten bei 65,5 % der Patientinnen und Patienten auf. Eine abschließende Einschätzung des Nebenwirkungsprofils von Exagamglogen autotemcel ist aufgrund der begrenzten Daten zur Langzeitsicherheit und aufgrund fehlender vergleichender Daten nicht möglich. Aussagen zum langfristigen Nebenwirkungsprofil können ohne Langzeitdaten zum Sicherheitsprofil, nicht getroffen werden. Aus den Daten zu den Nebenwirkungen lassen sich zusammenfassend keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.
Wesentliche Positionen von Vertex 1. Der aktuelle Datenschnitt vom 02. Januar 2025 ist für die Nutzenbewertung von Exa-Cel heranzuziehen Insbesondere vor dem Hintergrund der Neuartigkeit des Wirkprinzips	Der Nutzenbewertung lag der durch die EMA nachgeforderte 2. Datenschnitt vom 16. April 2023 zugrunde. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahren hat der pharmazeutischen Unternehmer den 5. Datenschnitt vom 2. Januar 2025 nachgereicht. Dem Beschluss

sowie des kurativen Therapieansatzes von Exa-Cel sind belastbare Langzeitdaten von besonderem Wert. Vertex legt im Rahmen der Nutzenbewertung für die Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 die jüngstmöglichen Datenschnitte und damit die längste verfügbare Beobachtungsdauer bzw. die reifsten und belastbarsten Daten für alle patientenrelevanten Endpunkte vor, um den Zusatznutzen von Exa-Cel adäquat darzustellen. Nach Ansicht von Vertex ist es sachgerecht, die aktuellste verfügbare Evidenz für die Nutzenbewertung heranzuziehen. Alle Datenschnitte sind ausreichend gerechtfertigt und eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegt nicht vor. Im Folgenden sind alle im Rahmen der Nutzenbewertung für Exa-Cel eingereichten Datenschnitte sowie ihre zugrundeliegende Rationale aufgeschlüsselt: 1. Datenschnitt: 16.09.2022 (EMA-Einreichung) 2. Datenschnitt: 16.04.2023 (Nachforderung der EMA, Teil des EPAR) 3. Datenschnitt: 19.03.2024 (Bereitstellung zwecks Verlängerung der bedingten Marktzulassung) 4. Datenschnitt: 09.08.2024 (Datenpräsentation ASH 2024; im Dossier dargestellter Datenschnitt mit zum Zeitpunkt der Einreichung längster verfügbarer Beobachtungsdauer zum Zwecke der Nutzenbewertung) (10) 5. Datenschnitt: 02.01.2025 (Bereitstellung zwecks Verlängerung der bedingten Marktzulassung, in der Stellungnahme bereitgestellter Datenschnitt mit medianer Beobachtungsdauer von >3 Jahren zum Zwecke der Nutzenbewertung)	werden die Ergebnisse des Datenschnitt vom 2. Januar 2025 zugrunde gelegt.
--	---

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Aufgrund der bedingten Marktzulassung (<i>conditional marketing authorisation</i>) von Exa-Cel ist Vertex verpflichtet, den Zulassungsbehörden regelmäßige Status-Updates einschließlich der neusten verfügbaren Daten vorzulegen. Dies ist eine standardisierte Anforderung im Falle bedingter Marktzulassungen. Die EMA fordert hierfür regelmäßige Datenaktualisierungen zum 31. August der Jahre 2024, 2025 und 2026 (11). Zur Erfüllung dieser Anforderung führt Vertex regelmäßige Datenschnitte vor diesem Zeitpunkt durch und reicht diese zur gesetzten Frist ein. Für die Frist des 31. August 2024 wurde hierfür der Datenschnitt vom 19. März 2024 eingereicht. Dieser wurde im Nutzenbewertungsdossier nicht übermittelt, da er zeitlich lediglich kurz vor dem übermittelten Datenschnitt von August 2024 lag, welcher zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung die Daten mit der längsten Beobachtungsdauer enthielt und somit als für die Nutzenbewertung relevanter erachtet wurde. Analog verhält es sich bei der britischen Zulassungsbehörde MHRA. Die bedingte Marktzulassung von Casgevy wurde in Großbritannien zum 15. November 2023 erteilt und sieht jährliche Neubewertungen unter der Beachtung neuer verfügbarer Informationen vor (12). Der standardisierte Prozess der MHRA sieht die Einreichung von Aktualisierungsanträgen zur bedingten Zulassung 6 Monate vor Ablauf dieser Zulassung vor (13). Entsprechend plant Vertex mit einer Einreichung der aktuellen Studiendaten im Mai 2025, basierend auf dem in dieser Stellungnahme dargestellten Datenschnitt vom 02. Januar	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2025. Somit wird dieser Datenschnitt wie von Zulassungsbehörden gefordert eingereicht. Im Übrigen sind regelmäßige Datenschnitte für die Zwecke der Studienüberwachung durch das Data Monitoring Committee (DMC) vorgesehen, welches laut DMC-Charter zu quartalsweisen Datensichtungen verpflichtet ist. Zum Zeitpunkt der vorliegenden Stellungnahme stellt der präsentierte Datenschnitt vom 02. Januar 2025 die derzeit längst mögliche Beobachtungsdauer dar und wurde, wie dargestellt, im Rahmen der Erneuerung des Zulassungsantrag bei der britischen Zulassungsbehörde MHRA durchgeführt und wird im Mai 2025 eingereicht. Somit wurde dieser Datenschnitt von einer Zulassungsbehörde gefordert und ist zur Nutzenbewertung heranzuziehen. Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 38,2 Monaten kommt Vertex mit diesem Datenschnitt zudem der vom IQWiG im Konzept einer Anwendungsbegleitenden Datenerhebung zu Exa-Cel im vorliegenden Anwendungsgebiet festgelegten Anforderung von 3 Jahren für den Nachweis der Dauerhaftigkeit eines Therapieeffekts nach, sodass dieser Datenschnitt, auch im Sinne des G-BA, die bestmögliche Grundlage für die Nutzenbewertung darstellt.	

2. Die dargestellte PES-Population ist im vorliegenden Fall für eine Nutzenbewertung als adäquat anzusehen

Vertex erachtet die im Dossier und der vorliegenden Stellungnahme präsentierten Daten der PES-Population für Exa-Cel zur Ableitung eines Zusatznutzens als adäquat und als medizinisch einzig sinnhaft interpretierbare Auswertung.

Insbesondere vor dem Hintergrund der Einmalgabe von Exa-Cel sowie des kurativen Anspruchs ist eine Auswertung der Ergebnisse für die ITT-Population (Enrolled Set), d.h. unter Mitberücksichtigung von Patienten, die Exa-Cel gar nicht erhalten haben, irreführend und nicht sachgerecht. Eine alleinige Auswertung der Ergebnisse für die ITT-Population in der alle ausgeschiedenen Patienten unabhängig von ihrem Ausscheidungsgrund als nicht auf die Therapie ansprechend ausgewertet werden würde hierbei zu einer systematischen Unterschätzung eines kurativen Effektes führen und ist daher kritisch zu bewerten.

Auch bei der Betrachtung von klinischen Studien zu anderen Formen von Stammzelltransplantationen werden diese methodischen Einschränkungen der ITT-Auswertung besonders deutlich. Hier kommt es ebenfalls vor, dass Patienten, die ursprünglich für eine Transplantation vorgesehen waren, diese letztlich gar nicht erhalten – etwa aufgrund von Krankheitsprogression, nicht mehr zur Verfügung stehender Stammzell-Spender oder Verschlechterung des Allgemeinzustands. Würden diese Patienten dennoch in die Analyse im Sinne der ITT einbezogen, kann das die Ergebnisse drastisch verzerren, da frühe Todesfälle oder rasche Krankheitsverschlechterungen vor der eigentlichen Transplantation die Erfolgsraten der Transplantationsgruppe ungerechtfertigt verschlechtern. Die wissenschaftliche Fragestellung zur Wirksamkeit der Intervention in der entsprechenden Indikation wird nicht adäquat beantwortet (14-17). Auch der G-BA hat die methodischen Limitationen in einem vergleichbaren vergangenen Verfahren bereits anerkannt und

Für den Beschluss werden die Ergebnisse der ITT-Population herangezogen.

Die Nutzenbewertung führt aus, dass das Heranziehen des PES im Exa-Cel-Arm sowie die fehlende Präspezifizierung der vorgelegten Auswertung als unzureichend für den Kontext einer Nutzenbewertung erachtet wird. Im PES wird der Anteil der tatsächlich beobachteten schweren VOC im Vergleich zur Population, die alle eingeschlossenen Personen umfasst, unterschätzt. Zudem werden VOC-Ereignisse im Zeitraum der Mobilisierung und Konditionierung nicht berücksichtigt. Weiterhin wird die tatsächliche Nachbeobachtungszeit des Exa-Cel-Arms nach Infusion durch Nutzung des PES verkürzt, während für die Kontrollpopulation 24 Monate vorliegen mussten.

[Nutzenbewertung S. 36]

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
sich im Beschluss entsprechend auf Ergebnisse einer Population bezogen, die von der ITT-Population abweicht (18). Insgesamt sieht Vertex die im Dossier und der vorliegenden Stellungnahme präsentierten Daten der tatsächlich behandelten Patienten (PES) zur Ableitung eines Zusatznutzens für Exa-Cel als die einzig sachgerechte Analyse an. Die in den vorgelegten Analysen ausgeschlossenen, da nicht behandelten Patienten, erhöhen formal die Unsicherheit der Ergebnisse, dies wird aber als nicht hinreichend angesehen, um die Aussagekraft der Auswertungen für die Nutzenbewertung grundsätzlich in Frage zu stellen. Vertex widerspricht der Auffassung, dass die ITT-Auswertungen (Enrolled Set) die Grundlage der Nutzenbewertung sein sollten und betrachtet die Auswertungen auf Basis des PES als einzig sachgerechte Analyse. Um allerdings den Forderungen des G-BA Rechnung zu tragen, werden ergänzende Analysen für den aktuellen Datenschnitt vom 02. Januar 2025 für die ITT-Population dargestellt. In den Responderanalysen werden alle Patienten, die nicht die Kriterien für das PES erfüllen als Non-Responder ausgewertet Auch in dieser verzerrten Auswertung zeigt sich der erhebliche Effekt von Exa-Cel.	

3. Die dargestellten indirekten Vergleiche zeigen, dass der Therapieeffekt durch Exa-Cel von keiner anderen derzeitigen Therapieoption im Anwendungsgebiet erreicht werden kann

Der kurative Effekt von Exa-Cel wird bereits auf Basis der Ergebnisse der pivotalen Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 deutlich.

Angesichts des gut beschriebenen und allgemein anerkannten deterministischen Verlaufs der SCD, sowie der zusätzlich äußerst sensitiv gewählten Operationalisierung von VOC in den dargestellten Studien, ist das spontane Ausbleiben von VOC unter der rein symptomatisch-supportiven Therapie höchst unwahrscheinlich bis ausgeschlossen. Entsprechend sind die Ergebnisse von 95,6 % ([95 %-KI] = [84,9; 99,5]) der Patienten im PES, die über mindestens 12 Monaten eine Freiheit von schweren VOC erreichen, für sich genommen bereits hinreichend sicher als bisher nicht erreichter, dramatischer Behandlungseffekt einzustufen. Auch eine Vorher-Nachher-Betrachtung der annualisierten Rate schwerer VOC (Baseline: 4,24 VOC pro Jahr; Follow-Up (PES): 0,29 pro Jahr) bestätigt dies. Die indirekten Vergleiche (ITC) bestätigen und verdeutlichen diesen Effekt nochmals.

Bei den dargestellten ITC existieren methodische Limitationen, die sich primär aus der Verfügbarkeit und Qualität der externen Daten ergeben. Dennoch dokumentieren die indirekten Vergleiche zusätzlich zu den pivotalen Studien, dass eine auch nur annähernd vergleichbare Reduktion bzw. Freiheit von VOC unter patientenindividueller Therapie nicht erreicht werden kann. Auch deshalb können die in den Studien gezeigten dramatischen Effekte für die Nutzenbewertung berücksichtigt und mit hinreichender Sicherheit ein erheblicher Vorteil von Exa-Cel für den Endpunkt „Freiheit von vasookklusiven Krisen über mindestens 12 Monate“ abgeleitet werden.

Vertex weist zudem darauf hin, dass zusätzlich zur MarketScan-Analyse außerdem ITC nach MAIC-Methodik mit SoC-Armen von RCT im

Indirekte Vergleiche

Der pharmazeutische Unternehmer legt zudem mehrere adjustierte indirekte Vergleiche vor, die sich auf den Endpunkt „Schwere vasookklusiven Krisen“ beziehen. Für diese zieht er aggregierte Daten verschiedener Komparatorarme aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT) heran und führt „Matching-Adjusted Indirect Comparisons“ (MAIC) durch. Des Weiteren legt er einen indirekten Vergleich gegenüber individuellen Patientendaten vor. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer weitere indirekte Vergleiche auf Basis von aggregierten Daten zum Endpunkt „schwere vasookklusive Krisen“ vor. Diese umfassen MAICs und naive Vergleiche gegenüber Kontrollarmen von Phase-III-Studien. MAICs und naive Auswertungen gegenüber aggregierten Studienarme werden grundsätzlich als nicht sachgerecht im Kontext einer Nutzenbewertung erachtet. Außerdem liegen abweichende Ein- und Ausschlusskriterien zwischen den Studien vor (z.B. Altersgrenzen), so dass es sich um abweichende Studienpopulationen handelt. Als Analysepopulation zur annualisierten Rate wird das PES herangezogen, welches als nicht sachgerecht bewertet wird. Auf Basis der vorliegenden Unterlagen liegen des Weiteren abweichende Operationalisierungen der Endpunkte (Endpunkterhebung, Erhebungsdauer) zwischen den RCTs und der einarmigen Studie SCD-121 zur Erhebung der VOC vor, so dass ein Vergleich nicht möglich ist.

Der nicht-randomisierte, adjustierte indirekte Vergleich gegenüber individuellen Patientendaten wird auch unter Berücksichtigung der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten als nicht sachgerecht bewertet. Es wurde kein naiver Vergleich auf Basis von patientenindividuellen Daten eingereicht. Die nachgereichte Auswertung bezieht sich auf fünf statt einem Matchingpartner und nicht auf die identifizierte Grundpopulation. Die Fallzahl der eingereichten Auswertung und die Fallzahl der eingereichten Datenbank weichen voneinander ab. Die Gründe für die Abweichungen

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Anwendungsgebiet (Studie HOPE, SUSTAIN und NCT01179217) dargestellt wurden, die analog zur Nutzenbewertung in der TDT in der Übersichtstabelle zur Studienbasis für die Nutzenbewertung aufgenommen werden sollten (Seite 8). Der G-BA weist darauf hin, dass im Rahmen von Analysen zu indirekten Vergleichen ebenfalls naive indirekte Vergleiche wünschenswert gewesen wären. Obwohl aus Sicht von Vertex hier eine vollständig fehlende Adjustierung die Unsicherheit in den Ergebnissen eher erhöhen würde, wurde dem Wunsch des G-BA nachgekommen. Die Analysen wurden entsprechend gerechnet und, zusammen mit einer deskriptiven Gegenüberstellung der Ergebnisse, in der Zusammenfassung des Allgemeinen Teils dieser Stellungnahme dargestellt (siehe <u>Ergebnisse vom neuen Datenschnitt vom 02. Januar 2025</u>). Die Analysen bestätigen die Ergebnisse der bereits im Dossier dargestellten indirekten Vergleiche.	konnten nicht dargelegt werden. Auf Basis der vorgelegten Datensituation (berichtete Baseline-Charakteristiken, Analysepopulationen, Confounder-Auswahl, Time-Zero, Berichterstattung des Modells, Abweichungen der Fallzahlen) kann nicht davon ausgegangen werden, dass eine ausreichende statistische Positivität der beiden Populationen für eine adjustierte Analyse vorhanden ist. Die vorgelegten indirekten Vergleiche sind insgesamt für die Fragestellung der Nutzenbewertung nicht geeignet.
Ergebnisse vom neuen Datenschnitt vom 02. Januar 25 Einführung Die Gen-Editierungstherapie Exagamglogene autotemcel (Exa-Cel, Casgevy®) ist seit 09.02.2024 zugelassen bei Patienten ab 12 Jahren mit schwerer Sichelzellerkrankung (engl. sickle cell disease, SCD) mit rezidivierenden vasookklusiven Krisen (engl. vaso-occlusive crises, VOC), die für eine Transplantation von HSZ geeignet sind und für die kein HLA-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht (3). Diese Stellungnahme bezieht sich auf das dazugehörige Verfahren mit der Vorgangsnummer 2025-01-15-D-1146.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
In den nachfolgenden Abschnitten des allgemeinen Teils der schriftlichen Stellungnahme werden die Ergebnisse des neuen Datenschnitts vom 02. Januar 2025 der im Dossier dargestellten Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 dargestellt. Die Daten bestätigen erneut den beanspruchten erheblichen Zusatznutzen aus dem eingereichten Nutzendossier.	
Die SCD ist eine seltene schwere, genetisch bedingte Erkrankung des Blutes, die zu den Hämoglobinopathien gezählt wird. SCD wird durch eine Mutation im Gen, das die β-Kette des Hämoglobins kodiert, verursacht und ist durch die resultierende Bildung von abnormalem Sichelhämoglobin (HbS) gekennzeichnet. HbS polymerisiert im deoxygenierten Zustand (nach Abgabe von Sauerstoff im Gewebe) und die roten Blutkörperchen (Erythrozyten) nehmen eine charakteristische, namensgebende Sichelform an. Diese Sichelzellen bedingen u.a. wiederkehrende Gefäßverschlüsse v.a. in kleinen Blutgefäßen (Vasookklusionen), die zu schweren vasookklusiven Krisen mit erheblichen Schmerzen und akuten und chronischen Organ- und Gewebeschäden führen (19). Freiheit von vasookklusiven Krisen ist das zentrale Ziel für SCD-Patienten. Unter den derzeit verfügbaren Therapien ist ein spontanes Erreichen dieses Ziels äußerst unwahrscheinlich bis ausgeschlossen: Die Erkrankung zeigt von Geburt an einen eindeutig vorhersagbaren Verlauf. Die Patienten sind auf eine andauernde und medizinische Betreuung sowie eine patientenindividuelle Therapie mit Hydroxycarbamid, Erythrozytenkonzentrat (EK)-Transfusionen, ggf. Eisen-Chelatbildnern und Schmerztherapie angewiesen, um akute und chronische Komplikationen der SCD zu lindern. Im vorliegenden Anwendungsgebiet	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
entspricht einzig eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) einem kurativen Ansatz. Allerdings kommt eine SZT, vor allem aufgrund der limitierten Verfügbarkeit eines passenden Spenders, nur für eine sehr begrenzte Patientenpopulation in Frage und ist bei Transplantation von körperfremden Zellen mit hohen Risiken, wie etwa Graft-versus-host-Disease (GvHD), assoziiert. Exa-Cel ist die erste zugelassene Therapie weltweit, die auf eine CRISPR/Cas9-vermittelten Geneditierung basiert. Diese irreversible Geneditierung hämatopoetischer Stammzellen führt zu einer Reaktivierung eines körpereigenen Prozesses: der Expression von fetalem Hämoglobin, welches bei SCD zu einer Verringerung (oder gar Verhinderung) der Sichelneigung der roten Blutzellen führt und so das Auftreten von VOC verhindert. Durch die Verwendung körpereigener Zellen ist die Therapie nicht von der Verfügbarkeit eines geeigneten Spenders abhängig. Risiken, die mit der Transplantation von körperfremdem Material assoziiert sind, werden vermieden (20, 21). Als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) gilt der medizinische Zusatznutzen von Exa-Cel nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durch die Zulassung als belegt. In den nachfolgenden Abschnitten des allgemeinen Teils der schriftlichen Stellungnahme stellt Vertex die Ergebnisse des neuen Datenschnitts vom 02. Januar 2025 der im Dossier dargestellten Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 dar. Der Datenschnitt umfasst neue Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten sowie neue Ergebnisse der indirekten Vergleiche von Exa-Cel mit dem, durch das G-BA	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Beratungsgespräch vom 13. Januar 2022 bestätigten, derzeitigen Versorgungsstandard. Zusammenfassung der Ergebnisse Mit dem Datenschnitt vom 02. Januar 2025 liegen nun Daten auf der Basis einer medianen Nachbeobachtungszeit ab Infusion von Exa-Cel von 38,2 Monaten (Min = 17,8 Monate; Max = 67,1 Monate; Primary Efficacy Set) vor. Die Beobachtungsdauer im vorliegenden Anwendungsgebiet reicht aus, um die vom G-BA im Beschluss zur Forderung einer Anwendungsbegleitenden Datenerhebung in der Indikation SCD festgelegten Anforderungen für den Nachweis der Dauerhaftigkeit eines Therapieeffekts zu erfüllen (22). Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung lagen Daten mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 33,2 Monaten (Min = 8,9 Monate; Max = 62,2 Monate) vor. Dementsprechend können auf Basis der nun vorliegenden Ergebnisse des neuen Datenschnitts vom 02. Januar 2025 die im Dossier bereits dargestellten, dramatischen Ausmaße des therapeutischen Effekts über einen gemäß IQWiG hinreichenden Zeitraum von 3 Jahren gezeigt werden, um die Dauerhaftigkeit des Effekts nachzuweisen. Die Ergebnisse des neuen Datenschnitts bestätigen dabei die anhaltende Verringerung der annualisierten Rate schwerer VOC der Patienten, die in der CLIMB-SCD-121 mit Exa-Cel behandelt wurden, zwischen der Baseline-Phase (2 Jahre vor dem letzten Screening) und der Follow-up Phase (100 Tage nach Exa-Cel-Infusion bis zum Ende der Studie CLIMB-	Grundlage für die Nutzenbewertung sind die Ergebnisse der einarmigen, offenen Studie CLIMB-SCD-121 und der Extensionsstudie CLIMB-CTX001-131, aus denen Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vorliegen. Da es sich um einarmige Studien handelt, ist eine vergleichende Bewertung und damit eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf Grundlage dieser Daten nicht möglich

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
SCD-121). Die berechnete annualisierte Rate schwerer VOC lag im Mittel zu Baseline bei 4,24, bei der maximalen Beobachtungsdauer zum Zeitpunkt des aktuellsten Datenschnitts bei nur noch 0,29. Daraus berechnete sich eine Rate Difference von -3,95 ([95 %-KI] = [-4,91; -3,00]; $p < 0,0001$) und eine Rate Ratio von 0,07 ([95 %-KI] = [0,03; 0,16]; $p < 0,0001$) vs. Baseline. Diese Ergebnisse belegen eine statistisch hochsignifikante und klinisch höchstrelevante Verringerung schwerer VOC unter der Behandlung mit Exa-Cel und unterstreichen die nachhaltige Wirkung. Dieser Therapieerfolg entspricht bei den behandelten Patienten einer funktionellen Heilung der SCD. Bei Betrachtung des gesamten Zeitraums nach der Exa-Cel-Infusion (d.h. über die pivotale Studie CLIMB-SCD-121 und der Verlängerungsstudie CLIMB-CTX001-131) waren 43 von 45 (95,6 %) Patienten über mindestens 12 Monate hinweg frei von schweren vasookklusiven Krisen (Status VF12). Von den 43 Patienten, die VF12 erreichten, blieben 38 Patienten (88,4 %) bis zum aktuellen Datenschnitt vollständig frei von VOC. Die durchschnittliche Dauer der Freiheit von VOC bei Patienten, die VF12 erreichten, lag bei 33,4 Monaten (SD = 11,5). VOC erfordern häufig eine Behandlung in einer medizinischen Einrichtung. Insbesondere bei schweren VOC wird eine stationäre Behandlung, beispielsweise aufgrund von extremen Schmerzen oder lebensbedrohlichen (Folge-) Komplikationen, erforderlich. Die nachweisliche Verhinderung von VOC bedingten Hospitalisierungen zeigt daher direkt die Reduktion von patientenrelevanten, akuten schwerwiegenden Symptomen. Darüber hinaus ergibt sich ein patientenrelevanter Nutzen in der Verhinderung der per se aus der Hospitalisierung entstehenden Belastung für Betroffene. Das für die	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Beurteilung des therapeutischen Effekts oft herangezogene Kriterium HF12 ist definiert als Anteil der Patienten, die über mindestens 12 Monate nicht aufgrund schwerer VOC hospitalisiert wurden. Dieser Anteil lag nach Behandlung mit Exa-Cel zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 02. Januar 2025, d.h. über die Studie CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 hinweg bei 100,0 % ([95 %KI] = [92,1; 100,0]). Damit konnte zum Zeitpunkt des Datenschnitts für alle Patienten durch die einmalige Behandlung mit Exa-Cel die Hospitalisierung aufgrund von schweren VOC für mindestens 12 Monate verhindert werden. <u>Abbildung 1</u> zeigt zudem die Dauer der Freiheit von schweren VOC nach Exa-Cel-Infusion für das Full Analysis Set und das Primary Efficacy Set. Die Ergebnisse des neuen Datenschnitts vom 02. Januar 2025 bestätigen das konsistente Sicherheitsprofil von Exa-Cel, da keine zusätzlichen Exa-Cel spezifischen Sicherheitsaspekte festgestellt wurden. Die beobachteten Nebenwirkungen sind bedeutend, aber behandelbar und in der Regel transient. Da die Anwendung von Exa-Cel nur einmal erfolgt, treten die Nebenwirkungen zumeist zeitlich konzentriert auf. Die funktionale Heilung durch Exa-Cel ist dagegen dauerhaft. Damit entspricht das Sicherheitsprofil von Exa-Cel auch weiterhin den inhärenten Sicherheitsaspekten der Myeloablation und der Stammzelltransplantation.	

Allgemeine Anmerkung

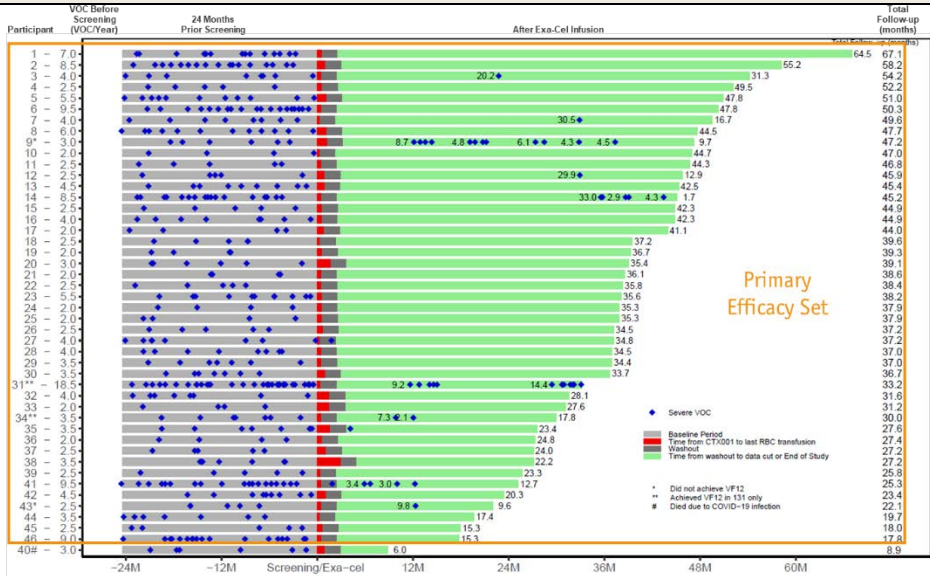


Abbildung 1: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere vasookklusive Krisen (VOC) – Darstellung der Dauer der Freiheit von schweren VOC nach Exa-Cel-Infusion (Full Analysis Set/Primary Efficacy Set) – weitere Untersuchungen. Eine detaillierte Ansicht ist unter der Endpunktdimension Morbidität enthalten.

Die ausführliche Darstellung der Ergebnisse des aktuellen Datenschnitts pro Endpunktdimension erfolgt im Folgenden.

Mortalität

Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)

Todesfälle werden über den gesamten Zeitraum der Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 erhoben.

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
Die Operationalisierung des Endpunkts Mortalität erfolgt analog zur Darstellung im Dossier auf Basis eines neuen Datenschnitts vom 02. Januar 2025. Todesfälle sind entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenverordnung (AM-NutzenV) ein patientenrelevanter Endpunkt. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Erhebungen Gesamtmortalität sowie transplantations-bezogene Mortalität im Rahmen der Sicherheitsendpunkte dargestellt. Tabelle 1: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 sowie den indirekten Vergleichen – Mortalität <table><tr><th>Endpunkt- dimension <i>Endpunkt</i> Operationalisierung</th><th>Behandlungseffekt</th></tr><tr><td colspan="2">Mortalität</td></tr><tr><td colspan="2">Gesamtmortalität</td></tr><tr><td colspan="2">Anzahl der Todesfälle</td></tr><tr><td>CLIMB-SCD-121/- 131 (Safety Analysis Set)</td><td>Gesamt: n/N = 1/58 (1,7 %)</td></tr><tr><td colspan="2">Transplantations-bezogene Mortalität</td></tr><tr><td colspan="2">Anzahl der Todesfälle im Zusammenhang mit Busulfan und/oder der Exa-Cel-Infusion nach Beurteilung des Prüfarztes</td></tr></table>	Endpunkt- dimension <i>Endpunkt</i> Operationalisierung	Behandlungseffekt	Mortalität		Gesamtmortalität		Anzahl der Todesfälle		CLIMB-SCD-121/- 131 (Safety Analysis Set)	Gesamt: n/N = 1/58 (1,7 %)	Transplantations-bezogene Mortalität		Anzahl der Todesfälle im Zusammenhang mit Busulfan und/oder der Exa-Cel-Infusion nach Beurteilung des Prüfarztes		Die während der Studie aufgetretenen Todesfälle mit Bezug zur Exagamglogen autotemcel-Infusion oder Busulfan-Gabe nach Ermessen des Prüfpersonals wurden im Rahmen der Sicherheitserfassung bis zum Ende von Monat 12 (bzw. bis zu 100 Tage nach Infusion) erhoben. Zum 5. Datenschnitt vom 2. Januar 2025 ist ein Todesfall aufgetreten, welcher transplantationsbezogen bewertet wurde.
Endpunkt- dimension <i>Endpunkt</i> Operationalisierung	Behandlungseffekt														
Mortalität															
Gesamtmortalität															
Anzahl der Todesfälle															
CLIMB-SCD-121/- 131 (Safety Analysis Set)	Gesamt: n/N = 1/58 (1,7 %)														
Transplantations-bezogene Mortalität															
Anzahl der Todesfälle im Zusammenhang mit Busulfan und/oder der Exa-Cel-Infusion nach Beurteilung des Prüfarztes															

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
CLIMB-SCD-121 (Safety Analysis Set)	Gesamt: n/N = 1/58 (1,7 %)	
Während der gesamten Behandlungsdauer kam es, wie bereits im Nutzendossier erläutert, in den dargestellten Studien zu einem COVID-19-bedingten Todesfall, der nicht im Zusammenhang mit Exa-Cel stand. Während der zusätzlichen Beobachtungsdauer trat kein weiterer Todesfall auf. Es ergibt sich kein Hinweis auf einen geringeren oder größeren Schaden.		
Morbidität Die Operationalisierung der Morbiditätsendpunkte erfolgt analog zu der Darstellung im Dossier auf Basis des neuen Datenschnitts vom 02. Januar 2025. Für die MAIC-basierten ITC-Auswertungen wird zusätzlich zum im Dossier dargestellten Vergleich mit den CLIMB-SCD-121-Daten ein Vergleich mit den kombinierten Daten der CLIMB-SCD-121/-131-Studien dargestellt. SCD ist eine chronische Multisystemerkrankung, die durch wiederkehrende belastende vasookklusive Krisen mit vielfältigen akuten und chronischen Komplikationen gekennzeichnet ist (23). Diese Sichelzellen verursachen wiederkehrende Gefäßverschlüsse vor allem in den kleinen Blutgefäßen (Vasookklusionen), die mit erheblichen Schmerzen und akuten und chronischen Organ- und Gewebeschäden einhergehen (vasookklusive Krisen; VOC).		<u>Morbidität</u> <i>Schwere vasookklusive Krisen</i> Mit der Sichelzellkrankheit einhergehende vasookklusive Schmerzkrisen und weitere für die Patienten spürbare vasookklusive Komplikationen werden als patientenrelevante Ereignisse betrachtet. In der Studie CLIMB-SCD-121 war das Ereignis einer vasookklusiven Schmerzkrise definiert als: – Akute Schmerzen, die einen Aufenthalt in einer medizinischen Einrichtung und die Verabreichung von Schmerzmitteln (Opioide oder intravenöse nichtsteroidale Antirheumatika (NSAID)) oder Bluttransfusionen erforderlich machen, – Auftreten eines akuten Thoraxsyndroms, welches durch das Auftreten eines neuen Lungeninfiltrats in Verbindung mit

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
SCD ist durch wiederkehrende, meist plötzlich auftretende VOC gekennzeichnet, die fast alle Organsysteme betreffen können und die mit erheblichen Schmerzen sowie lebensbedrohlichen akuten und chronischen Organ- und Gewebeschäden einhergehen. VOC stellen die häufigste Komplikation der Erkrankung und die zentrale Ursache der Schmerzen dar (1, 2, 24, 25). Abgesehen von den direkt durch VOC verursachten Schmerzen können VOC schwere Folgeschäden an den betroffenen Organen verursachen. Zudem können sich VOC auch als lebensbedrohliche Notfälle wie einem akuten Thoraxsyndrom (ATS) oder einer Milzsequestration manifestieren (1, 24, 26, 27). Außerdem kann es zu einem Priapismus kommen, welcher schwere Schmerzen verursacht und unbehandelt zu Impotenz der Patienten führen kann. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist die Belastung für die Gesundheit der Patienten besonders hoch: Alle Patienten leiden an wiederkehrenden VOC. Das direkte Verhindern des Auftretens von VOC und die damit zusammenhängende indirekte Verhinderung aller akuten Begleiterscheinungen und chronischen Folgeschäden stellt hier das zentrale Therapieziel bei der SCD dar (2). Im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt allerdings auch allein die Reduktion der Frequenz von VOC ein patientenrelevantes Therapieziel dar. Dies wurde bereits durch den G-BA im Beratungsgespräch bestätigt.	Pneumonieähnlichen Symptomen, Schmerzen oder Fieber gekennzeichnet ist, – Auftreten von Priapismus, der länger als 2 Stunden anhält und einen Aufenthalt in einer medizinischen Einrichtung erfordert, oder – Auftreten einer Milzsequestration, definiert durch eine vergrößerte Milz, Schmerzen im linken oberen Quadranten und einen akuten Abfall der Hämoglobin (Hb)-Konzentration ≥ 2 g/dl. Vorgelegt wurden die Auswertungen „Freiheit von schweren VOC für 12 Monate (VF12)“, erhoben ab 60 Tage nach dem Zeitpunkt der Gabe der letzten unterstützenden EK-Transfusion sowie die annualisierten Raten im Vergleich zwischen Baseline-Phase und Follow-Up-Phase. Letztere liegen nur für die FAS-Population vor. Aufgetretene VOC im Zeitraum zwischen Therapieentscheidung und Transfusion werden im Rahmen der eingereichten Auswertungen zur annualisierten Rate nicht berücksichtigt. Unter Einbezug der Beobachtungszeit in der Studie CTX001-131 erreichten 43 von 63 Personen der ITT-Population die VF12, erhoben ab 60 Tage nach dem Zeitpunkt der Gabe der letzten unterstützenden EK-Transfusion. Die mediane Freiheit von schweren VOC für die Personen, die die Freiheit von schweren VOC erreicht haben, beträgt 33,4 Monate (min: 12,7; max.: 64,5). Wenn eine Person mehrere für VF12 qualifizierende Perioden erreicht hat, wird die längste VF12 Zeit für die Auswertung herangezogen. In einer Auswertung erhoben ab dem Zeitpunkt der Infusion ohne weitere Einschränkung der Analysepopulation (FAS, N = 46) trat bei 11 Personen nach der Exagamglogen autotemcel-Infusion eine schwere VOC auf.

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Tabelle 2</u> stellt ergänzend zum PES die Ergebnisse des Enrolled Set dar. Vertex widerspricht jedoch der Auffassung, dass die ITT-Auswertung (Enrolled Set) die Grundlage der Nutzenbewertung sein sollte. Tabelle 2: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 sowie den indirekten Vergleichen – Schwere vasookklusive Krisen (VOC)			Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lassen sich aus diesen Ergebnissen keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Exagamglogen autotemcel ableiten. Für die annualisierten Raten von schweren VOC liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor. Insbesondere liegen keine Angaben für die ITT-Population vor. Der intraindividuelle Vergleich zwischen Baseline-Phase und Follow-Up-Phase erscheint zudem aufgrund des nicht deterministischen Krankheitsverlaufs nicht angezeigt. Ein Ungleichgewicht besteht in der Analyse darüber hinaus durch die unterschiedlich langen Beobachtungszeiträume.
Endpunkt- dimension <i>Endpunkt</i> Operationalisierung	Behandlungseffekt	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/ Schadens	<i>Allgemeines zu den Patient-Reported Outcomes</i> Die Darstellung der Patient-Reported Outcomes (PROs) erfolgt im Beschluss getrennt nach Erwachsenen und Jugendlichen. Von den 50 in die Studie eingeschlossenen Erwachsenen haben 34 (68,0%) Exagamglogen autotemcel erhalten. Von den 13 eingeschlossenen Jugendlichen wurden 12 (92,3%) mit Exagamglogen autotemcel behandelt. Eine Erhebung der PROs nach Baseline erfolgte nach Studienprotokoll erstmalig 90 Tage nach der Infusion mit Exagamglogen autotemcel. Personen, die nicht mit Exagamglogen autotemcel behandelt wurden und für die damit im weiteren Studienverlauf keine PROs erhoben wurden, gehen als Non-Responder in die Auswertung ein. Im Zeitraum der Mobilisierung und Konditionierung sowie unmittelbar nach der Exagamglogen autotemcel-Infusion erfolgte keine Erhebung der PROs.
Morbidität			
Schwere vasookklusive Krisen			
Annualisierte Rate schwerer VOC		Erheblicher Zusatznutzen, Effekt dramatischen Ausmaßes	
CLIMB-SCD-121 (PES)	Baseline (N = 45): 4,24 pro Jahr Einverständniserklärung bis Exa-Cel-Infusion (N=45): 2,77 Follow-up (N = 45): 0,29 pro Jahr Rate Ratio [95 %-KI] = 0,07 [0,03; 0,16] p-Wert < 0,0001 Rate Difference [95 %-KI] = -3,95 [-4,91; -3,00] p-Wert < 0,0001		

CLIMB-SCD-121 (Enrolled Set)	Einverständniserklärung bis Exa-Cel-Infusion oder Studienabbruch falls früher (N=63): 2,85		
Indirekter Vergleich: CLIMB-SCD-121 (PES) vs. SoC (SCA)	N = 45 vs. N = 225 Rate = 0,29 pro Jahr vs. 4,89 pro Jahr RD [95 %-KI] = -4,60 [-5,32; - 3,87] p-Wert < 0,0001 Rate Ratio [95 %-KI] = 0,06 [0,02; 0,15] p-Wert < 0,0001		
Naiver indirekter Vergleich: CLIMB-SCD-121 (PES) vs. SoC (SCA)	NA. Der indirekte Vergleich in der MarketScan-Analyse ist bereits ungewichtet und nicht adjustiert.		
Indirekter Vergleich: CLIMB-SCD-121 (PES) vs. SoC (HOPE)	N = 16 vs. N = 91 Rate [95 %-KI] = 0,172 [0,053; 0,559] vs. 2,8 [2,2; 3,6] Rate Ratio [95 %-KI] = 0,062 [0,019; 0,205] p-Wert < 0,0001		
Naiver indirekter Vergleich: CLIMB-SCD-121 (PES) vs. SoC (HOPE)	N = 45 vs. N = 91 Rate [95 %-KI] = 0,284 [0,116; 0,695] vs. 2,8 [2,2; 3,6] Rate Ratio [95 %-KI] = 0,101 [0,040; 0,257] p-Wert < 0,0001		
Indirekter Vergleich: CLIMB-SCD-121/-	N = 16 vs. N = 91		

Pain NRS-11

Die „Pain Numeric Rating Scale“ (Pain NRS-11) ist eine 11-stufige numerische Ratingskala zur Selbstbeurteilung der Intensität der auftretenden Schmerzen. Der generische Fragebogen wurde bei den Jugendlichen und Erwachsenen in der Studie erhoben. Es handelt sich hierbei um eine eindimensionale Erfassung der Schmerzintensität. Die Ausprägung der Skala geht von 0 bis 10, wobei 0 „keine Schmerzen“ und 10 „den schlimmstmöglichen Schmerz“ repräsentiert. Die genaue Fragestellung zur Erfassung des Schmerzes konnte in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden. Somit konnte ebenfalls der Bezugszeitraum der Fragestellung hinsichtlich des Schmerzes in den Unterlagen nicht identifiziert werden. Der Wert zu Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung (geplant oder ungeplant) vor Beginn der Mobilisierung in der Studie. Es liegen Responderanalysen zur Verbesserung bzw. Verschlechterung mit der relevanten Responderschwelle von 15 % vor.

Bei 13 Patientinnen und Patienten in der Altersgruppe von ≥ 18 bis ≤ 35 Jahren und bei einer Person in der Altersgruppe von ≥ 12 bis < 18 Jahren wurde eine Verbesserung um 15 % zu Monat 24 erreicht.

Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lassen sich aus den Ergebnissen des Endpunktes Gesundheitszustand mittels Pain NRS-11 keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

EQ-5D-VAS

Die visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension (EQ-5D-VAS) erfasst die Selbsteinschätzung des allgemeinen Gesundheitszustands. Die Studienteilnehmenden bewerteten den Gesundheitszustand auf einer vertikalen Skala, deren Punktwerte von

131 (PES) vs. SoC (HOPE)	Rate [95 %-KI] = 0,138 [0,041; 0,461] vs. 2,8 [2,2; 3,6] Rate Ratio [95 %-KI] = 0,049 [0,014; 0,169] p-Wert < 0,0001		100 („Denkbar bester Gesundheitszustand“) bis 0 („Denkbar schlechtester Gesundheitszustand“) bezeichnet sind. Die Jugendversion der VAS ist identisch mit der VAS der Erwachsenen.
Naiver indirekter Vergleich: CLIMB-SCD-121/-131 (PES) vs. SoC (HOPE)	N = 45 vs. N = 91 Rate [95 %-KI] = 0,305 [0,130; 0,7171] vs. 2,8 [2,2; 3,6] Rate Ratio [95 %-KI] = 0,109 [0,045; 0,265] p-Wert < 0,0001		Der Wert zu Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung (geplant oder ungeplant) vor Beginn der Mobilisierung. Es liegen Responderanalysen zur Verbesserung bzw. Verschlechterung der relevanten Schwelle von 15 % vor.
Indirekter Vergleich: CLIMB-SCD-121 (PES) vs. SoC (SUSTAIN)	N = 22 vs. N = 65 Median (Q1; Q3) = 0 (0;0) vs. 2,98 (1,25; 5,87)		Bei 13 Patientinnen und Patienten in der Altersgruppe von ≥ 18 bis ≤ 35 Jahren und bei 4 Patientinnen und Patienten in der Altersgruppe von ≥ 12 bis < 18 Jahren wurde eine Verbesserung um 15 % zu Monat 24 erreicht.
Naiver indirekter Vergleich: CLIMB-SCD-121 (PES) vs. SoC (SUSTAIN)	N = 45 vs. N = 65 Median (Q1; Q3) = 0 (0;0) vs. 2,98 (1,25; 5,87)		Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lassen sich aus den Ergebnissen des Endpunktes Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.
Indirekter Vergleich: CLIMB-SCD-121/-131 (PES) vs. SoC (SUSTAIN)	N = 22 vs. N = 65 Median (Q1; Q3) = 0 (0;0) vs. 2,98 (1,25; 5,87)		<i>Gesundheitszustand mittels ASCQ-Me</i>
Naiver indirekter Vergleich: CLIMB-SCD-121/-131 (PES) vs. SoC (SUSTAIN)	N = 45 vs. N = 65 Median (Q1; Q3) = 0 (0;0) vs. 2,98 (1,25; 5,87)		Der „Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement Information System“ (ASCQ-Me) ist ein erkrankungsspezifischer mehrdimensionaler Fragebogen zur Selbstbeurteilung der Lebensqualität für Erwachsene mit SCD. Weiterhin wird die „Sickle Cell Disease Medical History Checklist“ (SCD-MHC) mittels 9 Fragen erhoben, welche die Schwere der Erkrankung einer Person mit SCD beschreiben soll. Die Fragestellungen beziehen sich auf Symptome, Organschädigungen, Knochenschäden und Behandlungen, welche charakteristisch für SCD sind und werden jeweils mit „Ja“ oder „Nein“ beantwortet. Das Scoring bezieht alle Fragen ein, die mit „Ja“ beantwortet worden sind. Ein niedriger Score deutet auf einen besseren Gesundheitszustand hin.
48-wöchige Rate schwerer VOC			Der Wert zu Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung (geplant oder ungeplant) vor Beginn der Mobilisierung in der Studie. Es

Indirekter Vergleich: CLIMB-SCD-121 (PES) vs. SoC (NCT01179217)	N = 42 vs. N = 78 MW (SD) = 0,278 (0,843) vs. 3,9 (2,54) Rate Ratio [95 %-KI] = 0,071 [0,028; 0,178] p-Wert < 0,0001			liegen Responderanalysen zur Verbesserung bzw. Verschlechterung mit der relevanten Responderschwelle von 15 % vor.
Naiver indirekter Vergleich: CLIMB-SCD-121 (PES) vs. SoC (NCT01179217)	N = 45 vs. N = 78 MW (SD) = 0,257 (0,800) vs. 3,9 (2,54) Rate Ratio [95 %-KI] = 0,066 [0,026; 0,166] p-Wert < 0,0001			Bei 7 Patientinnen und Patienten in der Altersgruppe von ≥ 18 bis ≤ 35 Jahren wurde eine Verbesserung um 15 % zu Monat 24 erreicht.
Indirekter Vergleich: CLIMB-SCD-121/-131 (PES) vs. SoC (NCT01179217)	N = 42 vs. N = 78 MW (SD) = 0,280 (0,784) vs. 3,9 (2,54) Rate Ratio [95 %-KI] = 0,072 [0,031; 0,167] p-Wert < 0,0001			Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lassen sich aus den Ergebnissen des Endpunktes Gesundheitszustand mittels ASCQ-Me SCD-MHC keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.
Naiver indirekter Vergleich: CLIMB-SCD-121/-131 (PES) vs. SoC (NCT01179217)	N = 45 vs. N = 78 MW (SD) = 0,295 (0,846) vs. 3,9 (2,54) Rate Ratio [95 %-KI] = 0,076 [0,032; 0,177] p-Wert < 0,0001			
Freiheit von schweren VOC für mindestens 12 Monate (VF12, sofern nicht anders angegeben)				
CLIMB-SCD-121 (PES)	n/N = 41/45 % [95 %-KI] = 91,1 [78,8; 97,5] p-Wert < 0,0001 (vs. Ansprechrate von 50 %)			
CLIMB-SCD-121 (Enrolled Set)	n/N = 41/63 % [95 %-KI] = 65,1 [52,0; 76,7] p-Wert = 0,0113 (vs. Ansprechrate von 50 %)			

CLIMB-SCD-121/-131 (PES)	n/N = 43/45 % [95 %-KI] = 95,6 [84,9; 99,5] p-Wert < 0,0001 (vs. Ansprechrate von 50 %)			
CLIMB-SCD-121/-131 (Enrolled Set)	n/N = 43/63 % [95 %-KI] = 68,3 [55,3; 79,4] p-Wert = 0,0026 (vs. Ansprechrate von 50 %)			
Indirekter Vergleich: CLIMB-SCD-121 (PES) vs. SoC (HOPE)	Exa-Cel VF12 vs SoC VF6 n/N = n.b./16 vs. n/N = 28/91 % [95 %-KI] = 95,438 [85,603; 98,660] vs. 30,8 [n.b.; n.b.] Risk Ratio [95 %-KI] = 3,099 [2,265; 4,239] p-Wert < 0,0001			
Naiver indirekter Vergleich: CLIMB-SCD-121 (PES) vs. SoC (HOPE)	Exa-Cel VF12 vs SoC VF6 n/N = 41/45 vs. n/N = 28/91 % [95 %-KI] = 91,111 [78,594; 96,623] vs. 30,8 [n.b.; n.b.] Risk Ratio [95 %-KI] = 2,958 [2,145; 4,079] p-Wert < 0,0001			
Indirekter Vergleich: CLIMB-SCD-121/-131 (PES) vs. SoC (HOPE)	Exa-Cel VF12 vs SoC VF6 n/N = n.b./16 vs. n/N = 28/91 % [95 %-KI] = 96,411 [86,004; 99,155] vs. 30,8 [n.b.; n.b.] Risk Ratio [95 %-KI] = 3,130 [2,290; 4,278] p-Wert < 0,0001			

Naiver indirekter Vergleich: CLIMB-SCD-121/-131 vs. SoC (HOPE)	Exa-Cel VF12 vs SoC VF6 n/N = 45/45 vs. n/N = 28/91 % [95 %-KI] = 100,0 [n.b.; n.b.] vs. 30,8 [n.b.; n.b.] Risk Ratio [95 %-KI] = 3,247 [n.b.; n.b.] p-Wert n.b.			
Indirekter Vergleich: CLIMB-SCD-121 vs. SoC (SUSTAIN)	Exa-Cel VF12 vs SoC VF6 n/N = n.b./22 vs. n/N = 11/65 % [95 %-KI] = 94,756 [85,387; 98,242] vs. 16,9 [n.b.; n.b.] Risk Ratio [95 %-KI] = 5,607 [3,260; 9,644] p-Wert = < 0,0001			
Naiver indirekter Vergleich: CLIMB-SCD-121 vs. SoC (SUSTAIN)	Exa-Cel VF12 vs SoC VF6 n/N = 41/45 vs. n/N = 11/65 % [95 %-KI] = 91,111 [78,594; 96,623] vs. 16,9 [n.b.; n.b.] Risk Ratio [95 %-KI] = 5,391 [3,121; 9,314] p-Wert = < 0,0001			
Indirekter Vergleich: CLIMB-SCD-121/-131 vs. SoC (SUSTAIN)	Exa-Cel VF12 vs SoC VF6 n/N = n.b./22 vs. n/N = 11/65 % [95 %-KI] = 96,741 [87,415; 99,218] vs. 16,9 [n.b.; n.b.] Risk Ratio [95 %-KI] = 5,724 [3,332; 9,834] p-Wert = < 0,0001			

Naiver indirekter Vergleich: CLIMB-SCD-121/-131 vs. SoC (SUSTAIN)	Exa-Cel VF12 vs SoC VF6 n/N = 43/45 vs. n/N = 11/65 % [95 %-KI] = 95,556 [83,893; 98,886] vs. 16,9 [n.b.; n.b.] Risk Ratio [95 %-KI] = 5,654 [3,286; 9,729] p-Wert = < 0,0001		
Dauer der Freiheit von schweren VOC nach Exa-Cel-Infusion			
CLIMB-SCD-121/-131 (FAS; PES)	<u>Siehe Abbildung 1</u>		
CLIMB-SCD-121/-131 (PES, VF12 erreicht)	n/N = 43/45 MW (SD) = 33,4 (11,5) Median (Min; Max) = 34,5 (12,7; 64,5)		
Die dargestellten Daten entstammen dem Datenschnitt der entsprechenden Studien vom 02. Januar 2025. Die statistischen Berechnungen wurden analog zu den im Dossier bereits dargestellten Daten durchgeführt. KI: Konfidenzintervall; MD: Mean Difference; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patienten der Analysepopulation; n: Zahl der Patienten mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; n.b.: Nicht berechenbar; PES: Primary Efficacy Set; SCA: Synthetic Control Arm auf Basis der MarketScan-Analyse; SCD: Sichelzellanämie; SD: Standard Deviation; SoC: Standard of Care; VF: Freiheit von schweren vasookklusiven Krisen; VOC: Vasookklusive Krisen			
Tabelle 3: Gegenüberstellung der Ergebnisse und naiver indirekter Vergleiche der Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 gegenüber der HOPE-, SUSTAIN-, und NCT01179217-Studie und dem SCA der MarketScan-Datenbank			

Endpunkt- dimension <i>Endpunkt</i> Operationalisie- rung	Vergleichs- population	Studien- population, PES	Studien- population, Enrolled Set	
Morbidität				
Schwere vasookklusive Krisen				
Annualisierte Rate schwerer VOC				
SoC (MarketScan-Datenbank/ SCA)				
Statistik	MarketScan- Datenbank/ SCA N = 225	CLIMB-SCD-121 PES N = 45	CLIMB- SCD-121 Enrolled Set N = 63	
n	219	7		
Rate	4,89	0,29	-	
Rate Ratio,95% KI		0,06 (0,02; 0,15)		
SoC (HOPE)				
Statistik	SoC (HOPE) N = 91	CLIMB-SCD-121/- 131 PES N = 45	CLIMB-SCD-121/- 131 Enrolled Set N = 63	
n	91	45		
Rate	2,8	0,305	-	
[95 %-KI]	(2,2; 3,6)	(0,130; 0,717)		
Rate Ratio,95% KI		0,109 (0,045; 0,265)		
SoC (SUSTAIN)				
Statistik	SoC (SUSTAIN)	CLIMB-SCD-121/- 131 PES	CLIMB-SCD-121/- 131 Enrolled Set	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	N = 65	N = 45	N = 63	
n	65	45		
Median	2,98	0,0	-	
IQR	(1,25 – 5,87)	(0,00 – 0,00)		
48-wöchige Rate schwerer VOC				
SoC (NCT01179217)				
Statistik	SoC (NCT01179217) N = 78	CLIMB-SCD-121/- 131 PES N = 45	CLIMB-SCD-121/- 131 Enrolled Set N = 63	
n	78	45		
MW (SD)	3,9 (2,54)	0,295 (0,846)	-	
Rate Ratio,95% KI		0,076 (0,032; 0,177)		
Freiheit von schweren VOC für mindestens 12 Monate (VF12, sofern nicht anders angegeben)				
SoC (HOPE)				
Statistik	SoC (HOPE) N = 91	CLIMB-SCD-121/- 131 PES N = 45	CLIMB-SCD-121/- 131 Enrolled Set N = 63	
n	28	43	44	
% [95 %-KI]	30,8 (n.b.;n.b.)	95,556 (83,893; 98,886)	69,841 (57,486; 79,864)	

