



# **Mündliche Anhörung**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V  
**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 Sichelzellerkrankung 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. 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 Sichelzellerkrankung 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 Sichelzellerkrankung 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 Sichelzellerkrankung: 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 Sichelzellerkrankung, 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 Sichelzellerkrankung 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 allogene 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 eindrucksvollen 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 Eiseneliminierungstherapie 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 Genterapie 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 Gesamtkörpereisenbelastung 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 Genterapie 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 Knochenmarknichtfunktion 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 Sichelzellerkrankung. 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  $\geq 2$  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 Sichelzellerkrankung 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 Genterapie 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 Genterapie 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 Sichelzellerkrankung 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 Sichelzellerregister 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 Sichelzellerkrankung 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 milderen 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 Sichelzellerkrankheit. 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 Sichelzellerkrankheit 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 Sichelzellerkrankheit 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 Transplantationsicht 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 Genterapie 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: Chelatortherapie 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 Sichelzellerkrankung 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 Sichelzellerkrankheit eine weitestgehende Freiheit von vaso-okklusiven 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