Rate Ratio, 95% KI		3,102 (2,266; 4,248	2,268 (1,601; 3,212)
SoC (SUSTAIN)			
Statistik	SoC (SUSTAIN) N = 65	CLIMB-SCD-121/- 131 PES N = 45	CLIMB-SCD-121/- 131 Enrolled Set N = 63
n	11	43	44
%	16,9	95,556	69,841
[95 %-KI]	(n.b.;n.b.)	(83,893;98,886	(57,486; 79,864)
Rate Ratio, 95% KI		5,654 (3,286; 9,729)	4,133 (2,354; 7,256)
Die dargestellten Daten entstammen dem Datenschnitt der entsprechenden Studien vom 02. Januar 2025. KI: Konfidenzintervall; MD: Mean Difference; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patienten der Analysepopulation; n: Zahl der Patienten mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; n.b.: Nicht berechenbar; PES: Primary Efficacy Set; SCA: Synthetic Control Arm auf Basis der MarketScan-Analyse; SCD: Sichelzellanämie; SD: Standard Deviation; SoC: Standard of Care; VF: Freiheit von schweren vasookklusiven Krisen; VOC: Vasookklusive Krisen.			
Das Verhindern von VOC ist bei Therapie der SCD das zentrale Ziel (28-34). Vor der Behandlung mit Exa-Cel erlitten die untersuchten SCD-Patienten durchschnittlich 4,24 schwere VOC pro Jahr. Nach der Behandlung mit Exa-Cel lag die VOC-Rate pro Jahr nur noch bei 0,29 schweren VOC pro Jahr. Daraus ergibt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied. In der Studie CLIMB-SCD-121 waren innerhalb von 24 Monaten 91,1 % der Patienten mindestens 12 Monate hinweg frei von schweren vasookklusiven Krisen (VF12). Unter Betrachtung des gesamten Zeitraums nach der Exa-Cel-Infusion (d.h. über die Studien			

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131) erreichten 95,6 % Patienten den Status VF12. Dieser Anteil lag zu Baseline bei 0 %. Von den 41 Patienten, die in der Studie CLIMB-SCD-121 VF12 erreichten, blieben 37/41 Patienten (90,2 %) bis zum Datenschnitt am 02. Januar 2025 vollständig frei von schweren VOC. Die 4 Patienten, bei denen nach der Exa-Cel-Infusion eine VOC auftrat, waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts seit 1,7 Monaten bis 31,3 Monaten wieder frei von VOC. Bei einigen wenigen Patienten traten nach der Exa-Cel-Infusion VOC auf; in der Mehrzahl dieser Fälle handelte es sich um gelegentliche (oft sogar singuläre) Ereignisse, in vielen Fällen nach längeren Perioden der VOC-Freiheit, was in starkem Gegensatz zu den VOC-Ausgangsraten in der Baselineperiode der Patienten steht. Darüber hinaus ist anzumerken, dass bei Schmerzereignissen, die in der Studie als VOC eingestuft wurden, sowie bei Kriterien, die in der klinischen Routine verwendet werden, nicht unbedingt unterschieden werden kann, ob ein Schmerzereignis auf eine Gefäßokklusion zurückzuführen ist oder ein Schmerzereignis anderer Ätiologie darstellt, wie z.B. eine akute Exazerbation chronischer Schmerzen. Chronische Schmerzen sind bei SCD-Patienten aufgrund chronischer Gewebeschäden infolge früherer VOC-Ereignisse häufig. Zudem führte die überwiegende Mehrheit der VOC nach der Exa-Cel-Infusion nicht zu einer Hospitalisierung des Patienten, was wiederum im Gegensatz zu den VOC-bedingten Hospitalisierungsraten der Patienten vor Beginn der Studie steht; dies spiegelt sich auch im Endpunkt Freiheit von Hospitalisierung aufgrund schwerer VOC wider (siehe nächster Abschnitt). Die durchschnittliche Dauer der Freiheit von schweren VOC bei Patienten, die VF12 in CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
erreichten, lag bei 33,4 Monaten (SD = 11,5). Eine detaillierte Übersicht über die Dauer der Freiheit von schweren VOC nach Exa-Cel-Infusion ist für sämtliche Patienten im Full Analysis Set und im Primary Efficacy Set in <u>Abbildung 2</u> dargestellt. Freiheit von schweren VOC ist das zentrale Ziel für SCD-Patienten. Unter den derzeit verfügbaren Therapien ist ein spontanes Erreichen von Freiheit von schweren VOC für SCD-Patienten äußerst unwahrscheinlich: Die Erkrankung zeigt von Geburt an einen eindeutig vorhersagbaren Verlauf, es treten auch unter Standardtherapie keine Spontanremissionen auf - die Patienten sind in jedem Fall auf eine andauernde und intensive medizinische Betreuung sowie eine patientenindividuelle Therapie mit Hydroxycarbamid, EK-Transfusionen, ggf. Eisen-Chelatbildnern und Schmerztherapie angewiesen, um akute und chronische Komplikationen der SCD oder deren Behandlung zu lindern. Im vorliegenden Anwendungsgebiet entspricht einzig eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) einem kurativen Ansatz. Allerdings kommt eine SZT, vor allem aufgrund der limitierten Verfügbarkeit eines passenden Spenders, nur für eine sehr begrenzte Patientenpopulation in Frage und ist bei Transplantation von körperfremden Zellen mit hohen Risiken, wie etwa GvHD, assoziiert (2, 4). Das Ziel der langfristigen Freiheit von schweren VOC ist somit nun erstmals durch die Verwendung körpereigener Zellen unabhängig von der Verfügbarkeit eines HSZ-Spenders sowie den assoziierten Risiken der allogenen Transplantation erreichbar. Das somit erreichte Verhindern von VOC führt zu einer maßgeblichen Reduktion des Risikos für sekundäre akute und chronische Organ- und Gewebeschäden. Gemäß Kriterien der AM-NutzenV stellt eine solche funktionelle Heilung im Sinne von einer langfristigen und andauernden Freiheit von schwerwiegenden	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Symptomen einen erheblichen Zusatznutzen dar. Im vorliegenden Anwendungsgebiet kann davon ausgegangen werden, dass die Patienten bereits mit den zur Verfügung stehenden Therapieoptionen (insbesondere Hydroxycarbamid und ggf. Erythrozytentransfusionen) behandelt werden und trotz dieser Therapie unter rezidivierenden vasookklusiven Krisen leiden. Es kann daher mit hinreichender Sicherheit angenommen werden, dass unter der derzeitigen Standardtherapie keine dauerhafte Freiheit von schweren VOC erreicht werden kann. In diesem Zusammenhang sind die gezeigten Ergebnisse der einarmigen Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 grundsätzlich für die Ableitung des Ausmaßes eines quantifizierbaren Zusatznutzens geeignet und heranzuziehen. <i>Indirekte Vergleiche (ITC)</i> Im ITC der Studie CLIMB-SCD-121 mit Exa-Cel gegenüber eines synthetischen Kontrollarms (Synthetic Control Arm; SCA), welcher auf Basis von US-amerikanischen Medicaid-Routinedaten generiert wurde, zeigte sich in Bezug auf die annualisierte Rate schwerer VOC eine erhebliche Reduktion durch Exa-Cel. Im SCA traten annualisiert 4,89 schwere VOC pro Jahr unter SoC-Behandlung auf, unter Exa-Cel-Behandlung lediglich 0,29. Daraus ergibt sich eine annualisierte Rate Ratio von 0,06 ([95 %-KI] = [0,02; 0,15]; $p < 0,0001$) und damit ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil für Exa-Cel. Behandlungsunterschiede dieser Größenordnung (Relatives Risiko > 10, auf dem Niveau von 1 % signifikant) können gemäß IQWiG-Methodenpapier als dramatisch eingestuft werden (35, 36).	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Im MAIC-basierten ITC der Studie CLIMB-SCD-121 gegenüber dem SoC-Arm der HOPE-Studie konnte eine statistisch signifikant stärkere Reduktion der mittleren annualisierte Rate schwerer VOC durch Exa-Cel gezeigt werden (Rate Ratio = 0,062 ([95 %-KI] = [0,019; 0,205]; $p < 0,0001$). Diese Daten bestätigen sich bei der Betrachtung des indirekten Vergleichs mit den Patienten der CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 und dem SoC-Arm der HOPE-Studie (Rate Ratio = 0,049 ([95 %-KI] = [0,014; 0,169]; $p < 0,0001$). Behandlungsunterschiede dieser Größenordnung (Relatives Risiko > 10, auf dem Niveau von 1 % signifikant) können gemäß IQWiG-Methodenpapier als dramatisch eingestuft werden (35, 36). Unter der Behandlung mit dem SoC erreichten insgesamt 30,8 % der Patienten VF6 (Freiheit von schweren VOC für mindestens 6 Monate). Der zur Vergleichsgruppe gematchte Anteil der Patienten, die unter der Behandlung mit Exa-Cel in der CLIMB-SCD-121 eine VF12 erreicht haben (entspricht einer konservativeren Betrachtung als VF6), beträgt 95,438 % ([95 %-KI] = [85,603; 98,660]) und liegt über die Betrachtung der Studienzeiträume der Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 hinweg bei 96,411 % ([95 %-KI] = [86,004; 99,155]). Hieraus berechnet sich eine Risk Ratio von 3,099 ([95 %-KI] = [2,265; 4,239]; $p < 0,0001$) bzw. 3,130 ([95 %-KI] = [2,290; 4,278]; $p < 0,0001$) und somit ebenfalls ein relevanter und statistisch signifikanter Vorteil der Behandlung mit Exa-Cel. Im MAIC-basierten ITC der Studie CLIMB-SCD-121 gegenüber dem SoC-Arm der SUSTAIN-Studie zeigte sich ebenfalls eine substanziell stärkere Reduktion der mittleren annualisierten Rate schwerer VOC durch Exa-Cel. In der Population, die mit SoC behandelt wurde, traten im Median annualisiert 2,98 schwere VOC auf (Q1-Q3; 1,25 - 5,87). Der Median der	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
mit Exa-Cel behandelten Vergleichspopulation lag dagegen bei 0,00 (Q1-Q3; 0,00 - 0,00). Dieser Vorteil konnte auch bei der kombinierten Betrachtung der Exa-Cel Population der beiden Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 gegenüber der mit dem SoC behandelten Population bestätigt werden (Median: 0 vs. 2,98). Unter SoC-Behandlung erreichten zudem in der SUSTAIN-Studie insgesamt 16,9 % der Patienten ([95 %-KI] = [n.b.; n.b.]) eine VF6. In der mit Exa-Cel behandelten Vergleichspopulation lag der Anteil der Patienten, die eine VF12 erreicht haben (entspricht einer konservativeren Betrachtung als VF6), bei 94,756 % ([95 %-KI] = [85,387; 98,242]), und über die Betrachtung der Studienzeiträume der Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 bei 96,741 % ([95 %-KI] = [87,415; 99,218]). Hier zeigte sich somit mit einer Risk Ratio von 5,607 ([95 %-KI] = [3,260; 9,644]; $p = <0,0001$) bzw. 5,724 ([95 %-KI] = [3,332; 9,834]; $p = <0,0001$) ein ebenfalls substanzieller und statistisch signifikanter Behandlungsvorteil für Exa-Cel. Im MAIC-basierten ITC der Studie CLIMB-SCD-121 gegenüber dem SoC-Arm der NCT01179217-Studie wurde die 48-wöchige Rate schwerer VOC verglichen. Bei den Patienten innerhalb des SoC-Arms traten im Mittel 3,9 (SD = 2,54) schwere VOC über den betrachteten Zeitraum auf. Für die Patienten unter Exa-Cel-Behandlung lag die Rate bei lediglich durchschnittlich 0,278 (SD = 0,843). Es konnte somit mit einer Rate Ratio von 0,071 ([95 %-KI] = [0,028; 0,178]; $p < 0,0001$) ein statistisch signifikanter Vorteil der Behandlung mit Exa-Cel gezeigt werden. Auch hier konnten die Ergebnisse durch die Betrachtung über die beiden Studienzeiträume hinweg bestätigt werden (Rate Ratio: 0,072 ([95 %-KI] = [0,031; 0,167]; $p < 0,0001$) und die gezeigten Behandlungsunterschiede können gemäß IQWiG-Methodenpapier als	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
dramatisch eingestuft werden (Relatives Risiko > 10, auf dem Niveau von 1 % signifikant) (35, 36). Zusätzlich sind in der obenstehenden <u>Tabelle 3</u> für die MAIC-basierten ITC entsprechend der Anforderung des G-BA die Ergebnisse von naiven indirekten Vergleichen von Exa-Cel gegenüber den entsprechenden Komparatorarmen dargestellt. Der indirekte Vergleich in der MarketScan-Analyse ist bereits ungewichtet. Auch im Rahmen der ITC widerspricht Vertex der Auffassung, dass die ITT-Auswertungen (Enrolled Set) die Grundlage der Nutzenbewertung sein sollten. Vor dem Hintergrund des gezeigten Behandlungseffekts dramatischen Ausmaßes, der einer funktionellen Heilung gleichkommt, dem klar vorhersagbaren, deterministischen Verlauf der SCD der vorliegenden Evidenzklasse und dem Fakt, dass unter der derzeitigen Standardtherapie für SCD-Patienten keine relevanten Effekte hinsichtlich des Erreichens einer Freiheit von schweren VOC erzielt werden können, ergibt sich gemäß den Kriterien der AM-NutzenV ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen.	

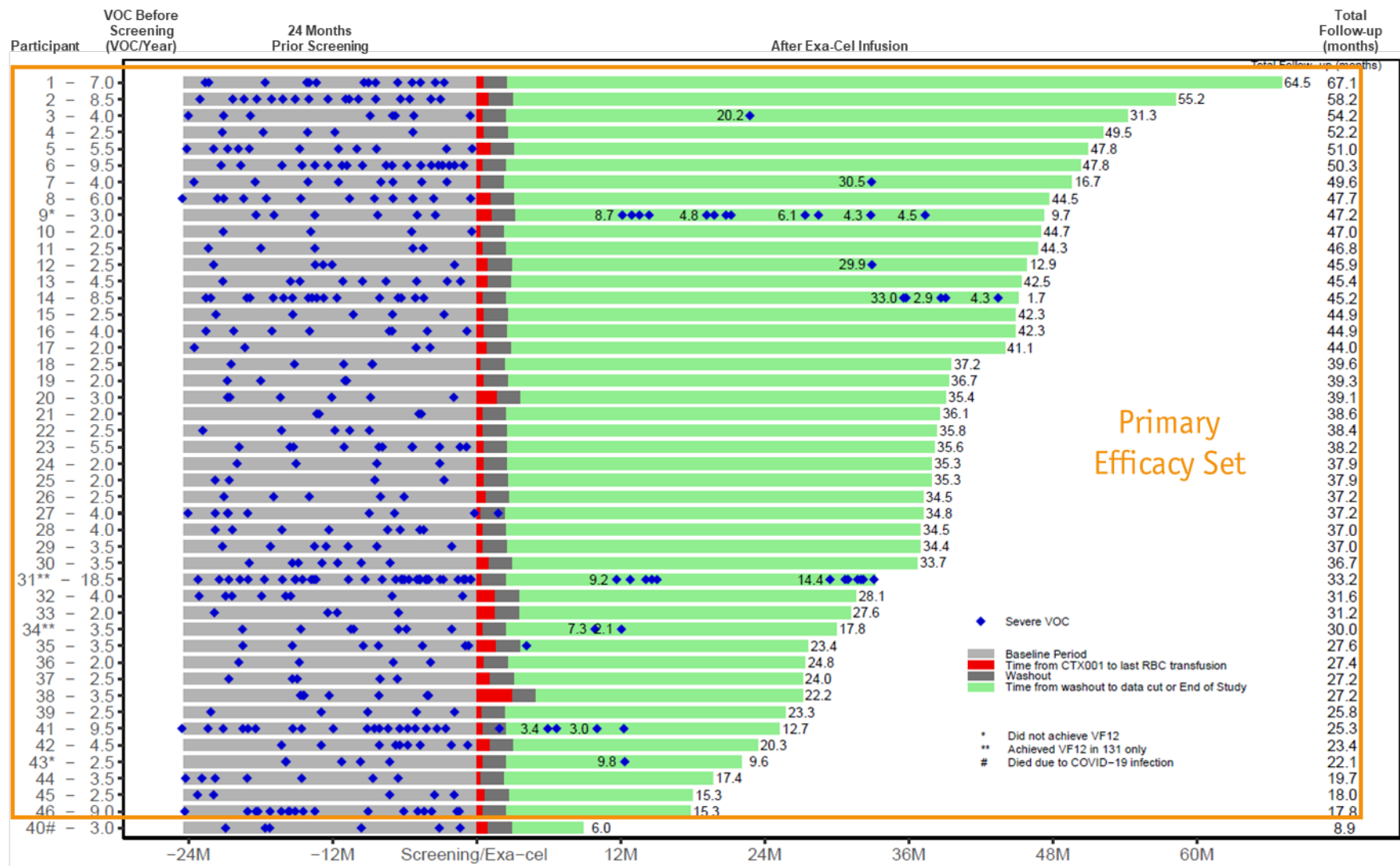


Abbildung 2: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere vasookklusive Krisen (VOC) – Darstellung der Dauer der Freiheit von schweren VOC nach Exa-Cel-Infusion (Full Analysis Set/Primary Efficacy Set) – weitere Untersuchungen.

In Abbildung 2 sind die Ergebnisse für den Endpunkt Schwere vasookklusive Krisen (VOC) dargestellt, operationalisiert als Darstellung der Dauer der Freiheit von schweren VOC nach Exa-Cel-Infusion pro Patient für das Full Analysis Set und Primary Efficacy Set der Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131.

Im PES erreichten 43/45 Patienten (95,6 %) in den Studie CLIMB-SCD-121/ und CLIMB-CTX001-131 VF12, wobei die Dauer der Freiheit von VOC mindestens 12,7 Monate und maximal 64,5 Monate betrug. Der Mittelwert lag dabei bei 33,4 Monaten.

Insgesamt erreichten 4 Patienten den Endpunkt VF12 in der Studie CLIMB-SCD-121 nicht. Davon haben 3 Patienten die Studie CLIMB-SCD-121 abgeschlossen und VF12 nicht erreicht. Zwei der drei Patienten erreichten VF12 mit einer verlängerten Nachbeobachtungszeit in der Studie CLIMB-CTX001-131. Der dritte Patient erlitt 12 VOC zwischen Monat 12,1 und 37,4 im Zeitraum der Nachbeobachtungszeit. Seit der letzten VOC sind bereits 9,7 Monate vergangen. Der Patient erreichte bereits in der Studie CLIMB-SCD-121 den Status HF12 und musste auf Grund der VOC nicht hospitalisiert werden.

Ein Patient hat die Studie CLIMB-SCD-121 noch nicht abgeschlossen und damit das Potenzial sowohl VF12 als auch HF12 noch in der Studie CLIMB-SCD-121 zu erreichen. Er erlitt 1 VOC nach 12,3 Monaten, erreichte aber bereits den Status HF12 in der Studie CLIMB-SCD-121.

Für die 3 Patienten die bislang VF12 noch nicht erreicht haben, konnte eine Reduktion der Hospitalisierungsfrequenz von 94,8 %, 74,7 % und 100 % erreicht werden.

Von den 41 Patienten, die in der Studie CLIMB-SCD-121 VF12 erreichten, blieben 37 Patienten (90,2 %) bis zum Datenschnitt am 02. Januar 2025

VOC-frei. Bei 4 Patienten traten nach Erreichen von VF12 VOC auf:

Ein Patient erreichte VF12 und erlitt anschließend nach insgesamt 20,2 Monaten Freiheit eine VOC, ist jedoch seit 31,3 Monaten Nachbeobachtung nunmehr frei von VOC. Ein weiterer Patient, der VF12 erreichte, erlitt nach insgesamt 30,5 Monaten VOC-Freiheit eine VOC, ist jedoch seitdem erneut 16,7 Monate frei von VOC. Ein dritter Patient erreichte VF12, erlitt dann nach 29,9 Monaten Freiheit von VOC eine VOC und ist seitdem erneut für 12,9 Monate frei von VOC. Ein vierter Patient erlitt nach dem Erreichen von VF12 5 VOC nach insgesamt 33,0 Monaten Freiheit von VOC, ist jedoch seitdem 1,7 Monate frei von VOC.

Unter den 2 Patienten, die VF12 in der Studie CLIMB-CTX001-131 erreicht haben, blieb bis zum Datenschnitt ein Patient frei von VOC für 17,8 Monate. Der andere Patient erlitt mehrere VOC nachdem er für 14,4 Monate frei von VOC war.

Ein Patient im FAS verstarb nach 6,0 Monaten VOC-Freiheit aufgrund von Atemversagen infolge einer COVID-19-Infektion.

Erläuterung der nach der Exa-Cel-Infusion aufgetretenen VOC

Um eine objektive Einschätzung der Anzahl aller potentiell auftretenden schweren VOC zu gewährleisten, wurde eine breite und integrative Definition eines VOC-Ereignisses gewählt. Diese Definition umfasste alle akuten Schmerzereignisse, welche ambulant oder stationär mit Opioiden, intravenösen nichtsteroidalen entzündungshemmenden Medikamenten oder EK-Transfusionen, unabhängig von anderen potentiellen Ursachen, behandelt wurden. Schmerzerfahrungen von SCD-Patienten nach einer Stammzelltransplantation sind komplex und es ist bekannt, dass akute Schmerzereignisse in einem kleinen Teil der Patientenpopulationen auch weiterhin nach einer HSZT auftreten können. Die Ereignisse stehen meist im Zusammenhang mit bereits

existierenden, chronischen Schmerzsyndromen der Patienten (wie z.B. Schmerzhypersensibilisierung oder neuropathische Schmerzen), Endorganschäden im Zusammenhang mit der SCD (z.B. avaskuläre Knochennekrose; AVN) oder psychosozialen Stressfaktoren und treten häufiger in erwachsenen Patienten auf. Meist treten die Schmerzereignisse im Zusammenhang mit potentiellen Schmerztriggern auf (z.B. Infektionen, die Gabe von Kortikosteroiden oder operativen Eingriffen).

Diese, in einem kleinen Teil der Patienten nach der Behandlung mit Exa-Cel auftretenden, Schmerzerfahrungen sind konsistent mit den bereits bekannten Daten von SCD-Patienten nach einer Stammzelltransplantation und stehen nicht im Zusammenhang mit einem Effektivitätsverlust der Therapie. Dies bestätigt sich durch die mit den anderen Patienten vergleichbar hohen Level der HbF-Konzentration und der beobachteten Allel-Editierung bzw. der pan-zellulären Expression von HbF. Auch alle Patienten mit VOC zeigten nach der Behandlung mit Exa-Cel stabile HbF-Level (> 30 % - 40 %). Zudem zeigte sich das Niveau der durch Exa-Cel erreichten Allel-Editierung gemessen anhand von Zellen im Knochenmark und peripheren Blut dauerhaft und stabil. Dieses Niveau war vergleichbar zwischen den Patienten mit VOC und den Patienten, bei denen keine VOC nach der Behandlung mit Exa-Cel auftraten.

Die Therapie mit Exa-Cel führt zu einer Vermeidung von VOC, jedoch können diese Manifestationen von akuten Schmerzereignissen, bzw. Exazerbationen von chronischen Schmerzen auf Grund der Patientenhistorie analog zu Schmerzerfahrungen nach einer allogenen Stammzelltransplantation besonders bei erwachsenen Patienten auftreten. Dies unterstreicht die Wichtigkeit, SCD-Patienten eine wirksame Therapie zu bieten, bevor sie chronische, SCD-bedingte Komplikationen entwickeln. Insgesamt profitieren die Patienten deutlich von der dauerhaften Wirksamkeit der Therapie mit Exa-Cel (37, 38).

Hospitalisierung aufgrund schwerer VOC

Die Operationalisierung des Endpunkts Hospitalisierung aufgrund schwerer VOC erfolgt analog zur Darstellung im Dossier auf Basis eines neuen Datenschnitts vom 02. Januar 2025.

Tabelle 4 stellt ergänzend zum PES die Ergebnisse des Enrolled Set dar. Vertex widerspricht jedoch der Auffassung, dass die ITT-Auswertungen (Enrolled Set) die Grundlage der Nutzenbewertung sein sollten.

Tabelle 4: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 – Hospitalisierung aufgrund schwerer VOC

Endpunkt- dimension <i>Endpunkt</i> Operationalisierung	Behandlungseffekt	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/ Schadens
Morbidität		
<i>Hospitalisierungen aufgrund schwerer VOC</i>		
Freiheit von Hospitalisierung aufgrund schwerer VOC für mindestens 12 Monate (HF12)		Erheblicher Zusatznutzen
CLIMB-SCD 121 (PES)	n/N = 44/45 % [95 %-CI] = 97,8 (88,2; 99,9) p-Wert < 0,0001 (vs. Ansprechrate von 50 %)	
CLIMB-SCD 121 (Enrolled Set)	n/N = 44/63 % [95 %-KI] = 69,8 [57,0; 80,8] p-Wert < 0,0011 (vs. Ansprechrate von 50 %)	

CLIMB-SCD-121/-131 (PES)	n/N = 45/45 % [95 %-KI] = 100,0 (92,1; 100,0) p-Wert < 0,0001 (vs. Ansprechrate von 50 %)	
CLIMB-SCD-121/-131 (Enrolled Set)	n/N = 45/63 % [95 %-KI] = 71,4 [58,7; 82,1] p-Wert < 0.0004 (vs. Ansprechrate von 50 %)	
Relative Reduktion der annualisierten Hospitalisierungsrate aufgrund schwerer VOC zu Baseline in % (bis zu 24 Monate, beginnend ab Monat 12 nach der Exa-Cel-Infusion bei Patienten, die HF12 nicht erreicht haben)		
CLIMB-SCD-121/-131 (PES)	Alle Patienten haben HF12 erreicht	
Die dargestellten Daten entstammen dem Datenschnitt der entsprechenden Studien vom 02. Januar 2025. Die statistischen Berechnungen wurden analog zu den im Dossier bereits dargestellten Daten durchgeführt. HF: Freiheit von Hospitalisierung; KI: Konfidenzintervall; MD: Mean Difference; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patienten der Analysepopulation; n: Zahl der Patienten mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; n.b.: Nicht berechenbar; PES: Primary Efficacy Set; SCD: Sichelzellanämie; SD: Standard Deviation; VOC: Vasookklusive Krisen.		
VOC erfordern häufig eine Behandlung in einer medizinischen Einrichtung (1, 24). Insbesondere bei besonders schweren VOC wird eine stationäre Behandlung, beispielsweise aufgrund von extremen Schmerzen oder lebensbedrohlichen (Folge-) Komplikationen, erforderlich. Die nachweisliche Verhinderung von VOC-bedingten Hospitalisierungen zeigt daher direkt die Reduktion von patientenrelevanten akuten schwerwiegenden Symptomen. Darüber hinaus ergibt sich ein patientenrelevanter Nutzen in der Verhinderung		

der aus dem Aufenthalt entstehenden Belastung für den Betroffenen.

Die Bewertung für Hospitalisierungen aufgrund schwerer VOC erfolgt in den dargestellten Studien anhand klar vordefinierter Kriterien. Da diese Kriterien für alle Studienzentren gleichermaßen gelten und zudem ein großer Anteil an Patienten in europäischen Studienzentren behandelt werden, kann von einer Übertragbarkeit des Endpunkts auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden (39).

Das für die Beurteilung des therapeutischen Effekts herangezogene Kriterium HF12 ist definiert als Anteil der Patienten, die für mindestens 12 Monate nicht aufgrund schwerer VOC hospitalisiert wurden. Dieser Anteil lag nach Behandlung mit Exa-Cel zum Zeitpunkt des Datenschnitts bei 100,0 % ([95 %-KI] = [92,1; 100,0]) über den kombinierten Beobachtungszeitraum der beiden Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131. Damit konnte zum Zeitpunkt des Datenschnitts für alle Patienten durch die einmalige Behandlung mit Exa-Cel die Hospitalisierung auf Grund der schweren VOC für mindestens 12 Monate verhindert werden.

Zusätzlich sind in der obenstehenden Tabelle 4 die entsprechenden Ergebnisse für das Enrolled Set abgebildet. Vertex widerspricht der Auffassung, dass die ITT-Auswertungen (Enrolled Set) die Grundlage der Nutzenbewertung sein müssen.

In Abbildung 3 ist dazu die Dauer der HF im Verhältnis zu der Gesamtbeobachtungszeit für jeden einzelnen Patienten im Full Analysis Set und im Primary Efficacy Set detailliert dargestellt.

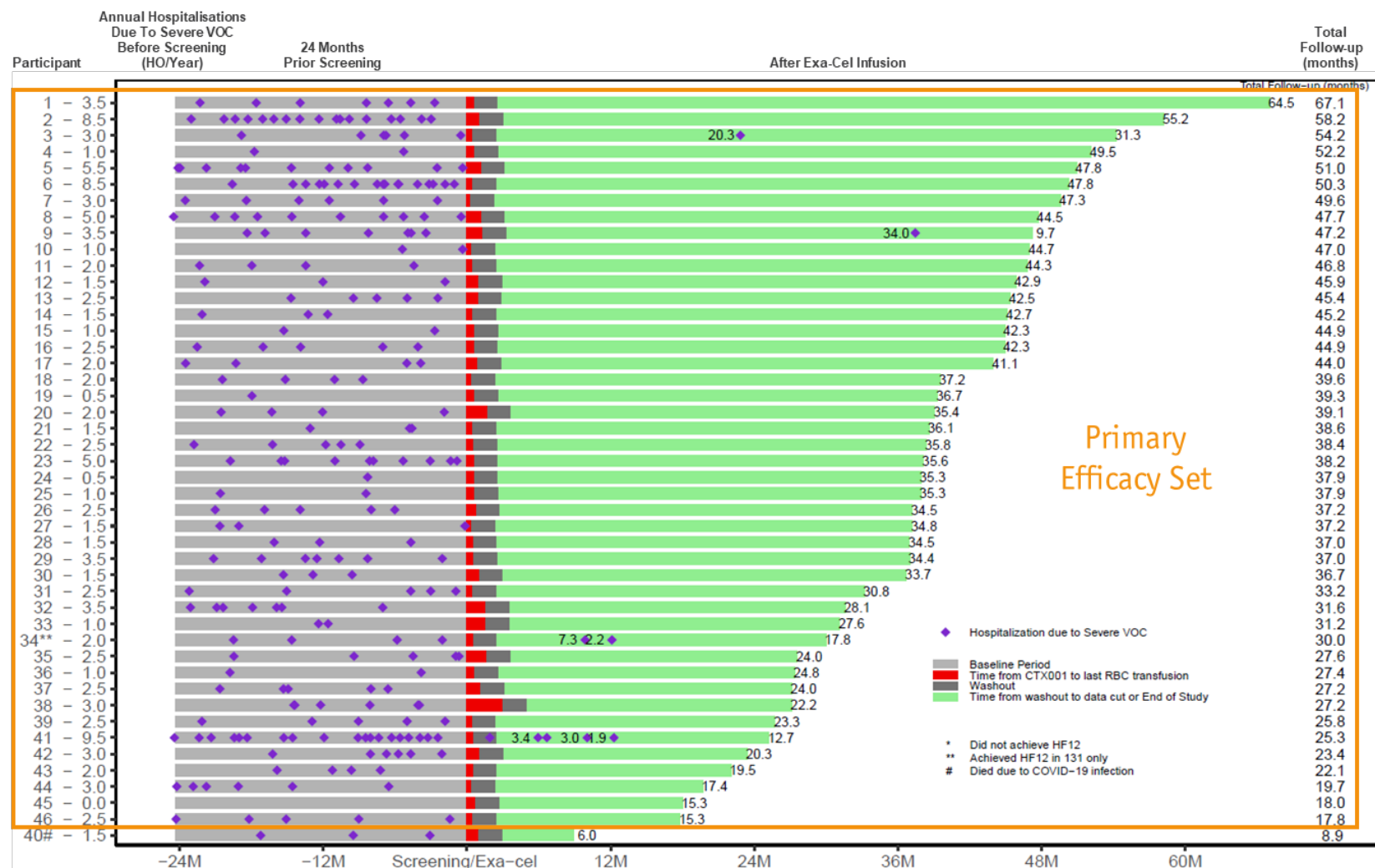


Abbildung 3: Ergebnisse für den Endpunkt Hospitalisierungen aufgrund schwerer VOC; Darstellung der Dauer der Freiheit von Hospitalisierung aufgrund schwerer VOC nach Exa-Cel-Infusion (Full Analysis Set/Primary Efficacy Set) – weitere Untersuchungen.

Vor dem Hintergrund des gezeigten deutlichen Behandlungseffekts, der einer funktionellen Heilung entspricht, der vorliegenden Evidenzklasse und dem Fakt, dass unter der derzeitigen Standardtherapie für SCD-Patienten keine relevanten Effekte hinsichtlich des Erreichens einer nachhaltigen Hospitalisierungsfreiheit erzielt werden können, ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen.	
<i>HbF-Konzentration, Gesamt Hb-Konzentration und Hämolysemarker</i> Die SCD wird durch Mutationen innerhalb des Genlokus der β-Globineinheiten des HbA verursacht - es kommt zur Bildung einer instabilen Hb-Variante: des HbS. Im desoxygenierten, also sauerstoffarmen Zustand führt diese Instabilität zur Polymerisation mehrerer HbS innerhalb der Zelle und daraus folgend zu der namensgebenden und symptomauslösenden sichelartigen Verformung der Erythrozyten (1, 2, 24, 40). Die Gen-Editierungstherapie Exa-Cel reaktiviert die Expression von HbF, einem voll funktionsfähigen Hämoglobine welches kein β-Globin enthält und entsprechend durch die krankheitsverursachenden Mutationen der SCD nicht beeinflusst ist (41-45). Dieses Phänomen wurde bereits natürlich beobachtet: Menschen mit einer <i>HPFH</i>-Mutation (engl. hereditary persistence of fetal hemoglobin) zeigen auch nach der Neugeborenen-Phase erhöhte HbF-Konzentration. Liegen <i>HPFH</i> und SCD beim Patienten gleichzeitig vor, führt dies bei persistierenden HbF-Werten über 30 % des Gesamthämoglobins zu einer Reduktion bis hin zum Ausbleiben der für die SCD typischen Symptomatik (46). Die therapeutische Anhebung und nachhaltige Aufrechterhaltung der HbF-Konzentration ist entsprechend ein geeignetes patientenrelevantes Therapieziel in der SCD.	

Die Operationalisierung des Endpunkts HbF-Konzentration erfolgt analog zur Darstellung im Dossier auf Basis eines neuen Datenschnitts vom 02. Januar 2025.

Tabelle 5: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte für die Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 – HbF-Konzentration, Gesamt Hb-Konzentration und Hämolysemarker

Endpunkt- dimension <i>Endpunkt</i> Operationalisierung	Behandlungseffekt	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/ Schadens
Morbidity		
HbF-Konzentration		
HbF-Konzentration in the time course [g/dL]		Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
CLIMB-SCD-121/- 131 (PES)	Baseline (n =44): MW (SD) = 0,5 (0,4) M3 (n = 45): MW (SD) = 4,6 (1,4) M6 (n = 43): MW (SD) = 5,7 (1,3) M12 (n = 43): MW (SD) = 5,7 (1,2) M24 (n = 40): MW (SD) = 5,8 (1,5) M36 (n = 28): MW (SD) = 5,8 (1,4)	
F-cell share in the time course (%)		

CLIMB-SCD-121/- 131 (PES)	Baseline (n = 45): MW (SD) = 21,97 (14,53) Median (Min; Max) = 20,20 (2,6; 59,4) M3 (n = 45): MW (SD) = 71,41 (13,51) Median (Min; Max) = 72,30 (25,2; 94,4) M6 (n = 44): MW (SD) = 95,76 (5,30) Median (Min; Max) = 97,40 (67,7; 99,9) M12 (n = 44): MW (SD) = 96,64 (2,72) Median (Min; Max) = 97,30 (89,6; 99,8) M24 (n = 40): MW (SD) = 95,87 (3,57) Median (Min; Max) = 96,95 (85,8; 99,7) M36 (n = 28): MW (SD) = 96,00 (3,22) Median (Min; Max) = 97,10 (87,4; 99,3)			
Gesamt Hb-Konzentration				
Gesamt Hb-Konzentration im Zeitverlauf [g/dL]				
CLIMB-SCD-121/- 131 (PES)	Baseline (n = 45): MW (SD) = 9,2 (1,6) M3 (n = 45): MW (SD) = 12,0 (1,5) M6 (n = 43): MW (SD) = 12,6 (1,4) M12 (n = 43): MW (SD) = 12,9 (1,6) M24 (n = 40): MW (SD) = 13,3 (1,8)	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen		

	M36 (n = 28): MW (SD) = 13,7 (2,1)		
Hämolyseparameter			
Retikulozyten-Konzentration (10 ⁹ /L)			
CLIMB-SCD-121/-131 (PES)	Baseline (n = 45): MW (SD) = 264,87 (112,49) M24(n = 39): MW (SD) = 153,07 (73,90) M36 (n = 27): MW (SD) = 150,18 (77,81)	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	
Indirektes Bilirubin (µmol/L)			
CLIMB-SCD-121/-131 (PES)	Baseline (n = 45): MW (SD) = 47,6 (43,0) M24(n = 37): MW (SD) = 20,2 (16,0) M36 (n = 26): MW (SD) = 21,8 (21,7)	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	
Haptoglobin (g/L)			
CLIMB-SCD-121/-131 (PES)	Baseline (n = 44): MW (SD) = 0,098 (0,155) M24(n = 39): MW (SD) = 0,333 (0,389) M36 (n = 27): MW (SD) = 0332 (0,468)	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	
Laktatdehydrogenase (U/L)			
CLIMB-SCD-121/-131 (PES)	Baseline (n = 44): MW (SD) = 476,7 (224,8) M24(n = 39): MW (SD) = 246,3 (80,4)	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	

	M36 (n = 26): MW (SD) = 235,3 (67,6)	
Die dargestellten Daten entstammen dem Datenschnitt der entsprechenden Studien vom 02. Januar 2025. Die statistischen Berechnungen wurden analog zu den im Dossier bereits dargestellten Daten durchgeführt. DL: Deziliter; G: Gramm; HbF: fetales Hämoglobin; L: Liter; M: Monat; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Zahl der Patienten mit Angabe/Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; PES: Primary Efficacy Set; SD: Standardabweichung; SCD: Sichelzellanämie. HbF-Konzentration und Gesamt Hb-Konzentration Die Ergebnisse der CLIMB-Studien belegen den nachhaltigen und dauerhaften Therapieeffekt von Exa-Cel, der ebenfalls mit klinisch-relevanter Verringerung bzw. Freiheit von VOC einhergeht (s.o.). Während die HbF-Konzentration zu Baseline im Mittel bei 0,5 g/dL lag, stieg diese schnell an und erreichte nach 6 Monaten im Mittel den Wert von 5,7 g/dL. In der Langzeitbetrachtung (Monat 24 und 36) blieben die Werte konstant über 5,8 g/dL. Dies wird durch den Anteil der F-Zellen bestätigt. Hier zeigt sich eine schnelle und vor allem nachhaltige Steigerung für alle behandelten Patienten. So liegt der Median zu Monat 6 bereits bei 97,40 % Anteil an F-Zellen. Auch der Hb-Wert der ursprünglich teilweise schwer anämischen Patienten normalisiert sich bereits zu Monat 3 auf eine mediane Konzentration von 12,0 g/dL, stieg bis Monat 6 auf 12,6 g/dL an und blieb bis zum Ende des Beobachtungszeitraums über 12,9 g/dL. Das nach der Behandlung mit Exa-Cel gebildete HbF kompensiert die zuvor von SCD-Patienten gebildete instabile Hb-Variante HbS. Die Produktion des reaktivierten HbF beginnt, bereits ab dem dritten Monat nach Behandlung mit Exa-Cel überschreitet der durchschnittliche Anteil an HbF den klinisch relevanten Schwellenwert von 30 %. Eine natürlich persistente Expression von HbF von mindestens 30 % kann die		

Manifestation der VOC und assoziierte Folgeerscheinungen oft vollständig verhindern oder deutlich reduzieren (46-48). Aufgrund der überzeugenden Ergebnisse ergibt sich vor dem Hintergrund des Typs des Endpunkts im Verhältnis zum Stellenwert des Endpunkts Schwere vasookklusive Krisen ein **Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen**.

Hämolyseparameter

HbS, das instabile Hb, das bei SCD gebildet wird, polymerisiert im desoxygenierten Zustand (also nach der Abgabe von Sauerstoff im Gewebe) und führt so zur Sichelzellbildung. Diese ist zwar nach Oxygenierung in der Lunge reversibel, jedoch führt genau diese Reversibilität zu einer wiederholten intrazellulären De- und Repolymerisation von HbS, was wiederum zu Zellmembranschädigungen bis hin zur Hämolyse führt und somit insgesamt die Lebensdauer der Erythrozyten deutlich reduziert (49). Die Hämolyse bedingt wiederum eine Aktivierung von Koagulationskaskaden und eine chronische Induktion von inflammatorischen Prozessen, welche die Adhäsion gesicherter Erythrozyten untereinander sowie mit Endothelzellen begünstigen und damit vermehrt zu Gefäßverschlüssen und damit zu vasookklusiven Krisen führen (siehe Modul 2) (1, 50, 51). Zudem wird bei der Hämolyse durch den Abbau von Hämoglobin Bilirubin gebildet, was in der Folge zur Bildung von Gallensteinen führt. Gallensteine können eine Cholezystitis auslösen, was eine Cholezystektomie (operative Entfernung der Gallenblase) erforderlich macht (52).

Die Verbesserung von krankheitsbedingten Hämolyse-Prozessen ist somit ein entscheidender Teil bei der Behandlung von Primär- und Sekundärpathologien der SCD. In den dargestellten Studien wurden die Hämolyseparameter Retikulozyten-Konzentration, Indirektes Bilirubin, Haptoglobin und Laktatdehydrogenase erfasst.

Insgesamt zeigt sich anhand der gemessenen Hämolyseparameter eine substanzielle Verbesserung der hämolytischen Prozesse bei den mit Exa-

Cel behandelten Patienten. Vor dem Hintergrund des Typs des Endpunkts im Verhältnis zum Stellenwert des Endpunkts Schwere vasookklusive Krisen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen.			
Gesundheitszustand, Schmerz und gesundheitsbezogene Lebensqualität Im folgenden Abschnitt werden die Endpunkte zu Gesundheitszustand, Schmerz und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zusammengefasst dargestellt. Die Operationalisierung der Endpunkte Gesundheitszustand, Schmerz und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt analog zur Darstellung im Dossier auf Basis eines neuen Datenschnitts vom 02. Januar 2025. Zusätzlich werden im Rahmen dieser Stellungnahme Responderanalysen auf Basis des PES und des Enrolled Set, die dem durch das IQWiG geforderten Responsekriterium von 15% entsprechen. Vertex widerspricht der Auffassung, dass die ITT-Auswertungen (Enrolled Set) die Grundlage der Nutzenbewertung sein sollten. Tabelle 6: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 - Gesundheitszustand, Schmerz und gesundheitsbezogene Lebensqualität			<u>Lebensqualität</u> <i>Lebensqualität mittels ASCQ-Me</i> Der ASCQ-Me ist ein erkrankungsspezifischer mehrdimensionaler Fragebogen zur Selbstbeurteilung der Lebensqualität für Erwachsene mit Sichelzellkrankheit. Auf einer Likert-Skala werden die Domänen erfasst, Emotionale Belastung, Beeinträchtigung durch Schmerzen, Beeinträchtigung durch Schmerzkrisen (Häufigkeit), Beeinträchtigung durch Schmerzkrisen (Schweregrad), Beeinträchtigung des Schlafs, Beeinträchtigung des Soziallebens und Beeinträchtigung durch Steifigkeit. In den Domänen „Beeinträchtigung durch Schmerzkrisen“ deutet ein niedrigerer Score auf eine Verbesserung der Lebensqualität hin, in den anderen Domänen deutet ein höherer Score auf eine Verbesserung hin. Der Wert zu Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung (geplant oder ungeplant) vor Beginn der Mobilisierung in der Studie. Es liegen Responderanalysen zur Verbesserung bzw. Verschlechterung mit der relevanten Responderchwelle von 15 % vor. Es wurden Responderanalysen der „Raw Scores“ sowie des normierten T-Scores vorgelegt. Bei 10 bis 28 Patientinnen und Patienten in der Altersgruppe von ≥ 18 bis ≤ 35 Jahren wurde eine Verbesserung um 15 % zu Monat 24 in den jeweiligen Einzeldomänen erreicht: Emotionale Belastung 11, Beeinträchtigung durch Schmerzen 11, Beeinträchtigung durch Schmerzkrisen (Häufigkeit) 28, Beeinträchtigung durch Schmerzkrisen

Endpunkt-dimension <i>Endpunkt</i> Operationalisierung	Behandlungseffekt	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/ Schadens
Schmerz		
Pain-NRS für die Population im Alter von ≥ 12 - < 18 Jahren		

CLIMB-SCD-121/-131 (PES, N=12)	Baseline (n =12): MW (SD) = 2,1 (2,2) M6 (n = 11): MW (SD) = 1,1 (1,9) M12 (n = 12): MW (SD) = 1,4 (2,4) M24 (n = 11): MW (SD) = 1,0 (1,7) M36 (n = 5): MW (SD) = 1,4 (2,6)		(Schweregrad) 7, Beeinträchtigung des Schlafs 10, Beeinträchtigung des Soziallebens und Beeinträchtigung durch Steifigkeit 11.
CLIMB-SCD-121/-131 (PES, N=12)	<u>Monat 3:</u> Rücklauf: 12/12 Patienten mit Verbesserung: 3 (25,0 %) <u>Monat 6:</u> Rücklauf: 11/12 Patienten mit Verbesserung: 4 (33,3 %) <u>Monat 12:</u> Rücklauf: 12/12 Patienten mit Verbesserung: 3 (25,0 %) <u>Monat 24:</u> Rücklauf: 11/12 Patienten mit Verbesserung: 1 (8,3 %) <u>Monat 36:</u> Rücklauf: 5/12 Patienten mit Verbesserung: 1 (8,3 %)	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lassen sich aus den Ergebnissen des Endpunktes Gesundheitszustand mittels ASCQ-Me keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten. <i>PedsQL</i> Der PedsQL erfasst die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen und wurde in der Studie CLIMB-SCD-121-bei Studienteilnehmenden eingesetzt, die mindestens 12 Jahre alt waren. Der Fragebogen besteht aus vier multidimensionalen Skalen (physische, emotionale, soziale und schulische Funktion) und 3 Summenwerten (Gesamtscore, Summenwert zur physischen Gesundheit, Summenwert zur psychosozialen Gesundheit). Der Fragebogen besteht aus einer Likert-Skala von 1 bis 4 (1 = beste Funktion [nie] bis 4 = schlechteste Funktion [immer]); die Werte werden anschließend in eine Skala von 1 bis 100 transformiert. Höhere Werte zeigen eine höhere Lebensqualität an. Der Wert zu Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung (geplant oder ungeplant) vor Beginn der Mobilisierung in der Studie. Es liegen Responderanalysen zur Verbesserung bzw. Verschlechterung mit der relevanten 15%-Schwelle vor. Bei 6 Patientinnen und Patienten in der Altersgruppe von ≥ 12 bis < 18 Jahre Jahren wurde eine Verbesserung um 15 % zu Monat 24 im Gesamtscore erreicht, in der Einzeldomäne Gesundheit bei 7 und in der Domäne Psychosoziale Gesundheit bei 6. Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lassen sich aus den Ergebnissen des Endpunktes Gesundheitszustand mittels PedsQL keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.
CLIMB-SCD-121/-131 (Enrolled Set, N=13)	<u>Monat 3:</u> Rücklauf: 12/13 Patienten mit Verbesserung: 3 (23,1 %) <u>Monat 6:</u> Rücklauf: 11/13		

	Patienten mit Verbesserung: 4 (30,8 %) <u>Monat 12:</u> Rücklauf: 12/13 Patienten mit Verbesserung: 3 (23,1 %) <u>Monat 24:</u> Rücklauf: 11/13 Patienten mit Verbesserung: 1 (7,7 %) <u>Monat 36:</u> Rücklauf: 5/13 Patienten mit Verbesserung: 1 (7,7 %)		
Pain-NRS für die Population im Alter von ≥ 18 - ≤ 35 Jahren			
CLIMB-SCD-121/-131 (PES, N=33)	Baseline (n =33): MW (SD) = 2,9 (2,7) M6 (n = 30): MW (SD) = 2,2 (2,9) M12 (n = 33): MW (SD) = 1,6 (2,2) M24 (n = 29): MW (SD) = 1,2 (1,8) M36 (n = 22): MW (SD) = 1,3 (1,9)	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	
CLIMB-SCD-121/-131 (PES, N=33)	<u>Monat 3:</u> Rücklauf: 30/33 Patienten mit Verbesserung: 7 (21,2 %) <u>Monat 6:</u> Rücklauf: 30/33 Patienten mit Verbesserung: 12 (36,4 %) <u>Monat 12:</u> Rücklauf: 33/33		

PedsQL-SCD

Das spezifische „PedsQL Sickle Cell Disease Module“ (PedsQL-SCD) enthält 9 Skalen: Schmerz und Verletzung, Schmerzwirkung, Schmerzmanagement und -kontrolle, Sorge I, Sorge II, Emotionen, Behandlung. Kommunikation I und Kommunikation II.

Die Modulskalen bestehen aus parallelem Selbstbericht und Eltern-Proxybericht für Kinder und Jugendliche im Alter von 5 bis 18 Jahren und einem Eltern-Proxybericht für Kinder im Alter von 2 bis 4 Jahren.

Der Wert zu Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung (geplant oder ungeplant) vor Beginn der Mobilisierung in der Studie. Es liegen Responderanalysen zur Verbesserung bzw. Verschlechterung mit der relevanten Responder Schwelle von 15 % vor.

Bei 6 Patientinnen und Patienten in der Altersgruppe von ≥ 12 bis < 18 Jahre Jahren wurde eine Verbesserung um 15 % zu Monat 24 im Gesamtscore erreicht.

Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lassen sich aus den Ergebnissen des Endpunktes Gesundheitszustand mittels PedsQL-SCD keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

FACT-BMT

Der „Functional Assessment of Cancer Therapy – Bone Marrow Transplantation“ (FACT-BMT) ist ein Fragebogen zur Selbstbeurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für Personen, die eine Knochenmarktransplantation erhalten haben. Der FACT-BMT setzt sich aus dem „Functional Assessment of Cancer Therapy – General“ (FACT-G) und der „Bone Marrow Transplantation Subscale“ (BMTS), die

	Patienten mit Verbesserung: 14 (42,4 %) <u>Monat 24:</u> Rücklauf: 29/33 Patienten mit Verbesserung: 13 (39,4 %) <u>Monat 36:</u> Rücklauf: 22/33 Patienten mit Verbesserung: 10 (30,3 %)		behandlungsspezifische Aspekte der Knochenmarktransplantation bewertet, zusammen. Der FACT-BMT besteht aus 5 Kategorien mit insgesamt 50 Fragen, folgende Domänen wurden erfasst: Physisches Wohlbefinden (PWB), Soziales/Familiäres Wohlbefinden (SWB), Emotionales Wohlbefinden (EWB), Funktionales Wohlbefinden (FWB), Knochenmarktransplantation (BMTS). Mittels einer 5-Punkte-Likert-Skala von 0 bis 4 wird eine Komponente mit einem Bezugszeitraum von 7 Tagen abgefragt. Im Scoring bedeutet ein hoher Wert eine höhere Lebensqualität. Laut Angaben des pharmazeutischen Unternehmers wurde die Gesamtskala von 0 bis 200 transformiert. Der Wert zu Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung (geplant oder ungeplant) vor Beginn der Mobilisierung. Unsicherheiten bestehen bezüglich der Übertragbarkeit der Validität des Fragenbogens auf das Anwendungsgebiet Sichelzellerkrankheit. Zudem wurde das Scoring nicht hinreichend nachvollziehbar beschrieben. Aufgrund der bestehenden Unsicherheiten wird der Endpunkt im Rahmen der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt. Im FACT-BMT Gesamtscore zeigte sich bei 8 Patientinnen und Patienten, im FACT-G Gesamtscore bei 12 Patientinnen und Patienten und beim BMTS bei 8 Patientinnen und Patienten eine Verbesserung um 15 % zu Monat 24.
CLIMB-SCD-121/ -131 (Enrolled Set, N=50)	<u>Monat 3:</u> Rücklauf: 31/50 Patienten mit Verbesserung: 7 (14,0 %) <u>Monat 6:</u> Rücklauf: 30/50 Patienten mit Verbesserung: 12 (24,0 %) <u>Monat 12:</u> Rücklauf: 33/50 Patienten mit Verbesserung: 14 (28,0 %) <u>Monat 24:</u> Rücklauf: 29/50 Patienten mit Verbesserung: 13 (26,0 %) <u>Monat 36:</u> Rücklauf: 22/50 Patienten mit Verbesserung: 10 (20,0 %)		
Gesundheitszustand			
EQ-5D-Youth VAS für die Population im Alter von ≥ 12 - < 18 Jahren			
CLIMB-SCD-121/- 131 (PES, N=12)	Baseline (n =12): MW (SD) = 78,6 (20,1)		

	M6 (n = 11): MW (SD) = 82,5 (24,3) M12 (n = 9): MW (SD) = 91,7 (9,7) M24 (n = 10): MW (SD) = 92,0 (8,5) M36 (n = 5): MW (SD) = 89,0 (11,4)			
CLIMB-SCD-121/-131 (PES, N=12)	<u>Monat 3:</u> Rücklauf: 11/12 Patienten mit Verbesserung: 2 (16,7 %) <u>Monat 6:</u> Rücklauf: 11/12 Patienten mit Verbesserung: 3 (25,0 %) <u>Monat 12:</u> Rücklauf: 9/12 Patienten mit Verbesserung: 3 (25,0 %) <u>Monat 24:</u> Rücklauf: 10/12 Patienten mit Verbesserung: 4 (33,3 %) <u>Monat 36:</u> Rücklauf: 5/12 Patienten mit Verbesserung: 2 (16,7 %)	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen		
CLIMB-SCD-121/-131 (Enrolled Set, N=13)	<u>Monat 3:</u> Rücklauf: 11/13 Patienten mit Verbesserung: 2 (15,4 %) <u>Monat 6:</u> Rücklauf: 11/13 Patienten mit Verbesserung: 3 (23,1 %) <u>Monat 12:</u> Rücklauf: 9/13			

	Patienten mit Verbesserung: 3 (23,1 %) <u>Monat 24:</u> Rücklauf: 10/13 Patienten mit Verbesserung: 4 (30,8 %) <u>Monat 36:</u> Rücklauf: 5/13 Patienten mit Verbesserung: 2 (15,4 %)			
EQ-5D-5L VAS für die Population im Alter von ≥ 18 - ≤ 35 Jahre				
CLIMB-SCD-121/ -131 (PES, N=33)	Baseline (n =33): MW (SD) = 70,2 (22,1) M6 (n = 30): MW (SD) = 85,9 (16,1) M12 (n = 32): MW (SD) = 86,4 (13,6) M24 (n = 29): MW (SD) = 89,3 (11,4) M36 (n = 23): MW (SD) = 88,1 (12,6)	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen		
CLIMB-SCD-121/ -131 (PES, N=33)	<u>Monat 3:</u> Rücklauf: 33/33 Patienten mit Verbesserung: 9 (27,3 %) <u>Monat 6:</u> Rücklauf: 30/33 Patienten mit Verbesserung: 15 (45,5 %) <u>Monat 12:</u> Rücklauf: 32/33 Patienten mit Verbesserung: 12 (36,4 %) <u>Monat 24:</u> Rücklauf: 29/33			

	Patienten mit Verbesserung: 13 (39,4 %) <u>Monat 36:</u> Rücklauf: 23/33 Patienten mit Verbesserung: 11 (33,3 %)			
CLIMB-SCD-121/ -131 (Enrolled Set, N=50)	<u>Monat 3:</u> Rücklauf: 34/50 Patienten mit Verbesserung: 10 (20,0 %) <u>Monat 6:</u> Rücklauf: 30/50 Patienten mit Verbesserung: 15 (30,0 %) <u>Monat 12:</u> Rücklauf: 32/50 Patienten mit Verbesserung: 12 (24,0 %) <u>Monat 24:</u> Rücklauf: 29/50 Patienten mit Verbesserung: 13 (26,0 %) <u>Monat 36:</u> Rücklauf: 23/50 Patienten mit Verbesserung: 11 (22,0 %)			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
PedsQL Total Score für die Population im Alter von ≥ 12 - < 18 Jahren				
CLIMB-SCD-121/ -131 (PES, N=12)	Baseline (n =11): MW (SD) = 59,3 (15,6) M6 (n = 11): MW (SD) = 82,3 (13,7) M12 (n = 10): MW (SD) = 84,7 (10,1) M24 (n = 9): MW (SD) = 86,5 (8,1)	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen		

	M36 (n = 5): MW (SD) = 82,4 (17,1)			
CLIMB-SCD-121/-131 (PES, N=12)	<u>Monat 3:</u> Rücklauf: 11/12 Patienten mit Verbesserung: 6 (50,0 %) <u>Monat 6:</u> Rücklauf: 11/12 Patienten mit Verbesserung: 8 (66,7 %) <u>Monat 12:</u> Rücklauf: 9/12 Patienten mit Verbesserung: 7 (58,3 %) <u>Monat 24:</u> Rücklauf: 9/12 Patienten mit Verbesserung: 6 (50,0 %) <u>Monat 36:</u> Rücklauf: 4/12 Patienten mit Verbesserung: 1 (8,3 %)			
CLIMB-SCD-121/-131 (Enrolled Set, N=13)	<u>Monat 3:</u> Rücklauf: 11/13 Patienten mit Verbesserung: 6 (46,2 %) <u>Monat 6:</u> Rücklauf: 11/13 Patienten mit Verbesserung: 8 (61,5 %) <u>Monat 12:</u> Rücklauf: 9/13 Patienten mit Verbesserung: 7 (53,8 %) <u>Monat 24:</u> Rücklauf: 9/13			

	Patienten mit Verbesserung: 6 (46,2 %) <u>Monat 36:</u> Rücklauf: 4/13 Patienten mit Verbesserung: 1 (7,7 %)			
PedsQL SCD Modul Total Score für die Population im Alter von ≥ 12 - < 18 Jahren				
CLIMB-SCD-121/ -131 (PES, N=12)	Baseline (n =11): MW (SD) = 52,4 (14,1) M6 (n = 11): MW (SD) = 80,3 (14,5) M12 (n = 10): MW (SD) = 76,7 (13,6) M24 (n = 10): MW (SD) = 82,0 (13,4) M36 (n = 5): MW (SD) = 79,1 (25,3)	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen		
CLIMB-SCD-121/ -131 (PES, N=12)	<u>Monat 3:</u> Rücklauf: 11/12 Patienten mit Verbesserung: 5 (41,7 %) <u>Monat 6:</u> Rücklauf: 11/12 Patienten mit Verbesserung: 8 (66,7 %) <u>Monat 12:</u> Rücklauf: 9/12 Patienten mit Verbesserung: 6 (50,0 %) <u>Monat 24:</u> Rücklauf: 9/12 Patienten mit Verbesserung: 6 (50,0 %) <u>Monat 36:</u> Rücklauf: 4/12			

	Patienten mit Verbesserung: 3 (25,0 %)			
CLIMB-SCD-121/ -131 (Enrolled Set, N=13)	<u>Monat 3:</u> Rücklauf: 11/13 Patienten mit Verbesserung: 5 (38,5 %) <u>Monat 6:</u> Rücklauf: 11/13 Patienten mit Verbesserung: 8 (61,5 %) <u>Monat 12:</u> Rücklauf: 9/13 Patienten mit Verbesserung: 6 (46,2 %) <u>Monat 24:</u> Rücklauf: 9/13 Patienten mit Verbesserung: 6 (46,2 %) <u>Monat 36:</u> Rücklauf: 4/13 Patienten mit Verbesserung: 3 (23,1 %)			
FACT-G Total Score für die Population im Alter von ≥ 18 - < 35 Jahren				
CLIMB-SCD-121/ -131 (PES)	Baseline (n =33): MW (SD) = 74,3 (19,5) M6 (n = 30): MW (SD) = 88,6 (13,8) M12 (n = 33): MW (SD) = 91,9 (12,0) M24 (n = 29): MW (SD) = 90,7 (14,8) M36 (n = 23): MW (SD) = 88,8 (16,4)	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen		
CLIMB-SCD-121/ -131 (PES, N=33)	<u>Monat 3:</u> Rücklauf: 33/33			

	Patienten mit Verbesserung: 10 (30,3 %) <u>Monat 6:</u> Rücklauf: 30/33 Patienten mit Verbesserung: 13 (39,4 %) <u>Monat 12:</u> Rücklauf: 33/33 Patienten mit Verbesserung: 16 (48,5 %) <u>Monat 24:</u> Rücklauf: 29/33 Patienten mit Verbesserung: 12 (36,4 %) <u>Monat 36:</u> Rücklauf: 23/33 Patienten mit Verbesserung: 10 (30,3 %)			
CLIMB-SCD-121/ -131 (Enrolled Set, N=50)	<u>Monat 3:</u> Rücklauf: 34/50 Patienten mit Verbesserung: 10 (20,0 %) <u>Monat 6:</u> Rücklauf: 30/50 Patienten mit Verbesserung: 13 (26,0 %) <u>Monat 12:</u> Rücklauf: 33/50 Patienten mit Verbesserung: 16 (32,0 %) <u>Monat 24:</u> Rücklauf: 29/50 Patienten mit Verbesserung: 12 (24,0 %) <u>Monat 36:</u> Rücklauf: 23/50 Patienten mit Verbesserung: 10 (20,0 %)			

FACT-BMT Total Score für die Population im Alter von ≥ 18 - < 35 Jahren		
CLIMB-SCD-121/ -131 (PES, N=33)	Baseline (n =33): MW (SD) = 102,5 (22,2) M6 (n = 30): MW (SD) = 119,5 (18,4) M12 (n = 33): MW (SD) = 124,5 (16,2) M24 (n = 29): MW (SD) = 121,5 (19,6) M36 (n = 23): MW (SD) = 119,2 (22,2)	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
CLIMB-SCD-121/ -131 (PES, N=33)	<u>Monat 3:</u> Rücklauf: 33/33 Patienten mit Verbesserung: 8 (24,2 %) <u>Monat 6:</u> Rücklauf: 30/33 Patienten mit Verbesserung: 12 (36,4 %) <u>Monat 12:</u> Rücklauf: 33/33 Patienten mit Verbesserung: 13 (39,4 %) <u>Monat 24:</u> Rücklauf: 29/33 Patienten mit Verbesserung: 13 (39,4 %) <u>Monat 36:</u> Rücklauf: 23/33 Patienten mit Verbesserung: 10 (30,3 %)	
CLIMB-SCD-121/ -131 (Enrolled Set, N=50)	<u>Monat 3:</u> Rücklauf: 34/50 Patienten mit Verbesserung: 8 (16,0 %)	

	<u>Monat 6:</u> Rücklauf: 30/50 Patienten mit Verbesserung: 12 (24,0 %) <u>Monat 12:</u> Rücklauf: 33/50 Patienten mit Verbesserung: 13 (26,0 %) <u>Monat 24:</u> Rücklauf: 29/50 Patienten mit Verbesserung: 13 (26,0 %) <u>Monat 36:</u> Rücklauf: 23/50 Patienten mit Verbesserung: 10 (20,0 %)			
ASCQ-Me Emotionale Belastung (Standardisiert) für die Population im Alter von ≥ 18 - < 35 Jahren				
CLIMB-SCD-121/ -131 (PES, N=33)	Baseline (n =32): MW (SD) = 52,4 (8,7) M6 (n = 30): MW (SD) = 60,1 (6,3) M12 (n = 33): MW (SD) = 61,2 (6,0) M24 (n = 29): MW (SD) = 60,8 (7,1) M36 (n = 22): MW (SD) = 59,2 (6,9)	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen		
CLIMB-SCD-121/ -131 (PES, N=33)	<u>Monat 3:</u> Rücklauf: 31/33 Patienten mit Verbesserung: 4 (12,1 %) <u>Monat 6:</u> Rücklauf: 29/33 Patienten mit Verbesserung: 8 (24,2 %)			

	<u>Monat 12:</u> Rücklauf: 32/33 Patienten mit Verbesserung: 6 (18,2 %) <u>Monat 24:</u> Rücklauf: 28/33 Patienten mit Verbesserung: 5 (15,2 %) <u>Monat 36:</u> Rücklauf: 21/33 Patienten mit Verbesserung: 2 (6,1 %)			
CLIMB-SCD-121/ -131 (Enrolled Set, N=50)	<u>Monat 3:</u> Rücklauf: 32/50 Patienten mit Verbesserung: 4 (8,0 %) <u>Monat 6:</u> Rücklauf: 29/50 Patienten mit Verbesserung: 8 (16,0 %) <u>Monat 12:</u> Rücklauf: 32/50 Patienten mit Verbesserung: 6 (12,0 %) <u>Monat 24:</u> Rücklauf: 28/50 Patienten mit Verbesserung: 5 (10,0 %) <u>Monat 36:</u> Rücklauf: 21/50 Patienten mit Verbesserung: 2 (4,0 %)			
ASCQ-Me Beeinträchtigung durch Schmerz (Standardisiert) für die Population im Alter von ≥ 18 - < 35 Jahren				
CLIMB-SCD-121/ -131 (PES, N=33)	Baseline (n =32): MW (SD) = 53,9 (10,3) M6 (n = 30): MW (SD) = 57,5			

	(8,1) M12 (n = 33): MW (SD) = 58,4 (7,5) M24 (n = 29): MW (SD) = 60,5 (5,9) M36 (n = 23): MW (SD) = 59,7 (6,3)			
CLIMB-SCD-121/ -131 (PES, N=33)	<u>Monat 3:</u> Rücklauf: 30/33 Patienten mit Verbesserung: 2 (6,1 %) <u>Monat 6:</u> Rücklauf: 29/33 Patienten mit Verbesserung: 3 (9,1 %) <u>Monat 12:</u> Rücklauf: 32/33 Patienten mit Verbesserung: 4 (12,1 %) <u>Monat 24:</u> Rücklauf: 28/33 Patienten mit Verbesserung: 5 (15,2 %) <u>Monat 36:</u> Rücklauf: 22/33 Patienten mit Verbesserung: 3 (9,1 %)	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen		
CLIMB-SCD-121/ -131 (Enrolled Set, N=50)	<u>Monat 3:</u> Rücklauf: 31/50 Patienten mit Verbesserung: 2 (4,0 %) <u>Monat 6:</u> Rücklauf: 29/50 Patienten mit Verbesserung: 3 (6,0 %) <u>Monat 12:</u> Rücklauf: 32/50			

	Patienten mit Verbesserung: 4 (8,0 %) <u>Monat 24:</u> Rücklauf: 28/50 Patienten mit Verbesserung: 5 (10,0 %) <u>Monat 36:</u> Rücklauf: 22/50 Patienten mit Verbesserung: 3 (6,0 %)			
ASCQ-Me Beeinträchtigung durch Schmerzkrisen – Häufigkeit (Standardisiert) für die Population im Alter von ≥ 18 - < 35 Jahren				
CLIMB-SCD-121/-131 (PES, N=33)	Baseline (n =33): MW (SD) = 52,6 (7,2) M6 (n = 30): MW (SD) = 36,9 (9,5) M12 (n = 33): MW (SD) = 33,1 (7,9) M24 (n = 29): MW (SD) = 31,3 (6,3) M36 (n = 23): MW (SD) = 31,4 (6,9)	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen		
CLIMB-SCD-121/-131 (PES, N=33)	<u>Monat 3:</u> Rücklauf: 32/33 Patienten mit Verbesserung: 14 (42,4 %) <u>Monat 6:</u> Rücklauf: 30/33 Patienten mit Verbesserung: 16 (48,5 %) <u>Monat 12:</u> Rücklauf: 33/33 Patienten mit Verbesserung: 24 (72,7 %) <u>Monat 24:</u> Rücklauf: 29/33			

	Patienten mit Verbesserung: 25 (75,8 %) <u>Monat 36:</u> Rücklauf: 23/33 Patienten mit Verbesserung: 18 (54,5 %)			
CLIMB-SCD-121/-131 (Enrolled Set, N=50)	<u>Monat 3:</u> Rücklauf: 33/50 Patienten mit Verbesserung: 14 (28,0 %) <u>Monat 6:</u> Rücklauf: 30/50 Patienten mit Verbesserung: 16 (32,0 %) <u>Monat 12:</u> Rücklauf: 33/50 Patienten mit Verbesserung: 24 (48,0 %) <u>Monat 24:</u> Rücklauf: 29/50 Patienten mit Verbesserung: 25 (50,0 %) <u>Monat 36:</u> Rücklauf: 23/50 Patienten mit Verbesserung: 18 (36,0 %)			
ASCQ-Me Beeinträchtigung durch Schmerzkrisen – Schweregrad (Standardisiert) für die Population im Alter von ≥ 18 - < 35 Jahren				
CLIMB-SCD-121/-131 (PES, N=33)	Baseline (n =33): MW (SD) = 51,8 (9,1) M6 (n = 30): MW (SD) = 49,9 (11,9) M12 (n = 33): MW (SD) = 49,1 (11,9) M24 (n = 29): MW (SD) = 50,3 (12,0)	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen		

	M36 (n = 23): MW (SD) = 51,0 (11,4)			
CLIMB-SCD-121/-131 (PES, N=33)	<u>Monat 3:</u> Rücklauf: 31/33 Patienten mit Verbesserung: 4 (12,1 %) <u>Monat 6:</u> Rücklauf: 30/33 Patienten mit Verbesserung: 3 (9,1 %) <u>Monat 12:</u> Rücklauf: 33/33 Patienten mit Verbesserung: 5 (15,2 %) <u>Monat 24:</u> Rücklauf: 29/33 Patienten mit Verbesserung: 3 (9,1 %) <u>Monat 36:</u> Rücklauf: 23/33 Patienten mit Verbesserung: 5 (15,2 %)			
CLIMB-SCD-121/-131 (Enrolled Set, N=50)	<u>Monat 3:</u> Rücklauf: 32/50 Patienten mit Verbesserung: 4 (8,0 %) <u>Monat 6:</u> Rücklauf: 30/50 Patienten mit Verbesserung: 3 (6,0 %) <u>Monat 12:</u> Rücklauf: 33/50 Patienten mit Verbesserung: 5 (10,0 %) <u>Monat 24:</u> Rücklauf: 29/50			

	Patienten mit Verbesserung: 3 (6,0 %) <u>Monat 36:</u> Rücklauf: 23/50 Patienten mit Verbesserung: 5 (10,0 %)			
ASCQ-Me Beeinträchtigung des Schlags (Standardisiert) für die Population im Alter von ≥ 18 - < 35 Jahren				
CLIMB-SCD-121/-131 (PES, N=33)	Baseline (n =32): MW (SD) = 48,6 (9,2) M6 (n = 30): MW (SD) = 52,8 (9,5) M12 (n = 33): MW (SD) = 53,1 (9,1) M24 (n = 29): MW (SD) = 52,8 (9,9) M36 (n = 23): MW (SD) = 51,8 (10,2)	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen		
CLIMB-SCD-121/-131 (PES, N=33)	<u>Monat 3:</u> Rücklauf: 31/33 Patienten mit Verbesserung: 5 (15,2 %) <u>Monat 6:</u> Rücklauf: 29/33 Patienten mit Verbesserung: 5 (15,2 %) <u>Monat 12:</u> Rücklauf: 32/33 Patienten mit Verbesserung: 3 (9,1 %) <u>Monat 24:</u> Rücklauf: 28/33 Patienten mit Verbesserung: 2 (6,1 %) <u>Monat 36:</u> Rücklauf: 22/33			

	Patienten mit Verbesserung: 3 (9,1 %)			
CLIMB-SCD-121/- 131 (Enrolled Set, N=50)	<u>Monat 3:</u> Rücklauf: 32/50 Patienten mit Verbesserung: 6 (12,0 %) <u>Monat 6:</u> Rücklauf: 29/50 Patienten mit Verbesserung: 5 (10,0 %) <u>Monat 12:</u> Rücklauf: 32/50 Patienten mit Verbesserung: 3 (6,0 %) <u>Monat 24:</u> Rücklauf: 28/50 Patienten mit Verbesserung: 2 (4,0 %) <u>Monat 36:</u> Rücklauf: 22/50 Patienten mit Verbesserung: 3 (6,0 %)			
ASCQ-Me Beeinträchtigung des Soziallebens (Standardisiert) für die Population im Alter von ≥ 18 - < 35 Jahren				
CLIMB-SCD-121/- 131 (PES, N=33)	Baseline (n =32): MW (SD) = 50,5 (11,8) M6 (n = 30): MW (SD) = 59,3 (10,0) M12 (n = 32): MW (SD) = 63,5 (7,9) M24 (n = 29): MW (SD) = 63,9 (9,7) M36 (n = 23): MW (SD) = 62,8 (8,6)	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen		
CLIMB-SCD-121/- 131 (PES, N=33)	<u>Monat 3:</u> Rücklauf: 31/33			

	Patienten mit Verbesserung: 6 (18,2 %) <u>Monat 6:</u> Rücklauf: 29/33 Patienten mit Verbesserung: 10 (30,3 %) <u>Monat 12:</u> Rücklauf: 31/33 Patienten mit Verbesserung: 13 (39,4 %) <u>Monat 24:</u> Rücklauf: 28/33 Patienten mit Verbesserung: 13 (39,4 %) <u>Monat 36:</u> Rücklauf: 22/33 Patienten mit Verbesserung: 12 (36,4 %)			
CLIMB-SCD-121/- 131 (Enrolled Set, N=50)	<u>Monat 3:</u> Rücklauf: 32/50 Patienten mit Verbesserung: 6 (12,0 %) <u>Monat 6:</u> Rücklauf: 29/50 Patienten mit Verbesserung: 10 (20,0 %) <u>Monat 12:</u> Rücklauf: 31/50 Patienten mit Verbesserung: 13 (26,0 %) <u>Monat 24:</u> Rücklauf: 28/50 Patienten mit Verbesserung: 13 (26,0 %) <u>Monat 36:</u> Rücklauf: 22/50 Patienten mit Verbesserung: 12 (24,0 %)			

ASCQ-Me Beeinträchtigung durch Steifigkeit (Standardisiert) für die Population im Alter von ≥ 18 - < 35 Jahren			
CLIMB-SCD-121/-131 (PES, N=33)	Baseline (n =32): MW (SD) = 53,6 (9,6) M6 (n = 30): MW (SD) = 53,8 (11,3) M12 (n = 32): MW (SD) = 57,0 (8,7) M24 (n = 29): MW (SD) = 59,4 (7,6) M36 (n = 23): MW (SD) = 56,7 (8,9)	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	
CLIMB-SCD-121/-131 (PES, N=33)	<u>Monat 3:</u> Rücklauf: 31/33 Patienten mit Verbesserung: 1 (3,0 %) <u>Monat 6:</u> Rücklauf: 29/33 Patienten mit Verbesserung: 1 (3,0 %) <u>Monat 12:</u> Rücklauf: 31/33 Patienten mit Verbesserung: 4 (12,1 %) <u>Monat 24:</u> Rücklauf: 28/33 Patienten mit Verbesserung: 4 (12,1 %) <u>Monat 36:</u> Rücklauf: 22/33 Patienten mit Verbesserung: 2 (6,1 %)		
CLIMB-SCD-121/-131 (Enrolled Set, N=50)	<u>Monat 3:</u> Rücklauf: 32/50 Patienten mit Verbesserung: 1 (2,0 %)		

	<u>Monat 6:</u> Rücklauf: 29/50 Patienten mit Verbesserung: 1 (2,0 %) <u>Monat 12:</u> Rücklauf: 31/50 Patienten mit Verbesserung: 4 (8,0 %) <u>Monat 24:</u> Rücklauf: 28/50 Patienten mit Verbesserung: 4 (8,0 %) <u>Monat 36:</u> Rücklauf: 22/50 Patienten mit Verbesserung: 2 (4,0 %)		
Die dargestellten Daten entstammen dem Datenschnitt der entsprechenden Studien vom 02. Januar 2025. Die statistischen Berechnungen wurden analog zu den im Dossier bereits dargestellten Daten durchgeführt. ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement Information System; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen; Exa-Cel: Exagamglogene autotemcel ; FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy - Bone Marrow Transplantation; M: Monat; MW: Mittelwert; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PES: Primary Efficacy Set; SCD: Sichelzellanämie; SD: Standard Deviation; VAS: visuelle Analoge Skala. Prozentangaben sind relativ zur Anzahl N der Patienten im Analyse Set in der jeweiligen Altersgruppe berechnet.			
Patienten mit SCD sind bereits lebenslang mit VOC konfrontiert und leiden vor allem punktuell stark unter Symptomen dieser und zeigen daher einen ausgeprägten Ceiling-Effekt bei generischen, regelmäßig abgefragten Instrumenten wie der EQ-5D VAS, der Pain-NRS und dem PedsQL zur Einschätzung ihres Gesundheitszustandes und der Lebensqualität, sodass mit solchen Instrumenten gemessene Ergebnisse			

nicht immer repräsentativ für den tatsächlichen Zustand der Patienten zu schließen ist (53). Aus diesem Grund werden in den dargestellten Studien auch SCD spezifische (PedsQL-SCD-Modul; ASCQ-Me) Fragebögen verwendet. Um die Validität der generischen und SCD spezifischen Messinstrumente für die jeweiligen Altersgruppen zu gewährleisten, werden jeweils altersspezifische Fragebögen verwendet (Kinder von > 12 - < 18 Jahre: PedsQL und PedsQL-SCD-Modul; Erwachsene >18 Jahre: FACT-BMT und ASCQ-Me) (21).

Die Pain NRS ist ein generisches Instrument zur Messung der Schmerzintensität bei jugendlichen und erwachsenen Patienten. Sowohl für die Altersgruppe ≥ 12 - < 18 als auch für die Altersgruppe ≥ 18 - ≤ 35 Jahre reduzierte sich der Pain NRS Post-Baseline im Vergleich zu Baseline.

Mittels EQ-5D VAS wird der Gesundheitszustand der Patienten abgefragt. Die Ergebnisse sind unterteilt für die Altersgruppen ≥ 12 - < 18 Jahre (EQ-5D-Youth VAS, N = 12) sowie ≥ 18 - ≤ 35 Jahre (EQ-5D-5L VAS, N = 33). Eine Erhöhung der Werte zeigt eine Verbesserung des selbsteingeschätzten Gesundheitszustands an. Die Ergebnisse des neuen Datenschnitts bestätigen auch in der verlängerten Follow-up Zeit, die im Dossier bereits gezeigte stete und lang anhaltende Verbesserung des Gesundheitszustands der Patienten durch Exa-Cel.

Ein ähnliches Bild zeigte sich für die sekundären Endpunkte zur Einschätzung der Lebensqualität mittels PedsQL, PedsQL-SCD-Modul, FACT-BMT und ASCQ-Me.

Der PedsQL ist ein generischer, patientenberichteter Fragebogen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei pädiatrischen Patienten (hier N = 11). Höhere Werte zeigen eine bessere Lebensqualität an. Der Total-Score setzt sich dabei aus verschiedenen Subskalen zu physischer, emotionaler, sozialer und schulischer Funktionsfähigkeit zusammen.

Das PedsQL-Sichelzell-Modul (PedsQL-SCD; Teen-Version) ist ein krankheitsspezifisches, patientenberichtetes Modul des PedsQL, das

von Patienten im Alter von ≥ 12 - < 18 Jahren ausgefüllt wird. Höhere Werte zeigen eine bessere Lebensqualität an.

Der FACT-BMT ist ein patientenberichteter Fragebogen zur Messung der Lebensqualität bei erwachsenen Patienten (hier $N = 33$), die eine Knochenmarkstransplantation erhalten haben. Der FACT BMT erfasst die Kategorien physisches Wohlbefinden, soziales/familiäres Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden, funktionales Wohlbefinden und setzt sich aus dem FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy-General) und der zusätzlichen Subskala BMTS (Bone Marrow Transplantation Subscale), welche behandlungsspezifische Aspekte der Knochenmarkstransplantation bewertet, zusammen. Ein höherer Wert auf der Skala bildet einen besseren Zustand des Patienten ab. Der FACT-BMT Total Score setzt sich aus allen Subskalen des Fragebogens zusammen. Die Ergebnisse weisen ebenfalls auf eine Verbesserung der Lebensqualität nach Behandlung mit Exa-Cel hin.

Der ASCQ-Me ist ein patientenberichteter, SCD-spezifischer Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Alter von ≥ 18 - ≤ 35 Jahren, welcher körperliche, geistige und soziale Gesundheit zusammen mit dem Schweregrad der Erkrankung bei erwachsenen SCD-Patienten erfasst. Der Fragebogen umfasst die folgende 7 Kategorien: emotionale Belastung, Beeinträchtigung durch Schmerzen, Beeinträchtigung durch Schmerzkrisen - Häufigkeit, Beeinträchtigung durch Schmerzkrisen - Schweregrad, Beeinträchtigung des Schlafs, Beeinträchtigung des Soziallebens und Beeinträchtigung durch Steifigkeit. Ein niedrigerer Score zeigt in den Domänen Beeinträchtigung durch Schmerzkrisen - Häufigkeit und Beeinträchtigung durch Schmerzkrisen – Schweregrad eine Verbesserung an, während diese in allen übrigen Domänen durch eine höhere Punktzahl gekennzeichnet ist. Nach der Behandlung mit Exa-Cel konnte eine mindestens numerische Verbesserung in allen 7 Domänen gezeigt werden.

Für alle dargestellten Instrumente bestätigen die mit der Stellungnahme nachgereichten Responderanalysen (PES/ Enrolled Set), die dem durch das IQWiG geforderten Responsekriterium von mindestens 15 %

entsprechen, dass mit Exa-Cel behandelten Patienten eine Verbesserung in Gesundheitszustand, Schmerz und gesundheitsbezogener Lebensqualität erreichen. Vertex widerspricht jedoch der Auffassung, dass die ITT-Auswertungen (Enrolled Set) die Grundlage der Nutzenbewertung sein sollten. Anhand der Ergebnisse zu den Instrumenten EQ-5D VAS, Pain-NRS, PedsQL (Teen-Version inklusive PedsQL-SCD-Modul), FACT-BMT inklusive der Subskala FACT-G und ASCQ-Me ergibt sich vor dem Hintergrund der Datenlage und der teils vorhandenen Limitationen bei der Interpretation ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen.	
Sicherheit Die Sicherheit und Verträglichkeit von Exa-Cel wurden anhand der Häufigkeit des Auftretens und des Schweregrades von unerwünschten Ereignissen beurteilt. Die Beurteilung der Sicherheit eines Medikaments ist ein grundlegender Bestandteil der Nutzenbewertung und gemäß AM-NutzenV § 2 Satz 3 patientenrelevant, da ein unmittelbarer Einfluss auf den Gesundheitszustand der Patient besteht. Die Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse erfolgt analog zur Darstellung im Dossier auf Basis eines neuen Datenschnitts vom 02. Januar 2025. Zusätzlich zu den bisherigen betrachteten Beobachtungszeiträumen erfolgt eine Darstellung der Ergebnisse der Unerwünschten Ereignisse (UE) im Rahmen des maximalen Beobachtungszeitraums (max. Monat 180) bis zum jüngsten Datenschnitt. Des Weiteren werden die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse für den Betrachtungszeitraum bis zum Ende der Studie CLIMB-SCD-121 in den folgenden Zeiträumen dargestellt: • Exa-Cel bis Monat 6 • Monat 6 bis Monat 12 • Monat 12 bis Monat 18	<u>Nebenwirkungen</u> In den vorgelegten Studien wurden keine Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen beobachtet. Unerwünschte Ereignisse (UE) traten bei fast allen Patienten in den Studien auf. Schwere UE des Grades ≥ 3 traten bei 91,4 % der Patientinnen und Patienten auf. Es handelte sich hierbei insbesondere um UE der Systemorganklassen „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Untersuchungen“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ sowie „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“. Hämatologische und gastrointestinale Nebenwirkungen sind charakteristisch für die vor Verabreichung von Exagamglogen autotemcel durchgeführte myeloablative Therapie. Schwerwiegende UE (SUE) traten bei 65,5 % der Patientinnen und Patienten auf. Eine abschließende Einschätzung des Nebenwirkungsprofils von Exagamglogen autotemcel ist aufgrund der begrenzten Daten zur Langzeitsicherheit und aufgrund fehlender vergleichender Daten nicht

• Monat 18 bis Monat 24. Die Ereignisraten werden als die Gesamtanzahl der Ereignisse definiert, wobei sie auf der durchschnittlichen monatlichen Ereignisrate basieren.	möglich. Aussagen zum langfristigen Nebenwirkungsprofil können ohne Langzeitdaten zum Sicherheitsprofil, nicht getroffen werden. Aus den Daten zu den Nebenwirkungen lassen sich zusammenfassend keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.
---	--

Tabelle 7: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE); Gesamtraten der Unerwünschten Ereignisse der Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131, Safety Analysis Set

	Aufnahme bis < Exa-Cel ^a	Exa-Cel bis M24 ^b	Nach M24 Visite ^c
	N = 58	N = 46	N = 40
	n (%)	n (%)	n (%)
Patienten mit jeglichen UE	57 (98,3)	46 (100,0)	6 (15,0)
Patienten mit jeglichen UE, die im Zusammenhang oder möglicherweise im Zusammenhang mit Exa-Cel stehen	0	13 (28,3)	0
Patienten mit jeglichen UE, die im Zusammenhang oder möglicherweise im Zusammenhang mit Busulfan stehen	35 (60,3)	46 (100,0)	0
Patienten mit schweren UE (Grad 3/4)	37 (63,8)	46 (100,0)	6 (15,0)
Patienten mit SUE	31 (53,4)	20 (43,5)	5 (12,5)
Patienten mit SUE, die im Zusammenhang oder möglicherweise im Zusammenhang mit Exa-Cel stehen	0	0	0
Patienten mit SUE, die im Zusammenhang oder möglicherweise im Zusammenhang mit Busulfan stehen	0	5 (10,9)	0
Patienten mit UE, die zum Studienabbruch führten	0	0	0
Patienten mit UE, die zum Tod führten	0	1 (2,2)	0

Patienten mit UE nach maximalem Schweregrad			
Grad 1	4 (6,9)	0	0
Grad 2	16 (27,6)	0	0
Grad 3	29 (50,0)	15 (32,6)	6 (15,0)
Grad 4	8 (13,8)	30 (65,2)	0
Grad 5	0	1 (2,2)	0
Die UE wurden mit Hilfe der MedDRA Version 27.1 codiert. UE die dem PT „Vasookklusive Krise“ zuzuordnen waren, wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Bei der Zusammenfassung der Anzahl und des Anteils der Patienten für jedes Studienintervall wird ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie und eines Studienintervalls nur einmal in dieser Kategorie und diesem Studienintervall gezählt. a: Aufnahme bis < Exa-Cel: Aufnahme in die Studie bis zum Tag vor der Exa-Cel-Infusion b: Exa-Cel bis M24: Tag der Exa-Cel-Infusion bis Visite zu Monat 24 oder Studienende c: Nach M24 Visite: Tag nach der Visite zu Monat 24 bis Studienende M: Monat; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Zahl der Patienten in der Analysepopulation im Zeitintervall; n: Zahl der Patienten mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis			
Um eine transparente Darstellung des Sicherheitsprofils von Exa-Cel zu gewährleisten, wurden die aufgetretenen UE den einzelnen Vorbehandlungs- und Behandlungsschritten zeitlich zugeordnet. Für die Betrachtung der Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse zeigt sich erwartungsgemäß, dass unerwünschte Ereignisse, die im Zusammenhang oder möglicherweise im Zusammenhang mit Busulfan stehen, vor allem im Zeitraum von der Aufnahme in die Studie bis zu Monat 24, also im Zeitraum der Gabe von Busulfan, auftraten.			

Unerwünschte Ereignisse, die im Zusammenhang oder möglicherweise im Zusammenhang mit Exa-Cel stehen, traten erwartbar gehäuft um die Exa-Cel-Gabe auf. Im Zeitraum Monat 24 bis zum aktuellen Datenschnitt zeigte sich eine erhebliche Abnahme der unerwünschten Ereignisse über alle Kategorien.

Tabelle 8: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE); Gesamtraten der Unerwünschten Ereignisse in einzelnen Studienabschnitten der Studie CLIMB-SCD-121, Safety Analysis Set

	Exa-Cel bis < M6 N = 46	M6 bis < M12 N = 46	M12 bis < M18 N = 45	M18 bis < M24 N = 44
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Patienten mit jeglichen UE	46 (100,0)	30 (65,2)	31 (68,9)	29 (65,9)
Patienten mit jeglichen UE, die im Zusammenhang oder möglicherweise im Zusammenhang mit Exa- Cel stehen	12 (26,1)	2 (4,3)	1 (2,2)	0
Patienten mit jeglichen UE, die im Zusammenhang oder möglicherweise im Zusammenhang mit Busulfan stehen	46 (100,0)	5 (10,9)	3 (6,7)	1 (2,3)
Patienten mit schweren UE (Grad 3/4)	46 (100,0)	10 (31,7)	14 (31,1)	7 (15,9)
Patienten mit SUE	15 (32,6)	7 (15,2)	5 (11,1)	6 (13,6)
Patienten mit SUE, die im Zusammenhang oder möglicherweise im Zusammenhang mit Exa- Cel stehen	0	0	0	0
Patienten mit SUE, die im	5 (10,9)	0	0	0

Zusammenhang oder möglicherweise im Zusammen-hang mit Busulfan stehen				
Patienten mit UE, die zum Studienabbruch führten	0	0	0	0
Patienten mit UE, die zum Tod führten	1 (2,2)	0	0	0
Patienten mit UE nach maximalem Schweregrad				
Grad 1	0	6 (13,0)	8 (17,8)	11 (25,0)
Grad 2	0	14 (30,4)	9 (20,0)	11 (25,0)
Grad 3	15 (32,6)	9 (19,6)	13 (28,9)	7 (15,9)
Grad 4	30 (65,2)	1 (2,2)	1 (2,2)	0
Grad 5	1 (2,2)	0	0	0
Die UE wurden mit Hilfe der MedDRA Version 27.1 codiert. UE die dem PT „Vasookklusive Krise“ zuzuordnen waren, wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Bei der Zusammenfassung der Anzahl und des Anteils der Patienten für jedes Studienintervall wird ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie und eines Studienintervalls nur einmal in dieser Kategorie und diesem Studienintervall gezählt. Monat des Auftretens des UE = (Datum des Beginns des UE - Datum der Exa-Cel-Infusion + 1) / 30. Studientag 1 entspricht dem Tag der Exa-Cel-Infusion. Ein Monat entspricht 30 Tagen. M: Monat; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Zahl der Patienten in der Analysepopulation im Zeitintervall; n: Zahl der Patienten mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis				
<u>Tabelle 8</u> zeigt die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (UE) nach Exa-Cel-Infusion in der Studie CLIMB-SCD-121 im Gesamtverlauf. Die Daten dabei sind in vier Zeitabschnitte unterteilt: Zeitpunkt der Exa-Cel-Infusion bis Monat 6 (N = 46), Monat 6 bis Monat 12 (N = 46), Monat 12				

bis Monat 18 (N = 45) und Monat 18 bis Monat 24 (N = 44), wobei 1 Monat 30 Tage entspricht.

Für die Betrachtung der Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse zeigt sich erwartungsgemäß, dass unerwünschte Ereignisse direkt nach der Infusion mit Exa-Cel konzentriert, jedoch im Verlauf der folgenden 24 Monate weniger häufig auftreten. Auch die Betrachtung der Einzelintervalle dieser 24 Monate bestätigt sich die erhebliche Abnahme der unerwünschten Ereignisse über den Zeitverlauf.

Tabelle 9: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE); Gesamtraten der Unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT der Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131, Safety Analysis Set

	Aufnahme bis < Exa-Cel ^a	Exa-Cel bis M24 ^b	Nach M24 Visite ^c
	N = 58	N = 46	N = 40
	n (%)	n (%)	n (%)
Patienten mit jeglichen UE	57 (98,3)	46 (100,0)	6 (15,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	48 (82,8)	43 (93,5)	0
Übelkeit	44 (75,9)	32 (69,6)	0
Stomatitis	0	29 (63,0)	0
Erbrechen	23 (39,7)	27 (58,7)	0
Abdominalschmerz	20 (34,5)	24 (52,2)	0
Obstipation	18 (31,0)	21 (45,7)	0
Diarrhoe	8 (13,8)	20 (43,5)	0
Schmerzen Oberbauch	2 (3,4)	12 (26,1)	0
Gastritis	1 (1,7)	11 (23,9)	0
Gastroösophageale Refluxerkrankung	0	8 (17,4)	0
Dyspepsie	4 (6,9)	5 (10,9)	0
Hämatoschezie	0	5 (10,9)	0
Parästhesie oral	7 (12,1)	1 (2,2)	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	31 (53,4)	45 (97,8)	2 (5,0)
Fieber	7 (12,1)	20 (43,5)	0

Schleimhautentzündung	0	17 (37,0)	0
Fatigue	7 (12,1)	16 (34,8)	0
Ödem peripher	3 (5,2)	13 (28,3)	0
Schmerz	12 (20,7)	12 (26,1)	1 (2,5)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	5 (8,6)	9 (19,6)	1 (2,5)
Arzneimittelentzugssyndrom	0	9 (19,6)	0
Brustschmerz	2 (3,4)	6 (13,0)	0
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	38 (65,5)	28 (60,9)	0
Schmerzen während eines Eingriffes	13 (22,4)	9 (19,6)	0
Schmerzen an der Stelle eines Gefäßzugangs	29 (50,0)	2 (4,3)	0
Die UE wurden mit Hilfe der MedDRA Version 27.1 codiert. UE die dem PT „Vasookklusive Krise“ zuzuordnen waren, wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Bei der Zusammenfassung der Anzahl und des Anteils der Patienten für jedes Studienintervall wird ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie und eines Studienintervalls nur einmal in dieser Kategorie und diesem Studienintervall gezählt. Es wurden zur besseren Übersicht nur die drei häufigsten von der Aufnahme in die Studie bis Monat 24 aufgetretenen SOC inklusive derer PT und nur dann, wenn sie mindestens bei 10 % der Patienten innerhalb einem der Intervalle auftraten, dargestellt. Die PT sind nach absteigender Reihenfolge der Anzahl der Patienten im Zeitraum Exa-Cel bis M24 dargestellt. a: Aufnahme bis < Exa-Cel: Aufnahme in die Studie bis zum Tag vor der Exa-Cel-Infusion b: Exa-Cel bis M24: Tag der Exa-Cel-Infusion bis Visite zu Monat 24 oder Studienende			

c: Nach M24 Visite: Tag nach der Visite zu Monat 24 bis Studienende
M: Monat; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl der Patienten in der Studienpopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 9 zeigt die Gesamtraten der UE nach SOC und PT. Es wurden zur besseren Übersicht nur die drei häufigsten SOC inklusive derer PT dargestellt.

Für die Betrachtung der Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse, aufgeteilt nach SOC und PT, zeigt sich, dass der Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen der häufigsten SOC im Zeitraum Monat 24 bis zum aktuellen Datenschnitt erheblich abnimmt und nur noch bei einem sehr kleinen Teil der Patienten überhaupt UE auftreten.

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

Tabelle 10: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE); Ereignisraten der Unerwünschten Ereignissen der Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131, Safety Analysis Set

	Aufnahme bis < Exa-Cel ^a	Exa-Cel bis M24 ^b	Nach M24 Visite ^c
	N = 58	N = 46	N = 40
	E/Rate	E/Rate	E/Rate
Jegliche UE	936/1,21	2086/1,94	18/0,03
Jegliche UE, die im Zusammenhang oder möglicherweise im Zusammenhang mit Exa-Cel stehen	0	25/0,02	0
Jeglichen UE, die im Zusammenhang oder möglicherweise im Zusammenhang mit Busulfan stehen	99/0,13	689/0,64	0
Schwere UE (Grad 3/4)	134/0,17	459/0,43	16/0,02
Schwerwiegende UE (SUE)	82/0,11	75/0,07	16/0,02
SUE, die im Zusammenhang oder möglicherweise im Zusammenhang mit Exa-Cel stehen	0	0	0
SUE, die im Zusammenhang oder möglicherweise im Zusammenhang mit Busulfan stehen	0	10/0,01	0
UE, die zum Studienabbruch führten	0	0	0
UE, die zum Tod führten	0	1/0,00	0

UE nach Schweregrad			
Grad 1	382/0,49	817/0,76	0
Grad 2	420/0,54	809/0,75	2/0,00
Grad 3	118/0,15	401/0,37	16/0,02
Grad 4	16/0,02	58/0,05	0
Grad 5	0	1/0,00	0
Die UE wurden mit Hilfe der MedDRA Version 27.1 codiert. UE die dem PT „Vasookklusive Krise“ zuzuordnen waren, wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Ereignisrate pro Intervall = Gesamtzahl der UE innerhalb des Intervalls / Patientenmonate innerhalb des Intervalls. Patientenmonate innerhalb eines Intervalls = Summe der Follow-up-Zeit (Monate) der Patienten, die sich innerhalb eines Intervalls befanden. Mit der Follow-up-Zeit (Monate) innerhalb eines Intervalls = (Tag des Data-Cut-off oder Endtag des Intervalls, je nach dem, was früher eintritt – Startdatum des Intervalls + 1) / 30. a: Aufnahme bis < Exa-Cel: Aufnahme in die Studie bis zum Tag vor der Exa-Cel-Infusion b: Exa-Cel bis M24: Tag der Exa-Cel-Infusion bis Visite zu Monat 24 oder Studienende c: Nach M24 Visite: Tag nach der Visite zu Monat 24 bis Studienende M: Monat; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Zahl der Patienten in der Analysepopulation im Zeitintervall; n: Zahl der Patienten mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis			
<u>Tabelle 10</u> zeigt die Ereignisraten der unerwünschten Ereignisse (UE) in den Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131. Die Daten sind in drei Zeitabschnitte unterteilt: Aufnahme bis Exa-Cel (N = 58), Exa-Cel bis Monat 24 Visite (N = 46) und Monat 24 Visite bis Studienende (N = 40). Dabei sind die Ereignisraten definiert als durchschnittliche Anzahl an			

Ereignissen pro Monat. Für die Betrachtung der Ereignisraten der unerwünschten Ereignisse zeigt sich erwartungsgemäß, dass Rate mit der die unerwünschten Ereignisse, die im Zusammenhang oder möglicherweise im Zusammenhang mit Busulfan stehen, im Zeitraum von der Infusion mit Exa-Cel bis zu Monat 24, um ein Vielfaches höher waren als die Raten der unerwünschten Ereignisse, die im Zusammenhang oder möglicherweise im Zusammenhang mit Exa-Cel stehen. Im Zeitraum Monat 24 bis zum aktuellen Datenschnitt zeigte sich eine erhebliche Abnahme der Anzahl der unerwünschten Ereignisse und damit der Ereignisraten über alle Kategorien.	
--	--

Tabelle 11: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE); Ereignisraten der Unerwünschten Ereignisse in einzelnen Studienabschnitten der Studie CLIMB-SCD-121, Safety Analysis Set

	Exa-Cel bis < M6 N = 46	M6 bis < M12 N = 46	M12 bis < M18 N = 45	M18 bis < M24 N = 44
	E/Rate	E/Rate	E/Rate	E/Rate
Jegliche UE	1607/5,85	227/0,83	145/0,54	94/0,37
Jegliche UE, die im Zusammenhang oder möglicherweise im Zusammenhang mit Exa-Cel stehen	22/0,08	2/0,01	1/0,00	0
Jegliche UE, die im Zusammenhang oder möglicherweise im Zusammenhang mit Busulfan stehen	680/2,48	5/0,02	3/0,01	1/0,00
Schwere UE (Grad 3/4)	391/1,42	33/0,12	21/0,88	14/0,06
Schwerwiegende UE (SUE)	49/0,18	12/0,04	5/0,02	9/0,04
SUE, die im Zusammenhang oder möglicherweise im Zusammenhang mit Exa-Cel stehen	0	0	0	0
SUE, die im Zusammenhang oder möglicherweise im Zusammenhang mit Busulfan stehen	10/0,04	0	0	0
UE, die zum Studienabbruch führten	0	0	0	0
UE, die zum Tod führten	1/0,00	0	0	0

UE nach Schweregrad				
Grad 1	566/2,06	111/0,41	77/0,29	53/0,21
Grad 2	649/2,36	83/0,30	47/0,17	27/0,11
Grad 3	336/1,22	31/0,11	20/0,07	14/0,06
Grad 4	55/0,20	2/0,01	1/0,00	0
Grad 5	1/0,00	0	0	0
Die UE wurden mit Hilfe der MedDRA Version 27.1 codiert. UE die dem PT „Vasookklusive Krise“ zuzuordnen waren, wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Ereignisrate pro Intervall = Gesamtzahl der UE innerhalb des Intervalls / Patientenmonate innerhalb des Intervalls. Patientenmonate innerhalb eines Intervalls = Summe der Follow-up-Zeit (Monate) der Patienten, die sich innerhalb eines Intervalls befanden. Mit der Follow-up-Zeit (Monate) innerhalb eines Intervalls = (Tag des Data-Cut-off oder Endtag des Intervalls, je nach dem, was früher eintritt – Startdatum des Intervalls + 1) / 30. Monat des Auftretens des UE = (Datum des Beginns des UE - Datum der Exa-Cel-Infusion + 1) / 30. Studientag 1 entspricht dem Tag der Exa-Cel-Infusion. Ein Monat entspricht 30 Tagen. E: Anzahl an UE; M: Monat; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Zahl der Patienten in der Analysepopulation im Zeitintervall; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.				
<u>Tabelle 11</u> zeigt die Ereignisraten von unerwünschten Ereignissen (UE) nach Exa-Cel-Infusion in den Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 im Gesamtverlauf. Die Daten sind in vier Zeitabschnitte unterteilt: Zeitpunkt der Exa-Cel-Infusion bis Monat 6 (N = 46), Monat 6 bis Monat 12 (N = 46), Monat 12 bis Monat 18 (N = 45) und Monat 18 bis Monat 24 (N = 44), wobei 1 Monat 30 Tage entspricht. Dabei sind die Ereignisraten definiert als durchschnittliche Anzahl an Ereignissen pro Monat.				

Für die Betrachtung der Ereignisraten der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse zeigt sich erwartungsgemäß, dass die Rate der unerwünschten Ereignisse direkt nach der Infusion mit Exa-Cel am höchsten ist, jedoch im Verlauf der folgenden 24 Monate stark sinkt. Auch die Betrachtung der Einzelintervalle dieser 24 Monate bestätigt sich die erhebliche Abnahme der Ereignisraten der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse über den Zeitverlauf.	
---	--

Tabelle 12: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad 3/4); Gesamtzahl der Unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT der Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131, Safety Analysis Set

	Aufnahme bis < Exa-Cel ^a	Exa-Cel bis M24 ^b	Nach M24 Visite ^c
	N = 58	N = 46	N = 40
	n (%)	n (%)	n (%)
Patienten mit schweren UE (Grad 3/4)	37 (63,8)	46 (100,0)	6 (15,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	6 (10,3)	37 (80,4)	0
Febrile Neutropenie	0	25 (54,3)	0
Anämie	3 (5,2)	12 (26,1)	0
Thrombozytopenie	0	12 (26,1)	0
Neutropenie	0	11 (23,9)	0
Leukopenie	0	3 (6,5)	0
Sichelzellanämie mit Krise	3 (5,2)	0	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	9 (15,5)	30 (65,2)	0
Stomatitis	0	25 (54,3)	0
Abdominalschmerz	4 (6,9)	5 (10,9)	0
Übelkeit	3 (5,2)	4 (8,7)	0
Obstipation	0	4 (8,7)	0
Schmerzen Oberbauch	1 (1,7)	3 (6,5)	0
Diarrhoe	0	3 (6,5)	0

Erbrechen	0	3 (6,5)	0
Untersuchungen	7 (12,1)	26 (56,5)	0
Thrombozytenzahl vermindert	3 (5,2)	21 (45,7)	0
Neutrophilenzahl erniedrigt	0	17 (37,0)	0
Leukozytenzahl erniedrigt	0	6 (13,0)	0
CD4 Lymphozyten erniedrigt	0	5 (10,9)	0
Gewicht verringert	0	3 (6,5)	0
Alaninaminotransferase erhöht	0	3 (6,5)	0
Die UE wurden mit Hilfe der MedDRA Version 27.1 codiert. UE die dem PT „Vasookklusive Krise“ zuzuordnen waren, wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Bei der Zusammenfassung der Anzahl und des Anteils der Patienten für jedes Studienintervall wird ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie und eines Studienintervalls nur einmal in dieser Kategorie und diesem Studienintervall gezählt. Es wurden zur besseren Übersicht nur die drei häufigsten von der Aufnahme in die Studie bis Monat 24 aufgetretenen SOC inklusive derer PT und nur dann, wenn sie bei mindestens 5 % der Patienten in einem der Intervalle auftraten, dargestellt. Die PT sind nach absteigender Reihenfolge der Anzahl der Patienten im Zeitraum Exa-Cel bis M24 dargestellt. a: Aufnahme bis < Exa-Cel: Aufnahme in die Studie bis zum Tag vor der Exa-Cel-Infusion b: Exa-Cel bis M24: Tag der Exa-Cel-Infusion bis Visite zu Monat 24 oder Studienende c: Nach M24 Visite: Tag nach der Visite zu Monat 24 bis Studienende M: Monat; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl der Patienten in der Studienpopulation im Zeitintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis.			
<u>Tabelle 12</u> zeigt die Gesamtraten der schweren UE (Grad 3/4) nach SOC			

und PT. Analog zu den SOC und PT jeglicher UE, wurden der Übersicht halber nur die drei Häufigsten SOC inklusive derer PT dargestellt.

Für die Betrachtung der Gesamtraten der schweren unerwünschten Ereignisse, aufgeteilt nach SOC und PT, zeigt sich, dass der Anteil der Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen der häufigsten SOC im Zeitraum Monat 24 bis zum aktuellen Datenschnitt erheblich abnimmt und nur noch bei einem sehr kleinen Teil der Patienten überhaupt schwere UE auftreten.

Tabelle 13: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignissen (SUE); Gesamtzahl der Unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT der Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131, Safety Analysis Set

	Aufnahme bis < Exa-Cel ^a N = 58 n (%)	Exa-Cel bis M24 ^b N = 46 n (%)	Nach M24 Visite ^c N = 40 n (%)
Patienten mit SUE	31 (53,4)	20 (43,5)	5 (12,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	15 (25,9)	10 (21,7)	2 (5,0)
Pneumonie	1 (1,7)	4 (8,7)	1 (2,5)
Infektion am Gefäßzugang	3 (5,2)	0	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	7 (12,1)	6 (13,0)	2 (5,0)
Fieber	2 (3,4)	4 (8,7)	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5 (8,6)	7 (15,2)	0
Abdominalschmerz	4 (6,9)	3 (6,5)	-
Obstipation	0	3 (6,5)	0

Die UE wurden mit Hilfe der MedDRA Version 27.1 codiert.

UE die dem PT „Vasookklusive Krise“ zuzuordnen waren, wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

Bei der Zusammenfassung der Anzahl und des Anteils der Patienten für jedes Studienintervall wird ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie und eines Studienintervalls nur einmal in dieser Kategorie und diesem Studienintervall gezählt.

Es wurden zur besseren Übersicht nur die drei häufigsten von der Aufnahme in

die Studie bis Monat 24 aufgetretenen SOC inklusive derer PT und nur dann, wenn sie bei mindestens 5% der Patienten in einem der Intervalle auftraten, dargestellt. Die PT sind nach absteigender Reihenfolge der Anzahl der Patienten im Zeitraum Exa-Cel bis M24 dargestellt. a: Aufnahme bis < Exa-Cel: Aufnahme in die Studie bis zum Tag vor der Exa-Cel-Infusion b: Exa-Cel bis M24: Tag der Exa-Cel-Infusion bis Visite zu Monat 24 oder bis Studienende c: Nach M24 Visite: Tag nach der Visite zu Monat 24 bis Studienende M: Monat; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl der Patienten in der Studienpopulation im Zeitintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis.	
<u>Tabelle 13</u> zeigt die Gesamtraten der SUE nach SOC und PT. Analog zu den SOC und PT jeglicher UE, wurden der Übersicht halber nur die drei Häufigsten SOC inklusive derer PT dargestellt. Für die Betrachtung der Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, aufgeteilt nach SOC und PT, zeigt sich, dass der Anteil der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen der häufigsten SOC im Zeitraum Monat 24 bis zum aktuellen Datenschnitt erheblich abnimmt und nur noch bei einem sehr kleinen Teil der Patienten überhaupt schwerwiegende UE auftreten.	

Tabelle 14: Ergebnisse für den Unerwünschte Ereignissen, die zum Studienabbruch führten; Gesamtzahl der Unerwünschten Ereignisse, die zum Studienabbruch führten nach SOC und PT der Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131

	Abbruch von Plerixafor	Abbruch von Busulfan	Abbruch von Exa-Cel
	N = 58	N = 46	N = 46
	n (%)	n (%)	n (%)
Patienten mit UE, die zum Studienabbruch führten	0	0	0

Die UE wurden mit Hilfe der MedDRA Version 27.1 codiert.

Bei der Zusammenfassung der Anzahl und des Anteils der Patienten für jedes Studienintervall wird ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie und eines Studienintervalls nur einmal in dieser Kategorie und diesem Studienintervall gezählt.

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl der Patienten in der Studienpopulation welche das Medikament nahmen; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Bei keinem Studienteilnehmer führte ein unerwünschtes Ereignis zum Studienabbruch.

Zusammenfassung der Sicherheit

Eine Behandlung mit Exa-Cel umfasst mehrere Schritte, wobei, bis auf die Gen-Editierung mit der CRISPR/Cas9-Technologie, dieselben Schritte und Prinzipien wie bei anderen autologen Stammzelltransplantationen erfolgen bzw. gelten. Darunter fallen u.a. die Mobilisierung und Gewinnung der Stammzellen mit G-CSF und Plerixafor mit anschließender Apherese sowie die myeloablative Konditionierung mit Busulfan. Um daher eine transparente und differenzierte Darstellung des

Sicherheitsprofils von Exa-Cel zu gewährleisten, wurden die aufgetretenen UE den einzelnen Vorbehandlungs- und Behandlungsschritten sowohl zeitlich als auch als kausal in Zusammenhang stehend zugeordnet.

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

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

Im Vergleich gegenüber allogenen HSZT, die für die vorliegende Population im Anwendungsgebiet ebenfalls grundsätzlich infragekommen, hat die Verwendung der patienteneigenen Stammzellen den deutlichen Vorteil, dass Risiken wie eine Graft-versus-Host-Reaktion (engl. graft-versus-host disease, GvHD, eine Immunreaktion bei der sich das Transplantat gegen den Wirt richtet) oder einer Transplantatabstoßung vermieden werden (54). Insbesondere bei einer Stammzelltransplantation mit einem nicht-HLA-identischen Stammzellspender besteht ein großes Risiko, eine akute oder chronische GvHD zu entwickeln. Angaben zu Risiken für eine GvHD variieren im ersten Jahr von 23 - 28 %, das Risiko für Transplantatversagen wird mit 10 % angegeben (55-57). Diese folgenschweren Risiken können durch eine Behandlung mit Exa-Cel vermieden werden, da Exa-Cel die körpereigenen Stammzellen des Patienten verwendet, sodass weder ein Transplantatversagen noch eine GvHD zu erwarten ist und auch nicht auftrat. Außerdem entfällt mit Exa-Cel die Notwendigkeit einer post-Transplantations-Immunsuppression, welche mit zusätzlichen, teilweise schweren Nebenwirkungen behaftet ist (54).

Das Sicherheitsprofil von Exa-Cel stimmt mit den inhärenten Sicherheitsaspekten der Myeloablation und der Stammzelltransplantation überein. Auch in der längeren Nachbeobachtung wurden keine zusätzlichen Exa-Cel spezifischen Sicherheitsaspekte festgestellt. Die beobachteten Nebenwirkungen sind bedeutend, aber behandelbar und transient. Da die Anwendung von Exa-Cel nur einmal erfolgt, treten die Nebenwirkungen nur einmalig und zeitlich begrenzt auf. Die funktionale Heilung durch Exa-Cel ist dagegen dauerhaft. In der Gesamtschau ist ein größerer Schaden nicht belegt.	
Zusammenfassung zum Ausmaß des Zusatznutzens Die SCD ist eine seltene schwere, genetisch bedingte Erkrankung des Blutes, die zu den Hämoglobinopathien gezählt wird. SCD ist durch die Bildung von abnormalem Sichelhämoglobin (HbS) gekennzeichnet, welches durch Polymerisation in den roten Blutkörperchen (Erythrozyten) zu einer charakteristischen, namensgebenden Sichelform führt. Diese Sichelzellen bedingen u.a. wiederkehrende Gefäßverschlüsse v.a. in kleinen Blutgefäßen (Vasookklusionen), die zu schweren vasookklusiven Krisen (VOC) mit erheblichen Schmerzen und akuten und chronischen Organ- und Gewebeschäden führen. Die SCD hat einen sicher vorhersagbaren Verlauf: Unbehandelt stirbt ein Großteil (bis zu 90 %) der Kinder bereits vor Vollendung des 5. Lebensjahres (58, 59). Unter derzeitiger Behandlung in Industrieländern erreicht ein Großteil der Kinder mit SCD das Erwachsenenalter, trotzdem ist ihre Lebenserwartung trotz Neugeborenenenscreening, Antibiotikaphylaxe und symptomatischer Therapie im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung um mehr als 30 Jahre reduziert (32, 60). Zugrunde liegen hier vor allem die wiederkehrenden Vasookklusionen, die bei SCD-Patienten zu akuten, mitunter lebensbedrohlichen Schmerzkrisen führen und gleichzeitig in fast allen Organsystemen mit chronischen Organ- und Gewebeschäden einhergehen. Das direkte Verhindern des Auftretens von VOC und die	<u>Gesamtbewertung</u> Grundlage für die Nutzenbewertung sind die Ergebnisse der einarmigen, offenen Studie CLIMB-SCD-121 und der Extensionsstudie CLIMB-CTX001-131, aus denen Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vorliegen. Da es sich um einarmige Studien handelt, ist eine vergleichende Bewertung und damit eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf Grundlage dieser Daten nicht möglich. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten adjustierten und naiven indirekte Vergleiche sind insgesamt für die Nutzenbewertung aus den zuvor genannten Gründen nicht geeignet. Insgesamt wird für Exagamglogen autotemcel ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen abgeleitet, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt. <u>Aussagekraft der Nachweise</u> Der Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse der einarmigen, offenen Studie CLIMB-SCD-121 und der Extensionsstudie CLIMB-CTX001-131 zugrunde. Da es sich um einarmige Studien handelt ist eine vergleichende Bewertung auf Grundlage dieser Daten nicht möglich.

damit zusammenhängende indirekte Verhinderung aller akuten Begleiterscheinungen und chronischen Folgeschäden stellt hier das zentrale Therapieziel bei der SCD dar (2). Dies war bisher lediglich mit einer allogenen Stammzelltransplantation möglich, sofern sich überhaupt ein geeigneter Spender finden ließe (HLA-identischen Geschwister, Goldstandard; haplo-identisch Verwandte oder HLA-identische nicht-verwandte Spender). Je weiter man sich vom Goldstandard des HLA-identischen Verwandten als Spender entfernt, desto höher ist das Risiko für akute und chronische, teils lebensbedrohliche Komplikationen im Rahmen einer allogenen HSZT. Aus diesem Grund ist ein autologes Verfahren, wie Exa-Cel für viele Patienten die einzige realistische Chance auf eine Therapie mit kurativem Therapieziel. Exa-Cel besteht aus patienteneigenen erythropoetischen Stammzellen, bei denen durch die präzise Gen-Editierung mittels CRISPR/Cas9 das Gen für die Produktion von γ-Globin wieder reaktiviert wird – HbF wird gebildet. Das HbF enthält kein β-Globin und ist daher von der genetischen Mutation der SCD nicht beeinträchtigt. Durch die einmalige Behandlung wird der grundlegende Pathomechanismus der SCD adressiert. Durch die Reaktivierung von HbF wird die Sichelung der Erythrozyten als Ursache der Gefäßverschlüsse verhindert. Ohne Gefäßverschlüsse bleiben folglich akute vasookklusive Schmerzkrisen aus: 91,1% ([95 %-KI] = [78,8; 97,5]) der Patienten im PES erreichen in der Studie CLIMB-SCD-121 eine Freiheit von schweren vasookklusiven Krisen über mindestens 12 Monate innerhalb der ersten 2 Jahre nach Exa-Cel-Infusion; 95,6 % ([95 %-KI] = [84,9; 99,5]) der Patienten erreichen dieses Ziel über die gesamte Nachbeobachtungsdauer bis zum dargestellten Datenschnitt in den Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 (20, 21). Das Risiko für assoziierte chronische Folgeschäden wird in der Konsequenz maßgeblich reduziert. Darüber hinaus entfallen die	Die Aussagekraft der Nachweise ist daher stark limitiert und wird entsprechend als „Anhaltspunkt“ eingestuft.
---	--

zusätzlichen, chronischen Belastungen durch therapiebedingte Nebenwirkungen und Komplikationen. Beides zeigt sich für die Patienten in den dargestellten Studien ebenfalls in einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der Lebensqualität.

Die beschriebenen Behandlungseffekte der Therapie mit Exa-Cel zeigen sich im Vergleich mit dem derzeitigen Versorgungsstandard in dramatischen Ausmaße. Zudem sind sie dauerhaft: Die mediane Nachbeobachtungszeit seit der Infusion mit Exa-Cel des vorliegenden jüngsten Datenschnitts beträgt 38,2 Monate (Min = 17,8; Max = 67,1; Primary Efficacy Set). Eine Therapie mit Exa-Cel konnte somit innerhalb dieser Zeitspanne bei 95,6 % der Patienten eine dauerhafte VOC-Freiheit bewirken, die über die mediane Nachbeobachtungsdauer von über 3 Jahren und bis zu über 5 Jahre lang anhielt. Die Dauerhaftigkeit des Therapieeffektes zeigt sich zudem in der dauerhaften und nachhaltigen Erhöhung der Hb- und HbF-Werte, sowie in der anhaltenden Verbesserung in den Hämolyseparametern der behandelten Patienten. Diese Ergebnisse bestätigen, dass die einmalige Therapie mit Exa-Cel eine dauerhafte funktionelle Heilung für Patienten mit schwerer SCD bewirkt.

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
10, 2	Anmerkung: Der G-BA merkt in der Tabelle zur Beschreibung der eingeschlossenen Studie an, dass keine Angabe zu der Anzahl der gescreenten Patienten gemacht wurde. Vorgeschlagene Änderung: Die Anzahl der für die Studie CLIMB-SCD-121 gescreenten Patienten beträgt 83. Davon wurden 63 in die Studie eingeschlossen.	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.
18, 24; 20, 2; 21, 2	Anmerkung: In der Nutzenbewertung schreibt der G-BA zu PRO-Endpunkten: <i>„Die genaue Fragestellung zur Erfassung des Schmerzes konnte in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden.“</i> und <i>„Es konnte kein Fragebogen identifiziert werden, der in der Studie CLIMB-SCD-121 angewendet worden ist.“</i> Vorgeschlagene Änderung: Die Operationalisierung der betreffenden Endpunkte ist im Nutzendossier dargestellt. Vertex reicht die verwendeten Fragebögen zur Numeric Pain Scale (NRS) sowie zu ASCQ-ME als separate Dokumente nach.	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen und im Rahmen des Amendments zur Nutzenbewertung berücksichtigt.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
28, 36	Anmerkung: In der Nutzenbewertung schreibt der G-BA zu statistischen Auswertungen der VOC: <i>„Die Erhebungen im PES beginnen zu einem noch späteren Zeitpunkt, nach Abschluss der EK-Transfusion zur Unterstützung nach der Exa-Cel-Infusion. Es liegen somit für einen relevanten Anteil der Gesamtstudiendauer eingeschränkt Informationen vor.“</i> Position von Vertex: Für eine unverzerrte Einschätzung des therapeutischen Effekts von Exa-Cel auf das Auftreten der VOC, sollte der Beobachtungsstart für den Effekt 60 Tage nach Abschluss der EK-Transfusionen zur Unterstützung nach der Exa-Cel-Infusion beginnen. Bis zu diesem Zeitpunkt eingesetzte unterstützende EK-Transfusionen beeinflussen zwar das Auftreten von VOC direkt positiv, sind aber nicht dem Effekt von Exa-Cel zuzurechnen. Da die verabreichten Erythrozyten eine Lebensdauer von etwa 60 Tagen aufweisen, ist der tatsächliche Effekt von Exa-Cel erst nach der Wash-out Phase von 60 Tagen nach Abschluss der EK-Transfusionen abschätzbar. Entsprechend berücksichtigt die Definition des PES diesen Zeitpunkt sowie eine hinreichend lange Beobachtungszeit danach, um die adäquate Beurteilung des primären Endpunktes der Studie zu gewährleisten (61). Somit startet durch das Studienkonzept die Beurteilung des Therapieeffektes 60 Tagen nach Abschluss der EK-Transfusionen. Die Erfassung der VOC war jedoch für die gesamte Studiendauer bei allen Patienten gewährleistet. Die annualisierte VOC-Rate zwischen Einverständniserklärung und Exa-Cel-Infusion ist unter siehe 4. Ergebnisse vom neuen Datenschnitt vom 02. Januar 25; Tabelle 2 verfügbar.	Vorgelegt wurden die Auswertungen „Freiheit von schweren VOC für 12 Monate (VF12)“, erhoben ab 60 Tage nach dem Zeitpunkt der Gabe der letzten unterstützenden EK-Transfusion sowie die annualisierten Raten im Vergleich zwischen Baseline-Phase und Follow-Up-Phase. Letztere liegen nur für die FAS-Population vor. Aufgetretene VOC im Zeitraum zwischen Therapieentscheidung und Transfusion werden im Rahmen der eingereichten Auswertungen zur annualisierten Rate nicht berücksichtigt. Unter Einbezug der Beobachtungszeit in der Studie CTX001-131 erreichten 43 von 63 Personen der ITT-Population die VF12, erhoben ab 60 Tage nach dem Zeitpunkt der Gabe der letzten unterstützenden EK-Transfusion.

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
30, 34 34, 1	Anmerkung: In der Nutzenbewertung schreibt der G-BA zu den indirekten Vergleichen: <i>„Die unterschiedlichen Ein- und Ausschlusskriterien zwischen den RCT und der Studie CLIMB-SCD-121 deuten auf eine Verletzung von grundlegenden Annahmen.“</i> sowie <i>„Der Umfang der berichteten Baseline-Charakteristika zum indirekten Vergleichen weicht stark von den berichteten Charakteristika der Studie CLIMB-SCD-121 ab.“</i> Position von Vertex: Vertex hat eine methodisch rigorose SLR (Scientific Literature Research) nach Standardmethoden durchgeführt, wie sie im Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA 2020) und den Cochrane Richtlinien dargelegt sind. Die durchgeführte SLR hat außerdem HTA-Richtlinien wie die des NICE berücksichtigt. Für diese SLR wurde neben PICOTS (Population, Intervention, Comparators, Outcomes, Timing, and Study design) Kriterien auch eine Liste relevanter Patienten- und Krankheits-Charakteristika identifiziert. Diese Liste ist erwartungsgemäß umfangreicher als in jeder für eine ITC herangezogenen RCT publiziert. Dennoch ist Vertex der Überzeugung, dass die jeweils berichteten Baseline-Charakteristika in den publizierten RCT, ausreichend ist, um eine hinreichende Vergleichbarkeit der Populationen der RCT mit der Population der Studie CLIMB-SCD-121 sicherzustellen. Zudem wird im Rahmen der MAIC die CLIMB-SCD-121 Population hinsichtlich der relevanten Confounder adjustiert, so dass eine Balance in diesen beim Vergleich gegeben ist.	Siehe Ausführungen zu den indirekten Vergleichen weiter oben

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigegefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
31, 2 34, 37	Anmerkung: In der Nutzenbewertung schreibt der G-BA zu indirekten Vergleichen: <i>„Es konnte keine Literaturrecherche zur Confounder-Auswahl in den Studienunterlagen identifiziert werden. Laut Angaben des pU wurden folgende relevante Confounder (sortiert nach Relevanz) im Rahmen eines Experteninterviews identifiziert.“</i> sowie <i>„Es konnte keine systematische Literaturrecherche oder Experteninterviews zur Confounder-Auswahl identifiziert werden. Die herangezogenen Confounder sind vergleichbar mit denen, die im MAIC herangezogen worden sind, unterscheiden sich aber in ihrer Operationalisierung:</i> • <i>Anzahl der VOC im 2-Jahres-Baseline-Zeitraum</i> • <i>Alter zum Indexdatum (Beginn des Follow-up-Zeitraums) in Jahren</i> • <i>Geschlecht (weiblich; männlich)“</i> Position von Vertex: Vertex hat eine methodisch rigorose SLR (Scientific Literature Research) nach Standardmethoden durchgeführt, wie sie im Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA 2020) und den Cochrane-Richtlinien dargelegt sind. Die durchgeführte SLR hat außerdem HTA-Richtlinien wie die des NICE berücksichtigt. Für diese SLR wurde neben PICOTS (Population, Intervention, Comparators, Outcomes, Timing, and Study design)-Kriterien auch eine Liste relevanter Patienten- und Krankheitscharakteristika identifiziert. Aus diesen Variablen wurden durch einen Expertenrat die Confounder für die indirekten Vergleiche identifiziert:	Siehe Ausführungen zu den indirekten Vergleichen weiter oben

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	1. Genotyp (Anteil der Patienten mit β^S/β^S- vs. nicht-β^S/β^S-Genotyp) 2. Annualisierte VOC-Anzahl zu Baseline, spezifisch: - o Für den SoC-Arm in der HOPE-Studie (Voxelotor) wird der Anteil der annualisierten VOC-Anzahl = 1 gegenüber >1 für das Matching verwendet. - o Für den SoC-Arm in der SUSTAIN-Studie (Crizanlizumab) wird der Anteil der annualisierten VOC-Anzahl ≤ 4 gegenüber >4 für das Matching verwendet. - o Für den SoC-Arm in der NCT01179217-Studie (L-Glutamin) wird der Anteil der annualisierten VOC-Anzahl ≤ 5 gegenüber >5 für das Matching verwendet. - o MarketScan (SCA)-Analyse: 4-6, 7-9, 10-12, ≥ 13 3. Alter - o Literaturvergleich: Median des Alters mittels einer Indikatorvariable; 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) - o SCA Analyse: 12-17 Jahre, 18-23 Jahre, 24-29 Jahre, 30-35 Jahre 4. Geschlecht (männlich vs. weiblich) 5. Ethnie (weiß vs. nicht-weiß) – nur indirekter Literaturvergleich Genotyp wurde hierbei letztendlich nicht als Matching-Variable für den Literaturvergleich verwendet, da anfänglich nur 3 der 39 Patienten (7,7 %) in CLIMB SCD-121 im PES den non-β^S/β^S-Genotyp aufwiesen.	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls die identifizierten Confounder-Variablen in der Literatur nicht verfügbar waren, konnten sie für das Matching nicht verwendet werden. Da die Anzahl an Patienten in der Studien CLIMB-SCD-121 begrenzt war, wurden für den Literaturvergleich und die MarketScan-Analyse jeweils nur 3 Variablen verwendet. Das Matching begann mit den 3 am höchst gerankten Variablen. Falls das Matching nicht möglich war (Modell konvergiert nicht), wurden andere Variablen für das Matching verwendet. Vertex reicht die statistischen Analysepläne der ITC in einem separaten Dokument nach. Zudem wurden, dem G-BA-Vorschlag folgend, für den Literaturvergleich auch naive, unadjustierte indirekte Vergleiche mit der vorliegenden Stellungnahme den adjustierten Vergleichen gegenübergestellt (siehe 4. Ergebnisse vom neuen Datenschnitt vom 02. Januar 25). Diese zeigen ähnliche Ergebnisse wie auch die adjustierten Vergleiche und bestätigen damit, dass die Schlussfolgerungen gegenüber der Confounderauswahl robust sind.	
31, 37	Anmerkung: In der Nutzenbewertung schreibt der G-BA zu den indirekten Vergleichen: <i>„Es konnte keine Modelldiagnostik hinsichtlich Balancierung, Gewichte im Interventionsarm und Überlappung identifiziert werden.“</i> Position von Vertex: In dem Matching der MarketScan-Analyse konnten für jeden Exa-Cel Patienten 5 Patienten in der MarketScan-Datenbank identifiziert werden, so dass keine Gewichtadjustierung nötig	Siehe Ausführungen zu den indirekten Vergleichen weiter oben

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

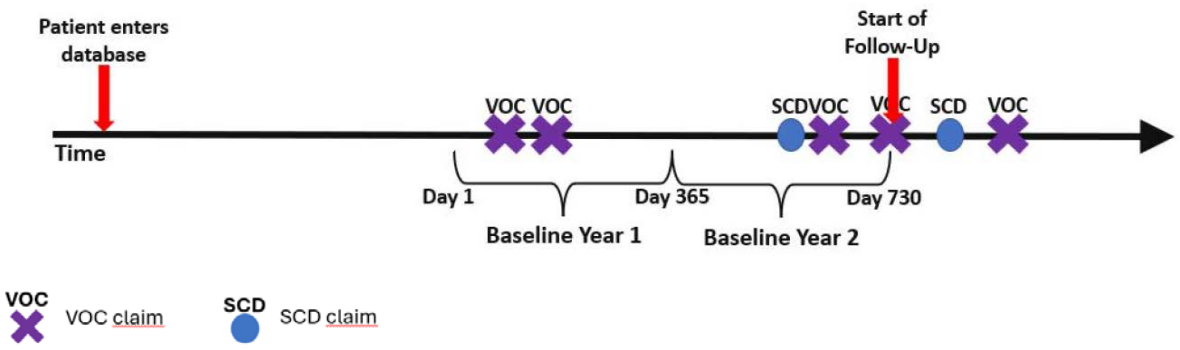
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	war. Standardisierte Mittlere Abweichungen (SMD) nahe 0 in den relevanten Variablen zeigen dies. Für die MAIC standen aus den demographischen Daten sowie Baseline-Charakteristika für alle Vergleiche relevante Confounder zur Verfügung. Mit Hilfe der Gewichte konnte eine Balancierung in den Confoundern der Patienten aus der CLIMB-SCD-121 Studie zu den Populationen der RCT erreicht werden. Dies ist deskriptiv dargestellt und verdeutlicht die Ähnlichkeit des gematchten Arms der CLIMB-SCD-121 Studie zum jeweiligen Standard-of-Care-Arm. Vertex reicht die Gewichte für die Literaturvergleiche der MAIC sowohl für die Vergleiche im PES als auch für die Vergleiche im Enrolled Set in einem separaten Dokument nach. Die Gewichte variieren für den Vergleich gegen Standard of Care für die einzelnen Vergleiche und Patienten im Bereich von 0,11 und 4,27: PES: • Indirekter Vergleich: CLIMB-SCD-121 vs. SoC (HOPE, Voxelotor): 0,11 bis 4,15 • Indirekter Vergleich: CLIMB-SCD-121 vs. SoC (SUSTAIN, Crizanlizumab): 0,22 bis 4,27 • Indirekter Vergleich: CLIMB-SCD-121 vs. SoC (NCT01179217, L-glutamine): 0,58 bis 1,43 Enrolled Set: • Indirekter Vergleich: CLIMB-SCD-121 vs. SoC (HOPE, Voxelotor): 0,16 bis 3,44 • Indirekter Vergleich: CLIMB-SCD-121 vs. SoC (SUSTAIN, Crizanlizumab): 0,31 bis 2,72	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigegefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Dem G-BA-Vorschlag folgend, werden für den Literaturvergleich auch naive, unadjustierte indirekte Vergleiche mit der vorliegenden Stellungnahme den adjustierten Vergleichen gegenübergestellt (siehe 4. Ergebnisse vom neuen Datenschnitt vom 02. Januar 25). Diese zeigen ähnliche Ergebnisse wie auch die adjustierten Vergleiche und bestätigen damit, dass die Schlussfolgerungen gegenüber der Confounderauswahl robust sind.	
32, 2	Anmerkung: In der Nutzenbewertung schreibt der G-BA zu den indirekten Vergleichen: <i>„Die Confounder-Adjustierung wird als unzureichend bewertet. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und eine Modell-Auswahl auf Basis der Datenverfügbarkeit kann nicht ausgeschlossen werden. Die ESS (ohne Berichterstattung) der vorliegenden Gewichte deutet auf eine Verletzung der statistischen Positivitätsannahme hin.“</i> Position von Vertex: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegt nicht vor, da die Analysen für sämtliche MAIC einschließlich einer detaillierten Modell-Spezifikation im SAP präspezifiziert waren. Vertex reicht die SAP und die Gewichte für die MAIC-Literaturvergleiche als separate Dokumente nach. In dem Matching der MarketScan-Analyse konnten für jeden Exa-Cel Patienten 5 Patienten in der MarketScan-Datenbank identifiziert werden, so dass keine Gewichtadjustierung nötig war.	Siehe Ausführungen zu den indirekten Vergleichen weiter oben

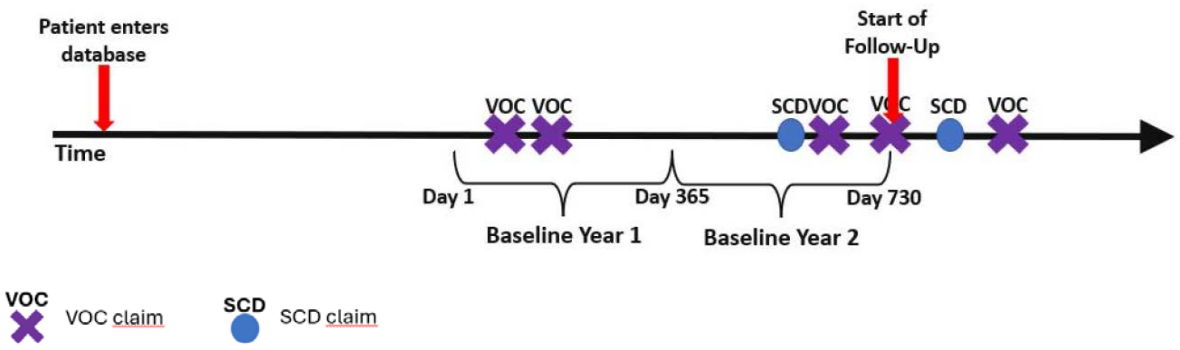
Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Dem G-BA-Vorschlag folgend, werden auch naive, unadjustierte indirekte Vergleiche mit der vorliegenden Stellungnahme den adjustierten Vergleichen gegenübergestellt (siehe 4. Ergebnisse vom neuen Datenschnitt vom 02. Januar 25). Diese zeigen ähnliche Ergebnisse wie auch die adjustierten Vergleiche und bestätigen damit, dass die Schlussfolgerungen gegenüber der Confounderauswahl robust sind.	
33, 26	Anmerkung: In der Nutzenbewertung schreibt der G-BA zu den indirekten Vergleichen: <i>„Es konnte kein SAP, Studienprotokoll oder Studienbericht identifiziert werden. Die folgenden Ausführungen beziehen sich auf die Angaben des pU in Modul 4.“</i> Position von Vertex: Vertex reicht die ITC SAP als separate Dokumente nach.	Siehe Ausführungen zu den indirekten Vergleichen weiter oben
33, 26	Anmerkung: In der Nutzenbewertung schreibt der G-BA zu den indirekten Vergleichen: <i>„Der Beobachtungszeitraum für die individuellen Patientendaten beginnt zum Zeitpunkt der letzten aufgetretenen qualifizierenden VOC. Der Zeitpunkt der Erhebung der verwendeten Baseline-Werte ist unklar.“</i> Position von Vertex: Gemäß dem folgenden Schema wurde eine 2-jährige Baselineperiode identifiziert:	Siehe Ausführungen zu den indirekten Vergleichen weiter oben

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 Abbildung 4: Ermittlung des Baselinezeitraums für die Patienten, die in der MarketScan-Analyse von Medicaid-Routinedaten berücksichtigt wurden Die 2-jährige Baselineperiode endet am Tag des Auftretens der VOC (Indexdatum) oder des SCD bezogenen Abrechnungsanspruch, der eine Zeitspanne von 730 Tagen vorausgeht mit mindestens 2 VOC im ersten Jahr und auch 2 VOC im zweiten Jahr der Baselineperiode. Im Falle mehrerer möglicher Indexdaten wurde jeweils das letztmögliche Indexdatum verwendet. Das Indexdatum diente zur Abfrage der Baseline-Werte. Als Baseline-Alter wurde das Alter am Indexdatum (in Kategorien 12-17, 18-23, 24-29 und 30-35 Jahre) verwendet. Für die Anzahl an VOC wurden die 2 Jahre vor dem Indexdatum verwendet.	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
34, 41	Anmerkung: In der Nutzenbewertung schreibt der G-BA zu den indirekten Vergleichen: <i>„Auf Basis der vorliegenden Unterlagen kann nicht nachvollzogen werden, für welchen Anteil der Kontrollpopulation hinreichend vollständige Datensätze vorlagen und somit die Ein- und Ausschlusskriterien angewendet werden konnten. Weiterhin konnte die Entscheidungsstruktur im Falle des mehrmaligen Erfüllens der Ein- und Ausschlusskriterien nicht identifiziert werden. Es ist unklar, ob Personen mehrmals in die Auswertungen eingehen konnten.“</i> Position von Vertex: Für das Matching wurden nur Patienten betrachtet, die keine fehlenden Daten in relevanten Ein- und Ausschlusskriterien oder den Matching-Variablen hatten zwischen dem 01. Januar 2012 und dem 31. Dezember 2019. Es erfüllten 1.518 Patienten alle wesentlichen Einschlusskriterien und verfügten über eine Nachverfolgungszeit von mindestens 12 Monaten. Zudem hatten 1.199 Patienten zusätzlich 24 Monate Follow-up. Gemäß dem folgenden Schema wurde eine 2-jährige Baselineperiode identifiziert:	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 Abbildung 4: Ermittlung des Baselinezeitraums für die Patienten, die in der MarketScan-Analyse von Medicaid-Routinedaten berücksichtigt wurden Die 2-jährige Baselineperiode endet am Tag des Auftretens der VOC oder des SCD bezogenen Abrechnungsanspruch, der eine Zeitspanne von 730 Tagen vorausgeht mit mindestens 2 VOC im ersten Jahr und auch 2 VOC im zweiten Jahr der Baselineperiode. Im Falle mehrerer möglicher Indexdaten wurde jeweils das letztmögliche Indexdatum verwendet. Auf Basis der Patienten, die alle Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten, wurden $32 = 4 \times 4 \times 2$ Strata gebildet, mit Hilfe der 3 Matching Variablen „Anzahl VOC während der 2 Jahr Baseline-Periode“, „Alter zum Index-Datum“ und „Geschlecht“. Strata, in die kein CLIMB-Patient fiel, wurden entfernt. Falls in ein verbliebenes Stratum nicht mind. 1 Patient aus Market-Scan-Datenbank gematched werden konnte, wurden die Kriterien reduziert. Danach	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	wurde der paarweise Mahalanobis-Abstand ausgerechnet, basierend auf den 3 Confoundern. Jedem CLIMB-SCD-121 Patient wurde daraufhin bis zu 5 MarketScan-Patienten mit Hilfe der Nächster-Nachbar-Matching-Methode ohne Ersetzung zugewiesen. Die Vorgehensweise ohne Ersetzung sorgte dafür, dass Patienten nicht zu mehreren CLIMB-SCD-121 Patienten zugewiesen wurden. Vertex reicht den SAP für die MarketScan-Analyse und die Anzahl an Patienten der Datenbank für die verschiedenen Kriterien als separate Dokumente nach.	
34, 15	Anmerkung: In der Nutzenbewertung schreibt der G-BA zu den indirekten Vergleichen: <i>„Auch durch fehlende Angaben bezüglich der Anzahl gescreenter Personen mit SCD in den Unterlagen, ist die generelle Eignung von Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet für die klinische Studie CLIMB-SCD-121 unklar.“</i> Position von Vertex: Die generelle Eignung von Patienten im Anwendungsgebiet für die Studie CLIMB-SCD-121 wurde durch ein gestuftes Screeningverfahren evaluiert. Insgesamt wurden 33.929 Patienten mit der SCD identifiziert und auf Basis der im Dossier definierten Kriterien gescreent. Davon berichteten 6.294 Patienten von mindestens 2 vasookklusiven Schmerzkrisen pro Jahr während der 2-jährigen Baselineperiode, von denen 3.756 Patienten kontinuierlich die Kriterien für die Einschreibung in die Studie (≥ 24 Monate ununterbrochene Einschreibung mit medizinischen und pharmazeutischen Leistungen vor dem Enddatum (Basiszeitraum) und 12 Monate ununterbrochene Einschreibung mit medizinischen und pharmazeutischen Leistungen nach und einschließlich des Indexdatums)	Siehe Ausführungen zu den indirekten Vergleichen weiter oben

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	erfüllten. Innerhalb dieser Gruppe waren 2.290 Patienten in der Altersspanne von 12 – 35 Jahren. Letztlich erfüllten 1.518 Patienten alle wesentlichen Einschlusskriterien und verfügten über eine Nachverfolgungszeit von mindestens 12 Monaten. Zu Monat 24 des Follow-ups war dies bei 1.199 Patienten der Fall. Vertex reicht die Anzahl an Patienten der Datenbank für die verschiedenen Kriterien als separates Dokument nach.	
36, 37	Anmerkung: In der Nutzenbewertung schreibt der G-BA zu den indirekten Vergleichen: <i>„Laut Modul 4 erfolgte das paarweise Matching mittels des Mahalanobis-Abstands zwischen zwei Beobachtungen anhand der einbezogenen Confounder. Es konnten keine Berechnungen oder Maßzahlen identifiziert werden, die eine Darlegung der statistischen Positivität (wie bspw. durch PS) ermöglichen würden. Eine statistische Positivität und eine daraus folgende Erfüllung der SITA-Bedingung (kein ungemessenes Confounding und bspw. ein PS zwischen 0 und < 1) der ermittelten Kontrollpopulation und der Exa-Cel-Population konnte nicht nachgewiesen werden. Die inhaltliche Bedeutung des vorgelegten Matching-Verfahrens ist unklar. Während beim „Propensity Score Matching“ die gesammelten Informationen bezüglich der einbezogenen Confounder zu einem einzelnen Wert (den Propensity Score) mittels eines (logistischen) Regressionsmodells zusammengefasst werden, ist die genaue Vorgehensweise zur Herleitung einer Strukturgleichheit der Populationen beim vorgelegten Modell des pU unklar.“</i> Position von Vertex:	Siehe Ausführungen zu den indirekten Vergleichen weiter oben

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigegefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vertex hat zur Erstellung des SAP der MarketScan-Analyse Simulationen gerechnet, um auf Basis der extrahierten Daten fundiert festlegen zu können, ob das exakte Matching besser mit Hilfe von Propensity-Scores oder des Mahalanobis-Abstands zu definieren ist. Die Simulationen ergaben, dass die Verteilungen der Propensity-Scores und der Mahalanobis-Abstände weitgehend überlappten, wobei die Verteilung der Mahalanobis-Abstände etwas enger war. Aus Sicht von Vertex hatte somit die Wahl der Methode keinen wesentlichen Einfluss und die Erfüllung der SITA-Bedingung ist somit auch gegeben. Vertex liefert den SAP der MarketScan-Analyse in einem separaten Dokument nach. Hier ist der genaue Algorithmus beschrieben, nach dem die Patienten gematched wurden (siehe auch Kommentar oben zu Seite 34, Zeile 41). Auf Basis der identifizierten Confoundern wurde für jeden CLIMB-SCD-121 Patienten genau 5 Patienten aus der MarketScan-Datenbank gematcht werden, die bezüglich dieser Variablen gleich waren. Eine zusätzliche Gewichtung war nicht nötig.	
36, 16	Anmerkung: In der Nutzenbewertung schreibt der G-BA zu den indirekten Vergleichen: <i>„Das genaue Modell, die Anzahl der ausgeschlossenen Strata-Variablen, die Operationalisierung der Strata und die resultierende Fallzahl in den Strata ist auf Basis der vorliegenden Unterlagen unklar. Es ist unklar, ob die Stratifizierung eine Berücksichtigung im weiteren Vorgehen zur Auswertung findet.“</i> Position von Vertex:	Siehe Ausführungen zu den indirekten Vergleichen weiter oben

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Da für die MarketScan-Analyse der Matching-Algorithmus für jeden CLIMB-Patienten genau 5 Patienten in der MarketScan-Datenbank identifizieren konnte, gab es keine Notwendigkeit eine gewichtete Analyse durchzuführen. CLIMB-Patienten sind im statistischen Analysemodell als Analyseeinheiten zusammengefasst und die Standardfehler wurden entsprechend geschätzt. Da der Matching-Algorithmus streng stratifiziert war (d. h. enge Kategorien der Stratifizierungsparameter– siehe separat nachgereichter SAP) und ein entsprechend hohes Maß an Ähnlichkeit hinsichtlich der Matching-Variablen (siehe standardisierte Unterschiede) erreicht wurde, wird die Clusterbildung als ausreichende Berücksichtigung der Matching-/ Stratifizierungsvariablen in der statistischen Analyse angesehen. Vertex liefert den SAP der MarketScan-Analyse in einem separaten Dokument nach.	
36, 35	Anmerkung: In der Nutzenbewertung schreibt der G-BA zu den indirekten Vergleichen: <i>„Der pU zieht ein Poisson-Regressionsmodell heran und stellt eine vergleichende Analyse von annualisierten Raten dar. Auf Basis der vorliegenden Unterlagen und angewendeten Methodik (Stratifizierung) kann die Wahl einer Poisson-Regression zur Berechnung eines Effekts nicht nachvollzogen werden. Eine der Grundannahmen der Poisson-Regression ist, dass die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer VOC innerhalb von Beobachtungen unabhängig voneinander ist. Diese Annahme erscheint aus klinischer Sicht unplausibel.“</i> Vorgeschlagene Änderung: Vertex ist der Meinung, dass es insbesondere bei chronischen Erkrankungen kaum ein pathophysiologisches Ereignis gibt, welches völlig unabhängig ist von vorangehenden Ereignissen. Um der Abhängigkeit der Ereignisse innerhalb eines Patienten Rechnung zu	Siehe Ausführungen zu den indirekten Vergleichen weiter oben

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	tragen, wurde zur Analyse ein Log-Link Poisson-Modell mit robusten Varianzschätzern (cluster-robust standard errors) verwendet, welches häufige Verwendung in der medizinischen Forschung findet. Aus klinischer Sicht ist es in der Tat so, dass je mehr VOC ein Patient mit SCD hat, desto größer die Wahrscheinlichkeit für weitere VOC. Allerdings spielen hier außerdem viele weitere Faktoren eine Rolle, wie man auch anhand der temporalen Verteilung der VOC-Ereignisse während der 2 Jahre Baseline der CLIMB-SCD-121-Studie deutlich erkennen kann. Es sei darauf verwiesen, dass VOC die Manifestation von der sichelförmigen Verformung der Erythrozyten darstellen, das durch das polymerisierte HbS verursacht wird; bei kurativen Therapien der SCD fehlt dieses HbS entweder nahezu vollständig (z.B. nach einer allogenen Stammzelltransplantation) oder seine Polymerisation wird durch die gleichzeitige hohe Expression von fötalem Hämoglobin (im Rahmen der Therapie mit Exa-Cel) verhindert. Somit fehlt nach einer kurativen Intervention die pathophysiologische Grundlage für Vasookklusionen, und dementsprechend kann, insbesondere im kurativen Setting, nicht davon ausgegangen werden, dass das Auftreten von VOC-Symptomen nach der Infusion von den VOC der Vergangenheit abhängig ist.	
38, 5	Anmerkung: In der Nutzenbewertung schreibt der G-BA zu statistischen Methoden der indirekten Vergleiche: <i>„Ein naiver Vergleich zum möglichen Nachweis eines beobachteten dramatischen Effekts wäre wünschenswert gewesen.“</i> Vorgeschlagene Änderung:	Siehe Ausführungen zu den indirekten Vergleichen weiter oben

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigegefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Obwohl aus Sicht von Vertex bei der Durchführung von naiven indirekten Vergleichen die fehlende Adjustierung die Unsicherheit in den Ergebnissen eher erhöhen würde, wurde dem Wunsch des G-BA die den indirekten Literaturvergleich nachgekommen. Die Analysen wurden in der Zusammenfassung des Allgemeinen Teils diese Stellungnahme dargestellt. Die Analysen bestätigen die Ergebnisse der bereits im Dossier dargestellten indirekten Vergleiche. In dem Matching der MarketScan-Analyse konnten für jeden Exa-Cel Patienten 5 Patienten in der MarketScan-Datenbank identifiziert werden, so dass keine Gewichtadjustierung nötig war. Zudem wurden die Confounder Variablen in der Analyse nicht zusätzlich berücksichtigt, weswegen der Vergleich schon naiv ist.	
61, 46	Anmerkung: In der Nutzenbewertung schreibt der G-BA zu Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Exa-Cel: <i>„Es ist unklar, ob die engen Einschlusskriterien, die bestimmte Komorbiditäten von der Studienteilnahme ausschlossen, zu einer streng selektierten Kohorte führen und somit die Vergleichbarkeit zum Versorgungsalltag einschränken.“</i> Position von Vertex: Für die Anwendung von Exa-Cel wurden in der ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie des G-BA und den Begutachtungshinweisen des KC Onkologie zur stationären Behandlung mit Exa-Cel klare Qualitätsvorgaben festgeschrieben, die sich maßgeblich an den in den pivotalen Studien angewandten Einschlusskriterien orientieren (62, 63). Es ist daher davon auszugehen, dass sich der Versorgungsalltag mit Exa-Cel an diesen Kriterien orientieren wird und die Übertragbarkeit zum Versorgungsalltag somit gegeben ist.	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
63, 44	Anmerkung: In der Nutzenbewertung schreibt der G-BA zum Design und der Methodik der Studie: <i>„Eine Erhebung des primären Endpunkts „Freiheit von schweren VOC für 12 Monate“ im PES wird als zu kurz angesehen, um ein kuratives Potential nachzuweisen. Insgesamt wird die Nachbeobachtungszeit als zu kurz angesehen, um die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Exa-Cel für Patientinnen und Patienten mit SCD abschätzen zu können.“</i> Position von Vertex: Vertex stimmt dieser Position des G-BA grundsätzlich zu. Insbesondere vor dem Hintergrund eines kurativen Therapieansatzes sind belastbare Langzeitdaten von besonderem Wert. Daher legt Vertex im Rahmen der Nutzenbewertung für die Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 die jüngstmöglichen Datenschnitte und damit die längste verfügbare Beobachtungsdauer bzw. die reifsten und belastbarsten Daten vor, um den Zusatznutzen von Exa-Cel adäquat nachzuweisen. Zum Zeitpunkt der vorliegenden Stellungnahme stellt der präsentierte Datenschnitt vom 02. Januar 2025 die derzeit längst mögliche Beobachtungsdauer (Median = 38,2 Monate) dar. Damit kommt Vertex außerdem der vom IQWiG im Konzept zur Anwendungsbegleitenden Datenerhebung geforderten Nachbeobachtungsdauer von 3 Jahren für den Nachweis der Dauerhaftigkeit eines Therapieeffekts nach.	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
65, 4	Anmerkung: In der Nutzenbewertung schreibt der G-BA zum Design und der Methodik der Studie in der Endpunktdimension Morbidität: <i>„Auf Basis der vorliegenden Daten scheint ein positiver Behandlungseffekt bezüglich VOC für die Personen vorzuliegen, die eine Gentherapie erhalten haben.“</i> Position von Vertex: Vertex sieht den positiven Behandlungseffekt bezüglich VOC durch die Ergebnisse der pivotalen Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 belegt und durch die indirekten Vergleiche deutlich untermauert. Nach einer Therapie mit Exa-Cel wird das Auftreten schwerer VOC bei allen Patienten in dramatischem Ausmaße reduziert, der Großteil der Patienten bleibt frei von VOC (20, 21). Das Risiko für assoziierte chronische Folgeschäden ist in der Konsequenz maßgeblich reduziert. Darüber hinaus entfallen die zusätzlichen, chronischen Belastungen durch therapiebedingte Nebenwirkungen und Komplikationen. Dem Studiendesign und der Verfügbarkeit externer Daten geschuldete verbleibende formale Unsicherheiten reichen nicht aus, um diesen therapeutischen Effekt und den erheblichen Zusatznutzen für betroffenen Patienten in Frage zu stellen.	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.
8, 32	Anmerkung: In der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen schreibt das IQWiG zum Vorgehen in Schritt 5 der Herleitung der Patientenzahlen in der GKV-Zielpopulation: <i>„[...] Zudem lässt sich der vom pU angegebene Anteil von 81 % aus der Publikation nicht direkt entnehmen.“</i> Vorgeschlagene Änderung:	In seiner Sitzung am 3. Juli 2025 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Exagamglogen autotemcel im Anwendungsgebiet „zur Behandlung von schwerer Sichelzellerkrankung (SCD) bei Patienten ab 12 Jahren mit rezidivierenden vasookklusiven Krisen (VOC), die für eine

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Bei der Herleitung des angegebenen Anteils von Patienten ohne HLA-Spender von 81 % wurden auf die Daten der Tabelle 1 der Publikation Gragert et al. (2014) zurückgegriffen. In Tabelle 1 werden die Wahrscheinlichkeiten der Identifizierung eines 8/8 HLA-Spenders für verschiedene ethnische Gruppen dargestellt. Aufgrund der vorrangigen genetischen Prävalenz der SCD im afrikanischen Raum, wurde für die supportive Herleitung des Anteils der Patienten ohne HLA-Spender der Mittelwert der Wahrscheinlichkeiten der Ethnien „African“ und „African American“ (18,5 %) herangezogen. Von diesem Anteil wurde der Kehrwert gebildet, d.h. die Wahrscheinlichkeit keinen Spender zu finden. Diese liegt damit gerundet bei 81 %. Des Weiteren verweist Vertex bei der Herleitung des Anteils der Patienten, für die kein HLA-kompatibler Spender verfügbar ist, auf S. 43 des Modul 3B in dem die sich aus der alleinigen Betrachtung und Auswertung eines US-amerikanischen Registers ergebenden Unsicherheiten bereits adressiert werden. Als weitere relevante Quelle wird die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) angeführt. Diese beziffert die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines HLA-identischen Geschwister- oder Fremdsponders auf < 20 % und bestätigt damit den aus Gragert et al. (2014) hergeleiteten Anteil der Patienten ohne verfügbaren HLA-Spender innerhalb der deutschen Versorgungsrealität.	Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen (HSZ) geeignet sind und für die kein humaner Leukozyten-Antigen (HLA)-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht“ gemäß § 35a SGB V beschlossen. Im Nachgang zu der Veröffentlichung des Beschlusses auf den Internetseiten des G-BA wurde der G-BA vom pharmazeutischen Unternehmer auf einen Überprüfungsbedarf zu bestimmten Aspekten der Herleitung der Patientenzahlen, die den Angaben im Beschluss zugrunde gelegt worden waren, schriftlich hingewiesen. Im Ergebnis der Überprüfung ergeben sich erforderliche Änderungen bezüglich der herangezogenen Steigerungsrate und des Anteils von Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 VOC pro Jahr. Die Patientenzahlen werden insgesamt wie nachstehend erläutert hergeleitet:

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigegefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Für die Prävalenz der Sichelzellerkrankung in Deutschland wird eine Spanne von 2 000 ¹ bis 4 558 identifiziert. Die Angabe der Obergrenze mit Stand 2019 wurde für das Jahr 2025 auf Basis einer für das Jahr 2019 angegebenen Anzahl von 3160 Patientinnen und Patienten ² bei einer mittleren jährlichen Steigerungsrate von 6,29 % auf Basis der Jahre 2011 bis 2019 und des ICD-10-Codes D57.0 ³ bis in das Jahr 2025 fortgeschrieben. Das Heranziehen einer mittleren jährlichen Steigerungsrate wird aufgrund der Schwankungen in den Steigerungsraten als methodisch geeigneter erachtet als die zuvor herangezogene Steigerungsrate unter Berücksichtigung von nur 2 Jahren (2011 und 2019).

¹ Eleftheriou, A. & Angastiniotis M. (2021). Global Thalassaemia Review 2021, Thalassaemia International Federation.

² Kunz JB, Schlotmann A, Daubenbuchel A et al. Benefits of a Disease Management Program for Sickle Cell Disease in Germany 2011-2019: The Increased Use of Hydroxyurea Correlates with a Reduced Frequency of Acute Chest Syndrome. J Clin Med 2021; 10(19). <https://dx.doi.org/10.3390/jcm10194543>.

³ Statistische Ämter des Bundes und der Länder. Gesundheit / Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten [online]. [Zugriff: 24.07.2025]. URL: https://www.statistischebibliothek.de/mir/receive/DESerie_mods_00000950.

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Über folgenden Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt: 1. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem Alter von ≥ 12 Jahren beträgt 74,1 % – 75,8 % (1 482–3 455 Patientinnen und Patienten).^{4, 5} 2. Bezüglich des Merkmals „schwere Sichelzellerkrankung mit rezidivierenden vasookklusiven Krisen“ wird seitens der Kompetenz-Centrum Onkologie empfohlen, im Rahmen der Einzelfallbegutachtung, die Kriterien der Zulassungsstudie heranzuziehen.⁶ Eine Ermittlung des

⁴ Kunz JB, Schlotmann A, Daubenbüchel A, Lobitz S, Jarisch A, Grosse R, et al. Age strata (SCD patients age >12; Disease Management Program for Sickle Cell Disease in Germany 2011-2019) as provided by the author upon request.

⁵ Statistisches Bundesamt. Gesundheit; Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten [online]. 2018 [Zugriff: 14.08.2023]. URL: https://www.statistischebibliothek.de/mir/receive/DEHeft_mods_00131400

⁶ Kompetenz-Centrum Onkologie: Begutachtungshinweise des KC Onkologie zur stationären Behandlung mit Exagamglogen autotemcel. Version (V1.0) vom 14.02.2025. KCO Bearbeitungsnummer 80535/2025 [online]. 2025 [Zugriff: 16.07.2025]. S. 15 URL:

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigegefügt werden.</i>	
		Anteils der Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 VOC pro Jahr unter Berücksichtigung von VOCs, die mit einer Selbstmedikation behandelt werden können, erscheint damit weniger geeignet. In einer US-amerikanischen Versorgungsdatenanalyse wurde in den Jahre 2010 bis 2019 bei einem Anteil von 23,25 % ≥ 2 VOC pro Jahr in zwei aufeinanderfolgenden Jahren festgestellt, die mit einer ärztlichen Behandlung einhergingen.⁷ Diese Operationalisierung erscheint geeigneter als die der zuvor herangezogenen Quellen, da sie näher an den Einschlusskriterien der Zulassungsstudie CLIMB-SCD-121 ist. Es ergeben sich 345 - 803

https://www.kconkologie.de/fileadmin/Kconkologie/Offen_zugaengliche_Dokumente/080535-2025_KCO-Begutachtungshinweise_ExaCel_V1.0_14.02.2025_zur_Einstellung.pdf.

⁷ Udeze C, Evans KA, Yang Y, Lillehaugen T, Manjelievskaia J, Mujumdar U, Li N, Andemariam B. Economic and Clinical Burden of Managing Sickle Cell Disease with Recurrent Vaso-Occlusive Crises in the United States. Adv Ther 2023; 40:3543-3558. <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02545-7>.

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Patientinnen und Patienten. Unsicherheiten bestehen weiterhin bezüglich der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext. 3. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, für die die Behandlungsprozedur (insbesondere eine myeloablative Konditionierung) infrage kommt, beträgt 54 % (186 – 434). In Ermangelung weiterer Daten wurde der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier genannte Anteilswert zugrunde gelegt.⁸ 4. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, für die keine HLA-kompatible, verwandte HSZ-Spenderin und kein HLA-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur

⁸ Vertex Pharmaceuticals (Ireland). Exagamglogene autotemcel (Casgevy); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2025 [Zugriff: 22.04.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1167/#dossier>.

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Verfügung steht, beträgt 80–86 % (149–373).^{9, 10} 5. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patientinnen und Patienten von 88,99 % ergeben sich im Anwendungsgebiet schwere Sichelzellerkrankheit (SCD) bei Patienten ab 12 Jahren mit rezidivierenden vasookklusiven Krisen (VOC), die für eine Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen (HSZ) geeignet sind und für die kein humaner Leukozyten-Antigen (HLA)-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht, 132 – 332 Patientinnen und Patienten. Im Beschluss wird eine gerundete Spanne von 130 bis 330 Patientinnen

⁹ Hoferer A, Cario H, Corbacioglu S et al. Sichelzellerkrankheiten [online]. 2021 [Zugriff: 14.07.2023]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/sichelzellerkrankheiten/@@guideline/html/index.html>.

¹⁰ Walters MC, Patience M, Leisenring W et al. Barriers to bone marrow transplantation for sickle cell anemia. Biol Blood Marrow Transplant 1996; 2(2): 100-104.

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigegefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		und Patienten als Minimal- und Maximalschätzung abgebildet.
10, 9	Anmerkung: In der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen schreibt das IQWiG zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels: <i>„Zum Stand der Lauer-Taxe vom 01.03.2025 ist kein Preis für Exagamglogen Autotemcel in der Lauer-Taxe gelistet. Der pU gibt an, dass Exagamglogen Autotemcel ausschließlich als Direktbezug für qualifizierte Kliniken verfügbar ist. Laut Angaben des pU beträgt der Klinikeinkaufspreis 2 200 000,00 € und ist von der Mehrwertsteuer befreit. Für diesen Betrag gibt der pU keine Quelle an. Zudem ist darauf hinzuweisen, dass gemäß der Aufstellung der Informationen nach § 6 Abs. 2 Krankenhausentgeltgesetz (KHEntgG) für 2025 des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) [11] Exagamglogen Autotemcel den neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB)-Status 1 erhalten hat, sodass für das Jahr 2025 ein krankenhausindividuelles NUB-Entgelt für die Kosten von Exagamglogen Autotemcel vereinbart werden kann. Die Arzneimittelkosten können somit abweichen.“</i> Position von Vertex: Vertex Pharmaceuticals stimmt dem IQWiG zu, dass Casgevy ausschließlich im Direktbezug für qualifizierte Kliniken verfügbar ist. Vertex bestätigt mit einem Schreiben aus dem Oktober 2024, dass der Einkaufspreis von 2.200.000 € als Grundlage für die Vereinbarung	Exagamglogen autotemcel wird nur an entsprechende qualifizierte, stationäre Behandlungseinrichtungen abgegeben. Der Wirkstoff unterliegt demnach nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach §130 bzw. §130a SGB V an. Der Berechnung wird – abweichend von den üblicherweise berücksichtigten Angaben der Lauer Taxe – der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers zu Grunde gelegt. (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2025)

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
	eines krankenhausindividuellen NUB-Entgelts angenommen werden kann. Da es sich bei Casgevy um eine Lieferung von menschlichem Blut i. S. d. §3 Abs. 1 UstG handelt, ist die Voraussetzung der Steuerbefreiung nach §4 Nr.17 lit. A UstG erfüllt (64, 65).					
10, 20	Anmerkung: In der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen schreibt das IQWiG zu den Kosten für zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen: <i>„Im Rahmen der stationären Gabe von Exagamglogen Autotemcel fallen zusätzliche Kosten an, die in Form einer pauschalierten Vergütung über Erlöse aus diagnosebezogenen Fallgruppen (DRG) abgerechnet werden. Diese werden vom pU nicht berücksichtigt.“</i> Vorgeschlagene Änderung: Vertex reicht im Folgenden die Berechnungen für die Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen im Rahmen der stationären Behandlung von Exa-Cel nach. Dabei wird davon ausgegangen, dass die Mobilisierung und Apherese für die Gewinnung von CD34+-Stammzellen und myoablative Konditionierung auch im stationären Rahmen erfolgen. Tabelle 12: Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen im stationären Bereich <table><tr><th>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen stationären Leistung</th><th>Kosten pro Leistung</th></tr><tr><td colspan="2">Maßnahmen gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation</td></tr></table>	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen stationären Leistung	Kosten pro Leistung	Maßnahmen gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation		<u>Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:</u> Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche
Bezeichnung der zusätzlich notwendigen stationären Leistung	Kosten pro Leistung					
Maßnahmen gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation						

Mobilisierung und Apherese für die Gewinnung von CD34+-Stammzellen		Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet. Bei Exagamglogen autotemcel handelt es sich um ein Zellprodukt, welches aus autologen CD34+-Stammzellen hergestellt wird. Zur Gewinnung des Zellmaterials ist daher regelhaft eine HSZ-Mobilisierung und Leukapherese notwendig. Da die HSZ-Mobilisierung und Leukapherese Teil der Herstellung des Arzneimittels gemäß § 4 Absatz 14 AMG ist, fallen diesbezüglich keine weiteren Kosten für das zu bewertende Arzneimittel an. Vor der Behandlung mit Casgevy ist laut Fachinformation eine vollständige myeloablative Konditionierung durchzuführen. Das in der Fachinformation aufgeführte, in der klinischen Studie verwendete Konditionierungsschema erfolgte mit Busulfan. Die geplante Busulfan-Dosis betrug intravenös 3,2 mg/kg/Tag einmal täglich oder 0,8 mg/kg alle 6 Stunden an 4 aufeinanderfolgenden Tagen. Bei einmal täglicher Gabe war der empfohlene AUC-Zielbereich (0 – 24 h) 4500 – 5500 µM*min bzw. bei der Anwendung alle 6 Stunden ein
Plerixafor Jugendliche (12 – 17 Jahre) 33,9 mg über 3 Tage, ZE143.07	9.237,56 € (6.466,29 € ^a)	
Erwachsene (≥ 18 Jahren) 55,4 mg über 3 Tage, ZE143.11	15.557,99 € (10.890,59 € ^a)	
Stationäre Aufnahme zur Stammzellentnahme Jugendliche (12 – 17 Jahre) DRG A42B Pflegerlöse	6.447,08 € 2169,75 €	
Erwachsene (≥ 18 Jahren) DRG A42C Pflegerlöse	3.554,92 € 885,15 €	
Konditionierung und Infusion von Casgevy		
Stationäre Aufnahme zur myeloablativen Konditionierung und Infusion von Casgevy Jugendliche (12 – 17 Jahre) DRG A15B (24,8 Tage) Pflegerlöse	27.815,41 € 12.719,92 €	
Erwachsene (≥ 18 Jahren) DRG A15C (22,3 Tage) Pflegerlöse	21.610,77 € 6.693,90 €	
Busulfan Jugendliche (12 – 17 Jahre) 150,72 mg für 4 Tage	Für Busulfan (ZE2025-150) sind krankenhausindividuelle Zusatzentgelte zu vereinbaren.	
Erwachsene (≥ 18 Jahren) 246,4 mg für 4 Tage		
a: Kosten für das Jahr 2025: Kosten 2023 x 0,70 DRG: Diagnosis Related Groups; IE: Internationale Einheiten; mg: Milligramm; Mio.: Millionen; µg: Mikrogramm ZE: Zusatzentgelt.		

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	
	Mobilisierung und Apherese für die Gewinnung von CD34+-Stammzellen Zur Berechnung der Arzneimittelkosten für Plerixafor fallen Zusatzentgelte an. Diese sind abhängig von der Gesamtdosis. Die Dosierung von Plerixafor betrug gemäß Fachinformation von Casgevy 0,24 mg/kg Körpergewicht sowohl für jugendliche als auch für erwachsene Patienten. Die Apherese wurde an bis zu 3 aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt, um die angestrebte Zellentnahme für die Herstellung des Arzneimittels und die unveränderten CD34+ Reservezellen zu erreichen. <i>Plerixafor</i> Nach § 5 Abs. 2 Satz 3 der Fallpauschalenvereinbarung (FPV) 2025 wird das Zusatzentgelt ZE143 für die Gabe von Plerixafor individuell von jedem Krankenhaus mit den Kostenträgern vereinbart. Bei fehlender Budgetvereinbarung für das laufende Jahr ist das zuletzt krankenhausindividuell vereinbarte Entgelt weiterhin anzuwenden. Liegt zudem keine Budgetvereinbarung für das Vorjahr vor, ist das Zusatzentgelt in Höhe von 70 % des im DRG-Katalog 2023 bewerteten Betrags anzusetzen. Diese Übergangsregelung gilt unabhängig von etwaigen Anpassungen der zugehörigen OPS-Kodes (66). Für die Berechnung der Gesamtdosis wird folglich der reduzierte Wert für das Jahr 2023 angesetzt. Für jugendliche Patienten (12 – 17 Jahre) mit einem durchschnittlichen Gewicht von 47,1 kg ergibt sich eine Gesamtdosis von 11,3 mg pro Tag und würde über die gesamte Behandlungsdauer von drei	AUC-Zielbereich (0 – 6 h) 900 – 1350 µM*min. Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche durchschnittliches Körpergewicht: Erwachsene = 77,7 kg¹¹; 12-Jährige = 47,1 kg¹²). Patientinnen bzw. Patienten sind auf das Vorliegen einer Infektion mit Hepatitis B, Hepatitis C und HIV zu testen, bevor die Behandlung mit Exagamglogen autotemcel eingeleitet wird. Für die Diagnostik zum Ausschluss einer chronischen Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte

¹¹ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2021: <http://www.gbe-bund.de/>

¹² Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2017: <http://www.gbe-bund.de/>

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	
	Tagen (Gesamtdosis 33,9 mg) unter Berücksichtigung der Höhe des Zusatzentgelts von 9.237,56 € im Jahr 2023 (ZE143.07, OPS-Code 6-005.e6), ein tatsächliches Zusatzentgelt von 6.466,29 € für jugendliche Patienten auslösen (67). Unter Berücksichtigung der im Dossier unter Modul 3 getätigten Angaben, wird für die Berechnung der Gesamtdosis von Plerixafor bei Erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahren) ein durchschnittliches Gewicht von 77,0 kg angenommen. Die Berechnung erfolgt analog zu der dargestellten Gesamtdosis für Jugendliche. Somit erhalten Erwachsene im Schnitt eine Dosis von 18,48 mg pro Tag bzw. 55,4 mg über drei Tage, was einem Zusatzentgelt von 10.890,59 € (Bezugsgröße: 15.557,99 € aus dem Jahr 2023) (ZE143.11, OPS-Code 6-005.ea) entspricht (67). Auf Grund des krankenhausesindividuell zu vereinbarenden Zusatzentgelts in Verbindung mit der Ungewissheit bzgl. vorangegangener Budgetverhandlungen und des Umgangs mit Verwurf lassen sich die genauen Kosten der Behandlung mit Plerixafor im stationären Bereich nicht beziffern. <i>Stationäre Aufnahme zur Stammzellentnahme</i> Für die Apherese wird unter der Annahme, dass diese stationär stattfindet, zu den Patienten und zur Diagnose der OPS-Code 5-410.10 (Entnahme von hämatopoetischen	erforderlich¹³. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. In bestimmten Fallkonstellationen können weitere Schritte gemäß aktueller Leitlinienempfehlungen notwendig werden. Die Diagnostik zum Ausschluss einer Hepatitis C erfordert sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte¹⁴. Das HCV-Screening basiert auf der Bestimmung von Anti-HCV-Antikörpern. In bestimmten Fallkonstellationen kann es zur Sicherung der Diagnose einer HCV-Infektion erforderlich sein, die positiven Anti-HCV-Antikörper-Befunde parallel oder nachfolgend durch einen HCV-RNA-

¹³ S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion; AWMF-Register-Nr.: 021/011 https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-011l_S3_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion_2021-07.pdf

¹⁴ S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion; AWMF-Register-Nr.: 021/012 https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-012l_S3_Hepatitis-C-Virus_HCV-Infektion_2018-07.pdf

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigegefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Stammzellen aus Knochenmark und peripherem Blut zur Transplantation und von peripheren Blutzellen zur Transfusion zur Eigenspende) abgerechnet. Für erwachsene Patienten (> 15 Jahren) ergibt sich für die DRG A42C eine mittlere Verweildauer von 4,2 Tagen. Der Erlös einer DRG berechnet sich durch die Multiplikation des für das Jahr 2025 festgelegten Bundesbasisfallwerts in Höhe von 4.394,22 € mit der im Fallpauschalkatalog für diese DRG definierten Bewertungsrelation von 0,809 (66, 68). Daraus ergibt sich ein Erlös von 3.554,92 €. Zudem werden Kosten für die Pflege veranschlagt. Der Pflegekostenerlös berechnet sich dabei aus der Multiplikation des Pflegeentgeltwerts in Höhe von 250 € mit der entsprechenden Pflegeerlösbewertungsrelation für diese DRG von 0,8430 (68, 69). Über die mittlere Verweildauer von 4,2 Tagen ergibt sich somit ein Pflegekostenerlös von 885,15 € und ein Gesamterlös für diese DRG in Höhe von 4.440,07 €. Für jugendliche Patienten unter 16 Jahren erfolgt die Berechnung analog für die DRG A42B mit einer mittleren Verweildauer von 6 Tagen und einer Bewertungsrelation von 1,474, sodass sich ein DRG Erlös von 6.477,08 € bzw. Pflegekostenerlös von 2169,75 € (Pflegeerlösbewertungsrelation = 1,4465) und somit einen Gesamterlös von 8.646,83 € ergibt (66, 68). Myeloablative Konditionierung und Infusion von Casgevy Gemäß der Fachinformation ist vor der Behandlung mit Exa-Cel eine vollständige myeloablative Konditionierung mit Busulfan durchzuführen. <i>Busulfan</i>	Nachweis zu verifizieren. Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: 2 448,92 – 3 661,58 € (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2025)

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die vollständige myeloablative Konditionierung mit Busulfan erfolgt laut der in der Fachinformation angegebenen zulassungsbegründenden Studien in einer Dosierung von 3,2 mg/kg/Tag über 4 Tage. Für Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren mit einem Durchschnittsgewicht von 77,0 kg ergibt sich daraus eine zu verabreichende Gesamtdosis von 985,6 mg Busulfan. Für Patienten von 12 - 17 Jahren mit einem durchschnittlichen Gewicht von 47,1 kg (Durchschnittswert eines 12-Jährigen wird herangezogen) ergibt sich daraus eine zu verabreichende Dosis von 602,88 mg (70). Die Zusatzentgelte für Busulfan sind krankenhausesindividuell zu vereinbaren (ZE2025-150 nach aG-DRG-Version 2025) (66). Bei der Anwendung des OPS-Codes 6-002.d sind diese jedoch nur für Patienten mit einem Alter bei Aufnahme von unter 15 Jahren anwendbar. Dementsprechend wird Busulfan für Patienten ab 15 Jahren nicht über ein gesondertes Entgelt finanziert. In Folge entstehen zusätzliche Kosten die bei mehr als 1.000 € liegen. Zudem entstehen Mehrkosten von mehr als 1.000 € für die bei der Applikation von Busulfan (über 4 Tage) erforderlichen Spiegelmessung. Diese entfallen auf Kosten der Probengewinnung, Probenbearbeitung und Durchführung der Spiegelmessungen in einem Referenzzentrum. Auf Grund dieser patientenindividuellen Unterschiede lassen sich die genauen Kosten der Behandlung mit Busulfan im stationären Bereich nicht beziffern. <i>Stationäre Aufnahme zur Myeloablativen Konditionierung und Infusion von Casgevy</i> Nach der Konditionierung erfolgt die Verabreichung von Casgevy. Die mittlere Verweildauer liegt für die relevanten aG-DRGs A15B und A15C bei 24,8 bzw. 22,3 Tagen (66).	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der Erlös für die Gruppierung in der DRG A15B wird durch die Multiplikation des Bundesbasisfallwerts (4.394,22 €) mit der entsprechenden Bewertungsrelation von 6,33 ermittelt und liegt bei 27.815,41 €. Zusätzlich fließen die Pflegekostenerlöse in die Berechnung ein. Dabei wird eine Pflegeerlösbewertungsrelation von 2,0516 pro Tag angesetzt und mit dem Pflegeentgeltwert von 250 € multipliziert. Über die Dauer von 24,8 Tagen ergibt sich ein Pflegekostenerlös von 12.719,92 € und damit ein Gesamterlös von 40.535,33 € (66, 68, 69). Diese Berechnung erfolgt analog unter Berücksichtigung der spezifischen Bewertungsrelationen für die DRG A15C. Durch die Multiplikation des Bundesbasisfallwerts (4.392,22 €) mit der in der Fallpauschalenvereinbarung festgelegten Bewertungsrelation von 4,918 ergibt sich ein Basisbetrag von 21.610,77 €. Zusätzlich kommen Pflegekostenerlöse zum Tragen, die mit einer entsprechenden Bewertungsrelation von 1,2007 berechnet werden. Die Pflegekostenerlöse belaufen sich über einen Zeitraum von 22,3 Tagen auf 6.693,90 €. Somit ergibt sich für die DRG A15C ein Gesamterlös von 28.304,67 € (66, 68).	

Literaturverzeichnis

1. Kato GJ, Piel FB, Reid CD, Gaston MH, Ohene-Frempong K, Krishnamurti L, et al. *Sickle cell disease*. Nat Rev Dis Primers. 2018;4:18010.
2. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. *S2k-Leitlinie Sichelzellerkrankheit Version 2.0*. 2020.
3. European Medicines Agency. *Produktinformationen Exagamglogene autotemcel (Casgevy®)*. 2024.
4. Kanter J, Liem RI, Bernaudin F, Bolaños-Meade J, Fitzhugh CD, Hankins JS, et al. *American Society of Hematology 2021 guidelines for sickle cell disease: stem cell transplantation*. Blood Adv. 2021;5(18):3668-89.
5. Robinson SP, Boumendil A, Finel H, Blaise D, Poire X, Nicolas-Virelizier E, et al. *Autologous stem cell transplantation for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: efficacy in the rituximab era and comparison to first allogeneic transplants. A report from the EBMT Lymphoma Working Party*. Bone Marrow Transplant. 2016;51(3):365-71.
6. Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, Aljurf M, Atsuta Y, Bonfim C, et al. *Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation*. Bone Marrow Transplant. 2012;47(3):337-41.
7. Bernaudin F, Socie G, Kuentz M, Chevret S, Duval M, Bertrand Y, et al. *Long-term results of related myeloablative stem-cell transplantation to cure sickle cell disease*. Blood. 2007;110(7):2749-56.
8. de Azevedo JTC, Costa TCM, Lima KC, Maciel TT, Palma PVB, Darrigo-Junior LG, et al. *Long-Term Effects of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation on Systemic Inflammation in Sickle Cell Disease Patients*. Front Immunol. 2021;12:774442.
9. European Medicines Agency. *Casgevy: Assessment Report*. 2023.
10. Frangoul H. *Durable Clinical Benefits with Exagamglogene Autotemcel for Severe Sickle Cell Disease*. 2024.
11. European Medicines Agency. *Risk Management Plan for Casgevy (exagamglogene autotemcel)*. 2023.
12. Medicines & Healthcare products Regulatory Agency. *Public Assessment Report - National Procedure Casgevy PLGB 22352/0019*. 2023. [
13. Medicines & Healthcare products Regulatory Agency. *Renewing marketing authorisations for medicines*. 2024. [Letzte Aktualisierung: 31.12.2024. Abgerufen am: 30.04.2025]. Verfügbar unter: <https://www.gov.uk/guidance/renewing-marketing-authorisations-for-medicines#annual-renewal-of-a-conditional-marketing-authorisation>.
14. Poh C, Fan X, Voutsinas JM, Wu Q, Shinohara MM, Vo PT, et al. *Intent to Treat Allogeneic Stem Cell Transplantation Outcomes in Relapsed/Refractory T-Cell Lymphomas*. Blood. 2023;142(Supplement 1):1708-.
15. Liebers N. 3494 *A Propensity Score-Matched Analysis on the Outcomes of Brexucabtagene Autoleucel from Zuma-2 Study and Allogeneic Stem Cell Transplantation from the EBMT Database in Relapsed and Refractory Post-Btki Mantle*

<https://ash.confex.com/ash/2023/webprogram/Paper174368.html>.

16. Saber W, Le Rademacher J, Sekeres M, Logan B, Lewis M, Mendizabal A, et al. *Multicenter biologic assignment trial comparing reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplant to hypomethylating therapy or best supportive care in patients aged 50 to 75 with intermediate-2 and high-risk myelodysplastic syndrome: Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network #1102 study rationale, design, and methods*. Biol Blood Marrow Transplant. 2014;20(10):1566-72.
17. Kassim AA, Walters MC, Eapen M, Smith M, Logan BR, Solh M, et al. *Haploidentical Bone Marrow Transplantation for Sickle Cell Disease*. NEJM Evid. 2025;4(3):EVIDoa2400192.
18. G-BA. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Betibeglogene autotemcel (β-Thalassämie)*. 2020. [Letzte Aktualisierung: 14.05.2020. Abgerufen am: 24.04.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4291/2020-05-14_AM-RL_XII_Betibeglogene-autotemcel_D-497_BAnz.pdf.
19. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). *Onkopedia Leitlinien Sichelzellkrankheiten*. 2024. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/sichelzellkrankheiten/@@guideline/html/index.html>.
20. Frangoul H, Altshuler D, Cappellini MD, Chen YS, Domm J, Eustace BK, et al. *CRISPR-Cas9 Gene Editing for Sickle Cell Disease and beta-Thalassemia*. N Engl J Med. 2021;384(3):252-60.
21. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. *Clinical Study Report - A Phase 1/2/3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Single Dose of Autologous CRISPR-Cas9 Modified CD34+ Human Hematopoietic Stem and Progenitor Cells (CTX001) in Subjects With Severe Sickle Cell Disease, 1.0, Addendum 1* 2023.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Tragende Gründe zum Beschluss Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Exagamglogen Autotemcel (Sichelzellkrankheit); Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung*. 2023. 2024.
23. Panepinto JA, Torres S, Bendo CB, McCavit TL, Dinu B, Sherman-Bien S, et al. *PedsQL™ sickle cell disease module: feasibility, reliability, and validity*. Pediatr Blood Cancer. 2013;60(8):1338-44.
24. Ware RE, de Montalembert M, Tshilolo L, Abboud MR. *Sickle cell disease*. Lancet. 2017;390(10091):311-23.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV (Beratungsanforderung 2021-B-387) - CTX001 bei schwerer Sichelzellanämie*. 2022.
26. Norris WE. *Acute hepatic sequestration in sickle cell disease*. J Natl Med Assoc. 2004;96(9):1235-9.

27. Ebert EC, Nagar M, Hagspiel KD. *Gastrointestinal and hepatic complications of sickle cell disease*. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010;8(6):483-9; quiz e70.
28. Lanzkron S, Carroll CP, Haywood C, Jr. *Mortality rates and age at death from sickle cell disease: U.S., 1979-2005*. Public Health Rep. 2013;128(2):110-6.
29. Maitra P, Caughey M, Robinson L, Desai PC, Jones S, Nouraie M, et al. *Risk factors for mortality in adult patients with sickle cell disease: a meta-analysis of studies in North America and Europe*. Haematologica. 2017;102(4):626-36.
30. Gardner K, Douiri A, Drasar E, Allman M, Mwirigi A, Awogbade M, et al. *Survival in adults with sickle cell disease in a high-income setting*. Blood. 2016;128(10):1436-8.
31. Elmariah H, Garrett ME, De Castro LM, Jonassaint JC, Ataga KI, Eckman JR, et al. *Factors associated with survival in a contemporary adult sickle cell disease cohort*. Am J Hematol. 2014;89(5):530-5.
32. Payne AB, Mehal JM, Chapman C, Haberling DL, Richardson LC, Bean CJ, et al. *Trends in Sickle Cell Disease-Related Mortality in the United States, 1979 to 2017*. Ann Emerg Med. 2020;76(3s):S28-s36.
33. Piel FB, Jobanputra M, Gallagher M, Weber J, Laird SG, McGahan M. *Co-morbidities and mortality in patients with sickle cell disease in England: A 10-year cohort analysis using hospital episodes statistics (HES) data*. Blood Cells Mol Dis. 2021;89:102567.
34. Brandow AM, Liem RI. *Advances in the diagnosis and treatment of sickle cell disease*. J Hematol Oncol. 2022;15(1):20.
35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Allgemeine Methoden Version 7.0 vom 19.09.2023*. 2024. https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
36. Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, McCulloch P. *When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise*. BMJ. 2007;334(7589):349-51.
37. Leonard A, Furstenau D, Abraham A, Darbari DS, Nickel RS, Limerick E, et al. *Reduction in vaso-occlusive events following stem cell transplantation in patients with sickle cell disease*. Blood Adv. 2023;7(2):227-34.
38. Krishnamurti L, Liang J, He Z, Deng Y, Nallagatla VR, Hamidi R, et al. *Incidence and risk factors of pain crisis after hematopoietic cell transplantation for sickle cell disease*. Blood Adv. 2024;8(8):1908-19.
39. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. *Clinical Study Protocol - A Phase 1/2/3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Single Dose of Autologous CRISPR-Cas9 Modified CD34+ Human Hematopoietic Stem and Progenitor Cells (CTX001) in Subjects With Severe Sickle Cell Disease; Date of Protocol: 11 October 2024 (Version 6.13 [EUR])* 2024.
40. Steinberg MH. *Sickle cell anemia, the first molecular disease: overview of molecular etiology, pathophysiology, and therapeutic approaches*. ScientificWorldJournal. 2008;8:1295-324.
41. Betts M, Flight PA, Paramore LC, Tian L, Milenković D, Sheth S. *Systematic Literature Review of the Burden of Disease and Treatment for Transfusion-dependent β -Thalassemia*. Clin Ther. 2020;42(2):322-37.e2.
42. Origa R. *β -Thalassemia*. Genet Med. 2017;19(6):609-19.

43. Galanello R, Origa R. *Beta-thalassemia*. Orphanet J Rare Dis. 2010;5:11.
44. Weatherall DJ. *The genetic control of protein synthesis: The haemoglobin model*. J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol). 1974;8:1-11.
45. Schnog JB, Duits AJ, Muskiet FA, ten Cate H, Rojer RA, Brandjes DP. *Sickle cell disease; a general overview*. Neth J Med. 2004;62(10):364-74.
46. Ngo DA, Aygun B, Akinsheye I, Hankins JS, Bhan I, Luo HY, et al. *Fetal haemoglobin levels and haematological characteristics of compound heterozygotes for haemoglobin S and deletional hereditary persistence of fetal haemoglobin*. Br J Haematol. 2012;156(2):259-64.
47. Murji A, Sobel ML, Hasan L, McLeod A, Wayne JS, Sermer M, et al. *Pregnancy outcomes in women with elevated levels of fetal hemoglobin*. J Matern Fetal Neonatal Med. 2012;25(2):125-9.
48. Rochette J, Craig JE, Thein SL. *Fetal hemoglobin levels in adults*. Blood Rev. 1994;8(4):213-24.
49. Kato GJ, Steinberg MH, Gladwin MT. *Intravascular hemolysis and the pathophysiology of sickle cell disease*. J Clin Invest. 2017;127(3):750-60.
50. Gladwin MT, Vichinsky E. *Pulmonary complications of sickle cell disease*. N Engl J Med. 2008;359(21):2254-65.
51. Sundd P, Gladwin MT, Novelli EM. *Pathophysiology of Sickle Cell Disease*. Annu Rev Pathol. 2019;14:263-92.
52. Coats T, Gardner K, Thein SL. *Gallstones in Sickle Cell Disease: A Single Institution Experience*. Blood. 2014;124(21):4939.
53. Farrell AT, Panepinto J, Carroll CP, Darbari DS, Desai AA, King AA, et al. *End points for sickle cell disease clinical trials: patient-reported outcomes, pain, and the brain*. Blood Advances. 2019;3(23):3982-4001.
54. Baronciani D, Angelucci E, Potschger U, Gaziev J, Yesilipek A, Zecca M, et al. *Hemopoietic stem cell transplantation in thalassemia: a report from the European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation Hemoglobinopathy Registry, 2000-2010*. Bone Marrow Transplant. 2016;51(4):536-41.
55. Shenoy S, Eapen M, Panepinto JA, Logan BR, Wu J, Abraham A, et al. *A trial of unrelated donor marrow transplantation for children with severe sickle cell disease*. Blood. 2016;128(21):2561-7.
56. Gluckman E, Fuente J, Cappelli B, Scigliuolo GM, Volt F, Tozatto-Maio K, et al. *The role of HLA matching in unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease in Europe*. Bone Marrow Transplant. 2020;55(10):1946-54.
57. La Nasa G, Argioli F, Giardini C, Pession A, Fagioli F, Caocci G, et al. *Unrelated bone marrow transplantation for beta-thalassemia patients: The experience of the Italian Bone Marrow Transplant Group*. Ann N Y Acad Sci. 2005;1054:186-95.
58. Grosse SD, Odame I, Atrash HK, Amendah DD, Piel FB, Williams TN. *Sickle cell disease in Africa: a neglected cause of early childhood mortality*. Am J Prev Med. 2011;41(6 Suppl 4):S398-405.

59. Quinn CT, Rogers ZR, McCavit TL, Buchanan GR. *Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease*. Blood. 2010;115(17):3447-52.
60. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. *Sickle Cell Disease*. N Engl J Med. 2017;376(16):1561-73.
61. Liunbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G. *Recommendations for the transfusion of red blood cells*. Blood Transfus. 2009;7(1):49-64.
62. Onkologie K-C. *Begutachtungshinweise des KC Onkologie zur stationären Behandlung mit Exagamglogen autotemcel Version (V1.0) vom 14.02.2025 KCO-Bearbeitungsnummer 80535/2025*. 2025.
63. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie: Erstfassung Anlage VI - Exagamglogen autotemcel bei BetaThalassämie und Sichelzellerkrankung*. 2025. [Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7062/2025-02-06_ATMP-QS-RL_Erstfassung_Anlage-VI_Exagamglogen-autotemcel.pdf].
64. Finanzamt München. *Verbindliche Auskunft*. Sachverhalt gern § 89 Abs 2 der Abgabenordnung2023.
65. Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH. *Bestätigung des Preis von Casgevy®*. 2024.
66. InEK. *Fallpauschalen-Katalog gemäß Paragraf 17b Absatz 1 Satz 4 Krankenhausfinanzierungsgesetz Katalog ergänzender Zusatzentgelte gemäß Paragraf 17b Absatz 1 Satz 7 Krankenhausfinanzierungsgesetz Pflegeerlöskatalog gemäß Paragraf 17b Absatz 4 Satz 5 Krankenhausfinanzierungsgesetz*. In: Krankenhaus lfdEi, editor. 2025. <https://www.g-drg.de/einspaltig/ag-drg-system-2025/fallpauschalen-katalog/fallpauschalen-katalog-2025/fallpauschalen-katalog-20253>.
67. InEK. *Fallpauschalen-Katalog gemäß § 17b Absatz 1 Satz 4 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes Katalog ergänzender Zusatzentgelte gemäß § 17b Absatz 1 Satz 7 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes Pflegeerlöskatalog gemäß § 17b Absatz 4 Satz 5 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes*. 2023.
68. GKV-Spitzenverband. *Vereinbarung gemäß § 10 Absatz 9 KHEntgG für den Vereinbarungszeitraum 2025*. 2025.
69. Bundesministerium der Justiz. *Gesetz zur Förderung der Qualität der stationären Versorgung durch Transparenz (Krankenhaustransparenzgesetz)*. 2024. <https://www.recht.bund.de/bgbl/1/2024/105/VO.html>.
70. Statistisches Bundesamt (Destatis). *Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht, Stand: 10.01.2024*. 2024.

6. Appendix - Ergebnisse indirekter Vergleiche

Table of Contents

Table 1.1.2 Subject Demographics and Baseline Characteristics Exa-Cel in CTX001-121 (Before and After Matching Re-Weighted) vs. Standard of Care in Voxelotor Trial Primary Efficacy Set	
Table 1.1.2.1 Subject Demographics and Baseline Characteristics Exa-Cel in CTX001-121 (Before and After Matching Re-Weighted) vs. Standard of Care in Voxelotor Trial Enrolled Set	
Table 1.2.2 Subject Demographics and Baseline Characteristics Exa-Cel in CTX001-121 (Before and After Matching Re-Weighted) vs. Standard of Care in Crizanlizumab Trial Primary Efficacy Set	
Table 1.2.2.1 Subject Demographics and Baseline Characteristics Exa-Cel in CTX001-121 (Before and After Matching Re-Weighted) vs. Standard of Care in Crizanlizumab Trial Enrolled Set	
Table 1.3.2 Subject Demographics and Baseline Characteristics Exa-Cel in CTX001-121 (Before and After Matching Re-Weighted) vs. Standard of Care in L-glutamine Trial Primary Efficacy Set	
Table 2.1.2 Matching Adjusted Indirect Comparison of Proportion of Subjects Who Achieve VF12 in CTX001-121 vs. Proportion of Subjects Who Achieve VF6 in Standard of Care in Voxelotor Trial Primary Efficacy Set	
Table 2.1.2.1 Matching Adjusted Indirect Comparison of Proportion of Subjects Who Achieve VF12 in CTX001-121 vs. Proportion of Subjects Who Achieve VF6 in Standard of Care in Voxelotor Trial Enrolled Set	
Table 2.1.4 Matching Adjusted Indirect Comparison of Proportion of Subjects Who Achieve VF6 in CTX001-121 vs. Standard of Care in Voxelotor Trial Primary Efficacy Set	
Table 2.1.4.1 Matching Adjusted Indirect Comparison of Proportion of Subjects Who Achieve VF6 in CTX001-121 vs. Standard of Care in Voxelotor Trial Enrolled Set	
Table 2.2.2 Matching Adjusted Indirect Comparison of Overall Annualized Rate of VOC in CTX001-121 vs. Standard of Care in Voxelotor Trial Primary Efficacy Set	

Table of Contents

Table 2.3.2 Matching Adjusted Indirect Comparison of Proportion of Subjects Who Achieve VF12 in CTX001-121 vs. Standard of Care in Crizanlizumab Trial Primary Efficacy Set
Table 2.3.2.1 Matching Adjusted Indirect Comparison of Proportion of Subjects Who Achieve VF12 in CTX001-121 vs. Standard of Care in Crizanlizumab Trial Enrolled Set
Table 2.4.2 Matching Adjusted Indirect Comparison of Overall Annualized Rate of VOC in CTX001-121 vs. Standard of Care in Crizanlizumab Primary Efficacy Set
Table 2.5.2 Matching Adjusted Indirect Comparison of Week 48 Rate of Severe VOC in CTX001-121 vs. Standard of Care in L-glutamine Trial Primary Efficacy Set
Table 3.1.2 Matching Adjusted Indirect Comparison of Proportion of Subjects Who Achieve VF12 in CTX001-121 vs. Proportion of Subjects Who Achieve VF6 in Standard of Care in Voxelotor Trial Primary Efficacy Set
Table 3.1.2.1 Matching Adjusted Indirect Comparison of Proportion of Subjects Who Achieve VF12 in CTX001-121 vs. Proportion of Subjects Who Achieve VF6 in Standard of Care in Voxelotor Trial Enrolled Set
Table 3.1.4 Matching Adjusted Indirect Comparison of Proportion of Subjects Who Achieve VF6 in CTX001-121/131 vs. Standard of Care in Voxelotor Trial Primary Efficacy Set
Table 3.1.4.1 Matching Adjusted Indirect Comparison of Proportion of Subjects Who Achieve VF6 in CTX001-121/131 vs. Standard of Care in Voxelotor Trial Enrolled Set
Table 3.2.2 Matching Adjusted Indirect Comparison of Overall Annualized Rate of VOC in CTX001-121/131 vs. Standard of Care in Voxelotor Trial Primary Efficacy Set
Table 3.3.2 Matching Adjusted Indirect Comparison of Proportion of Subjects Who Achieve VF12 in CTX001-121/131 vs. Standard of Care in Crizanlizumab Trial Primary Efficacy Set
Table 3.3.2.1 Matching Adjusted Indirect Comparison of Proportion of Subjects Who Achieve VF12 in CTX001-121/131 vs. Standard of Care in Crizanlizumab Trial Enrolled Set

Table of Contents

Table 3.4.2 Matching Adjusted Indirect Comparison of Overall Annualized Rate of VOC in CTX001-121/131 vs. Standard of Care in Crizanlizumab Primary Efficacy Set
Table 3.5.2 Matching Adjusted Indirect Comparison of Week 48 Rate of Severe VOC in CTX001-121/131 vs. Standard of Care in L-glutamine Trial Primary Efficacy Set
Table 4.1.2 Naïve Indirect Comparison of Proportion of Subjects Who Achieve VF12 in CTX001-121 vs. Proportion of Subjects Who Achieve VF6 in Standard of Care in Voxelotor Trial Primary Efficacy Set
Table 4.1.2.1 Naïve Indirect Comparison of Proportion of Subjects Who Achieve VF12 in CTX001-121 vs. Proportion of Subjects Who Achieve VF6 in Standard of Care in Voxelotor Trial Enrolled Set
Table 4.1.4 Naïve Indirect Comparison of Proportion of Subjects Who Achieve VF6 in CTX001-121 vs. Standard of Care in Voxelotor Trial Primary Efficacy Set
Table 4.1.4.1 Naïve Indirect Comparison of Proportion of Subjects Who Achieve VF6 in CTX001-121 vs. Standard of Care in Voxelotor Trial Enrolled Set
Table 4.2.2 Naïve Indirect Comparison of Overall Annualized Rate of VOC in CTX001-121 vs. Standard of Care in Voxelotor Trial Primary Efficacy Set
Table 4.3.2 Naïve Indirect Comparison of Proportion of Subjects Who Achieve VF12 in CTX001-121 vs. Standard of Care in Crizanlizumab Trial Primary Efficacy Set
Table 4.3.2.1 Naïve Indirect Comparison of Proportion of Subjects Who Achieve VF12 in CTX001-121 vs. Standard of Care in Crizanlizumab Trial Enrolled Set
Table 4.4.2 Naïve Indirect Comparison of Overall Annualized Rate of VOC in CTX001-121 vs. Standard of Care in Crizanlizumab Primary Efficacy Set
Table 4.5.2 Naïve Indirect Comparison of Week 48 Rate of Severe VOC in CTX001-121 vs. Standard of Care in L-glutamine Trial Primary Efficacy Set

Table of Contents

Table 5.1.2 Naive Indirect Comparison of Proportion of Subjects Who Achieve VF12 in CTX001-121 vs. Proportion of Subjects Who Achieve VF6 in Standard of Care in Voxelotor Trial Primary Efficacy Set
Table 5.1.2.1 Naive Indirect Comparison of Proportion of Subjects Who Achieve VF12 in CTX001-121 vs. Proportion of Subjects Who Achieve VF6 in Standard of Care in Voxelotor Trial Enrolled Set
Table 5.1.4 Naive Indirect Comparison of Proportion of Subjects Who Achieve VF6 in CTX001-121/131 vs. Standard of Care in Voxelotor Trial Primary Efficacy Set
Table 5.1.4.1 Naive Indirect Comparison of Proportion of Subjects Who Achieve VF6 in CTX001-121/131 vs. Standard of Care in Voxelotor Trial Enrolled Set
Table 5.2.2 Naive Indirect Comparison of Overall Annualized Rate of VOC in CTX001-121/131 vs. Standard of Care in Voxelotor Trial Primary Efficacy Set
Table 5.3.2 Naive Indirect Comparison of Proportion of Subjects Who Achieve VF12 in CTX001-121/131 vs. Standard of Care in Crizanlizumab Trial Primary Efficacy Set
Table 5.3.2.1 Naive Indirect Comparison of Proportion of Subjects Who Achieve VF12 in CTX001-121/131 vs. Standard of Care in Crizanlizumab Trial Enrolled Set
Table 5.4.2 Naive Indirect Comparison of Overall Annualized Rate of VOC in CTX001-121/131 vs. Standard of Care in Crizanlizumab Primary Efficacy Set
Table 5.5.2 Naive Indirect Comparison of Week 48 Rate of Severe VOC in CTX001-121/131 vs. Standard of Care in L-glutamine Trial Primary Efficacy Set

Table 1.1.2
Subject Demographics and Baseline Characteristics
Exa-Cel in CTX001-121 (Before and After Matching Re-Weighted) vs. Standard of Care in Voxelotor Trial
Primary Efficacy Set

	Comparator's Data Standard of Care in Voxelotor Trial N = 92	Exa-Cel in CTX001-121	
		Before Matching N = 45	Re-weighted Exa-cel ESS = 16
Genotype, n ¹ (%)			
Beta S/Beta S	74 (80.4)	41 (91.1)	85.5%
Other	18 (19.6)	4 (8.9)	14.5%
Annualized number of VOC at baseline, n ¹ (%)			
=1	39 (42.4)	0	0%
>1	53 (57.6)	45 (100.0)	100%
Age (years)			
n ²	92	45	-
Mean (SD)	- (-)	21.1 (5.8)	25.5 (5.1)
Median	28	20.0	29.0
Min, max	12, 64	12, 34	12, 34
≥28, n ¹ (%)		6 (13.3)	50.0%
<28, n ¹ (%)		39 (86.7)	50.0%
Sex, n ¹ (%)			
Male	42 (45.7)	25 (55.6)	45.7%
Female	50 (54.3)	20 (44.4)	54.3%
Race, n ¹ (%)			
Black or African American	63 (68.5)	38 (84.4)	68.5%
Other	29 (31.5)	7 (15.6)	31.5%

- ESS: effective sample size. Median age, sex, and race are the matching variables.
- ¹: Integer population (n) values are not available for re-weighted summary statistics after matching.
- ²: Number of subjects with non-missing baseline age. Integer population (n) values are not available for weighted summary statistics after matching.

Table 1.1.2.1
Subject Demographics and Baseline Characteristics
Exa-Cel in CTX001-121 (Before and After Matching Re-Weighted) vs. Standard of Care in Voxelotor Trial
Enrolled Set

	Comparator's Data Standard of Care in Voxelotor Trial N = 92	Exa-Cel in CTX001-121	
		Before Matching N = 63	Re-weighted Exa-cel ESS = 26
Genotype, n ¹ (%)			
Beta S/Beta S	74 (80.4)	58 (92.1)	79.9%
Other	18 (19.6)	5 (7.9)	20.1%
Annualized number of VOC at baseline, n ¹ (%)			
=1	39 (42.4)	0	0%
>1	53 (57.6)	63 (100.0)	100%
Age (years)			
n ²	92	63	-
Mean (SD)	- (-)	21.9 (6.0)	25.8 (5.5)
Median	28	21.0	27.0
Min, max	12, 64	12, 35	12, 35
≥28, n ¹ (%)		10 (15.9)	50.0%
<28, n ¹ (%)		53 (84.1)	50.0%
Sex, n ¹ (%)			
Male	42 (45.7)	36 (57.1)	45.7%
Female	50 (54.3)	27 (42.9)	54.3%
Race, n ¹ (%)			
Black or African American	63 (68.5)	55 (87.3)	68.5%
Other	29 (31.5)	8 (12.7)	31.5%

Table 1.2.2
 Subject Demographics and Baseline Characteristics
 Exa-Cel in CTX001-121 (Before and After Matching Re-Weighted) vs. Standard of Care in Crizanlizumab Trial
 Primary Efficacy Set

	Comparator's Data Standard of Care in Crizanlizumab Trial N = 65	Exa-Cel in CTX001-121	
		Before Matching N = 45	Re-weighted Exa-cel ESS = 22
Genotype, n ¹ (%)			
Beta S/Beta S	47 (72.3)	41 (91.1)	94.2%
Other	18 (27.7)	4 (8.9)	5.8%
Annualized number of VOC at baseline, n ¹ (%)			
≤4	41 (63.1)	33 (73.3)	63.1%
>4	24 (36.9)	12 (26.7)	36.9%
Age (years)			
n ²	65	45	-
Mean (SD)	- (-)	21.1 (5.8)	24.9 (5.4)
Median	26	20.0	26.0
Min, max	16, 56	12, 34	12, 34
≥26, n ¹ (%)		9 (20.0)	50.0%
<26, n ¹ (%)		36 (80.0)	50.0%
Sex, n ¹ (%)			
Male	27 (41.5)	25 (55.6)	41.5%
Female	38 (58.5)	20 (44.4)	58.5%
Race, n ¹ (%)			
Black or African American	60 (92.3)	38 (84.4)	85.2%
Other	5 (7.7)	7 (15.6)	14.8%

- ESS: effective sample size. Annualized number of VOCs at baseline, median age, sex are the matching variables.
 - ¹: Integer population (n) values are not available for re-weighted summary statistics after matching.
 - ²: Number of subjects with non-missing baseline age. Integer population (n) values are not available for weighted summary statistics after matching.

Table 1.2.2.1
Subject Demographics and Baseline Characteristics
Exa-Cel in CTX001-121 (Before and After Matching Re-Weighted) vs. Standard of Care in Crizanlizumab Trial
Enrolled Set

	Comparator's Data Standard of Care in Crizanlizumab Trial N = 65	Exa-Cel in CTX001-121	
		Before Matching N = 63	Re-weighted Exa-cel ESS = 40
Genotype, n ¹ (%)			
Beta S/Beta S	47 (72.3)	58 (92.1)	90.0%
Other	18 (27.7)	5 (7.9)	10.0%
Annualized number of VOC at baseline, n ¹ (%)			
≤4	41 (63.1)	40 (63.5)	63.1%
>4	24 (36.9)	23 (36.5)	36.9%
Age (years)			
n ²	65	63	-
Mean (SD)	- (-)	21.9 (6.0)	25.2 (6.0)
Median	26	21.0	26.0
Min, max	16, 56	12, 35	12, 35
≥26, n ¹ (%)		15 (23.8)	50.0%
<26, n ¹ (%)		48 (76.2)	50.0%
Sex, n ¹ (%)			
Male	27 (41.5)	36 (57.1)	41.5%
Female	38 (58.5)	27 (42.9)	58.5%
Race, n ¹ (%)			
Black or African American	60 (92.3)	55 (87.3)	88.4%
Other	5 (7.7)	8 (12.7)	11.6%

Table 1.3.2
Subject Demographics and Baseline Characteristics
Exa-Cel in CTX001-121 (Before and After Matching Re-Weighted) vs. Standard of Care in L-glutamine Trial
Primary Efficacy Set

	Comparator's Data Standard of Care in L-glutamine Trial N = 78	Exa-Cel in CTX001-121	
		Before Matching N = 45	Re-weighted Exa-cel ESS = 42
Genotype, n ¹ (%)			
Beta S/Beta S	71 (91.0)	41 (91.1)	93.4%
Other	7 (9.0)	4 (8.9)	6.6%
Annualized number of VOC at baseline, n ¹ (%)			
≤5	62 (79.5)	35 (77.8)	79.5%
>5	16 (20.5)	10 (22.2)	20.5%
Age (years)			
n ²	78	45	-
Mean (SD)	21.4 (12.42)	21.1 (5.8)	21.4 (5.5)
Median	17	20.0	21.0
Min, max	5, 58	12, 34	12, 34
Sex, n ¹ (%)			
Male	33 (42.3)	25 (55.6)	42.3%
Female	45 (57.7)	20 (44.4)	57.7%
Race, n ¹ (%)			
Black or African American	73 (93.6)	38 (84.4)	86.7%
Other	5 (6.4)	7 (15.6)	13.3%

- ESS: effective sample size. Annualized number of VOCs at baseline, mean age, sex are the matching variables.

- ¹: Integer population (n) values are not available for re-weighted summary statistics after matching.

- ²: Number of subjects with non-missing baseline age. Integer population (n) values are not available for weighted summary statistics after matching.

Table 2.1.2
 Matching Adjusted Indirect Comparison of Proportion of Subjects Who Achieve VF12 in CTX001-121 vs. Proportion of Subjects Who Achieve
 VF6 in Standard of Care in Voxelotor Trial
 Primary Efficacy Set

	Comparator's Data	After Matching Exa-Cel
	Standard of Care in Voxelotor Trial N = 91	Re-weighted Exa-Cel in CTX001-121 ESS = 16
Subjects who achieve VF6 in standard of care in Voxelotor trial or subjects who achieve VF12 in exa-cel n ¹	28	-
%, two-sided 95% CI	30.8 (-, -)	95.438 (85.603, 98.660)
Between-treatment comparison vs Standard of Care in Voxelotor trial		
Rate Ratio (RR), 95% CI		3.099 (2.265, 4.239)
P value		<0.0001

Table 2.1.2.1
 Matching Adjusted Indirect Comparison of Proportion of Subjects Who Achieve VF12 in CTX001-121 vs. Proportion of Subjects Who Achieve VF6 in Standard of Care in Voxelotor Trial Enrolled Set

	Comparator's Data	After Matching Exa-Cel
	Standard of Care in Voxelotor Trial N = 91	Re-weighted Exa-Cel in CTX001-121 ESS = 26
Subjects who achieve VF6 in standard of care in Voxelotor trial or subjects who achieve VF12 in exa-cel n ¹	28	-
%, two-sided 95% CI	30.8 (-, -)	72.607 (53.894, 85.735)
Between-treatment comparison vs Standard of Care in Voxelotor trial		
Rate Ratio (RR), 95% CI		2.357 (1.611, 3.451)
P value		<0.0001

- ESS: effective sample size. No between-treatment comparison was conducted if ESS < 5.
 - VF6 in voxelotor trial: absence of any vaso-occlusive crises (VOCs) for 24 weeks follow up.
 - VF12 in CTX001-121: absence of any severe vaso-occlusive crises (VOCs) for at least 12 consecutive months after exa-cel infusion. For exa-cel infused subjects, the evaluation of VF12 starts 60 days after last red blood cell (RBC) transfusion for post-transplant support or SCD management. The last RBC transfusion refers to that in the period of initial RBC transfusions for post-transplant support or SCD management. Enrolled subjects who have not received exa-cel are considered as non-responders.
 - ¹: Integer population (n) values are not available for re-weighted analysis after matching.
 Program: GMA\CTX001\ITC\clinstat_prod\121_DMC25Q1\t-ze-121-maices-vf12-vox-soc.sas

Table 2.1.4
 Matching Adjusted Indirect Comparison of Proportion of Subjects Who Achieve VF6
 in CTX001-121 vs. Standard of Care in Voxelotor Trial
 Primary Efficacy Set

	Comparator's Data Standard of Care in Voxelotor Trial N = 91	Exa-Cel in CTX001-121	
		Before Matching N = 45	Re-weighted Exa-Cel ESS = 16
Subjects who achieve VF6			
n ¹	28	45	-
%, two-sided 95% CI	30.8 (-, -)	100.0 (92.1, 100.0)	100.0 (-, -)
Between-treatment comparison vs Standard of Care in Voxelotor trial			
Rate Ratio (RR), 95% CI			3.247 (-, -)
P value			-

Table 2.1.4.1
Matching Adjusted Indirect Comparison of Proportion of Subjects Who Achieve VF6
in CTX001-121 vs. Standard of Care in Voxelotor Trial
Enrolled Set

	Comparator's Data Standard of Care in Voxelotor Trial N = 91	Exa-Cel in CTX001-121	
		Before Matching N = 63	Re-weighted Exa-Cel ESS = 26
Subjects who achieve VF6			
n ¹	28	45	-
%, two-sided 95% CI	30.8 (-, -)	71.4 (58.7, 82.1)	69.9 (49.8, 84.4)
Between-treatment comparison vs Standard of Care in Voxelotor trial			
Rate Ratio (RR), 95% CI			2.269 (1.520, 3.385)
P value			<0.0001

- ESS: effective sample size. No between-treatment comparison was conducted if ESS < 5.
- VF6 in voxelotor trial: absence of any vaso-occlusive crises (VOCs) for 24 weeks follow up.
- VF6 in CTX001-121: absence of any severe vaso-occlusive crises (VOCs) for at least 6 consecutive months after exa-cel infusion. For exa-cel infused subjects, the evaluation of VF6 starts 60 days after last red blood cell (RBC) transfusion for post-transplant support or SCD management. The last RBC transfusion refers to that in the period of initial RBC transfusions for post-transplant support or SCD management. Enrolled subjects who have not received exa-cel are considered as non-responders.
- ¹: Integer population (n) values are not available for weighted analysis after matching.

Program: GMA\CTX001\ITC\clinstat_prod\121_DMC25Q1\t-ze-121-maices-vf6-vox-soc.sas

Table 2.2.2
Matching Adjusted Indirect Comparison of Overall Annualized Rate of VOC
in CTX001-121 vs. Standard of Care in Voxelotor Trial
Primary Efficacy Set

	Comparator's Data Standard of Care in Voxelotor Trial N = 91	Exa-Cel in CTX001-121	
		Before Matching N = 45	Re-weighted Exa-Cel ESS = 16
Overall Annualized Rate of VOC n ¹	91	45	-
Rate, two-sided 95% CI	2.8 (2.2, 3.6)	0.284 (0.187, 0.431)	0.172 (0.053, 0.559)
Between-treatment comparison vs Standard of Care in Voxelotor trial			
Rate Ratio (RR), 95% CI			0.062 (0.019, 0.205)
P value			<0.0001

Table 2.3.2
 Matching Adjusted Indirect Comparison of Proportion of Subjects Who Achieve VF12
 in CTX001-121 vs. Standard of Care in Crizanlizumab Trial
 Primary Efficacy Set

	Comparator's Data	After Matching Exa-Cel
	Standard of Care in Crizanlizumab Trial N = 65	Re-weighted Exa-Cel in CTX001-121 ESS = 22
Subjects who achieve VF12		
n ¹	11	-
%, two-sided 95% CI	16.9 (-, -)	94.756 (85.387, 98.242)
Between-treatment comparison vs Standard of Care in Crizanlizumab trial		
Rate Ratio (RR), 95% CI		5.607 (3.260, 9.644)
P value		<0.0001

- ESS: effective sample size. No between-treatment comparison was conducted if ESS < 5.
 - VF12 in crizanlizumab: absence of any vaso-occlusive crises (VOCs) at 52-week follow up.
 - VF12 in CTX001-121: absence of any severe vaso-occlusive crises (VOCs) for at least 12 consecutive months after exa-cel infusion. The evaluation of VF12 starts 60 days after last red blood cell (RBC) transfusion for post-transplant support or SCD management. The last RBC transfusion refers to that in the period of initial RBC transfusions for post-transplant support or SCD management.
 - ¹: Integer population (n) values are not available for re-weighted analysis after matching.

Program: GMA\CTX001\ITC\clinstat_prod\121_DMC25Q1\t-ze-121-maic-vf12-crisoc.sas

Table 2.3.2.1
 Matching Adjusted Indirect Comparison of Proportion of Subjects Who Achieve VF12
 in CTX001-121 vs. Standard of Care in Crizanlizumab Trial
 Enrolled Set

	Comparator's Data Standard of Care in Crizanlizumab Trial N = 65	After Matching Exa-Cel Re-weighted Exa-Cel in CTX001-121 ESS = 40
Subjects who achieve VF12 n ¹	11	-
%, two-sided 95% CI	16.9 (-, -)	67.550 (51.598, 80.257)
Between-treatment comparison vs Standard of Care in Crizanlizumab trial		
Rate Ratio (RR), 95% CI		3.997 (2.235, 7.147)
P value		<0.0001

Table 2.4.2
Matching Adjusted Indirect Comparison of Overall Annualized Rate of VOC
in CTX001-121 vs. Standard of Care in Crizanlizumab
Primary Efficacy Set

	Comparator's Data Standard of Care in Crizanlizumab Trial N = 65	Exa-Cel in CTX001-121	
		Before Matching N = 45	Re-weighted Exa-Cel ESS = 22
Overall Annualized Rate of VOC n ¹	65	45	-
Median, (IQR)	2.98 (1.25-5.87)	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)

- ESS: effective sample size. No between-treatment comparison was conducted if ESS < 5.

- The evaluation of annualized rate of VOCs starts 60 days after last red blood cell (RBC) transfusion for post-transplant support or SCD management in CTX001-121. The last RBC transfusion refers to that in the period of initial RBC transfusions for post-transplant support or SCD management. Annualized rate of VOC in Crizanlizumab trial is based on 52-week follow up.

- ¹: Integer population (n) values are not available for re-weighted analysis after matching.

Program: GMA\CTX001\ITC\clinstat_prod\121_DMC25Q1\t-ze-121-maic-rate-crisoc.sas

Creation: 30APR2025 21:40

Table 2.5.2
Matching Adjusted Indirect Comparison of Week 48 Rate of Severe VOC
in CTX001-121 vs. Standard of Care in L-glutamine Trial
Primary Efficacy Set

	Comparator's Data Standard of Care in L-glutamine Trial N = 78	Exa-Cel in CTX001-121	
		Before Matching N = 45	Re-weighted Exa-Cel ESS = 42
Week 48 Rate of VOC			
n ¹	78	45	-
Mean (SD)	3.9 (2.54)	0.257 (0.800)	0.278 (0.843)
Between-treatment comparison vs Standard of Care in L-glutamine trial			
Rate Ratio (RR), 95% CI			0.071 (0.028, 0.178)
P value			<0.0001

Table 3.1.2
 Matching Adjusted Indirect Comparison of Proportion of Subjects Who Achieve VF12 in CTX001-121 vs. Proportion of Subjects Who Achieve
 VF6 in Standard of Care in Voxelotor Trial
 Primary Efficacy Set

	Comparator's Data	After Matching Exa-Cel
	Standard of Care in Voxelotor Trial N = 91	Re-weighted Exa-Cel in CTX001-121/131 ESS = 16
Subjects who achieve VF6 in standard of care in Voxelotor trial or subjects who achieve VF12 in exa-cel n ¹	28	-
%, two-sided 95% CI	30.8 (-, -)	96.335 (85.704, 99.140)
Between-treatment comparison vs Standard of Care in Voxelotor trial		
Rate Ratio (RR), 95% CI		3.128 (2.288, 4.276)
P value		<0.0001

- ESS: effective sample size. No between-treatment comparison was conducted if ESS < 5.
 - VF6 in voxelotor trial: absence of any vaso-occlusive crises (VOCs) for 24 weeks follow up.
 - VF12 in CTX001-121/131: absence of any severe vaso-occlusive crises (VOCs) for at least 12 consecutive months after exa-cel infusion.
 The evaluation of VF12 starts 60 days after last red blood cell (RBC) transfusion for post-transplant support or SCD management. The last RBC transfusion refers to that in the period of initial RBC transfusions for post-transplant support or SCD management.
 - ¹: Integer population (n) values are not available for re-weighted analysis after matching.
 Program: GMA\CTX001\ITC\clinstat_prod\121_DMC25Q1\t-ze-131-maic-vf12-vox-soc.sas
 Creation: 02MAY2025 11:57

Table 3.1.2.1
 Matching Adjusted Indirect Comparison of Proportion of Subjects Who Achieve VF12 in CTX001-121 vs. Proportion of Subjects Who Achieve
 VF6 in Standard of Care in Voxelotor Trial
 Enrolled Set

	Comparator's Data	After Matching Exa-Cel
	Standard of Care in Voxelotor Trial N = 91	Re-weighted Exa-Cel in CTX001-121/131 ESS = 26
Subjects who achieve VF6 in standard of care in Voxelotor trial or subjects who achieve VF12 in exa-cel n ¹	28	-
%, two-sided 95% CI	30.8 (-, -)	73.451 (54.622, 86.411)
Between-treatment comparison vs Standard of Care in Voxelotor trial		
Rate Ratio (RR), 95% CI		2.385 (1.632, 3.484)
P value		<0.0001

Table 3.1.4
Matching Adjusted Indirect Comparison of Proportion of Subjects Who Achieve VF6
in CTX001-121/131 vs. Standard of Care in Voxelotor Trial
Primary Efficacy Set

	Comparator's Data Standard of Care in Voxelotor Trial N = 91	Exa-Cel in CTX001-121/131	
		Before Matching N = 45	Re-weighted Exa-Cel ESS = 16
Subjects who achieve VF6			
n ¹	28	45	-
%, two-sided 95% CI	30.8 (-, -)	100.0 (92.1, 100.0)	100.0 (-, -)
Between-treatment comparison vs Standard of Care in Voxelotor trial			
Rate Ratio (RR), 95% CI			3.247 (-, -)
P value			-

- ESS: effective sample size. No between-treatment comparison was conducted if ESS < 5.
- VF6 in voxelotor trial: absence of any vaso-occlusive crises (VOCs) for 24 weeks follow up.
- VF6 in CTX001-121/131: absence of any severe vaso-occlusive crises (VOCs) for at least 6 consecutive months after exa-cel infusion.
The evaluation of VF6 starts 60 days after last red blood cell (RBC) transfusion for post-transplant support or SCD management. The last RBC transfusion refers to that in the period of initial RBC transfusions for post-transplant support or SCD management.
- ¹: Integer population (n) values are not available for weighted analysis after matching.
Program: GMA\CTX001\ITC\clinstat_prod\121_DMC25Q1\t-ze-131-maic-vf6-vox-soc.sas

Table 3.1.4.1
Matching Adjusted Indirect Comparison of Proportion of Subjects Who Achieve VF6
in CTX001-121/131 vs. Standard of Care in Voxelotor Trial
Enrolled Set

	Comparator's Data Standard of Care in Voxelotor Trial N = 91	Exa-Cel in CTX001-121/131	
		Before Matching N = 63	Re-weighted Exa-Cel ESS = 26
Subjects who achieve VF6			
n ¹	28	45	-
%, two-sided 95% CI	30.8 (-, -)	71.4 (58.7, 82.1)	69.9 (49.8, 84.4)
Between-treatment comparison vs Standard of Care in Voxelotor trial			
Rate Ratio (RR), 95% CI			2.269 (1.520, 3.385)
P value			<0.0001

Table 3.2.2
Matching Adjusted Indirect Comparison of Overall Annualized Rate of VOC
in CTX001-121/131 vs. Standard of Care in Voxelotor Trial
Primary Efficacy Set

	Comparator's Data Standard of Care in Voxelotor Trial N = 91	Exa-Cel in CTX001-121/131	
		Before Matching N = 45	Re-weighted Exa-Cel ESS = 16
Overall Annualized Rate of VOC n ¹	91	45	-
Rate, two-sided 95% CI	2.8 (2.2, 3.6)	0.305 (0.224, 0.416)	0.138 (0.041, 0.461)
Between-treatment comparison vs Standard of Care in Voxelotor trial			
Rate Ratio (RR), 95% CI			0.049 (0.014, 0.169)
P value			<0.0001

- ESS: effective sample size. No between-treatment comparison was conducted if ESS < 5.

- The evaluation of annualized rate of VOCs starts 60 days after last red blood cell (RBC) transfusion for post-transplant support or SCD management in CTX001-121. The last RBC transfusion refers to that in the period of initial RBC transfusions for post-transplant support or SCD management. Annualized adjusted incidence rate of VOCs in Voxelotor trial is based on 72-week follow up.

- ¹: Integer population (n) values are not available for re-weighted analysis after matching.

Table 3.3.2
 Matching Adjusted Indirect Comparison of Proportion of Subjects Who Achieve VF12
 in CTX001-121/131 vs. Standard of Care in Crizanlizumab Trial
 Primary Efficacy Set

	Comparator's Data Standard of Care in Crizanlizumab Trial N = 65	After Matching Exa-Cel Re-weighted Exa-Cel in CTX001-121/131 ESS = 22
Subjects who achieve VF12 n ¹	11	-
%, two-sided 95% CI	16.9 (-, -)	96.480 (86.515, 99.153)
Between-treatment comparison vs Standard of Care in Crizanlizumab trial		
Rate Ratio (RR), 95% CI		5.709 (3.322, 9.811)
P value		<0.0001

Table 3.3.2.1
Matching Adjusted Indirect Comparison of Proportion of Subjects Who Achieve VF12
in CTX001-121/131 vs. Standard of Care in Crizanlizumab Trial
Enrolled Set

	Comparator's Data Standard of Care in Crizanlizumab Trial N = 65	After Matching Exa-Cel Re-weighted Exa-Cel in CTX001-121/131 ESS = 40
Subjects who achieve VF12 n ¹	11	-
%, two-sided 95% CI	16.9 (-, -)	68.871 (52.778, 81.411)
Between-treatment comparison vs Standard of Care in Crizanlizumab trial		
Rate Ratio (RR), 95% CI		4.075 (2.283, 7.275)
P value		<0.0001

- ESS: effective sample size. No between-treatment comparison was conducted if ESS < 5.
- VF12 in crizanlizumab: absence of any vaso-occlusive crises (VOCs) at 52-week follow up.
- VF12 in CTX001-121/131: absence of any severe vaso-occlusive crises (VOCs) for at least 12 consecutive months after exa-cel infusion.
For exa-cel infused subjects, the evaluation of VF12 starts 60 days after last red blood cell (RBC) transfusion for post-transplant support or SCD management. The last RBC transfusion refers to that in the period of initial RBC transfusions for post-transplant support or SCD management. Enrolled subjects who have not received exa-cel are considered as non-responders.
- ¹: Integer population (n) values are not available for re-weighted analysis after matching.
Program: GMA\CTX001\ITC\clinstat_prod\121_DMC25Q1\t-ze-131-maices-vf12-cri-soc.sas

Table 3.4.2
 Matching Adjusted Indirect Comparison of Overall Annualized Rate of VOC
 in CTX001-121/131 vs. Standard of Care in Crizanlizumab
 Primary Efficacy Set

	Comparator's Data Standard of Care in Crizanlizumab Trial N = 65	Exa-Cel in CTX001-121/131	
		Before Matching N = 45	Re-weighted Exa-Cel ESS = 22
Overall Annualized Rate of VOC n ¹	65	45	-
Median, (IQR)	2.98 (1.25-5.87)	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)

Table 3.5.2
Matching Adjusted Indirect Comparison of Week 48 Rate of Severe VOC
in CTX001-121/131 vs. Standard of Care in L-glutamine Trial
Primary Efficacy Set

	Comparator's Data Standard of Care in L-glutamine Trial N = 78	Exa-Cel in CTX001-121/131	
		Before Matching N = 45	Re-weighted Exa-Cel ESS = 42
Week 48 Rate of VOC			
n ¹	78	45	-
Mean (SD)	3.9 (2.54)	0.295 (0.846)	0.280 (0.784)
Between-treatment comparison vs Standard of Care in L-glutamine trial			
Rate Ratio (RR), 95% CI			0.072 (0.031, 0.167)
P value			<0.0001

- ESS: effective sample size. No between-treatment comparison was conducted if ESS < 5.
- The evaluation of count of VOCs starts 60 days after last red blood cell (RBC) transfusion for post-transplant support or SCD management. The last RBC transfusion refers to that in the period of initial RBC transfusions for post-transplant support or SCD management in CTX001-121. Week 48 rate of VOCs in L-glutamine trial is based on 48-week follow up.
- ¹: Integer population (n) values are not available for weighted analysis after matching.

Table 4.1.2
 Naïve Indirect Comparison of Proportion of Subjects Who Achieve VF12 in CTX001-121 vs. Proportion of Subjects Who Achieve VF6 in Standard of Care in Voxelotor Trial
 Primary Efficacy Set

	Comparator's Data	Exa-Cel
	Standard of Care in Voxelotor Trial N = 91	CTX001-121 N = 45
Subjects who achieve VF6 in standard of care in Voxelotor trial or subjects who achieve VF12 in exa-cel		
n	28	41
%, two-sided 95% CI	30.8 (-, -)	91.111 (78.594, 96.623)
Between-treatment comparison vs Standard of Care in Voxelotor trial		
Rate Ratio (RR), 95% CI		2.958 (2.145, 4.079)
P value		<0.0001

Table 4.1.2.1
 Naive Indirect Comparison of Proportion of Subjects Who Achieve VF12 in CTX001-121 vs. Proportion of Subjects Who Achieve VF6 in Standard of Care in Voxelotor Trial Enrolled Set

	Comparator's Data	Exa-Cel
	Standard of Care in Voxelotor Trial N = 91	CTX001-121 N = 63
Subjects who achieve VF6 in standard of care in Voxelotor trial or subjects who achieve VF12 in exa-cel		
n	28	42
%, two-sided 95% CI	30.8 (-, -)	66.667 (54.223, 77.153)
Between-treatment comparison vs Standard of Care in Voxelotor trial		
Rate Ratio (RR), 95% CI		2.165 (1.519, 3.084)
P value		<0.0001

- VF6 in voxelotor trial: absence of any vaso-occlusive crises (VOCs) for 24 weeks follow up.
 - VF12 in CTX001-121: absence of any severe vaso-occlusive crises (VOCs) for at least 12 consecutive months after exa-cel infusion. For exa-cel infused subjects, the evaluation of VF12 starts 60 days after last red blood cell (RBC) transfusion for post-transplant support or SCD management. The last RBC transfusion refers to that in the period of initial RBC transfusions for post-transplant support or SCD management. Enrolled subjects who have not received exa-cel are considered as non-responders.

Table 4.1.4
Naive Indirect Comparison of Proportion of Subjects Who Achieve VF6
in CTX001-121 vs. Standard of Care in Voxelotor Trial
Primary Efficacy Set

	Comparator's Data	Exa-Cel
	Standard of Care in Voxelotor Trial N = 91	CTX001-121 N = 45
Subjects who achieve VF6		
n	28	45
%, two-sided 95% CI	30.8 (-, -)	100.0 (-, -)
Between-treatment comparison vs Standard of Care in Voxelotor trial		
Rate Ratio (RR), 95% CI		3.247 (-, -)
P value		-

Table 4.1.4.1
 Naive Indirect Comparison of Proportion of Subjects Who Achieve VF6
 in CTX001-121 vs. Standard of Care in Voxelotor Trial
 Enrolled Set

	Comparator's Data	Exa-Cel
	Standard of Care in Voxelotor Trial N = 91	CTX001-121 N = 63
Subjects who achieve VF6		
n	28	45
%, two-sided 95% CI	30.8 (-, -)	71.4 (59.1, 81.2)
Between-treatment comparison vs Standard of Care in Voxelotor trial		
Rate Ratio (RR), 95% CI		2.319 (1.642, 3.276)
P value		<0.0001

- VF6 in voxelotor trial: absence of any vaso-occlusive crises (VOCs) for 24 weeks follow up.
 - VF6 in CTX001-121: absence of any severe vaso-occlusive crises (VOCs) for at least 6 consecutive months after exa-cel infusion. For exa-cel infused subjects, the evaluation of VF6 starts 60 days after last red blood cell (RBC) transfusion for post-transplant support or SCD management. The last RBC transfusion refers to that in the period of initial RBC transfusions for post-transplant support or SCD management. Enrolled subjects who have not received exa-cel are considered as non-responders.

Table 4.2.2
 Naive Indirect Comparison of Overall Annualized Rate of VOC
 in CTX001-121 vs. Standard of Care in Voxelotor Trial
 Primary Efficacy Set

	Comparator's Data	Exa-Cel
	Standard of Care in Voxelotor Trial N = 91	CTX001-121 N = 45
Overall Annualized Rate of VOC		
n	91	45
Rate, two-sided 95% CI	2.8 (2.2, 3.6)	0.284 (0.116, 0.695)
Between-treatment comparison vs Standard of Care in Voxelotor trial		
Rate Ratio (RR), 95% CI		0.101 (0.040, 0.257)
P value		<0.0001

Table 4.3.2
 Naive Indirect Comparison of Proportion of Subjects Who Achieve VF12
 in CTX001-121 vs. Standard of Care in Crizanlizumab Trial
 Primary Efficacy Set

	Comparator's Data	Exa-Cel
	Standard of Care in Crizanlizumab Trial N = 65	CTX001-121 N = 45
Subjects who achieve VF12		
n	11	41
%, two-sided 95% CI	16.9 (-, -)	91.111 (78.594, 96.623)
Between-treatment comparison vs Standard of Care in Crizanlizumab trial		
Rate Ratio (RR), 95% CI		5.391 (3.121, 9.314)
P value		<0.0001

Table 4.3.2.1
 Naïve Indirect Comparison of Proportion of Subjects Who Achieve VF12
 in CTX001-121 vs. Standard of Care in Crizanlizumab Trial
 Enrolled Set

	Comparator's Data	Exa-Cel
	Standard of Care in Crizanlizumab Trial N = 65	CTX001-121 N = 63
Subjects who achieve VF12		
n	11	42
%, two-sided 95% CI	16.9 (-, -)	66.667 (54.223, 77.153)
Between-treatment comparison vs Standard of Care in Crizanlizumab trial		
Rate Ratio (RR), 95% CI		3.945 (2.238, 6.952)
P value		<0.0001

Table 4.4.2
 Naive Indirect Comparison of Overall Annualized Rate of VOC
 in CTX001-121 vs. Standard of Care in Crizanlizumab
 Primary Efficacy Set

	Comparator's Data	Exa-Cel
	Standard of Care in Crizanlizumab Trial N = 65	CTX001-121 N = 45
Overall Annualized Rate of VOC		
n	65	45
Median, (IQR)	2.98 (1.25-5.87)	0.00 (0.00-0.00)

- The evaluation of annualized rate of VOCs starts 60 days after last red blood cell (RBC) transfusion for post-transplant support or SCD management in CTX001-121. The last RBC transfusion refers to that in the period of initial RBC transfusions for post-transplant support or SCD management. Annualized rate of VOC in Crizanlizumab trial is based on 52-week follow up.

Table 4.5.2
 Naive Indirect Comparison of Week 48 Rate of Severe VOC
 in CTX001-121 vs. Standard of Care in L-glutamine Trial
 Primary Efficacy Set

	Comparator's Data Standard of Care in L-glutamine Trial N = 78	Exa-Cel CTX001-121 N = 45
Week 48 Rate of VOC		
n	78	45
Mean (SD)	3.9 (2.54)	0.257 (0.800)
Between-treatment comparison vs Standard of Care in L-glutamine trial		
Rate Ratio (RR), 95% CI		0.066 (0.026, 0.166)
P value		<0.0001

Table 5.1.2
Naïve Indirect Comparison of Proportion of Subjects Who Achieve VF12 in CTX001-121 vs. Proportion of Subjects Who Achieve VF6 in Standard of Care in Voxelotor Trial
Primary Efficacy Set

	Comparator's Data	Exa-Cel
	Standard of Care in Voxelotor Trial N = 91	CTX001-121/131 N = 45
Subjects who achieve VF6 in standard of care in Voxelotor trial or subjects who achieve VF12 in exa-cel		
n	28	43
%, two-sided 95% CI	30.8 (-, -)	95.556 (83.893, 98.886)
Between-treatment comparison vs Standard of Care in Voxelotor trial		
Rate Ratio (RR), 95% CI		3.102 (2.266, 4.248)
P value		<0.0001

Table 5.1.2.1
 Naive Indirect Comparison of Proportion of Subjects Who Achieve VF12 in CTX001-121 vs. Proportion of Subjects Who Achieve VF6 in Standard of Care in Voxelotor Trial Enrolled Set

	Comparator's Data	Exa-Cel
	Standard of Care in Voxelotor Trial N = 91	CTX001-121/131 N = 63
Subjects who achieve VF6 in standard of care in Voxelotor trial or subjects who achieve VF12 in exa-cel		
n	28	44
%, two-sided 95% CI	30.8 (-, -)	69.841 (57.486, 79.864)
Between-treatment comparison vs Standard of Care in Voxelotor trial		
Rate Ratio (RR), 95% CI		2.268 (1.601, 3.212)
P value		<0.0001

Table 5.1.4
Naive Indirect Comparison of Proportion of Subjects Who Achieve VF6
in CTX001-121/131 vs. Standard of Care in Voxelotor Trial
Primary Efficacy Set

	Comparator's Data	Exa-Cel
	Standard of Care in Voxelotor Trial N = 91	CTX001-121/131 N = 45
Subjects who achieve VF6		
n	28	45
%, two-sided 95% CI	30.8 (-, -)	100.0 (-, -)
Between-treatment comparison vs Standard of Care in Voxelotor trial		
Rate Ratio (RR), 95% CI		3.247 (-, -)
P value		-

Table 5.1.4.1
 Naive Indirect Comparison of Proportion of Subjects Who Achieve VF6
 in CTX001-121/131 vs. Standard of Care in Voxelotor Trial
 Enrolled Set

	Comparator's Data	Exa-Cel
	Standard of Care in Voxelotor Trial N = 91	CTX001-121/131 N = 63
Subjects who achieve VF6		
n	28	45
%, two-sided 95% CI	30.8 (-, -)	71.4 (59.1, 81.2)
Between-treatment comparison vs Standard of Care in Voxelotor trial		
Rate Ratio (RR), 95% CI		2.319 (1.642, 3.276)
P value		<0.0001

Table 5.2.2
 Naive Indirect Comparison of Overall Annualized Rate of VOC
 in CTX001-121/131 vs. Standard of Care in Voxelotor Trial
 Primary Efficacy Set

	Comparator's Data	Exa-Cel
	Standard of Care in Voxelotor Trial N = 91	CTX001-121/131 N = 45
Overall Annualized Rate of VOC		
n	91	45
Rate, two-sided 95% CI	2.8 (2.2, 3.6)	0.305 (0.130, 0.717)
Between-treatment comparison vs Standard of Care in Voxelotor trial		
Rate Ratio (RR), 95% CI		0.109 (0.045, 0.265)
P value		<0.0001

- The evaluation of annualized rate of VOCs starts 60 days after last red blood cell (RBC) transfusion for post-transplant support or SCD management in CTX001-121. The last RBC transfusion refers to that in the period of initial RBC transfusions for post-transplant support or SCD management. Annualized adjusted incidence rate of VOCs in Voxelotor trial is based on 72-week follow up.

Table 5.3.2
 Naïve Indirect Comparison of Proportion of Subjects Who Achieve VF12
 in CTX001-121/131 vs. Standard of Care in Crizanlizumab Trial
 Primary Efficacy Set

	Comparator's Data	Exa-Cel
	Standard of Care in Crizanlizumab Trial N = 65	CTX001-121/131 N = 45
Subjects who achieve VF12		
n	11	43
%, two-sided 95% CI	16.9 (-, -)	95.556 (83.893, 98.886)
Between-treatment comparison vs Standard of Care in Crizanlizumab trial		
Rate Ratio (RR), 95% CI		5.654 (3.286, 9.729)
P value		<0.0001

Table 5.3.2.1
 Naive Indirect Comparison of Proportion of Subjects Who Achieve VF12
 in CTX001-121/131 vs. Standard of Care in Crizanlizumab Trial
 Enrolled Set

	Comparator's Data	Exa-Cel
	Standard of Care in Crizanlizumab Trial N = 65	CTX001-121/131 N = 63
Subjects who achieve VF12		
n	11	44
%, two-sided 95% CI	16.9 (-, -)	69.841 (57.486, 79.864)
Between-treatment comparison vs Standard of Care in Crizanlizumab trial		
Rate Ratio (RR), 95% CI		4.133 (2.354, 7.256)
P value		<0.0001

- VF12 in crizanlizumab: absence of any vaso-occlusive crises (VOCs) at 52-week follow up.
 - VF12 in CTX001-121: absence of any severe vaso-occlusive crises (VOCs) for at least 12 consecutive months after exa-cel infusion. For exa-cel infused subjects, the evaluation of VF12 starts 60 days after last red blood cell (RBC) transfusion for post-transplant support or SCD management. The last RBC transfusion refers to that in the period of initial RBC transfusions for post-transplant support or SCD management. Enrolled subjects who have not received exa-cel are considered as non-responders.

Table 5.4.2
 Naive Indirect Comparison of Overall Annualized Rate of VOC
 in CTX001-121/131 vs. Standard of Care in Crizanlizumab
 Primary Efficacy Set

	Comparator's Data	Exa-Cel
	Standard of Care in Crizanlizumab Trial N = 65	CTX001-121/131 N = 45
Overall Annualized Rate of VOC		
n	65	45
Median, (IQR)	2.98 (1.25-5.87)	0.00 (0.00-0.00)

Table 5.5.2
Naive Indirect Comparison of Week 48 Rate of Severe VOC
in CTX001-121/131 vs. Standard of Care in L-glutamine Trial
Primary Efficacy Set

	Comparator's Data	Exa-Cel
	Standard of Care in L-glutamine Trial N = 78	CTX001-121/131 N = 45
Week 48 Rate of VOC		
n	78	45
Mean (SD)	3.9 (2.54)	0.295 (0.846)
Between-treatment comparison vs Standard of Care in L-glutamine trial		
Rate Ratio (RR), 95% CI		0.076 (0.032, 0.177)
P value		<0.0001

Nachtrag zur mündlichen Anhörung am 26. Mai 2025

Datum	31. Mai 2025
Nachtrag zu	Exagamglogene autotemcel/Casgevy, Sichelzellkrankheit – Vorgangsnummer D-1146
Stellungnahme von	<i>Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited</i>

Nachreichung – Vorgangsnummer D-1146

Stellungnehmer: Vertex

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Im Rahmen der mündlichen Anhörung am 26.05.2025 und mit nachfolgender Mail, ebenfalls vom 26.05.2025, forderte der G-BA folgende ergänzende Analysen an: - „Die Auswertungen zur annualisierten Rate der VOC im FAS unter Einbezug von allen Patienten, die eine schwere VOC nach Exa-Cel hatten und unter Berücksichtigung von allen aufgetretenen VOC im Zeitverlauf. Das annualisierte Rate Ratio berechnet mittels negativem Binomialregressionsmodell und die Berechnung der Konfidenzintervalle möglichst ohne Cluster-Adjustierung der Standardfehler.“ Die Daten wurden in untenstehenden Ergebnistabellen im Rahmen des indirekten Vergleichs gegenüber US-amerikanischen Medicaid-Routinedaten dargestellt. Tabelle 5.1 beinhaltet die im Rahmen des Anhörungsverfahrens nachgeforderten Daten zur annualisierten Rate. Entsprechend der G-BA-Anforderung wurden folgende Anpassungen in der Analyse der annualisierten Rate der VOC vorgenommen: - Einbezug aller Patienten nach Exa-Cel-Infusion (Full Analysis Set, FAS) - Berücksichtigung der Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 und somit Berücksichtigung aller aufgetretenen VOC im Zeitverlauf - Berechnung mittels negativem Binomialregressionsmodell; Berechnung der Konfidenzintervalle ohne Cluster-Adjustierung der Standardfehler - Entsprechend der Diskussion während der mündlichen Anhörung: Start der Beobachtungszeit 60 Tage nach letzter	

Stellungnehmer: Vertext

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Erythrozytentransfusion anstelle 100 Tage nach Exa-Cel-Infusion Die Daten bestätigen die bereits in der bereits in der Stellungnahme dargelegte Vorteilhaftigkeit in Bezug auf den Endpunkt „Annualisierte Rate schwerer VOC“ und bestätigen einen Effekt dramatischen Ausmaßes und somit die Ableitung eines erheblichen Zusatznutzens.	

Table of Contents

Table 4.1 Matching Ratio

Table 4.2 Subject Demographics and Baseline Characteristics Synthetic Control Arm and CLIMB-121/131 Full Analysis Set

Table 5.1 Annualized Rate of Severe VOCs Synthetic Control Arm and CLIMB-121/131 Full Analysis Set

Table 5.2 Annualized Rate of Severe VOC Categories Synthetic Control Arm and CLIMB-121/131 Full Analysis Set

Table 6.1 Comparative Analysis of Annualized Rate of Severe VOCs Synthetic Control Arm and CLIMB-121/131 FAS

Table 6.2 Comparison of CLIMB-121/131 Full Analysis Set Post-Baseline to Baseline Annualized Rates of Severe VOCs

Table 4.1
Matching Ratio

	CLIMB-121/131 FAS N = 46
Number of matched controls, n (%)	
0	0
1	0
2	0
3	0
4	0
5	46 (100.0)

Table 4.2
Subject Demographics and Baseline Characteristics
Synthetic Control Arm and CLIMB-121/131 Full Analysis Set

	All MarketScan Subjects Eligible for Matching N = 1226	Matched SCA N = 230	CLIMB-121/131 FAS N = 46	Standardized Difference (CLIMB-121/131 FAS – Matched SCA)
Sex, n (%)				
Male	545 (44.5)	125 (54.3)	25 (54.3)	0
Female	681 (55.5)	105 (45.7)	21 (45.7)	0
Age (years)				
n	1226	230	46	
Mean (SD)	21.0 (6.2)	21.3 (6.0)	21.4 (6.0)	0.007
Median (Q1, Q3)	20.0 (16.0, 25.0)	20.0 (17.0, 24.0)	20.5 (17.0, 25.0)	
Age category, n (%)				
12 - 17	422 (34.4)	60 (26.1)	12 (26.1)	0
18 - 23	408 (33.3)	100 (43.5)	20 (43.5)	0
24 - 29	237 (19.3)	40 (17.4)	8 (17.4)	0
30 - 35	159 (13.0)	30 (13.0)	6 (13.0)	0
Number of baseline severe VOCs ¹				
n	1226	230	46	
Mean (SD)	10.9 (10.5)	8.0 (4.4)	8.4 (6.1)	0.082
Median (Q1, Q3)	7.0 (5.0, 12.0)	7.0 (5.0, 9.0)	7.0 (5.0, 9.0)	
Number of baseline severe VOCs ¹ category, n (%)				
4 - 6	521 (42.5)	110 (47.8)	22 (47.8)	0
7 - 9	287 (23.4)	70 (30.4)	14 (30.4)	0
10 - 12	134 (10.9)	15 (6.5)	3 (6.5)	0
≥13	284 (23.2)	35 (15.2)	7 (15.2)	0

- FAS: Full Analysis Set; SCA: Synthetic control arm from MarketScan; VOC: vaso-occlusive crises.

- ¹: Baseline VOCs are based on the 2-year baseline period in the SCA group and 2 years prior to the most recent screening in the CLIMB-121/131 group.

Table 5.1
Annualized Rate of Severe VOCs
Synthetic Control Arm and CLIMB-121/131 Full Analysis Set

	Matched SCA N = 230	CLIMB-121/131 FAS N = 46
Total follow-up time in years	460.0	131.7
VOCs		
Number of subjects with at least one severe VOC, n (%)	223 (97.0)	10 (21.7)
Total number of severe VOCs	2206	40
Observed annualized severe VOC rate	4.80	0.30
95% CI	(4.24, 5.42)	(0.21, 0.47)

Table 5.2
Annualized Rate of Severe VOC Categories
Synthetic Control Arm and CLIMB-121/131 Full Analysis Set

	Matched SCA N = 230	CLIMB-121/131 FAS N = 46
Annualized rate of severe VOCs categories, n (%)		
0	7 (3.0)	36 (78.3)
>0 to 1	32 (13.9)	6 (13.0)
>1 to 2	42 (18.3)	1 (2.2)
>2 to 3	32 (13.9)	1 (2.2)
>3 to 4	26 (11.3)	1 (2.2)
>4 to 5	21 (9.1)	1 (2.2)
>5 to 6	16 (7.0)	0
>6	54 (23.5)	0

- FAS: Full Analysis Set; RBC: red blood cell; SCA: Synthetic control arm from MarketScan; VOC: vaso-occlusive crisis.
- For each subject, the annualized severe VOC rate of a subject = total number of severe VOCs of the subject / total follow-up time in years of the subject.
- For CLIMB-121/131, follow-up time is counted from 60 days after the last RBC transfusion for post-transplant support or SCD disease management.
- For Matched SCA, follow-up time in years = 2 years for all subjects.
Program: GMA\CTX001\121_DMC25Q1\clinostat_prod\SCA\t-ze-voccat-131-fas.sas

Table 6.1
Comparative Analysis of Annualized Rate of Severe VOCs
Synthetic Control Arm and CLIMB-121/131 FAS

	Matched SCA N = 230	CLIMB-121/131 FAS N = 46
Total follow-up time in years	460.0	131.7
Number of subjects with severe VOCs, n (%)	223 (97.0)	10 (21.7)
Total number of severe VOCs	2206	40
Estimated annualized severe VOC rate	4.80	0.31
Annualized Rate Difference (CLIMB-121/131 versus Matched SCA), 95% CI	--	-4.49 (-5.21, -3.78)
Annualized Rate Difference (CLIMB-121/131 versus Matched SCA), p-value	--	<0.0001
Annualized Rate Ratio (CLIMB-121/131 versus Matched SCA), 95% CI	--	0.07 (0.04, 0.10)
Annualized Rate Ratio (CLIMB-121/131 versus Matched SCA), p-value	--	<0.0001

Table 6.2
Comparison of CLIMB-121/131 Full Analysis Set Post-Baseline to Baseline Annualized Rates of Severe VOCs

	CLIMB-121 FAS Baseline N = 46	CLIMB-121/131 FAS Post-Baseline N = 46
Total follow-up time in years	92.0	131.7
Number of subjects with severe VOCs, n (%)	46 (100.0)	10 (21.7)
Total number of severe VOCs	388	40
Estimated annualized severe VOC rate	4.22	0.31
Annualized Rate Difference (Post-Baseline vs Baseline), 95% CI	--	-3.91 (-4.85, -2.98)
Annualized Rate Difference (Post-Baseline vs Baseline), p-value	--	<0.0001
Annualized Rate Ratio (Post-Baseline vs Baseline), 95% CI	--	0.07 (0.05, 0.12)
Annualized Rate Ratio (Post-Baseline vs Baseline), p-value	--	<0.0001

5.2 Stellungnahme der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)

Datum	24.04.2025
Stellungnahme zu	Exagamglogen autotemcel / Casgevy® Verfahren D-1145 und D-1146
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Einordnung der Erkrankung und von Exagamglogen autotemcel in den Therapiekontext</u> Der Wirkstoff Exagamglogen autotemcel ist zugelassen zur Behandlung der transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie (TDT) sowie der schweren Sichelzellkrankheit mit rezidivierenden vasookklusiven Krisen 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 Beta-Thalassämie ist eine seltene schwere, genetisch bedingte Erkrankung des Blutes, bei welcher die Synthese und Funktion des Hämoglobins gestört ist. Dies führt zu schwerwiegenden und vielfältigen Symptomen und insgesamt zu einem hochkomplexen, schwer zu behandelndem Krankheitsbild. Betroffene sind lebenslang auf regelmäßige Erythrozytentransfusionen mit damit verbundener Eisenchelatherapie angewiesen, welche selbst mit Folgekomplikationen verbunden ist. Zwischenzeitlich war ab dem Jahr 2019 mit Betibeglogene autotemcel (Zynteglo®) eine vektorbasierte Gentherapie verfügbar. Diese wurde jedoch 2022 vom europäischen Markt zurückgezogen und steht den Patienten somit nicht mehr zur Verfügung. Mit Luspatercept ist eine weitere symptomatische Therapie verfügbar. Die Sichelzellkrankheit (engl. <i>sickle cell disease</i>, SCD) ist ebenfalls eine seltene, schwere Erkrankung des Blutes und ebenfalls genetisch bedingt. Durch die Bildung von fehlerhaftem Hämoglobin, dem namensgebenden Sichelhämoglobin, entstehen wiederkehrende	Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Gefäßverschlüsse in den kleinen und großen Blutgefäßen (Vasookklusion), die mit erheblichen Schmerzen und akuten und chronischen Organ- und Gewebeschäden verbunden sind (sog. Vasookklusive Krisen, eng. <i>vasoocclusive crises, VOCs</i>). Betroffene haben lediglich die Option des Symptommanagements mit Hydroxycarbamid, Erythrozyten-Transfusionen, ggf. Eisen-Chelatbildnern sowie der Schmerztherapie. Weitere symptomatische Behandlungsoptionen waren der monoklonale Antikörper Crizanlizumab und der Wirkstoff Voxelotor, beide sind mittlerweile aufgrund des Widerrufs der Zulassung nicht mehr verfügbar. Bei beiden Krankheitsbildern ist die Lebenserwartung der Patienten erheblich verkürzt. Mit Exagamglogene autotemcel steht den Patienten die erste CRISPR/Cas9-basierte Gentherapie für die Behandlung der TDT und SCD zur Verfügung, die den Patienten eine potenzielle funktionelle Heilung ermöglicht. In der pivotalen klinischen Studie der TDT erreichten 94,4% der Patienten eine vollständige Freiheit von Transfusionen für mindestens 12 Monate. Eine Freiheit von Transfusionen ist im Kontext der TDT als direkt patientenrelevant zu betrachten. Indirekte Vergleiche zeigten ähnliche Effekte, die als dramatischer Effekt zu betrachten sind. In der SCD erreichten 88,1% der Patienten in der pivotalen klinischen Studie eine Freiheit von schweren VOCs für mindestens 12 Monate. VOCs stellen die Hauptmanifestation der SCD dar und führen zu extrem starken Schmerzkrisen mit langfristigen Folgen. Somit ist eine Freiheit von VOCs patientenrelevant. Auch hier zeigten sich in indirekten	

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vergleichen ähnliche Effekte, die ebenfalls als dramatischer Effekt zu betrachten sind. Aufgrund der Patientenrelevanz der primären Endpunkte sowie der Ausprägung des Effekts mit dem Potential einer funktionellen Heilung besteht für die Patienten somit ein Zusatznutzen.	
<u>Adäquanz von Analysen basierend auf FAS/PES</u> Der G-BA kritisiert, dass die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte lediglich auf dem <i>Full Analysis Set (FAS)</i> bzw. dem <i>Primary Efficacy Set</i> durchgeführt wurden. Stattdessen sei eine Analyse nach dem ITT-Prinzip angebracht, da auch Personen, die sich zwar für die Therapie entscheiden, diese aber letztlich nicht erhalten, vernachlässigt würden. Insbesondere im Rahmen einer kurativen Einmaltherapie ist es jedoch sinnvoll, nur Patienten zu betrachten, die die Intervention auch erhalten haben. Aufgrund der primären Endpunkte, die in beiden Indikationen ein Response-Kriterium darstellen, würden sonst Patienten, die keine Therapie erhalten haben, als Non-Responder gewertet. Dies führt auch zu einer Unterschätzung des potenziellen kurativen Effekts von Casgevy. Auch hat der G-BA im vergleichbaren Verfahren zu Betibeglogene autotemcel (D-497) in der Indikation Beta-Thalassämie die Analyse der Morbiditätsendpunkte der in dem Verfahren sogenannten <i>Transplant-Population</i>, einer vergleichbaren Population zu der bei Casgevy genutzten FAS-Population, akzeptiert. Die Bewertungen sollten konsistent erfolgen.	Für den Beschluss werden die Ergebnisse der ITT-Population herangezogen. Die Nutzenbewertung führt aus, dass das Heranziehen des PES im Exa-Cel-Arm sowie die fehlende Präspezifizierung der vorgelegten Auswertung als unzureichend für den Kontext einer Nutzenbewertung erachtet wird. Im PES wird der Anteil der tatsächlich beobachteten schweren VOC im Vergleich zur Population, die alle eingeschlossenen Personen umfasst, unterschätzt. Zudem werden VOC-Ereignisse im Zeitraum der Mobilisierung und Konditionierung nicht berücksichtigt. Weiterhin wird die tatsächliche Nachbeobachtungszeit des Exa-Cel-Arms nach Infusion durch Nutzung des PES verkürzt, während für die Kontrollpopulation 24 Monate vorliegen mussten. [Nutzenbewertung S. 36]

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Aus den vorgenannten Gründen werden die bereitgestellten Analysen auf Basis des FAS/PES Analysesets als geeignet zur Ableitung eines Zusatznutzens betrachtet.	
<u>Vorliegen eines dramatischen Effekts in beiden Indikationen</u> Das IQWiG beschreibt im Methodenpapier 7.0 einen dramatischen Effekt als dann vorliegend, wenn zwei Kriterien als erfüllt betrachtet werden: 1) Der schicksalhafte Verlauf der Erkrankung muss ausreichend sicher dokumentiert sein. Dies ist sowohl in der TDT als auch SCD gegeben. Beide Krankheitsbilder führen akut zu erheblichem Leid bei den Betroffenen, führen aufgrund der Eisenüberladung und der daher notwendigen Chelattherapiebehandlung in der TDT bzw. der frequenten VOCs in der SCD aber auch zu Langfristschäden mit erheblicher Einschränkung der Lebensqualität und deutlich verkürzter Lebenserwartung. 2) Das Ausmaß des Effekts sollte, gemäß Glasziou et al., auf einem Niveau von 1% signifikant sein und als relatives Risiko ausgedrückt den Wert von 10 übersteigen. Das IQWiG betrachtet diese Werte als Orientierung und weniger als starre Grenze. In der TDT zeigen sich in indirekten Vergleichen des pharmazeutischen Unternehmers hochsignifikante ($p < 0,0001$) und deutliche (Risk Ratio von 0,029 vs. Daten aus einer	Der intraindividuelle Vergleich zwischen Baseline-Phase und Follow-Up-Phase erscheint zudem aufgrund des nicht deterministischen Krankheitsverlaufs nicht angezeigt. Ein Ungleichgewicht besteht in der Analyse darüber hinaus durch die unterschiedlich langen Beobachtungszeiträume.

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
italienischen Versorgungsdatenbank) Ergebnisse von Exagamglogene autotemcel. In der SCD zeigen sich diese im Vergleich zu patientenindividuellen Versorgungsdaten aus den USA ($p < 0,0001$, rate ratio 0,07). Auch im Vergleich zu publizierten Daten anderer Behandlungsoptionen zeigen sich diese dramatischen Effekte in beiden Indikationen. Somit sind die Voraussetzungen des IQWiG für das Vorliegen eines dramatischen Effekts als erfüllt zu betrachten. Aus dem dramatischen Effekt ist ein diesem entsprechender Zusatznutzen abzuleiten.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis

5.3 Stellungnahme der BIO Deutschland e. V.

Datum	30.04.2025
Stellungnahme zu	Exagamglogen autotemcel (Casgevy®) β-Thalassämie, Sichelzellkrankheit Verfahren D-1145 und D-1146
Stellungnahme von	BIO Deutschland e. V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Wirksamkeit von Casgevy®</u> Casgevy® ist zugelassen zur Behandlung der transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie sowie der schweren Sichelzellerkrankung. Beide Erkrankungen sind genetisch bedingte Erkrankungen des Blutes, die mit schwerwiegenden Symptomen sowie einer erheblich verkürzten Lebenserwartung assoziiert sind. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankungen wurde Casgevy® durch die European Medicines Agency (EMA) der Orphan Drug Status zuerkannt. Für beide Erkrankungen existierten bisher keine kurativen Behandlungsmöglichkeiten. Casgevy ist die erste CRISPR/Cas9-basierte Gentherapie, die Patienten mit Beta-Thalassämie und Sichelzellerkrankung in den zugelassenen Anwendungsgebieten eine kurative Therapieoption bietet.	Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
<u>Anerkennung der Evidenz mit der längsten Beobachtungsdauer</u> Im Rahmen der Nutzenbewertung merkt der G-BA an, dass von den vom pU eingereichten Datenschnitten lediglich die zwei frühen Datenschnitte vom September 2022 und April 2023 von Zulassungsbehörden angefordert waren. Die späteren Datenschnitte, und insbesondere der im Dossier verwendete Datenschnitt vom August 2024, werden in der Nutzenbewertung nicht herangezogen, da keine Rationale oder Präspezifizierung angegeben wurde. Gleichzeitig merkt der G-BA an, dass die Nachbeobachtungszeit des vom G-BA betrachteten Datenschnitts als zu kurz angesehen wird, um die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Exa-Cel zu bewerten.	Der Nutzenbewertung lag der durch die EMA nachgeforderte 2. Datenschnitt vom 16. April 2023 zugrunde. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer den 5. Datenschnitt vom 2. Januar 2025 nachgereicht. Dem Beschluss werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 2. Januar 2025 zugrunde gelegt.

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zwar fordert der G-BA „in der Regel“ die Darstellung von präspezifizierten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten, dies ist gemäß Modulvorlage aber nicht verpflichtend. Die Durchführung von Datenschnitten zum Zwecke der Nutzenbewertung ist gängige Praxis im Rahmen der Nutzenbewertung. Aus Sicht von BIO-Deutschland ist daher der Datenschnitt mit der längsten Nachbeobachtungszeit heranzuziehen, insbesondere wenn die Beurteilung der Langzeitwirksamkeit und -sicherheit wesentlich für die Nutzenbewertung ist. Mit der Vorlage des Datenschnittes vom August 2024 ist der pU diesem Interesse nachgekommen und wird laut Dossier im Rahmen der Stellungnahme einen weiteren, aktuelleren Datenschnitt bereitstellen. Dieser sollte entsprechend in der finalen Nutzenbewertung berücksichtigt werden.	
<u>Anerkennung bestverfügbarer Evidenz; indirekte Vergleiche</u> Als Gentherapie, welche eine Stammzelltransplantation erfordert, wurde Casgevy® in je einer einarmigen Studie pro Anwendungsgebiet untersucht. Aufgrund kleiner Patientenpopulationen sowie ethischer Erwägungen ist dieses Vorgehen angebracht und auch von den Zulassungsbehörden akzeptiert. Bereits in den Zulassungsstudien zeigte Casgevy® eine Freiheit der meisten Patienten von Transfusionen (TDT) bzw. vasookklusiven Krisen (SCD).	<u>Indirekte Vergleiche</u> Der pharmazeutische Unternehmer legt zudem mehrere adjustierte indirekte Vergleiche vor, die sich auf den Endpunkt „Schwere vasookklusiven Krisen“ beziehen. Für diese zieht er aggregierte Daten verschiedener Komparatorarme aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT) heran und führt „Matching-Adjusted Indirect Comparisons“ (MAIC) durch. Des Weiteren legt er einen indirekten Vergleich gegenüber individuellen Patientendaten vor. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer weitere indirekte Vergleiche auf Basis von aggregierten Daten zum Endpunkt „schwere vasookklusive Krisen“ vor. Diese umfassen MAICs

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Um im Rahmen der Nutzenbewertung jedoch auch vergleichende Daten vorzulegen, führte der pharmazeutische Unternehmer mehrere indirekte Vergleiche durch. Für beide Indikationen wurde ein indirekter Vergleich gegen publizierte Daten der zVT auf Basis der MAIC-Methodik durchgeführt. Beispielhaft lassen sich in der TDT ein Vergleich vs. Luspatercept nennen, in welchem eine hochsignifikante Überlegenheit (Risk Ratio = 23,51) von Casgevy vs. Luspatercept gezeigt wurde. In der SCD sind keine zugelassenen symptomatischen medikamentösen Therapien mehr in Deutschland verfügbar, ein Vergleich vs. den Komparatorarm der HOPE-Studie für das vormals zugelassene Medikament Voxelotor zeigte aber einen hochsignifikanten Vorteil von Casgevy (Rate Ratio = 0,059) und somit einen dramatischen Effekt. Diese Ergebnisse zeigen sich auch in pro Anwendungsgebiet spezifisch durchgeführten indirekten Vergleichen. In der TDT wurde Casgevy® vs. zVT-Daten aus einer italienischen Patientendatenbank verglichen, aufgrund der Nichtverfügbarkeit deutscher Versorgungs- oder Registerdaten. Auch in der SCD liegen keine deutschen Versorgungs- oder Registerdaten vor, hier wurde Casgevy gegen amerikanische, patientenindividuelle Routinedaten verglichen. In beiden anwendungsgebietsspezifischen indirekten Vergleichen zeigten sich der MAIC ähnliche hochsignifikante und vorteilhafte Effekte dramatischen Ausmaßes. Mit den beiden zulassungsbegründenden Studien sowie den ergänzend vorgelegten indirekten Vergleichen wurde somit die bestverfügbare	und naive Vergleiche gegenüber Kontrollarmen von Phase-III-Studien. MAICs und naive Auswertungen gegenüber aggregierten Studienarme werden grundsätzlich als nicht sachgerecht im Kontext einer Nutzenbewertung erachtet. Außerdem liegen abweichende Ein- und Ausschlusskriterien zwischen den Studien vor (z.B. Altersgrenzen), so dass es sich um abweichende Studienpopulationen handelt. Als Analysepopulation zur annualisierten Rate wird das PES herangezogen, welches als nicht sachgerecht bewertet wird. Auf Basis der vorliegenden Unterlagen liegen des Weiteren abweichende Operationalisierungen der Endpunkte (Endpunkterhebung, Erhebungsdauer) zwischen den RCTs und der einarmigen Studie SCD-121 zur Erhebung der VOC vor, so dass ein Vergleich nicht möglich ist. Der nicht-randomisierte, adjustierte indirekte Vergleich gegenüber individuellen Patientendaten wird auch unter Berücksichtigung der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten als nicht sachgerecht bewertet. Es wurde kein naiver Vergleich auf Basis von patientenindividuellen Daten eingereicht. Die nachgereichte Auswertung bezieht sich auf fünf statt einem Matchingpartner und nicht auf die identifizierte Grundpopulation. Die Fallzahl der eingereichten Auswertung und die Fallzahl der eingereichten Datenbank weichen voneinander ab. Die Gründe für die Abweichungen konnten nicht dargelegt werden. Auf Basis der vorgelegten Datensituation (berichtete Baseline-Charakteristiken, Analysepopulationen, Confounder-Auswahl, Time-Zero, Berichterstattung des Modells, Abweichungen der Fallzahlen) kann nicht davon ausgegangen werden, dass eine ausreichende statistische

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Evidenz vorgelegt, die vollumfänglich in die Nutzenbewertung zur Ableitung eines Zusatznutzens einbezogen werden sollte.	Positivität der beiden Populationen für eine adjustierte Analyse vorhanden ist. Die vorgelegten indirekten Vergleiche sind insgesamt für die Fragestellung der Nutzenbewertung nicht geeignet.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BioDeutschland

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.4 Stellungnahme Dr. Distelmaier, Klinikum der Universität München (LMU)

Datum	02.05.2025
Stellungnahme zu	Exagamglogen autotemcel
Stellungnahme von	<i>Klinikum der Universität München (LMU)</i> <i>Medizinische Klinik III für Hämatologie und Onkologie</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Distelmaier, LMU

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bei der Sichelzellkrankheit handelt es sich um eine komplexe, schwere Erkrankung, die weiterhin mit einer deutlich eingeschränkten Lebenserwartung einhergeht. Auch trotz „disease modifying therapies“ wie Hydroxycarbamid, liegt die Lebenserwartung in größeren Studien westlicher Länder weiterhin nur bei 54 Jahren, mit deutlicher Einschränkung der Lebensqualität mit zunehmenden Lebensalter (1). Gerade für die erwachsenen Patienten mit schweren Verläufen fehlen oft Therapiemöglichkeiten. Während die allogene Blutstammzelltransplantation bei vorhandenem HLA-identischen Geschwisterspender in der Kindheit angeboten werden kann, fehlt bei Erwachsenen oft diese Option, während Fremdspender meist nicht verfügbar sind (2).	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Wir sehen einen hohen Bedarf an Therapiemöglichkeiten, gerade für die erwachsenen Patienten mit schweren Verläufen. Bei unzureichendem Ansprechen auf Hydroxycarbamid bleibt oft nur noch die Möglichkeit regelmäßige Blutaustauschtransfusionen durchzuführen, welche bei diesen Patienten oft neben Eisenüberladungen auch zu Alloimmunisierungen und damit gänzlich fehlenden Therapiemöglichkeiten führt. Gleichzeitig sehen wir bei den älter werdenden Patienten eine deutliche Zunahme an Organschäden und Komplikationen und dies schon ab einem Alter von 30 Jahren.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Distelmaier, LMU

Seite 64, 4.4 Zeile 8	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Anmerkung: <i>In der Nutzenbewertung wird kritisiert, dass die Ergebnisse nicht für die gesamte Population vorgelegt wurden, sondern nur für die Patienten, die die Exa-Cel-Infusion erhalten haben. Grundsätzlich ist diese Kritik verständlich, andererseits muss man hier auch anmerken, dass eine Auswertung vor vollständig applizierter Therapie die Daten ebenfalls verzerren würde. Eine sinnvolle Einschätzung des Therapieerfolges halten wir hier vor abgeschlossener Therapie für irreführend.</i> Vorgeschlagene Änderung: <i>Wir schlagen vor, dass die Bewertung anhand der vorgelegten Daten erfolgen sollte, auch wenn dies nicht die gesamte Population einschließt sondern nur die Patienten, die die Therapie am Ende erhalten haben, da nur durch die Bewertung dieser Subgruppe der Therapieeffekt ausreichend beurteilt werden kann.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 65, Zeile 1-2	Anmerkung: Es wird hier die Einarmigkeit der Studie kritisiert und hiermit eine fehlende Bewertbarkeit begründet. Aufgrund der komplexen Therapie halten wir eine zweiarmige Studie hier als nicht plausibel oder durchführbar. Eine klinische Verbesserung halten wir in diesem Setting für einen sinnvollen Endpunkt. Insbesondere aufgrund der Auswahl des Kollektives, konnte die Wirksamkeit hier plausibel dargelegt werden.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Literaturverzeichnis

1. Lubeck D, Agodoa I, Bhakta N, et al. Estimated Life Expectancy and Income of Patients With Sickle Cell Disease Compared With Those Without Sickle Cell Disease. *JAMA Netw Open*. 2019;2(11):e1915374.
2. Patel ZV, Prajjwal P, Bethineedi LD, Patel DJ, Khullar K, Patel H, Khatri K, Marsool MDM, Gadam S, Aleti S, Amir O. Newer Modalities and Updates in the Management of Sickle Cell Disease: A Systematic Review. *J Blood Med*. 2024 Sep 12;15:435-447. doi: 10.2147/JBM.S477507.

5.5 Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	06.05.2025
Stellungnahme zu	Exagamglogen autotemcel (Casgevy)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.</i> <i>Hausvogteiplatz 13</i> <i>10117 Berlin</i> <i>Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. April 2025 eine Nutzenbewertung zu Exagamglogen autotemcel (Casgevy) von Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH veröffentlicht. Die Gentherapie Exagamglogen autotemcel ist als Orphan Drug unter Bedingungen (conditional approval) im PRIME-Verfahren zugelassen. Exagamglogen autotemcel wird u.a. angewendet zur Behandlung von schwerer Sichelzellerkrankung (SCD) bei Patienten ab 12 Jahren mit rezidivierenden vasookklusiven Krisen(VOC), die für eine Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen(HSZ) geeignet sind und für die kein humaner Leukozyten-Antigen(HLA)-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht. Der G-BA stellt die Ergebnisse der zulassungsbegründenden einarmigen Studien deskriptiv dar. Die vorgelegten indirekten Vergleiche werden jeweils nicht herangezogen. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen und verweist auf das dramatische Ausmaß des therapeutischen Effekts.	Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzen-tragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA unter anderem die relevanten Endpunkte Gesamt-Hb-Konzentration, HbF-Konzentration und Hämolyseparameter nicht berücksichtigt wurden. Der Ausschluss dieser Endpunkte widerspricht u.a. der Feststellung der Zulassungsbehörde, die diese Studienendpunkte als bewertungsrelevant und nutzentragend einstuft.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant. Sie sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.	
Berücksichtigung von aktuellen Datenschnitten Der G-BA zieht für die Nutzenbewertung die aktuellsten Datenschnitt nicht heran. Er begründet dies damit, dass nicht identifiziert werden konnte, inwiefern die weiteren Datenschnitte präspezifiziert waren oder diese von Zulassungsbehörden gefordert worden sind. Die formale Nichtberücksichtigung der aktuellen Datenschnitte mit dem größten Erkenntnisgewinn erscheint vor allem vor dem Hintergrund der besonderen Therapiesituation als unverhältnismäßig. Die Datenschnitte sollten nach Auffassung des vfa durch den G-BA herangezogen werden.	Der Nutzenbewertung lag der durch die EMA nachgeforderte 2. Datenschnitt vom 16. April 2023 zugrunde. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahren hat der pharmazeutischen Unternehmer den 5. Datenschnitt vom 2. Januar 2025 nachgereicht. Dem Beschluss werden die Ergebnisse des Datenschnitt vom 2. Januar 2025 zugrunde gelegt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.6 Stellungnahme der DAG-HSZT, DGHO, DGKJ, GPOH, Charité Berlin

Datum	6. Mai 2025
Stellungnahme zu	Exagamglogen Autotemcel
Stellungnahme von	<i>DAG-HSZT, DGHO, DGKJ, GPOH, Charité Berlin</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGKJ Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Charité Universitätsmedizin Berlin

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
1. Zusammenfassung Die frühe Nutzenbewertung von Exagamglogen Autotemcel (Exa-Cel, Casgevy®) ist eines von zwei Verfahren zu diesem neuen Wirkstoff, hier zur Behandlung der Sichelzellerkrankung. Exa-Cel ist zugelassen für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit schwerer Sichelzellerkrankung (SCD) ab dem Alter von 12 Jahren mit rezidivierenden vasookklusiven Krisen (VOC), die für eine Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen (HSZ) geeignet sind und für die kein humaner Leukozyten-Antigen (HLA)-kompatibler, verwandter HSZ-Donor zur Verfügung steht. Der G-BA hat den Bericht selbst erstellt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1. Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th><th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th><th colspan="2">G-BA</th></tr> <tr> <th>Subgruppen</th><th>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnissicherheit</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnissicherheit</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td><td>-</td><td>erheblich</td><td>Anhaltspunkt</td><td>-</td><td>-</td></tr> </tbody> </table> Unsere Anmerkungen sind: Zweckmäßige Vergleichstherapie sind prophylaktische Maßnahmen zur Verhinderung von Krisen und Anämie einschl. Hydroxycarbamid, Transfusion von Erythrozytenkonzentraten und ggf.				G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA		Subgruppen	Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	-	erheblich	Anhaltspunkt	-	-	Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.	
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA																			
Subgruppen	Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																		
-	-	erheblich	Anhaltspunkt	-	-																		

Stellungnehmer: DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGKJ Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Charité Universitätsmedizin Berlin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Austauschtransfusionen, rasche gezielte Interventionen bei Krisen sowie allgemeine supportive Maßnahmen. • Die Therapie mit Exa-Cel beruht auf einer CRISPR/Cas9-basierten Geneditierung in autologen Stammzellen. Durch gezielten Knock-Out des erythroid-spezifischen Enhancer von BCL-11a wird die Blockade der Transkription der Gamma-Kette aufgehoben und damit die HbF-Produktion reaktiviert. • Basis der frühen Nutzenbewertung sind die Daten aus CLIMB-SCD-121, einer internationalen, multizentrischen, einarmigen Studie bei Pat. ab 12 Jahren. • Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers werden 42 Pat. ausgewertet. Im intraindividuellen Vergleich führt die Therapie mit Exa-Cel zur hoch signifikanten Senkung der VOC-Rate, zur Steigerung der Hämoglobinkonzentration und zur Steigerung der Lebensqualität. • Die Angaben im Dossier weichen etwas von publizierten Daten ab, auch liegen Aktualisierungen mit Bestätigung der Wirksamkeit über einen längeren Beobachtungszeitraum vor. • Die Rate schwerer Nebenwirkungen ist sehr hoch, bedingt durch die myeloablative Chemotherapie. Spezifische, unerwünschte Ereignisse mit Bezug zu Exa-Cel sind bisher nicht erkennbar. • Bei Durchführung der Therapie mit Exgamglogen Autotemcel sind besondere strukturelle Maßnahmen zu beachten. Die dadurch entstehenden, zusätzlichen Kosten sind in einem eigenen Abschnitt dargestellt, siehe Kapitel 8. Die Therapie der SCD mit Exa-Cel ist ein Durchbruch. Die Durchführung erfordert stringente Kriterien für die Identifikation der geeigneten Pat. und die Erfüllung der bereits festgelegten Strukturkriterien in den behandelnden Zentren. Eine randomisierte Studie gegenüber supportiver Therapie ist angesichts der vorliegenden Daten ethisch nicht zu rechtfertigen.	

Stellungnehmer: DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGKJ Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Charité Universitätsmedizin Berlin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2. Einleitung Der Begriff Sichelzellkrankheit umfasst alle Hämoglobinopathien, die durch das Hämoglobin S - allein oder in Kombination mit einer anderen β-Globin-Mutation - verursacht werden [1, 2]. Das HbS bildet dabei mit mindestens 50% (zumeist weit mehr) den Hauptanteil des roten Blutfarbstoffs. Häufige Phänotypen sind die homozygote (HbSS)-Sichelzellkrankheit, die compound heterozygoten HbS-β-Thalassämien (HbS-β^+ bzw. HbS-β^0-Thalassämie) und die HbSC-Krankheit. Seltener sind andere Kombinationsformen wie HbSD, und HbS OArab, HbS Lepore und HbSE. Die Sichelzellerkrankung ist in Deutschland eine seltene Erkrankung. Inzidenz und Prävalenz haben in den letzten Jahren durch die Migration deutlich zugenommen. In Deutschland lebten 2017 schätzungsweise mindestens 3.000 Kinder und Erwachsene mit Sichelzellkrankheiten [3]. Die Prognose von Pat. mit Sichelzellerkrankung hat sich in den letzten Jahrzehnten langsam verbessert. In Ländern mit Neugeborenen-Screening erreichen heute 85 bis 90% aller Kinder mit Sichelzellkrankheiten das Erwachsenenalter, haben aber bei zunehmender Morbidität dennoch eine stark reduzierte Lebensqualität und Lebenserwartung in der Größenordnung von nur ca. 54 Jahren [4 - 6]. Idealerweise wird die Diagnose durch das Neonatal-Screening gestellt, das zum 1. Oktober 2021 auch in Deutschland eingeführt wurde. Bei asymptomatischem Krankheitsverlauf oder bei Immigranten aus Ländern mit ungenügendem medizinischem Standard kann sich die Diagnosestellung bis ins Erwachsenenalter verzögern.	
3. Stand des Wissens Das Krankheitsbild bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen wird von zwei Symptomenkomplexen bestimmt: - vaskuläre Komplikationen (vasookklusive Krisen (VOCs)) mit zunehmenden, chronischen Organschäden, die sich bereits im Kindesalter manifestieren	

Stellungnehmer: DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGKJ Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Charité Universitätsmedizin Berlin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
- chronische hämolytische z. T. symptomatische (transfusionspflichtige) Anämie. Die Anämie erhöht die Morbidität. In einer Metaanalyse von 41 Studien korrelierte die Anämie mit einem erhöhten Risiko für cerebrovaskuläre Komplikationen, Albuminurie (als Parameter im Hinblick auf eine sich manifestierende Nierenfunktionsverschlechterung), pulmonal-arterieller Hypertonie und verkürzter Lebenserwartung [7]. Allerdings ist hier die Genotyp-abhängige, unterschiedliche Ausprägung der klinischen Symptomatik nicht berücksichtigt. Ein neuer medikamentöser Ansatz der letzten Jahre zur Steigerung der Hämoglobinkonzentration war der Einsatz des polyaromatischen Aldehyds Voxelotor sowie zur Verhinderung von Sichelzellkrisen der Einsatz des gegen P-Selektin gerichteten, monoklonalen Antikörpers Crizanlizumab. Beide Arzneimittel stehen derzeit nicht mehr zur Verfügung. Aktuelle Strategien zur Prävention sekundärer und weiterer Komplikationen bei Pat. mit Sichelzellkrankheiten sind: - Allogene Stammzelltransplantation von HLA-kompatiblen Spendern, - Transfusion von Erythrozytenkonzentraten / chronische Austauschtransfusionen, - Hydroxycarbamid. Zum weiteren Therapiestandard gehört die Sicherstellung rascher und gezielter Interventionen bei Krisen sowie die Durchführung umfassender supportiver Maßnahmen, auch im sozialen und psychischen Bereich. Die Therapie mit Exa-Cel beruht auf einem neuen Konzept. Durch eine gezielte, CRISPR/Cas9-basierte Geneditierung wird die BCL-11a-vermittelte Blockade der Transkription der Gamma-Kette aufgehoben und damit die HbF-Produktion wieder reaktiviert und gesteigert. Die Therapie besteht aus einer aufwändigen Vorbehandlung der Patientin mittels Austauschtransfusionen, der ggf. wiederholten Mobilisierung von HSZ mittels Plerixafor und der Stammzellapherese an drei aufeinanderfolgenden Tagen, myeloablativer	

Stellungnehmer: DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGKJ Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Charité Universitätsmedizin Berlin

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
Konditionierung mit Busulfan an 4 aufeinanderfolgenden Tagen und der Transfusion der geneditierten Stammzellen nach frühestens 48 Stunden und höchstens 7 Tagen nach der letzten Busulfan-Gabe. Ergebnisse der Zulassungsstudie zu Exa-Cel sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Tabelle 2: Exa-Cel bei der Sichelzellerkrankheit <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie</th><th>Pat.</th><th>Neue Therapie</th><th>N¹</th><th>Schwere VOC²</th><th>HbF Konzentration³</th><th>Gesamt-Hb Konzentration⁴</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CLIMB-SCD-121 [8], Dossier</td><td>Alter 12-35 Jahre, rezidivierende VOC, kein HLA-kompatibler, verwandter HSZ-Spender</td><td>Exa-Cel</td><td>42</td><td>100 vs 16,7⁵ p < 0,0001</td><td>0,5 vs 5,6⁵</td><td>9,1 vs 13,2</td></tr> </tbody> </table> ¹ N - Anzahl Pat.; ² VOC – schwere vasookklusive Krisen (VOC), Anzahl an Pat. in %; ³ Konzentration an fetalem Hämoglobin, in g/dL; ⁴ Gesamthämoglobin-Konzentration, in g/dL; ⁵ Baseline, Ergebnis für mindestens 12 Monate nach Therapie; ⁶ Baseline, Ergebnis für nach 24 Monaten, Mittelwert nach 24 Monaten;				Studie	Pat.	Neue Therapie	N ¹	Schwere VOC ²	HbF Konzentration ³	Gesamt-Hb Konzentration ⁴	CLIMB-SCD-121 [8], Dossier	Alter 12-35 Jahre, rezidivierende VOC, kein HLA-kompatibler, verwandter HSZ-Spender	Exa-Cel	42	100 vs 16,7 ⁵ p < 0,0001	0,5 vs 5,6 ⁵	9,1 vs 13,2			
Studie	Pat.	Neue Therapie	N ¹	Schwere VOC ²	HbF Konzentration ³	Gesamt-Hb Konzentration ⁴														
CLIMB-SCD-121 [8], Dossier	Alter 12-35 Jahre, rezidivierende VOC, kein HLA-kompatibler, verwandter HSZ-Spender	Exa-Cel	42	100 vs 16,7 ⁵ p < 0,0001	0,5 vs 5,6 ⁵	9,1 vs 13,2														

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGKJ Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Charité Universitätsmedizin Berlin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Dossier und Bewertung von Exa-Cel 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) Aufgrund des Orphan-Drug-Status von Exa-Cel hat der G-BA keine ZVT festgelegt. Geeignet als ZVT bei Pat. mit SCD, für die kein HLA-kompatibler Stammzell-Spender zur Verfügung steht, sind prophylaktische Maßnahmen zur Verhinderung von Krisen und Anämie einschl. Hydroxycarbamid, Transfusion von Erythrozytenkonzentraten und ggf. Austauschtransfusionen, rasche gezielte Interventionen bei Krisen sowie allgemeine supportive Maßnahmen. In der Versorgung erfolgt die Therapie patientenindividuell.	
	4. 2. Studien Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die einarmige, unverblindete Studie CLIMB-SCD-121. Eingeschlossen wurden Pat. im Alter von 12-35 Jahren mit schweren VOC. Das mediane Alter lag bei 20 Jahren. Nach den Unterlagen des Dossiers war die Verteilung der Genotypen folgendermaßen: β^s / β^s 39 β^s / β^0 2	

Stellungnehmer: DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGKJ Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Charité Universitätsmedizin Berlin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	β^s / β^0 1 Die Definition einer schweren VOC umfasste mindestens eines der folgenden Ereignisse: - Akute Schmerzen, die einen Aufenthalt in einer medizinischen Einrichtung und die Verabreichung von Schmerzmitteln (Opioide oder intravenöse NSAIDs) oder Bluttransfusionen erforderlich machen - Akutes Thoraxsyndrom - Priapismus, der länger als 2 Stunden anhält und einen Aufenthalt in einer medizinischen Einrichtung erfordert - Milzsequestration, definiert durch eine vergrößerte Milz, Schmerzen im linken oberen Bauch Quadranten und einen akuten Abfall der Hämoglobinkonzentration von ≥ 2 g/dl. 46 Pat. erhielten Exa-Cel, 42 Pat. wurden im Dossier als sog. Primary Efficacy Set ausgewertet. Im Dossier präsentiert der pharmazeutische Unternehmer Daten zum Vergleich der Daten von CLIMB-TDT-111 mit einem synthetischen Kontrollarm (SCA), der auf der Basis von US-amerikanischen Medicaid-Routinedaten generiert wurde. Deutsche Zentren waren an der Zulassungsstudie beteiligt. Datenschnitt für das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers ist der 9. August 2024.	

Stellungnehmer: DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGKJ Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Charité Universitätsmedizin Berlin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Daten wurden in Peer-Review-Journals publiziert [8] und wiederholt auf internationalen Kongressen präsentiert.	
	4. 3. Endpunkte 4. 3. 1. Überlebenszeit Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Pat. mit schweren Erkrankungen. Ein Patient starb an den Folgen einer SARS-CoV2-Infektion 268 Tage nach der Exa-Cel-Infusion.	
	4. 3. 2. Morbidität 4. 3. 2. 1. VOC VOC sind mit der höchsten Morbidität bei SCD-Pat. assoziiert. Das betrifft sowohl die unmittelbare Symptomatik als auch die kritischen Langzeitschäden. Die Rate von VOC wurde hoch signifikant gesenkt, etwa um den Faktor 6 gegenüber der Baseline.	

Stellungnehmer: DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGKJ Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Charité Universitätsmedizin Berlin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. 2. 2. Hämoglobinkonzentration Die mittlere Hämoglobinkonzentration stieg im Mittelwert auf 12,5 g/dL nach 6 Monaten und auf 13,2 g/dL nach 24 Monaten. Der Transfusionsbedarf sistierte im Median 20 Tage nach der Exa-Cel-Infusion. Die HbF-Konzentration stieg im Mittelwert auf 5,6 g/dL nach 12 Monaten. Das HbF war panzellulär verteilt. Diese Laborkonstellation erklärt plausibel den Rückgang der Hämolyse und der vasookklusiven Komplikationen.	
	4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome Lebensqualität und Patient-Reported Outcome wurden mittels der Fragebögen PedsQL, des PedsQL-Sichelzell-Moduls, des FACT-BMT und des ASCQ-Me. Im intraindividuellen Verlauf zeigt sich signifikante Verbesserung der Gesamtscores als auch in den Subskalen der physisch und psychisch bedingten Lebensqualität.	
	4. 3. 3. Nebenwirkungen Nebenwirkungen im Grad 3/4 traten bei >90% der Pat. auf. Die Ergebnisse sind übersichtlich in der Primärpublikation dargestellt. Aufgeführt sind unerwünschte Ereignisse, die bei mehr als 10% der Pat. auftraten.	

Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse [8]

Event	Full Analysis Population (N=44)
	<i>no. of patients (%)</i>
Grade 3 or 4 adverse event	42 (95)
Grade 3 or 4 adverse event occurring in ≥5% of patients	
Stomatitis	24 (55)
Febrile neutropenia	21 (48)
Platelet count decrease	21 (48)
Appetite decrease	18 (41)
Neutrophil count decrease	17 (39)
Mucosal inflammation	14 (32)
Anemia	11 (25)
Thrombocytopenia	11 (25)
Neutropenia	10 (23)
White-cell count decrease	6 (14)
Abdominal pain	5 (11)

Stellungnehmer: DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGKJ Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Charité Universitätsmedizin Berlin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<table><tr><td>CD4 lymphocyte count decrease</td><td>5 (11)</td></tr><tr><td>Cholelithiasis</td><td>5 (11)</td></tr><tr><td>Pruritus</td><td>5 (11)</td></tr></table>	CD4 lymphocyte count decrease	5 (11)	Cholelithiasis	5 (11)	Pruritus	5 (11)		
CD4 lymphocyte count decrease	5 (11)								
Cholelithiasis	5 (11)								
Pruritus	5 (11)								
	Im Vordergrund stehen hämatologische Toxizität und Stomatitis als Folge der Behandlung mit hochdosiertem Busulfan. Sekundäre Neoplasien wurden nicht beobachtet.								
	4. 4. Bericht des G-BA Der Bericht des G-BA ist deskriptiv. In der Zusammenfassung werden nur die Daten zur Mortalität und zu den unerwünschten Ereignissen dargestellt.								

Stellungnehmer: DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGKJ Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Charité Universitätsmedizin Berlin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	5. Kombinationstherapie Exa-Cel wird nicht in Kombination mit anderen ‚neuen‘ Arzneimitteln eingesetzt.	
	6. Diskussion Exa-Cel ist ein Durchbruch in der Therapie von Pat. mit SCD. Die Gen-Editierung mit Reaktivierung von HbF führt zur hoch signifikanten Reduktion von VOC. Im Kontext der frühen Nutzenbewertung ist zu diskutieren: <u>Selektion der Pat.</u> Die Zulassungsstudie beschränkt sich auf Pat., die keinen HLA-kompatiblen HSZ-Spender für eine allogene Stammzelltransplantation haben. Das ist ein nachvollziehbarer Ansatz, da die allogene SZT ein hohes kuratives Potenzial bei der SCD hat und als Standard gilt. Kritisch in der Versorgung wird die Selektion der geeigneten Pat. sein. Zum einen müssen die Kriterien der Zulassungsbedingungen bezüglich des Schweregrades erfüllt werden. Hier werden vor allem Pat. mit dem SS-Genotyp qualifizieren. Auf der anderen Seite muss sichergestellt	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGKJ Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Charité Universitätsmedizin Berlin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	werden, dass vorbestehende Organschäden nicht die Toxizität der Busulfan-Konditionierung verstärken. In der Versorgung schlagen wir vor, dass Krankheitsverlauf und Organfunktionen der potenziell geeigneten Pat. über mindestens 24 Monate sorgfältig überwacht und standardisiert dokumentiert sein sollen als Basis für eine Therapie-Entscheidung in einem qualifizierten Behandlungszentrum. <u>Langzeitwirksamkeit und Spättoxizität</u> Die bisherigen Daten deuten auf eine stabile HbF-Konzentration über mehrere Jahre hin. Weitere Langzeitdaten liegen nicht vor. Die Vorbereitungen des G-BA sehen eine langjährige, anwendungsbegleitende Datenerhebung vor. Der Ansatz der Gen-Editierung unterscheidet sich grundsätzlich von einer Gentherapie mit Verwendung viraler Vektoren. Damit wird das Risiko der Induktion von Neoplasien aufgrund von Insertionsmutationen vermieden. Weitere, potenziell mit Exa-Cel verbundene Spätereignisse müssen durch das langfristige Monitoring überwacht werden. <u>Struktur der Zulassungsstudie</u>	

Stellungnehmer: DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGKJ Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Charité Universitätsmedizin Berlin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Zulassungsstudie war einarmig, entsprechend passen die vorgelegten Daten im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nicht in das Grundkonzept des Vergleichs gegenüber dem bisherigen Standard. Vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte, indirekte Vergleich mit Medicaid-Daten zeigen signifikante Unterschiede zugunsten von Exa-Cel, haben aber methodisch nicht dieselbe Wertigkeit wie eine randomisierte klinische Studie. Zum jetzigen Zeitpunkt halten wir eine Randomisierung nicht (mehr) für möglich. Ethisch wäre die Teilnahme für die Betroffenen ein ‚Opfer‘ für die Gemeinschaft, das im Falle der Randomisierung in den Kontrollarm nicht eingefordert werden kann. Exa-Cel ist ein Durchbruch. Die Durchführung erfordert stringente Kriterien für die Identifikation der geeigneten Pat. und die Erfüllung der bereits festgelegten Strukturkriterien in den behandelnden Zentren.	
	8. Zusätzlicher Aufwand und zusätzliche Kosten Die Kosten der Behandlung mit Exa-Cel setzen sich zusammen aus dem mit dem PU verhandelten Preis für Exa-Cel, aus den Kosten für die Identifizierung und das umfassende Screening potentieller Patienten vor Therapie-Entscheidung analog der Vorgaben des GBA-ATMP-QS-Beschlusses sowie des KCO-Begutachtungsleitfadens, aus den Kosten für die vorbereitenden Austauschtransfusionen vor den Apheresezyklen und der Durchführung der Myeloablation, aus den Kosten des für die	Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Stellungnehmer: DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGKJ Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Charité Universitätsmedizin Berlin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Therapie mit Exa-Cel notwendigen stationären Aufenthaltes und aus den Kosten der langfristigen Nachsorge, die sich auf die Detektion und Behandlung von Spätfolgen der Gentherapie und der Sichelzellerkrankung richtet. Die Apherese der Blutstammzellen der Patienten ist Teil des Herstellungsprozesses von Exa-Cel, sodass der PU diese Kosten laut Beschluss des G-BA direkt zu erstatten hat. Die vorbereitenden Untersuchungen betreffen auch Pat., die später aufgrund von Ausschlusskriterien nicht mit Exa-Cel behandelt werden können und werden bisher nicht vollständig durch die gesetzlichen Krankenkassen finanziert. Das betrifft beispielsweise die Messung von Herz- und Lebereisen mittels Kernspintomographie. Hier muss eine pauschale Vergütung für die qualifizierten Behandlungszentren vereinbart werden, die bei allen Patienten, die bezüglich einer Indikation für die Therapie mit Exa-Cel untersucht werden, angewendet wird. Während der Zeit vor den Apherese-Zyklen, die bei vielen SCD-Patienten mehrfach (in der Zulassungs-Studie bis zu 6x) erforderliche werden, bis zur Konditionierungsschemotherapie sollen die Patienten regelmäßige Austauschtransfusionen erhalten. Es muss transparent gemacht werden, ob die dadurch entstehenden Kosten durch den PU oder durch die gesetzliche Krankenkasse getragen werden. Aus Sicherheitsgründen muss ein unmanipuliertes Backup der autologen Stammzellen für fünf Jahre nach Therapie mit Exa-Cel kryokonserviert werden. Die Kosten dieser Lagerung sind durch die DRG A15 nicht abgedeckt und müssen entweder dem PU oder der gesetzlichen Krankenkasse zugeordnet werden.	Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelmäßige Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet. Bei Exagamglogen autotemcel handelt es sich um ein Zellprodukt, welches aus autologen CD34+-Stammzellen hergestellt wird. Zur Gewinnung des Zellmaterials ist daher regelmäßig eine HSZ-Mobilisierung und Leukapherese notwendig. Da die HSZ-Mobilisierung und Leukapherese Teil der Herstellung des Arzneimittels gemäß § 4 Absatz 14 AMG ist, fallen diesbezüglich keine weiteren Kosten für das zu bewertende Arzneimittel an. Vor der Behandlung mit Casgevy ist laut Fachinformation eine vollständige myeloablative Konditionierung durchzuführen. Das in der Fachinformation aufgeführte, in der klinischen Studie verwendete Konditionierungsschema erfolgte mit Busulfan. Die geplante Busulfan-Dosis betrug intravenös 3,2 mg/kg/Tag einmal täglich oder 0,8 mg/kg alle 6 Stunden an 4 aufeinanderfolgenden Tagen. Bei einmal täglicher Gabe war der empfohlene AUC-Zielbereich (0 – 24 h) 4500 – 5500 µM*min bzw. bei der Anwendung alle 6 Stunden ein AUC-Zielbereich (0 – 6 h) 900 – 1350 µM*min.

Stellungnehmer: DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGKJ Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Charité Universitätsmedizin Berlin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die qualifizierten Behandlungszentren, die die Therapie mit Exa-Cel anbieten, sollen den für die DRG A15B/C kalkulierten Erlös erzielen. Dieser berücksichtigt jedoch nicht die Mehrkosten für die Konditionierung mit intravenösem Busulfan bei Pat. ab 15 Jahren sowie das erforderliche therapeutische Drug Monitoring der Busulfan-Spiegel, die Mehrkosten des gegenüber der mittleren VWD der DRG A15B/C deutlich verlängerten stationären Behandlungsaufenthaltes, die Personalkosten durch erhöhten Beratungs- und Betreuungsaufwand der Patienten sowie die G-BA Qualitätsprozesskosten (ATMP-QS-RL Anlage 6) / Kosten für die Aufrechterhaltung von Maßnahmen gemäß Risiko-Management-Plan (RMP). Die Differenz zwischen anfallenden Kosten und DRG-Erlös muss durch ein möglichst bundesweit festzulegendes Zusatzentgelt ausgeglichen werden. Für die aufwändige, lebenslange Nachsorge der Patienten nach Therapie mit Exa-Cel muss ebenfalls eine pauschale Vergütung für die qualifizierten Behandlungszentren vereinbart werden.	Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche durchschnittliches Körpergewicht: Erwachsene = 77,7 kg¹; 12-Jährige = 47,1 kg²). Patientinnen bzw. Patienten sind auf das Vorliegen einer Infektion mit Hepatitis B, Hepatitis C und HIV zu testen, bevor die Behandlung mit Exagamglogen autotemcel eingeleitet wird. Für die Diagnostik zum Ausschluss einer chronischen Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich³. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. In bestimmten Fallkonstellationen können weitere Schritte gemäß aktueller Leitlinienempfehlungen notwendig werden. Die Diagnostik zum Ausschluss einer Hepatitis C erfordert

¹ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2021: <http://www.gbe-bund.de/>

² Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2017: <http://www.gbe-bund.de/>

³ S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion; AWMF-Register-Nr.: 021/011 https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-011_S3_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion_2021-07.pdf

Stellungnehmer: DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGKJ Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Charité Universitätsmedizin Berlin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte ⁴ . Das HCV-Screening basiert auf der Bestimmung von Anti-HCV-Antikörpern. In bestimmten Fallkonstellationen kann es zur Sicherung der Diagnose einer HCV-Infektion erforderlich sein, die positiven Anti-HCV-Antikörper-Befunde parallel oder nachfolgend durch einen HCV-RNA-Nachweis zu verifizieren.

⁴ S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion; AWMF-Register-Nr.: 021/012 https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-012!_S3_Hepatitis-C-Virus_HCV-Infektion_2018-07.pdf

Literaturverzeichnis

1. Sichelzellkrankheit. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Oktober 2024.
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/sichelzellkrankheiten/@@guideline/html/index.html>
2. Sichelzellkrankheit. S2k Leitlinie der AWMF, Status Juli 2020.
<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/025-016.html>
3. Kunz, J: Sick cell disease in Germany: Results from a national registry. Pediatric blood & cancer 67:e28130, 2020. DOI:[10.1002/pbc.28130](https://doi.org/10.1002/pbc.28130)
4. Quinn CT, Rogers ZR, McCavit TL, Buchanan GR: Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease. Blood 115,3447-3452, 2010. DOI:[10.1182/blood-2009-07-233700](https://doi.org/10.1182/blood-2009-07-233700)
5. Kavanagh P, Fasipe TA, Wun T: Sick Cell Disease: A review. JAMA, 328:57-68, 2022. DOI: [10.1001/jama.2022.10233](https://doi.org/10.1001/jama.2022.10233)
6. DeBaun MR, Ghafari DL, Rodeghier et al.: Decreased median survival of adults with sickle cell disease after adjusting for left truncation bias: a pooled analysis. Blood 133: 615–617, 2019. DOI: [10.1182/blood-2018-10-880575](https://doi.org/10.1182/blood-2018-10-880575)
7. Ataga KI, Gordeuk VR, Agodoa I et al.: Low hemoglobin increases risk for cerebrovascular disease, kidney disease, pulmonary vasculopathy, and mortality in sickle cell disease: A systematic literature review and meta-analysis. PLoS One 15:e0229959, 2020. DOI: [10.1371/journal.pone.0229959](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229959)
8. Frangoul H, Locatelli F, Sharma A et al.: Exagamglogene Autotemcel for Severe Sickle Cell Disease. N Engl J Med 390(18):1649-1662, 2024. DOI: [10.1056/NEJMoa2309676](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2309676)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Exagamglogen autotemcel (D-1145+D-1146)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 26. Mai 2025

von 11:56 Uhr bis 13:17 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH**:

Herr Dr. Stemmer

Frau Schmitt

Herr Dr. Dr. Patchev

Herr Petry

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

Frau Dr. Hoferer

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ)**:

Herr Prof. Dr. Kunz

Herr Prof. Dr. Kulozik

Angemeldete Teilnehmende der **Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie e. V. (GPOH)**:

Herr Dr. Lobitz

Herr Prof. Dr. Cario

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e. V. (DAG-HSZT)**:

Herr Prof. Dr. Meisel

Angemeldete Teilnehmende der **Charité Universitätsmedizin Berlin**:

Frau PD Dr. Oevermann

Angemeldete Teilnehmende des **Universitätsklinikums Tübingen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin**:

Herr Prof. Dr. Schulte

Herr Prof. Dr. Lang

Angemeldete Teilnehmende des **Klinikums der Universität München (LMU), Medizinische Klinik III für Hämatologie und Onkologie**:

Frau Dr. Distelmaier

Angemeldete Teilnehmende des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Herr Dr. Wilken

Frau Feuer

Angemeldete Teilnehmende der **BIO Deutschland e. V.**:

Frau Schöbel

Frau Dr. Wöhling

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:56 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir beschäftigen uns jetzt mit D-1145 und D-1146, zum einen Exagamglogen autotemcel zur Behandlung der Beta-Thalassämie und zum anderen zur Behandlung der Sichelzellkrankheit mit rezidivierenden vasookklusiven Krisen. Wir haben diese beiden Anhörungen zusammengezogen.

Wir haben bei beiden, weil es sich um ein Orphan handelt, neben dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers die Dossierbewertung der Fachberatung Medizin. Beide sind vom 15. April dieses Jahres.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Vertex Pharmaceuticals müssten anwesend sein Herr Dr. Stemmer, Frau Schmitt, Herr Dr. Patchev und Herr Petry, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann und Frau Dr. Hoferer, für die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin Herr Professor Dr. Kunz und Herr Professor Dr. Kulozik, für die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie Herr Dr. Lobitz und Herr Professor Dr. Cario, für die Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie Herr Professor Dr. Meisel, für die Charité Universitätsmedizin Berlin Frau PD Dr. Oevermann, für die Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Tübingen Herr Professor Dr. Schulte – er fehlt – und Herr Professor Dr. Lang, für die Medizinische Klinik III für Hämatologie und Onkologie des Klinikums der Universität München Frau Dr. Distelmaier, für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Herr Dr. Wilken und Frau Feuer, für BIO Deutschland Frau Schöbel und Frau Dr. Wöhling sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Herr Dr. Stemmer, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Stemmer (Vertex): Vielen Dank. Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Gelegenheit zu einer kurzen Einführung. Ich möchte Ihnen einleitend Exa-Cel kurz vorstellen. Mit Ihrem Einverständnis wird Herr Petry unsere Stellungnahme zusammenfassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gern.

Herr Dr. Stemmer (Vertex): Super. – Herr Petry ist bei Market Access zuständig für Exa-Cel. Uns begleiten zudem Frau Schmitt aus der Statistik und Herr Patchev aus der Medizin. Mein Name ist Volker Stemmer, ich leite Market Access bei Vertex in Deutschland.

Exa-Cel ist für die transfusionsabhängige Beta-Thalassämie und die schwere Sichelzellkrankheit zugelassen. Exa-Cel ist eine Zelltherapie aus körpereigenen hämatopoetischen Stammzellen, die mit der Hilfe der CRISPR-Cas-Technologie spezifisch und vor allem dauerhaft editiert werden. Exa-Cel ist weltweit die erste Therapie, die CRISPR-Cas nutzt. Besonders an Exa-Cel ist auch, dass Exa-Cel die Reaktivierung des fetalen Hämoglobins nutzt, um beide Krankheiten funktional zu heilen.

In unserer Stellungnahme haben wir versucht, die wesentlichen Punkte des G-BA zu adressieren. Begründungen für die Datenschnitte, ITT-Analysen und naive indirekte Vergleiche liegen nun vor. Für eine Therapie mit kurativem Anspruch wie Exa-Cel ist darüber hinaus der Nachweis der Dauerhaftigkeit des Therapieeffekts von besonderer Bedeutung. Dazu haben wir mit der Stellungnahme einen neuen Datenschnitt mit dafür ausreichend langer

Beobachtungsdauer vorgelegt. Darin erreichen 96 Prozent der behandelten Sichelzellpatienten eine Freiheit von vasookklusiven Krisen über mindestens ein Jahr. 98 Prozent der behandelten Thalassämie-Patienten erreichen sogar eine dauerhafte Transfusionsfreiheit.

In einer ITT-Analyse gelten Patienten, die kein Exa-Cel erhielten, als Non-Responder. Die Erfolgsraten der Studien ändern sich dadurch numerisch. Das Ergebnis, nämlich dass die Therapie durch Exa-Cel eine erhebliche Verbesserung erfährt, ändert sich dadurch aber nicht, vor allem, wenn man die geringe Wirksamkeit der Standardbehandlungen berücksichtigt. Beispielsweise erreicht naturgemäß kein Thalassämie-Patient mit einer Transfusionstherapie eine Transfusionsfreiheit. Mit Exa-Cel sind es selbst in der ITT-Analyse noch rund 90 Prozent. Das Nebenwirkungsprofil von Exa-Cel entspricht im Wesentlichen dem der vorbereitenden Chemotherapie. Zusätzliche Exa-Cel-spezifische Sicherheitsaspekte wurden in den Studien nicht beobachtet. Exa-Cel bietet damit einen Zusatznutzen, dessen Ausmaß aus unserer Sicht erheblich ist.

Jetzt möchte ich Herrn Petry bitten, die wichtigsten Punkte unserer Stellungnahme zusammenzufassen.

Herr Petry (Vertex): Vielen Dank. Guten Tag, Herr Professor Hecken! Vielen Dank, Herr Stemmer. Meine Damen und Herren! Ich möchte im Folgenden gerne auf zwei Kernaspekte unserer Stellungnahme eingehen. Das erste ist die Dauerhaftigkeit des Therapieeffekts und zweitens das Vorliegen eines dramatischen Effekts. Zum ersten Punkt, der Dauerhaftigkeit: Schon die im Dossier bereitgestellten Datenschnitte wiesen eine mediane Nachbeobachtungszeit von mehr als drei Jahren in der Beta-Thalassämie auf. In der Sichelzellkrankheit haben wir das zum damaligen Zeitpunkt noch nicht ganz erreicht. Mit dem jetzt aber in der Stellungnahme vorgelegten Datenschnitt, der im Rahmen des Zulassungsprozesses für die britische Zulassungsbehörde MHRA erstellt wurde, liegt in beiden Indikationen eine mediane Nachbeobachtungsdauer von über drei Jahren vor.

Wir wissen aus den Verfahren der Anwendungsbegleitenden Datenerhebung, dass eine Nachbeobachtungszeit von drei Jahren als angemessen erachtet wird, die Dauerhaftigkeit eines Behandlungseffekts zu zeigen. Diese Vorgabe wird nun erfüllt. In der TDT kommt noch dazu, die durchschnittliche Dauer der Transfusionsfreiheit beträgt, wie in der Stellungnahme dargelegt, bei Exa-Cel 39 Monate. In anderen Verfahren wurde zum Nachweis der Dauerhaftigkeit der Transfusionsfreiheit ein Zeitraum von 24 Wochen gefordert. Exa-Cel übertrifft diesen Effekt um ein Vielfaches.

Dieser dauerhaft beobachteten Wirksamkeit liegt die präzise und irreversible Geneditierung mittels CRISPR-Cas9 zugrunde. Es ist kein biologischer Prozess bekannt, der eine Reversibilität der Geneditierung mittels CRISPR-Cas9 ermöglicht. Das wird von den stabilen Werten der editierten Allele, aber auch von deren direkten biologischen Konsequenzen wie dem jetzt erhöhten fetalen Hämoglobin und Gesamthämoglobin und der Expression von fetalem Hämoglobin in nahezu allen Erythrozyten belegt. Sobald die durch Exa-Cel editierten Zellen entcrafted sind, tritt ein dauerhafter klinischer Effekt ein.

Zum zweiten Punkt, dem Vorliegen eines dramatischen Effekts: Herr Stemmer hat es erwähnt, bezogen auf die mit Exa-Cel behandelten Patienten erreichen 98 Prozent der Beta-Thalassämie-Patienten eine Transfusionsfreiheit über zwölf Monate. Alle, die diesen Endpunkt erreicht haben, sind auch danach bis heute völlig transfusionsfrei. 96 Prozent der Sichelzellpatienten erreichen eine Freiheit von vasookklusiven Krisen über mindestens zwölf Monate und in der Regel deutlich länger. Hospitalisierungen aufgrund vasookklusiver Krisen sind kaum noch nötig. Das allein stellt unserer Meinung nach bereits einen dramatischen Effekt dar.

Dieser Effekt wurde in Zulassungsstudien nach der Infusion von Exa-Cel gemessen. Das ist unserer Ansicht nach im Falle von Zell- und Gentherapien sachgerecht, da bei Anwendung des

ITT-Prinzips Patienten eingeschlossen und als Non-Responder gewertet würden, die nie mit Exa-Cel behandelt wurden. Es ist sogar irreführend, nicht behandelte Patienten in die Auswertung der Wirksamkeit einzubeziehen, weil damit die Wirksamkeit unterschätzt wird und somit verfälschte Rückschlüsse gezogen werden. Der Transparenz halber haben wir dennoch die ITT-Ergebnisse im Rahmen der Stellungnahme übermittelt. Auch diese bestätigen die erheblichen Verbesserungen, die mit Exa-Cel einhergehen.

Kurz noch zum Sicherheitsprofil: Unerwünschte Ereignisse treten aufgrund der Einmalgabe nach einer kryoablativen Konditionierung zeitlich konzentriert auf. Das Sicherheitsprofil entspricht im Allgemeinen dem der Konditionierung mit Busulfan und dem einer autologen Stammzelltransplantation. 24 Monate nach Infusion traten kaum noch unerwünschte Ereignisse auf. Diese wurden von den Prüfarzten als nicht im Zusammenhang mit Exa-Cel stehend bewertet.

Zusätzlich zu den Ergebnissen der Zulassungsstudien haben wir die Ergebnisse indirekter Vergleiche zur Effektivität dargestellt. Diese vergleichen Exa-Cel mit Daten der zVT aus der Literatur und im Vergleich mit Versorgungsdaten aus anderen Ländern. Auf Wunsch des G-BA stellen wir diese in der Stellungnahme nur noch deskriptiv und ungewichtet dar. All diese Analysen zeigen aber eines sehr deutlich: Unter symptomatischer zVT können Patienten naturgemäß in der Beta-Thalassämie keine Transfusionsfreiheit erreichen und in der SCD nur in den seltensten Fällen eine Freiheit von vasookklusiven Krisen.

Die von Exa-Cel gezeigten Effekte sind so groß, dass sie sich nicht durch methodische Limitationen oder die Einwirkung von Störgrößen erklären lassen, was letztlich die Definition eines dramatischen Effekts ist.

Zusammengefasst: Patienten erreichen nach der Behandlung mit Exa-Cel eine funktionelle Heilung, also eine Freiheit von Transfusion bzw. vasookklusiven Krisen. Das ist insbesondere unter Berücksichtigung der Tatsache, dass es mit bisherigen Therapieoptionen nicht möglich ist und dass eine Stammzelltransplantation für die allermeisten Patienten nicht infrage kommt, als dramatische Verbesserung einzustufen. Daraus ergibt sich in Kombination mit Vorteilen in weiteren Parametern nach Meinung von Vertex ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen für die Patienten in beiden Anwendungsgebieten. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Stemmer und Herr Petry. Ich beginne einmal. Ich habe drei Fragen. Der erste Komplex bezieht sich auf die Beta-Thalassämie. Hier möchte ich gern von den Klinikern wissen, welche klinische Bedeutung der hier zur Bewertung anstehende Wirkstoff zur Behandlung der Beta-Thalassämie vor dem Hintergrund der anderen verfügbaren Therapieoptionen hat. Das ist die Einordnung dessen, was gerade an Effekten beschrieben worden ist. Mich interessiert auch, welche Bedeutung insbesondere zur Abschätzung von Langzeiteffekten Eisenüberladungen im Rahmen der Beta-Thalassämie haben. Das wäre das, was ich zu dem Komplex an die externen Sachverständigen als Frage hätte.

Sie haben das gerade schon mitbeantwortet, Herr Petry: Aufgrund welchen Anlasses wurde der in der schriftlichen Stellungnahme vorgelegte Datenschnitt vom 2. Januar 2025 erhoben? Sie müssten für das Protokoll noch einmal ausdrücklich sagen, dass das für den Regulator gemacht wurde, weil das wichtig ist.

Dann habe ich eine Frage zur Sichelzellerkrankheit, also zum zweiten Dossier, an den pharmazeutischen Unternehmer. Die Mobilisierung von CD34-positiven Stammzellen und die Myeloablation sowie das vorübergehende Absetzen der Standardmedikation sind bekanntermaßen notwendige Schritte vor der Exa-Cel-Infusion. Uns ist aufgefallen, dass von den 63 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten 16, also immerhin mehr als ein Viertel, die Behandlung abgebrochen haben, weil sie keine weitere Apherese durchführen wollten oder weil nur eine unzureichende Anzahl von hergestellten Zellen trotz mehrfacher Entnahme vorgelegen hat. Dieses Risiko einer unzureichenden Mobilisierung und Apherese bei Patienten

mit der Sichelzellkrankheit hat auch zu dem entsprechenden Warnhinweis in der Fachinformation geführt. Wie schätzen Sie die damit einhergehenden medizinischen Risiken ein? Warum halten Sie die Auswertung der Teilpopulation, die Exa-Cel erhalten hat, dennoch für geeigneter als die der Gesamtpopulation? Das ist zunächst eine technische Frage, die aber möglicherweise für die klinischen Experten von Relevanz sein wird.

Wer macht das zunächst für den pharmazeutischen Unternehmer? Danach gebe ich die Frage, wie der heutige Therapiestandard vor der Verfügbarkeit des in Rede stehenden Wirkstoffs ist, an die Kliniker weiter. Wer möchte für den pU antworten? – Herr Patchev, bitte.

Herr Dr. Dr. Patchev (Vertex): Wir beginnen mit der Frage zur Sichelzellkrankheit: Sie haben recht, es gab Dropouts in der Studie, bevor die Patienten Exa-Cel erhalten konnten. Es war aber mitnichten so, dass die alle aufgrund unzureichender Aphereseergebnisse die Studie abgebrochen haben. Das waren sieben von den 16, die Sie angesprochen haben. Bei denen konnte die Zellzahl nicht erreicht werden, die notwendig ist. Das ist eine durchaus bekannte Schwierigkeit bei der Sichelzellkrankheit, vor allem, weil wir hier im Gegensatz zur Thalassämie aus Sicherheitsgründen die Mobilisierung nicht mit zwei Wirkstoffen durchführen können, sondern auf das G-CSF verzichten müssen. Das heißt, wir können hier nicht so stark stimulieren. Ja, es gab sieben Patienten, bei denen die Behandlung nicht durchgeführt werden konnte. Die anderen Patienten haben die Studie aus anderen Gründen verlassen, nicht sicherheitsrelevant und nicht mit der Apherese im Zusammenhang stehend, sondern es ist ein bekanntes Phänomen in dieser Patientenpopulation, dass die Patienten Studien a) gerne oder eher meiden und b) sich das vor allem bei so komplexen, großen Studien auch anders überlegen.

Warum wir die Auswertung der nur behandelten Patienten für die Abschätzung des Wertes der Therapie für sachgerecht halten, liegt genau darin begründet, dass wir es hier mit einer einmaligen Therapie zu tun haben, die letztendlich dazu dienen soll, die Patienten langfristig funktionell zu heilen. Dementsprechend ist es für uns wichtig, das in den Vordergrund zu stellen. Hier halten wir diese gemeinsame Auswertung von Patienten, die aus unterschiedlichsten Gründen die Studie abgebrochen haben, für schwer zu interpretieren. Deshalb haben wir unsere Analysen auf die behandelten Patienten fokussiert. Nichtsdestotrotz haben wir die geforderten ITT-Analysen vorgelegt.

Vielleicht noch kurz, Herr Hecken, zu den Risiken, die Sie angesprochen haben: Durch das Absetzen der Standardtherapie steigen diese nicht an. Wir haben auch diese Daten vorgelegt. Die vasookklusiven Krisen nehmen durch das Absetzen des HU eher nicht zu, sondern eher ab, weil die Patienten in der Zeit für die Vorbereitung auf die Mobilisierung und Apherese entsprechende Austauschtransfusionen bekommen. Das heißt, da kommt es nicht zu einem gestiegenen Risiko für unerwünschte Ereignisse.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich habe mich als erster gemeldet, weil ich die Stellungnahme koordiniert habe, damit Sie sehen, wer dabei ist. Es ist eine ungewöhnlich große Gruppe von Experten, die sich hier gemeldet hat. Wir bestehen aus drei Gruppen. Das eine sind die pädiatrischen Hämatologen, die regelhaft als erste mit diesem Patientenkollektiv konfrontiert werden, weil sie im Grunde in dem Moment, wo die Diagnose gestellt wird, behandlungspflichtig sind. Das betrifft sowohl die Sichelzellpatienten als auch die Patienten mit Thalassämie, die transfusionsabhängig sind. Das ist die eine Gruppe, die sich gleich melden und Ihnen darstellen kann, wie krank diese Gruppe von Patienten ist.

Die zweite Gruppe, die wir hier haben, ist die für die Erwachsenen. Das sind wir, die zunehmend diese Patienten in der Transition übernehmen und die regelhaft hochmorbiditybelastet sind. Wir sehen das gerade in Wedding in Berlin. In der Charité gibt es eigentlich kein Wochenende, an dem nicht ein Sichelzellpatient mit Krisen aufgenommen wird.

Die dritte Gruppe, die wir heute dabei haben, sind die Transplanteure. Transplanteure haben für uns zwei Aufgaben. Das eine ist: Die allogene Stammzelltransplantation von kompatiblen Spendern ist die Therapie der Wahl, wenn das bei diesen Krankheitsbildern möglich ist. Die Indikation, die wir hier besprechen, sind die, die nicht allogent transplantiert werden können. Deshalb ist diese Gruppe prominent dabei, und vielleicht, wenn ich dirigieren darf, melden die sich bitte in dieser Reihenfolge.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich warte auf Wortmeldungen. Wer möchte beginnen? – Herr Professor Cario, bitte.

Herr Prof. Dr. Cario (GPOH): Dann darf ich mit den Thalassämien anfangen, nach denen Sie explizit gefragt haben. Das ist eine Patientengruppe, die von frühem Kleinkindes-, Säuglingsalter an regelmäßige Transfusionen benötigt, in der Regel in etwa dreiwöchigen Abständen, und zwar so viel, dass damit die eigene Erythropoese unterdrückt wird. Die Folge ist neben der Belastung durch die regelmäßigen Transfusionen und dem Risiko für Alloimmunisierung eine sekundäre Eisenüberladung, die ab Ende des zweiten Lebensjahres eine regelmäßige Chelattherapie, Eiseneliminationstherapie erforderlich macht, die lebenslang durchgeführt werden muss, wenn keine kurative Therapieoption möglich ist.

Trotz der Möglichkeiten, die wir heute mit drei verschiedenen Chelatbildern haben, haben wir immer noch einen sehr hohen Prozentsatz von Jugendlichen, jungen Erwachsenen und älteren Erwachsenen mit erheblicher Eisenüberladung und Konsequenzen in Bezug auf Versagen endokriner Organe, einschließlich der Manifestation von behandlungspflichtigem Diabetes mellitus, einen großen Prozentsatz von Hypogonadismus, der fast zwei Drittel der erwachsenden Patientinnen und Patienten betrifft, aber auch die Frage der Kardiomyopathie und Herzrhythmusstörungen, die bei diesen Patienten im Alter relevant ist.

Das sind alles Dinge, die wir gerade in der Auswirkung im hohen Erwachsenenalter, und damit meine ich nicht die ganz alten Patienten, aber so ab dem fünften Lebensjahrzehnt, in zunehmendem Maße erst jetzt erleben, weil wir eine relativ junge Patientenpopulation in Deutschland haben, die uns aber nach wie vor relevante Probleme stellt.

Wir haben in der pädiatrischen Leitlinie definiert, dass bei Patienten, die einen HLA-identen Geschwisterspender für eine Stammzelltransplantation haben, diese Form der Therapie die kurative Therapie der Wahl ist. Aber diese Therapieoption haben wir nur bei einem sehr kleinen Teil der Patienten. Insofern sind alternative kurative oder quasi kurative Behandlungsoptionen von sehr großem Interesse. Wir wissen, dass wir durchaus bei einigen Patienten die Möglichkeit haben, über nicht verwandte Spender eine Transplantation zu machen. Es gibt auch theoretisch die Möglichkeit, über haploidentische Stammzelltransplantation die Erkrankung zu behandeln. Aber wir wissen auch, dass dort die Risiken für Morbidität und Mortalität höher sind, als bei der Geschwistertransplantation.

Deshalb ist diese Therapie, die hier angeboten wird und zugelassen ist, bei der ein Schwerpunkt der Komplikationen einer Stammzelltransplantation nicht zum Tragen kommt, nämlich das Risiko für eine GvHD, besonders interessant.

Was ich aus meiner Sicht zu den Ergebnissen sagen kann, ist: Als diese Therapie neu entwickelt wurde, war ich persönlich sehr skeptisch, weil ich dachte, wenn man darauf setzt, nur HbF zu machen und das mit dem Ziel, einen Hb-Gehalt von 9 Gramm pro Deziliter zu erreichen, kam man aus meiner Sicht in ein Risiko, daraus eine Thalassaemia intermedia zu produzieren, also ein Krankheitsbild, das zwar nicht regelmäßig transfusionsabhängig ist, aber viele andere Konsequenzen haben kann. Ich persönlich finde die Ergebnisse, die präsentiert sind, sehr überzeugend, weil wir in dieser Transfusionsfreiheit Hämoglobinwerte erreichen, die deutlich oberhalb dieser eigentlichen Zielgrenze von 9 Gramm pro Deziliter liegen, sondern im Bereich von etwa 13 Gramm pro Deziliter.

Diese Sorge, die ich ursprünglich hatte, ist für einzelne Patienten vielleicht nicht komplett auszuräumen, sondern erst auf lange Sicht. Aber das ist ein sehr kleiner Teil der Patienten. Die

meisten werden nach dem, was die Daten bisher hergeben, andauernd transfusionsabhängig bleiben, einschließlich der Frage, dass sie ihre Eisenüberladung loswerden. Das war hier im Datenschnitt nur etwa bei der Hälfte der Patienten zu diesem Zeitpunkt passiert. Aber für alle anderen ist das zu erwarten. Insofern, denke ich, ist das für die Behandlung der Beta-Thalassämie eine sehr wirkungsvolle Option.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Cario. – Das war untergegangen. Ich müsste von Ihnen, Herr Petry, noch einmal ausdrücklich zu Protokoll gegeben haben, was der konkrete Anlass für den Datenschnitt vom 2. Januar war. Das hatten Sie allgemein erwähnt, aber dass wir das sauber protokolliert haben.

Herr Petry (Vertex): Ja, gerne, Herr Professor Hecken. – Zu dem Datenschnitt ist es so, dass Exa-Cel in Großbritannien am 15. November 2023 mit einer bedingten Zulassung und der Auflage, weitere Daten zu sammeln, zugelassen wurde. Im jährlichen Rhythmus müssen neue Daten für die Verlängerung der bedingten Zulassung eingereicht werden. So eine bedingte Zulassung ist bei solchen Therapien, bei denen längerfristig Daten gesammelt werden, durchaus üblich. Es ist per Richtlinien der britischen Zulassungsbehörde MHRA so, das ist auch alles öffentlich dokumentiert, dass diese Anträge auf Aktualisierung der Zulassung inklusive der Einreichung neuer Daten ein halbes Jahr vor dem Beschluss eingereicht werden müssen. Das heißt, immer zum 15.05. eines Jahres müssen entsprechend neue Anträge auf Verlängerung der Zulassung eingereicht werden. Vertex ist verpflichtet, die aktuellsten Daten einzureichen. Dazu wird ein Zeitpunkt des Datenschnitts gewählt, der es erlaubt, zu diesem 15.05. die aktuellsten Daten einzureichen. Das ist letztlich der Hintergrund für diesen Datenschnitt, dass durch den Zulassungsprozess der MHRA eine kontinuierliche Bereitstellung aktueller Daten gefordert wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Dann haben wir das fürs Protokoll. – Jetzt habe ich eine Wortmeldung von Herrn Professor Meisel und Frau Dr. Hoferer. Zunächst Herr Professor Meisel, bitte.

Herr Prof. Dr. Meisel (DAG-HSZT): Ich möchte gerne aus Sicht des Transplantateurs und eines Zentrums, das Anwendungserfahrung mit Exa-Cel im Rahmen der klinischen Prüfung gesammelt hat, einige wenige Aspekte ergänzen. Ich glaube, die eindrücklichen Behandlungserfolge hat Herr Cario sehr gut zusammengefasst. Auch der Punkt, der, glaube ich, bezüglich der langfristigen Perspektive eine wesentliche Rolle spielt: Können diese Patienten die Eiseneeliminierungstherapie beenden? Wie verhalten sich dann die Eisenwerte? Das sind Dinge, die langfristig einen guten Hinweis darauf geben, dass wir das Ziel, das wir erreichen wollen, nämlich dass diese Patienten nicht mehr im Median nur Mitte 40 Jahre alt werden, erreichen können.

Wenn wir die Therapie der autologen Stammzelltransplantation mit dem Gentherapeutikum mit den Therapien in den Kontext setzen, die in Konkurrenz stehen, nämlich den allogenen Stammzelltransplantationen von nicht HLA-identischen Geschwisterspendern, dann muss man neben dem GvHD-Risiko, das Herr Cario ansprach, auch über Dinge wie das Risiko reden, dass das Transplantat abgestoßen wird, also nicht dauerhaft im Körper verbleibt. Die Immunreaktionen können in beide Richtungen gehen. Das Transplantat kann den Patienten im Sinne einer Spender-gegen-Empfänger-Reaktion der GvHD attackieren. Es gibt ein quantifizierbares, nicht unerhebliches Risiko, dass ein Transplantat abgestoßen wird oder über die Zeit versagt.

Der dritte Punkt ist, und der ist für die klinische Einordnung, glaube ich, auch relevant: Patienten, die ein allogenes Transplantat erhalten, müssen zur Vorbeugung solcher Komplikationen über viele Monate eine immunsuppressive Therapie erhalten. Diese immunsuppressive Therapie bringt einmal eine Behandlungslast mit sich, die bringt mit sich, dass diese Patienten viele Monate isoliert werden müssen, und die bringt Infektionsrisiken mit sich. So wissen wir, dass Patienten, die eine allogene Transplantation bekommen, die nicht

vom Geschwisterspender ist, Raten von Virusreaktivierungen haben, die weit über zehn, 20 Prozent liegen und dafür behandelt werden müssen.

Wir haben mit dem autologen Ansatz ein Verfahren, bei dem wir nicht nur diese beiden Immunreaktionen nicht haben, sondern auch das Immunsystem nicht aktiv unterdrücken müssen und damit – das ist die Erfahrung, dazu gibt es noch keine publizierten Daten, aber das ist persönliche Erfahrung – die Patienten wieder viel früher in ihr normales Leben zurückkehren können. Das ist ein Punkt, den ich aus Transplanteursicht noch ergänzen wollte. Ansonsten kann ich mich dem, was Herr Cario gesagt hat, in vollem Umfang anschließen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Meisel. – Jetzt habe ich Frau Dr. Hoferer und Herrn Lang. Frau Hoferer, bitte.

Frau Dr. Hoferer (DGHO): Ich bin Erwachsenenhämatologin und wollte noch einen Punkt besonders betonen. Der Körper hat keinen Mechanismus, mit dem er aktiv und von selber Eisen ausscheiden kann. Das heißt, wenn die Patienten erwachsen sind und älter werden, bleibt es dabei, dass wir diese drei Eisenchelatoren zur Verfügung haben, die ihr eigenes Wirkspektrum und vor allem Nebenwirkungsspektrum haben. Das heißt, Patienten, die zum Beispiel eine Nierenfunktionseinschränkung entwickeln, wenn sie älter werden, können mit zwei der Chelatoren nicht mehr gut behandelt werden. So kommt man viel öfter, als man vermuten würde, in die Situation, dass Patienten nicht mehr oder fast nicht zu chelieren sind, und dann steht die Mortalität deutlich im Vordergrund, sodass eine Therapie, die die chronische Eisenüberladung eliminieren würde, ein großer Segen wäre. Auch wenn man anführt, Luspatercept als zugelassenes Medikament zur Reduktion der Transfusionslast wäre möglich, das ist möglich, aber es eliminiert die Transfusion nicht. Das wollte ich noch anmerken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Hoferer. – Herr Professor Lang und anschließend eine Frage von Frau Wenzel-Seifert. Herr Lang, bitte.

Herr Prof. Dr. Lang (Universitätsklinikum Tübingen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin): Ich gehöre zur Gruppe der Transplanteure und wollte noch kurz aus der Transplantationssicht in Ergänzung zu Roland Meisel etwas beitragen. Wir haben an der Thalassämie-Studie teilgenommen und mehrere Patienten behandelt, damit gute Erfahrungen gemacht. Ich meine, dass für alle Patienten, bei denen man aus verschiedensten Gründen keine allogene Transplantation durchführen kann, Exa-Cel eine neue, sehr gute Heilungschance bietet, die es bislang so nicht gab. Es wird sicherlich weiter allogene Transplantationen geben, aber für die Patienten, für die das nicht infrage kommt, ist Exa-Cel ein definitiver Zusatzgewinn.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Lang. – Jetzt habe ich Frau Wenzel-Seifert von der DKG und Herrn Jantschak von der KBV. Frau Wenzel-Seifert, bitte.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich habe eine Frage zur Gewinnbarkeit von Zellen oder zu den Therapieabbrüchen. Bei der Sichelzellerkrankung waren das teilweise Patienten, die von sich aus, ich habe es eher so verstanden, aus soziokulturellen Gründen vielleicht abgebrochen haben, und dann die andere Gruppe, bei denen nicht ausreichend Zellen akquiriert werden konnten. Mich interessiert, ob das eine spezielle medizinische Gruppe ist, ob man die charakterisieren kann. Unterscheiden die sich von den anderen Patienten, bei denen es funktioniert hat?

Zur Beta-Thalassämie hätte ich gerne gewusst, ob das Problem dort auch bestanden hat. Wenn nicht – ich habe es so verstanden, dass es dort nicht so bestanden hat, Sie haben schon erläutert, warum –, welche Gründe es bei diesen Patienten, die ihre Einwilligungserklärung zurückgezogen haben, gegeben hat; vielleicht etwas genauer, als bislang eine Information vorhanden ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Patchev hat sich dazu gemeldet. Herr Patchev, bitte.

Herr Dr. Dr. Patchev (Vertex): Zur ersten Frage: In der Thalassämie-Studie gab es keine Abbrecher aufgrund des Nichterreichens der geforderten Zellzahl. Auch da gab es Patienten, die mehr als einen Mobilisierungs- und Apheresezyklus benötigt haben. Im Median hat aber bei diesen Patienten ein Zyklus ausgereicht. Es gab keinen Patienten, der aufgrund unzureichender Zellzahl diese Studie abgebrochen hat.

Zu den Patienten mit Sichelzellkrankheit: Sie wissen, Patienten müssen nicht weitere Erklärungen hinzufügen, dass sie das Informed consent zurückgezogen haben. Aus anekdotischen Berichten kann man das kopieren. Wenn Sie das Flow-Diagramm anschauen, gibt es Patienten, die sogar noch, bevor es mit irgendeiner Studienprozedur begonnen hat – – Ungefähr die Hälfte der Patienten, die aus diesen Gründen abgebrochen haben, haben die Studie dann schon verlassen, weil sie es sich aus irgendeinem Grund anders überlegt haben.

Diese Studie ist hochkomplex, viele Visiten, unter anderem auch die Notwendigkeit von Knochenmarkpunktionen für die Bestimmung der Allele-Editierung. Das heißt, die Teilnahme an diesen Studien war für die Patienten eine Herausforderung. Aus dem Grund ist es nachvollziehbar, wenn sich das jemand anders überlegt. Wie schon gesagt, diese soziokulturellen Gründe, wie Sie das genannt haben, sind vor allem bei der Sichelzellkrankheit, wo viele Patienten im US-amerikanischen Kontext leben, beschrieben. Das ist bekannt. Da kommen sicherlich Faktoren wie Distanz zum Zentrum usw. hinzu, die in dem Kontext auch eine Rolle gespielt haben könnten. Weitere Details habe ich dazu leider nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Patchev. – Frau Wenzel-Seifert, Frage nicht beantwortet?

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ja, doch. Ich hätte gern noch eine Stellungnahme von den Klinikern zu der Frage, ob sich diese Gruppe, bei der nicht ausreichend Zellen akquiriert werden können, medizinisch in irgendeiner Weise von der Gesamtpopulation der Studie unterscheidet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer kann von den Klinikern etwas dazu sagen? – Herr Patchev hat sich noch einmal gemeldet, dann nehmen wir ihn zuerst und danach die Kliniker. Herr Patchev, bitte.

Herr Dr. Dr. Patchev (Vertex): Verzeihung, diese Frage habe ich unbeantwortet gelassen. Wir haben durch die Studiendaten – Exa-Cel wird im Behandlungsalltag in anderen Ländern auch schon angewendet – versucht, Faktoren für die Sichelzellpatienten zu identifizieren. Bislang ist als Hauptfaktor das Alter identifiziert worden, mit einer moderaten Korrelation, also auch keine allzu starke Korrelation. Aber es scheint so, dass die Patienten, je älter sie werden, desto mehr Apheresezyklen benötigen. Es gibt andere Faktoren mit einer schwachen Korrelation. Der wichtigste Faktor, der prädiktiv ist, ist die Anzahl, wie viele Stammzellen der Patient schon zu Baseline in seinem Kreislauf hatte. Es liegt auf der Hand, dass man, wenn eine entsprechende Reserve da ist, noch leichter mobilisieren kann. Weitere klinische Faktoren sind bislang nicht aus den Daten zu diesen Patienten ableitbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Sehen die Kliniker das auch so? – Herr Professor Meisel, bitte.

Herr Prof. Dr. Meisel (DAG-HSZT): Ja. Ich kann nur sagen, klinisch kann man das genauso bestätigen. Wir haben in dem Programm für die sichelzellerkrankten Patienten apheresiert. Es ist sehr interessant, dass auch über verschiedene Apheresezyklen die Zahl der mobilisierbaren Zellen sehr stabil ist. Zwischen dem ersten und dem zweiten Zyklus sieht man oft sehr gleichförmige, entweder gute oder schlechte Mobilisierungen, die im Patienten stabil sind, sodass es neben dem Alter, was Herr Patchev aus den Studiendaten systematisch sagen konnte, andere, aber nicht vorhersagbare Faktoren sind, die offensichtlich patientenindividuell sind, die wir aber nicht klinisch identifizieren können, sodass es uns nicht gelingen wird, zu sagen, ich nehme diesen Patienten, der ist so und so alt und ich mache noch irgendwelche weiteren Laboruntersuchungen, um zu sagen, der wird gut gehen, der wird nicht

gut gehen. Ich glaube, gut auswählen, wer wahrscheinlich erfolgreich mobilisiert und wer nicht, werden wir aufgrund der aktuellen Datenbasis kaum können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Meisel. – Frau Wenzel-Seifert, Frage beantwortet?

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Jantschak von der KBV und anschließend Frau Krumbiegel vom GKV-SV. Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Für mich hat sich eine Frage zum Einsatz von Chelatoren ergeben. Wie wird entschieden, wann bei den mit der Gentherapie behandelten Patienten die Chelatorenthherapie abgesetzt wird bzw. macht es Sinn, auch bei Erreichen einer Transfusionsfreiheit die Chelatoren weiterzugeben, um, ich sage einmal, vorhandene Eisendepots noch aus dem Körper zu entfernen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Jantschak. – Herr Professor Cario und Herr Professor Meisel.

Herr Prof. Dr. Cario (GPOH): Jetzt war ich schneller als Herr Meisel. Entschuldigung, er hätte es mindestens genauso gut sagen können. Auf alle Fälle ist es notwendig, diese Eisenchelatorenthherapie weiter zu geben, solange eine relevante Eisenüberladung vorhanden ist. Man sieht sich die Serum-Ferritin-Werte an, aber auch die Lebereisenkonzentration, die ein sehr guter Parameter für die Gesamtkörpereisenbeladung ist. Wenn dort der Wert, der die Indikationen für eine Eliminationstherapie von 5 Milligramm pro Gramm Lebertrockengewicht darstellt, unterschritten ist, kann man diese Therapie aussetzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Meisel, bitte.

Herr Prof. Dr. Meisel (DAG-HSZT): Kurz zur Ergänzung: In den Studien haben bisher alle Patienten die Chelierung nach der Gentherapie wieder gestartet. Da muss man unter Rücksicht auf das Anwachsen der Stammzellen einige Monate warten. Das ist auch deshalb erforderlich, weil in der Phase der Knochenmarknichterfunktion bis zum Anwachsen der Zellen eine noch intensivere Transfusion erforderlich ist, sodass über die Transplantation der Eisenwert und die Eisenbelastung kurzfristig ansteigen. Insofern müssen alle Patienten, das müssen die auch wissen, nach der Therapie weiter chelieren. Aber es ist beeindruckend, dass, obwohl die Patienten im Median knapp über drei Jahre aus der Therapie sind, fast die Hälfte die Chelatoren schon beenden konnte. Das wurde in der Studie genau mit den von Herrn Cario genannten Kriterien gemacht. Zielkriterien in den Studien waren, wenn die Patienten Ferritinwert unter 500 und ein Lebereisen unter 5 hatten. Dann war erlaubt oder vorgeschlagen, zu beenden. Das hatten diese, ich glaube jetzt genannten 46 Prozent der Patienten erreicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Meisel. – Herr Jantschak, ist Ihre Frage beantwortet?

Herr Dr. Jantschak: Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe jetzt Frau Krumbiegel und Herrn Fleischer vom G-BA. Frau Krumbiegel, bitte.

Frau Dr. Krumbiegel: Wir haben insgesamt drei Fragen, zwei Fragen an den pU und eine an die Kliniker. Ich starte mit den Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer. Es geht einmal um die Patientenzahlen für das Anwendungsgebiet Sichelzellerkrankheit. In der Prüfung der Patientenzahlberechnungen ist vom IQWiG kritisiert worden, dass die verwendeten Anteilswerte nicht nachvollziehbar sind, was wiederum zu relevanten Unsicherheiten geführt hat. Könnten Sie konkretisieren, wie Sie zu den Anteilswerten für die rezidivierenden VOC und auch für die Eignung für die Behandlungsprozedur kommen und sich zu der Kritik äußern, dass die Übertragbarkeit der Anteilswerte für die fehlende Spenderverfügbarkeit fraglich ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte das für den pU machen? – Herr Petry, bitte.

Herr Petry (Vertex): Darauf kann ich gerne eingehen. Grundsätzlich standen wir auch vor der Herausforderung, dass die relevanten Daten für die Abschätzung der Epidemiologie hier in Deutschland nur sehr unzureichend zur Verfügung stehen. Wir haben, denke ich, einen guten Startpunkt über die vorhandenen Publikationen aus dem GPOH-Register. Aber wenn ich systematisch Ihre Punkte durchgehen darf, bleiben leider einige Unsicherheiten.

Zum einen haben wir die Frage, wie viele Patientinnen und Patienten es mit rezidivierenden VOC gibt. Rezidivierende VOC sind nicht einheitlich definiert. Das heißt, in einem ersten Schritt mussten wir uns mit einer Definition von ≥ 2 VOC pro Jahr behelfen, wie es auch in den klinischen Studien durchgeführt wurde. Aus Deutschland liegen hier leider keine Daten vor. Das heißt, hier waren wir gezwungen, auf US-amerikanische Studien zurückzugreifen, wie wir es auch im Dossier dargestellt haben. Der für Deutschland gewichtete Mittelwert aus diesen Studien führt zu den 39 Prozent, die wir hier angeführt haben.

Der zweite Punkt, oder der nächste Punkt: Zu Patientinnen und Patienten, für die die Behandlungsprozedur infrage kommt, oder anders formuliert, Patienten, die für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation geeignet sind, dazu liegen per se leider keine Daten vor. Das ist eine klinische Entscheidung des behandelnden Arztes. Hierfür haben wir, weil keine Daten vorliegen, leider auch nicht aus den USA, eine interne Analyse durchgeführt, letztlich eine Befragung von Ärzten, die dazu geführt hat, dass 54 Prozent, also knapp die Hälfte der Patienten, dafür infrage kommt. Das sind Analysen, die wir intern durchgeführt haben, die wir leider nicht weitergeben können.

Der dritte Punkt, Patienten, für die kein HLA-kompatibler Spender zur Verfügung steht: Hier haben wir ebenfalls amerikanische Daten aus einer unabhängigen Analyse herangezogen, in denen gesagt wird, dass für circa 19 Prozent der Patienten ein solcher geeigneter Spender zur Verfügung steht, im Umkehrschluss für 81 Prozent der Patienten nicht. Auch hierfür gibt es keine deutschen Daten, deshalb diese Ausweichmöglichkeit. Aber hier finden wir uns auch dadurch bestätigt, dass in der GPOH-Richtlinie Sichelzellerkrankheit gesagt wird, dass für unter 20 Prozent der Patienten ein geeigneter Spender zur Verfügung steht. In Summe: Es bleiben hier leider gewisse Unsicherheiten, aber ich denke, der Ansatz, den wir gewählt haben, ist der valideste, den wir aktuell machen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Petry. – Frau Krumbiegel.

Frau Dr. Krumbiegel: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Herr Hecken, darf ich?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, natürlich.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das Register ist mit Herrn Kunz und Herrn Kulozik präsent. Wären die Daten für die Antwort relevant?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kunz hat sich gemeldet, dann ziehe ich Herrn Kunz vor. Bitte, Herr Professor Kunz.

Herr Prof. Dr. Kunz (DGKJ): Ich habe mich schon vorher gemeldet, weil ich noch einen Nachtrag zum Eisenentzug leisten wollte. Soll ich das tun oder soll ich direkt –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Machen Sie beides.

Herr Prof. Dr. Kunz (DGKJ): Es gab die Frage nach der Indikation für die Chelattherapie, Post-Gen-Therapie. Die gibt es selbstverständlich. Ich wollte ergänzen, dass ein Teil der Patienten nach Gentherapie eine so gute Erythropoese erreicht, dass man die Chelattherapie durch eine regelmäßige Aderlass-Therapie, durch eine Phlebotomie-Therapie ersetzen oder ergänzen kann. Das ist eine Option, die vor der Gentherapie nicht zur Verfügung steht und die auch für

Patienten mit zum Beispiel eingeschränkter Nierenfunktion zur Verfügung steht. Das ist eine Erweiterung des Instrumentariums der Eisenkontrolle Post-Gen-Therapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Jetzt zum Register.

Herr Prof. Dr. Kunz (DGKJ): Zum Register: Es gibt Registerdaten, auch zur Häufigkeit von vasookklusiven Krisen. In unserem GPOH-Register sind Kinder überrepräsentiert. Deshalb können wir über Erwachsene keine so sichere Aussage treffen wie für Kinder. Das strenge Kriterium zwei vasookklusive Krisen in zwei aufeinanderfolgenden Jahren, also vier in zwei Jahren, ist eines, das wahrscheinlich von relativ wenigen Patienten wirklich genauso getroffen wird, weil manche Patienten, bei denen das zutrifft, zum Beispiel in ein regelmäßiges Transfusionsprogramm gehen und dann, wenn das funktioniert, was häufig der Fall ist, diese Häufigkeit von Krisen verlieren. Wir haben diese Frage bisher nicht systematisch ausgewertet. Deshalb kann ich nicht aus dem Stegreif sagen, wie viel Prozent der Patienten mehr als zwei Krisen pro Jahr über mindestens zwei Jahre haben. Aber ich schätze, dass es deutlich weniger sind als 39 Prozent. Zur Spenderverfügbarkeit haben wir konkrete Zahlen, das haben wir schon einmal ausgewertet, ich meine sogar publiziert. Das war das, was in der Leitlinie gelandet ist, bei < 20 Prozent.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Kunz. – Jetzt wieder zurück zu Frau Krumbiegel.

Frau Dr. Krumbiegel: Die nächste Frage geht auch an den pharmazeutischen Unternehmer und bezieht sich auf den vierten Datenschnitt. Für die Nutzenbewertung werden regelhaft nur präspezifizierte Datenschnitte herangezogen, und im Dossier wird auf diesen vierten Datenschnitt, der nicht präspezifiziert ist, abgestellt. Uns interessiert, in welchem Kontext dieser Datenschnitt durchgeführt wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Petry, bitte.

Herr Petry (Vertex): Frau Krumbiegel, Sie haben es gesagt, das ist der vierte Datenschnitt, der im Dossier dargestellt wurde, vom August letzten Jahres. Unsere Intention war, die längst verfügbaren Daten darzulegen, um die Dauerhaftigkeit des Therapieeffekts belegen zu können. Dieser im August 2024 durchgeführte Datenschnitt wurde für die klinische Community durchgeführt und zur Darstellung der längst möglichen verfügbaren Daten, die wir auch im Dossier genutzt haben. Ich möchte noch einmal darauf hinweisen, wir haben uns die Rückmeldung aus der initialen Nutzenbewertung sehr zu Herzen genommen. In der Stellungnahme haben wir einen von Zulassungsbehörden angeforderten Datenschnitt, der aktuellere Daten beinhaltet, in beiden Indikationen eine mediane Nachbeobachtungsdauer von über drei Jahren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Krumbiegel, bitte.

Frau Dr. Krumbiegel: Vielen Dank für die Beantwortung der Frage. Unsere letzte Frage geht an die Kliniker und bezieht sich auf die indirekten, nicht randomisierten Vergleiche. Diese wurden gegenüber individuellen Patientendaten für beide Anwendungsgebiete dargestellt. Für das Anwendungsgebiet Sichelzellerkrankheit wurden die Daten durch eine Market-Scan-Analyse von MediCare-Routine-Daten erhoben. Für das Anwendungsgebiet der Beta-Thalassämie entstammen die Daten aus der italienischen WebThal-Datenbank. Uns interessiert, inwiefern aus klinischer Sicht die US-Routineversorgung bzw. die Routineversorgung in Italien auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer möchte antworten? – Herr Professor Kunz, bitte.

Herr Prof. Dr. Kunz (DGKJ): Auch das aus dem Stegreif: Die Versorgung in den USA ist sicherlich eine andere als in Deutschland. Ich würde auch glauben, sie ist schlechter. Patienten mit Sichelzellerkrankheit in den USA werden nur zum kleinen Teil mit Hydroxyurea behandelt. Zum kleinen Teil heißt, je nachdem, welche Datenbank man anschaut, auf jeden Fall weniger

als 50 Prozent. Die Patienten im deutschen Sichelzellregister werden, wenn sie das Alter von zwei Jahren überschritten haben, was hier relevant ist, zu 90 Prozent mit Hydroxyurea behandelt, sodass ich davon ausgehen würde, dass sich aufgrund der intensiveren Behandlung in Deutschland auch die Häufigkeit von Schmerzkrisen in Deutschland von denen der USA unterscheidet, ohne das genau quantifizieren zu können. Wir haben es vorhin schon gehört, die Häufigkeit von Schmerzkrisen hängt auch sehr von der Definition ab.

Bezüglich der Versorgung von Patienten mit Thalassämie in Deutschland im Vergleich zu Italien, das war, glaube ich, Ihre Frage gewesen, gehe ich davon aus, dass die in beiden Ländern sehr vergleichbar, sehr ähnlich ist und man die Daten eher vergleichen kann als die für Sichelzellkrankheit zwischen den USA und Deutschland.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Schmitt vom pharmazeutischen Unternehmer, bitte.

Frau Schmitt (Vertex): Herr Kunz hat den Unterschied in den USA zu Deutschland bezüglich der Schmerzkrisen angemerkt. Ich wollte hinzufügen, dass die Anzahl der Schmerzkrisen zu Baseline, also innerhalb eines Zweijahreszeitraums ein matching criteria war und wir die Patienten danach ausgewählt haben, dass sie eine ähnliche Anzahl an Schmerzkrisen hatten. Insofern sollte der Vergleich diesbezüglich vergleichbar sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Krumbiegel, bitte.

Frau Dr. Krumbiegel: Vielen Dank, ich habe keine weiteren Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Fleischer von der FB Med.

Herr Fleischer: Ich habe zwei Rückfragen bezüglich der in der Stellungnahme dargestellten Ergebnisse. So berichten Sie in Tabelle 2 und 3 Ihrer Stellungnahme unter anderem die Ergebnisse des naiven indirekten Vergleichs zwischen der CLIMB-Studie und der WebThal-Datenbank für den primären Endpunkt Transfusionsfreiheit für 12 Monate. Es ist ersichtlich, dass in der WebThal-Datenbank kein Patient bzw. keine Patientin eine entsprechend lange Transfusionsfreiheit erreichte. Da aufgrund der nicht erreichten Transfusionsfreiheit somit eine Nullzelle vorliegt, berichten Sie keinen Effektschätzer für den Vergleich. Meine Frage ist, ob sie diesen bitte noch berechnen und nachreichen könnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen? – Frau Schmitt, bitte.

Frau Schmitt (Vertex): Das Problem ist, dass wir als Effektschätzer das Ratio nehmen und durch Null nicht teilbar ist. Man kann das theoretisch nicht ausrechnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Fleischer, was machen wir jetzt?

Herr Fleischer: Eine Nullzellkorrektur würde das Problem auch nicht beheben?

Frau Schmitt (Vertex): Das können wir uns anschauen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Fleischer, dann Sie wieder.

Herr Fleischer: Eine zweite Frage, auch zu den dargestellten Ergebnissen: Sie berichten bei dem indirekten Vergleich zwischen den Studien BELIEVE und CLIMB zusätzlich die kombinierten Daten aus der Studie CLIMB-111, sowohl der Verlängerungsstudie 131. So eine längere Beobachtungsdauer ist durchaus sinnvoll. Meine Frage wäre, warum die kombinierten Daten nicht auch für den Vergleich von WebThal und CLIMB herangezogen wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Schmitt, bitte.

Frau Schmitt (Vertex): Wir haben ursprünglich nur die jeweils Vorgängerstudien, also die 111 und die 121, verwendet und wollten damit konsistent bleiben, damit man die Vergleichbarkeit zu den früheren Datenschnitten hat. Deshalb haben wir das nicht gemacht. Für die GLOBAL-

MAIC haben wir das gemacht, weil das eine externe Anforderung war. Man kann das nachliefern, aber wir gehen nicht davon aus, dass das die Resultate deutlich verändern würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Fleischer, bitte.

Herr Fleischer: Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gibt es weitere Fragen?

Frau Dr. Müller: Ich hatte mich vor Herrn Fleischer einmal gemeldet, Herr Professor Hecken. Ich glaube, das ist durchgerutscht. Sorry.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich habe eine Frage zum klinischen Verlauf. Der pharmazeutische Unternehmer hat in seinem Eingangsstatement stark auf die dramatischen Effekte abgehoben, bei denen man unabhängig von Adjustierung potenziell naive Vergleiche heranziehen könnte, wenn der Effekt so groß ist, dass es nicht mehr plausibel ist, dass es allein durch Störgrößen erklärt wird, und wenn der Verlauf einer Erkrankung relativ sicher voraussehbar oder nahezu sicher vorhersehbar ist, sprich: keine plötzlichen Besserungen, keine sehr variablen Verläufe. Dazu möchte ich die Kliniker gerne hören. Bei der Sichelzellanämie haben wir schon etwas gehört. Dazu gibt es wohl einige Faktoren, die auf den Verlauf möglicherweise Einfluss nehmen. Können Sie dazu noch etwas sagen? Speziell zur Beta-Thalassämie: Kann man im natürlichen Verlauf eine spontane Besserung oder unter den bisher verfügbaren Therapien eine plötzliche spontane Besserung oder irgend so etwas erwarten? Oder gibt es eine Situation, in der man weniger Transfusionen braucht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Dr. Lobitz, Herr Professor Kunz und Herr Professor Wörmann. Herr Lobitz, bitte.

Herr Dr. Lobitz (GPOH): Bei der Sichelzellkrankheit ist es so, dass gerade die Expressionen von dem HbF einer der entscheidenden Faktoren ist. Es gibt Menschen, die von Natur aus viel HbF machen können, die haben einen mildereren Verlauf der Sichelzellkrankheit, und das Hydroxycarbamid wirkt in erster Linie auch über eine HbF-Erhöhung. Insofern ist dieser Ansatz der Gentherapien ein sinnvoller, die HbF-Expression zu erhöhen, und wahrscheinlich auch sogar wirksamer, zumindest bei diesen Effizienzen, die hier erreicht werden, als wenn man die Sichelzellmutation korrigieren würde.

Es ist letztendlich so, dass wir vor 15 Jahren noch mit allen Therapien relativ zurückhaltend waren, weil es Patienten gab, die viele Schmerzkrisen hatten, die galten immer als die krankesten, und es gab Patienten, die relativ komplikationsarm liefen. Dann sieht man aber im weiteren Verlauf, dass auch die, die im Extremfall in ihren ersten 20 Lebensjahren überhaupt keine Komplikationen haben, dann doch mit 25 schwerstkrank werden können, und zwar deshalb, weil es eine gewisse Hintergrundaktivität, nenne ich das einmal, gibt, die subklinisch abläuft und die die Patienten nicht in ärztliche Behandlung treibt, aber wo im Körper doch Organschäden entstehen.

Die erste Konsequenz war, dass man mit dem Hydroxycarbamid etwas aggressiver herangegangen ist und im Grunde mittlerweile sagt, jeder Patient sollte dieses Medikament bekommen. Neben dem Hydroxycarbamid haben wir sonst nichts. Wir haben die Austauschtransfusion, wobei wir uns, glaube ich, alle einig sind, dass das keine langzeittherapeutische Option ist, alleine wegen des ethnischen Unterschieds, den die Patienten als Empfänger des Blutes und die Spender haben, und es häufig zu Immunisierungen kommt. Das heißt im Grunde, wer mit dem Hydroxycarbamid alleine nicht gut klarkommt, ist automatisch ein Kandidat für eine intensivere Therapie. Daher kommt letztendlich die Empfehlung zu sagen, wer einen HLA-identen Spender hat, der hat per se, egal, wie der klinische Verlauf ist, eine Indikation für eine allogene Transplantation. Insofern sind die zelltherapeutischen Optionen, die sich gerade ergeben, aus heutiger Sicht, wo es keine

anderen medikamentösen Therapieoptionen gibt, die einzige Chance, die die Patienten haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Lobitz. – Jetzt habe ich noch Herrn Professor Kunz und Herrn Professor Lang. Dann habe ich noch Fragen – Frau Müller müsste abschließend gefragt werden – von Frau Holtkamp, Herrn Jantschak und Herrn Bilek von der FB Med. Bitte schön, Herr Professor Kunz und Herr Professor Lang.

Herr Prof. Dr. Kunz (DGKJ): Die Frage betraf die Vorhersehbarkeit des Verlaufs der Thalassämie und der Sichelzellkrankheit. Ich würde sagen, die Thalassämie unter konventioneller Therapie ist extrem vorhersehbar. Da gibt es keine spontanen Besserungen. Es gibt möglicherweise Verschlechterungen in bestimmten Situationen, aber es gibt wirklich, wenn man sich einmal auf eine Transitionsindikation festgelegt hat und die klar ist, keine Spontanheilung. Das ist nahezu ausgeschlossen.

Bei der Sichelzellkrankheit ist es aus meiner Sicht wesentlich schwieriger. Es gibt eine Menge von Faktoren, die statistisch gesehen den Verlauf vorhersagen. Aber beim einzelnen Patienten können Sie nicht sagen, ob der nicht im nächsten oder übernächsten Jahr durch seine Sichelzellkrankheit todkrank wird, egal, wie die einzelnen Krankheitsmodifikatoren vorher ausschauen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Kunz. – Herr Professor Lang, bitte.

Herr Prof. Dr. Lang (Universitätsklinikum Tübingen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin): Ich wollte etwas aus Transplantationssicht dazu beitragen. Bei der Beta-Thalassämie gibt es definitiv eine Transplantationsindikation zur allogenen Transplantation. Diese Entscheidung machen wir uns nicht leicht. Das findet definitiv nur dann statt, wenn es keine konventionellen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Daraus können Sie ablesen, dass bei der Beta-Thalassämie keine spontanen Heilungen vorkommen; denn sonst würde sich so eine Maßnahme wie die allogene Transplantation verbieten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Lang. – Frage an Frau Müller: Ist Ihre Frage beantwortet oder Nachfrage?

Frau Dr. Müller: Ja, es ist klargeworden, dass es da doch starke Unterschiede im klinischen Verlauf gibt und dass die Beta-Thalassämie wesentlich stabiler, ohne spontane Besserung verläuft. Ich fasse es noch einmal kurz zusammen: Die Sichelzellanämie hat doch mehr externen Einfluss und Modifikationsfaktoren. Mir fallen zum Beispiel Infektionen oder solche Dinge ein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Ich habe jetzt Frau Holtkamp, Patientenvertretung, Herrn Jantschak, KBV, und Herrn Bilek von der FB Med.

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe zwei Fragen, eine an den pU und eine an die Fachgesellschaften. Ich beginne mit der Frage an den pU: Im Moment bezieht sich die Zulassung auf Patienten, die für eine Transplantation infrage kommen und keinen passenden verwandten Spender haben. Mich interessiert, ob daran gedacht ist, das Produkt in Richtung der Indikation weiterzuentwickeln, dass es auch für Patienten infrage kommt, die einen verwandten Spender haben, sozusagen als echte Alternative zur Transplantation und andererseits für Patienten, die nicht für die Transplantation infrage kommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann das beantworten? – Herr Patchev, bitte.

Herr Dr. Dr. Patchev (Vertex): Zu Ihrer Frage, ob das Produkt weiterentwickelt wird oder ob wir eine Zulassung für Patienten anstreben, die bereits einen HLA-identischen verwandten – in der Regel ist es ein Geschwister – Spender haben? Nein, das tun wir nicht, weil diese Therapieform, das können sicherlich alle anwesenden Transplanteure bestätigen, ein sehr erprobtes, seit über 30 Jahren erprobtes Verfahren ist, das inzwischen eine sehr gute

Wirksamkeit liefert. In der Regel passieren diese Transplantationen bereits in einem frühen Kindesalter, sodass es weder den Bedarf gibt, noch sich medizinisch-ethisch die Frage stellt.

Zu Ihrer zweiten Frage, Entwicklung der Therapie für Patienten, die nicht für eine Stammzelltransplantation infrage kommen: Einerseits liegt es auf der Hand, denn die Patienten können momentan selbst eine autologe Stammzelltransplantation – Bei allen Vorteilen, die genannt wurden, also keine Abstoßungsreaktion, keine immunologischen Komplikationen, ist es nach wie vor eine Stammzelltransplantation. Das erfordert eine komplette Myeloablation in unserem Fall. Das ist eine Prozedur, für die man die Patienten klinisch sehr gut screenen und diejenigen auswählen muss, die noch fit genug sind. Deshalb empfiehlt es sich, diese kurativen Therapieoptionen so früh wie möglich durchzuführen, bevor so viel Schaden akkumuliert worden ist.

Nichtsdestotrotz geht die Forschung weiter. Es gibt sowohl in unserem als auch in anderen Unternehmen die Bestrebung, Patienten, die nicht für eine Stammzelltransplantation geeignet sind, eine andere Therapie anzubieten, die effektiver ist als das, was heute vorliegt, was nach wie vor, Sie haben es gehört, nur das Hydroxycarbamid ist, was gut wirksam ist, aber irgendwann auch an seine Grenzen stößt. Aber da sind wir noch im Bereich der präklinischen Forschung, und das sind Verfahren, die keine Stammzelltransplantation erfordern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Patchev. – Frau Holtkamp, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Vielen Dank. – Die zweite Frage an die Fachgesellschaften: Sie haben angedeutet, dass es im Hinblick auf zusätzlichen Aufwand und zusätzliche Kosten zu gewissen Problemen gekommen ist. Mich interessiert, ob das Auswirkungen auf die Versorgung der Patienten hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich könnte das übernehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Uns ist klar, dass das hier nicht im Vordergrund steht. Der kritische Punkt, warum wir das in unserer Stellungnahme so deutlich betont haben, ist, dass diese Gentherapie für uns revolutionär erscheint, aber wohl auch mit einer besonders hohen Verantwortung für uns belastet ist. Das hängt auch damit zusammen, dass die Gruppe der Patienten noch nicht sehr groß ist, wir keine Langzeiteffekte kennen. Das heißt, es ist eine hohe Verantwortung, die richtigen Patienten zu selektionieren. Das betrifft auch die unterschiedliche Ausprägung der Krankheit. Sie haben mitbekommen, auch der sozio-kulturelle Hintergrund ist wichtig.

Der Grund, warum wir das so deutlich betont haben, ist, dass wir bei den Verhandlungen für diese neuen Medikamente sehen, dass zum Teil sehr hohe Preise aufgerufen werden, die sich aber ausschließlich auf den Erstattungsbetrag für den pharmazeutischen Unternehmer beziehen. Die hohen Kosten entstehen aber in den Zentren, zum Beispiel, dass man vielleicht 10 : 1 Patienten durchscreenen muss, um den richtigen Patienten zu identifizieren. Das ist aufwendig.

Wir möchten dringend darum bitten, dass das transparent mitverhandelt wird. Es kann nicht sein, dass am Ende ein Verhandlungspreis steht und die zusätzlichen Kosten, die uns entstehen, auf die Krankenhäuser abgewälzt werden. Deshalb ist es uns sehr wichtig, das zu berücksichtigen, auch von denen, die bei dieser Anhörung dabei sind, zu beachten, dass die zusätzlichen Kosten transparent dargestellt und auch mitverhandelt werden müssen, damit hinterher nicht eine Verschiebung von Kosten stattfindet und wie wir es bei den CAR-T-Zellen gesehen haben die Häuser darauf sitzenbleiben und Therapien vielleicht nicht durchführen können, weil es nicht verhandelt worden ist. Ich weiß, das ist nicht der Schwerpunkt hier, aber uns ist es sehr wichtig, das deutlich zu machen, weil sonst die Versorgung so nicht funktionieren wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Ich schaue in Richtung Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Für mich hat sich noch eine Frage zu den Eisenchelatoren, Tabelle 4 aus der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers, ergeben. Deshalb geht die Frage auch direkt an den pharmazeutischen Unternehmer. Wir haben vorhin gehört, oder ich habe verstanden, dass im Rahmen der Exa-Cel-Infusion die Chelatoren-Therapie abgesetzt wird. Das zeigt sich auch in der Tabelle Monat 3, quasi nur drei Patienten, die den Chelator bekommen haben. Am Anfang waren es alle. In Monat 3 bis 6 konnten dann round about 70 Prozent der Patienten auf den Chelator verzichten. Das bleibt bis Monat 36 relativ konstant. Die Frage ist: Was ist konkret in Monat 3 bis 6 passiert? Wurde in diesem Zeitraum das Eisen ausgewaschen, oder hatte ein Großteil der Patienten den Chelator unter prophylaktischen Aspekten bekommen, um eine Eisenüberladung zu verhindern? Was ist in Monat 3 bis 6 passiert?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Jantschak. – Wer kann das beantworten? – Herr Patchev, bitte.

Herr Dr. Dr. Patchev (Vertex): Die Fluktuationen in den Eisenchelatoren, die Sie erwähnen, resultieren aus dem Protokoll. Diese Protokollempfehlungen sind 1 : 1 in die Fachinformation übergegangen, nämlich die verschiedenen Eisenchelatoren. Sie haben es gehört, es gibt drei, die zur Verfügung stehen, kann man teilen in ... (akustisch unverständlich) Nebenwirkungen in Myelosuppression, also eine Unterdrückung des Knochenmarks haben, oder welche, die das ... (akustisch unverständlich). Entsprechend gab es für die ersten beiden Monate die Vorgabe, wenn es notwendig ist, lediglich zu phlebotomieren, also den Aderlass, den Herr Kunz erwähnt hat, zu machen. In dem nächsten Zeitraum durften nur nicht-myelosuppressive Chelatoren zum Einsatz kommen, und erst ab dem Monat 6 durfte die volle Palette nach ärztlichem Ermessen gegeben werden.

Es ist oft so, dass diese Patienten Kombinationspräparate benötigen. Dann, das haben Sie auch gehört, dauert es. Unser Körper, ich glaube, Frau Hoferer hat es gesagt, ist nicht dazu gemacht, Eisen auszuscheiden. In der Regel haben wir eher zu wenig als zu viel. Das heißt, es dauert lange, bis sich die Eisenüberladung korrigiert hat. Der Haupttreiber ist, dass wir keine Transfusionen mehr benötigen. Das heißt, diese riesigen Mengen an Eisen kommen nicht mehr in den Körper hinein. Der Körper kann nach und nach die Eisenüberladung, vor allem im Gewebe gemessen, in der Leber, abbauen, und dann können die Patienten erst im weiteren Verlauf nach und nach die Therapie absetzen. Bei dem aktuellsten Datenschnitt sehen wir schon mehr als die Hälfte – da sind wir schon bei knapp zwei Drittel –, die dauerhaft die Chelatoren absetzen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Patchev. – Ich schaue in Richtung von Herrn Jantschak. Ist die Frage beantwortet?

Herr Dr. Jantschak: Na ja, nicht so ganz. Dieser Anteil an Patienten, die keinen Chelator bekommen haben, ist konstant ab Monat 3 ungefähr bei diesen 70 Prozent. Das findet nicht derartig statt, dass das von einem hohen Niveau langsam immer weniger Patienten werden. Das verstehe ich nicht ganz. Heißt das, diese Patienten hatten alle den vorhin beschriebenen Zielwert an Eisen erreicht? Oder hat man diese Chelatoren aus anderen Gründen abgesetzt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Darf ich Herrn Meisel oder Herrn Lang um Nachhilfe bitten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich sehe, Herr Meisel hat sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Meisel (DAG-HSZT): Ich kann zu der Tabelle, die Sie referenzieren, nichts sagen, weil ich die nicht vor Augen habe. Aber es gibt sicher Zentren, die primär nach Erreichen eines

gewissen Hb-Wertes – es dauert schon einige Monate, bis die Patienten in dem Ziel-Hb-Bereich sind, wo man auch eine Phlebotomie erwägt – anstelle einer Eisenchelator-Therapie zu einer Eisenelimination primär und ausschließlich die Phlebotomie gewählt haben.

Das heißt, das wären Patienten, die zwar unter der Kategorie „Eiseneliminationstherapie wieder begonnen“ wären, aber Chelatoren nein. Nach meinem Kenntnisstand, aber da mag mich der pharmazeutische Unternehmer gerne korrigieren, haben alle Patienten nach der Genthherapie wieder eine Form der Eiseneliminierungstherapie gestartet.

Was zu den verschiedenen Datenschnitten und Zeitpunkten in der Tabelle ist, kann ich nicht sagen. Man muss immer, wenn man nur auf Chelierungstherapie schaut, das ist das kompetitive Verfahren der Phlebotomie, was es nur gibt, weil die Patienten wieder so einen, wie Herr Cario sagt, schlicht unerwartet guten Hb-haben, zurückgreifen. Es gibt ein zweites Verfahren, das quasi medikamentenfrei ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Meisel. – Noch einmal zurück zu Herrn Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Ich interpretiere die Tabelle so: Chelatorthherapie nicht, aber trotzdem noch eine Eiseneliminationstherapie. – Gut, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Haben Sie weitere Fragen, Herr Jantschak?

Herr Dr. Jantschak: Nein, das war die letzte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bilek, von der FB Med, bitte.

Herr Bilek: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer zur Sichelzellerkrankheit. Wenn man sich die Abbildung 1 aus der schriftlichen Stellungnahme bezüglich der aufgetretenen schweren VOC auf individueller Ebene in der klinischen Studie anschaut, erkennt man, dass bei mindestens zehn Patienten anscheinend schwere vasookklusiven Krisen aufgetreten sind. In Ihre Berechnungen zur annualisierten Rate gehen aber immer nur sieben ein, und es werden insgesamt auch nur 22 Ereignisse berücksichtigt. Sie haben das damit begründet, dass VOC dort erst ab Tag 100 gezählt werden. Vorher war laut ihren Unterlagen immer die Erhebung ab Tag 60 relevant. Dadurch sind Ihre Auswertungen für uns insgesamt nicht so wirklich nachvollziehbar. Ich wollte gerne fragen, ob es möglich wäre, die annualisierte Rate für das FAS nachzureichen, die alle aufgetretenen schweren VOC bei allen Personen mit auch dann insgesamt allen aufgetretenen schweren VOC erfasst.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wie sieht es aus, pU? Eine Woche bis Freitag, einschließlich des Feiertages. Frau Schmitt.

Frau Schmitt (Vertex): Nur um sicherzugehen, dass ich Ihre Aufforderung verstehe: Sie möchten die VOC ab Exa-Cel Infusion, oder Sie möchten alle Analysen konsistent nach den 60 Tagen nach letzter RBC Transfusion haben?

Herr Bilek: Nein, wenn dann im Full Analysis Set, bitte.

Frau Schmitt (Vertex): Es geht nur um die Analyse-Population oder auch um den Zeitpunkt, ab wann wir VOC berechnen?

Herr Bilek: Es geht darum, dass, wenn man sich diese Abbildung anschaut, anscheinend bei mehr als sieben Patienten nach Infusion schwere vasookklusive Krisen aufgetreten sind und auch mehr als anscheinend 22. Wir hätten gerne eine Auswertung, die alle berücksichtigt, bei denen eine aufgetreten ist, und auch alle, die anscheinend aufgetreten sind.

Frau Schmitt (Vertex): Okay.

Herr Bilek: Wenn ich noch weiterfragen darf: Sie haben das Poisson-Regressionsmodell verwendet. Wir hätten gerne das negative Binomial-Regressionsmodell zur Auswertung.

Frau Schmitt (Vertex): Das können wir machen.

Herr Bilek: Das wäre klasse, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, wunderbar. – Jetzt habe ich niemanden mehr.

Herr Bilek: Dürfte ich noch eine weitere Frage stellen, bitte?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Herr Bilek: Sie haben in Ihrer schriftlichen Stellungnahme den Patientenflow für die Market-Scan-Datenanalyse eingereicht. Erst einmal danke dafür. Uns ist aufgefallen, dass sich die Patientenzahl aufgrund der Nachbeobachtungszeit von 24 Monaten halbiert. Wissen Sie die Hintergründe dafür, dass so viele Patienten aus der Datenbank herausgefallen sind? Uns interessiert noch, warum mehr Patienten in der Analyse sind, als Ihre Herleitung ergeben hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Schmitt vom pU hat sich gemeldet. Ich nehme an, dazu. Ich habe Frau Wenzel-Seifert übersehen, aber zunächst Frau Schmitt.

Frau Schmitt (Vertex): Es war ein Kriterium der Auswahl an Patienten, dass sie vollständig Daten verfügbar haben, dass sie sowohl zwei Jahre Baseline als auch Follow-up-Periode hatten. Insofern haben wir die deshalb herausgenommen. Warum diese Patienten in der Datenbank keine Daten haben, dazu kann ich leider keine Auskunft geben. Aber es war vorher definiert, dass wir diese Patienten aus der Analyse herausnehmen. Bezüglich des Flowcharts und der Analyse müsste ich nachschauen, ob es da irgendwelche Unstimmigkeiten gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wenzel-Seifert, bitte.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Vielen Dank. Ich habe zurückgezogen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, alles klar. – Gibt es weitere Fragen? – Ich sehe keine mehr. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, zusammenzufassen. Wer macht das?

Herr Dr. Stemmer (Vertex): Das übernehme ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön, Sie haben das Wort, Herr Stemmer.

Herr Dr. Stemmer (Vertex): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die heutige sehr intensive Diskussion. Ich erlaube mir, zusammenzufassen. Sie haben gehört, dass die Beta-Thalassämie und die Sichelzellkrankheit sehr schwere Erkrankungen sind. Die bisherigen Optionen sind sehr begrenzt und führen selbst wiederum zu Folgeschäden. Wir haben sehr intensiv die Eisenüberladung diskutiert. Mit den bisherigen Therapieoptionen, ausgenommen der Stammzelltransplantation, ist keine Verbesserung im natürlichen Verlauf zu erwarten. Spontanheilungen sind in beiden Indikationen ausgeschlossen.

Wir haben umgekehrt mit Exa-Cel eine Therapieoption geschaffen, die für die Patienten funktionale Heilung bis dahin bedeutet, dass bei der Beta-Thalassämie eine dauerhafte Transfusionsfreiheit erreicht wird, in der Sichelzellkrankheit eine weitestgehende Freiheit von vasookklusiven Krisen.

Wir haben Langzeitdaten gesehen, dass es hier einen dauerhaften Therapieeffekt gibt und, was auch sehr intensiv diskutiert wurde, eine Abgrenzung zur Stammzelltransplantation, dass wir mit Exa-Cel keine Gefahr einer GvHD haben. Wir haben keine Gefahr einer Transplantatabstoßung, und wir sehen auch keine Notwendigkeit einer langen Immuntherapie. Deshalb sehen wir, was auch die EMA festgestellt hat, mit Exa-Cel eine kurative Therapieoption für Patienten, für die in der Regel keine Stammzelltransplantation mangels Spender zur Verfügung steht. Deshalb sehen wir insgesamt eine Quantifizierung des Zusatznutzens als erheblich, in beiden Indikationen als methodisch möglich und aus unserer Sicht auch angebracht an. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Zusammenfassung. Danke an Sie und Ihr Team dafür, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Danke an die klinischen Experten. Wir werden das diskutieren und zu werten haben. Damit können wir diese Anhörung beenden. Ich wünsche Ihnen einen schönen Resttag. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 13:17 Uhr