

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

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

*Exagamglogene autotemcel (Casgevy®)*

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 14.01.2025

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	24
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	24
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	25
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	25
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	26

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	24
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	25

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Übergang von HbF zu HbA im Säuglingsalter und Auswirkungen des HbS auf die Erythrozyten bei Sichelzellerkrankheit (13). ....	7
Abbildung 2-2: Expression unterschiedlicher Globin-Ketten während der Embryonal- und Fetalentwicklung sowie postnatal (16).....	8
Abbildung 2-3: Übersicht über den Pathomechanismus sowie Sekundärpathologien der TDT (22, 23). ....	9
Abbildung 2-4: Übersicht über den Pathomechanismus der SCD (5, 39). ....	11
Abbildung 2-5: Wirkmechanismus von Exa-Cel: Hochpräzise und selektive Gen-Editierung im <i>BCL11A</i> -Gen durch CRISPR-Cas9 bewirkt erneute Bildung von HbF (13). ...	15
Abbildung 2-6: Veränderung des Anteils an HbF sowie der Gesamt-Hämoglobinkonzentration (oben) und Veränderung und Anteil der panzellulären Expression von HbF (Anteil F-Zellen, unten) im Zeitverlauf bei Patienten mit $\beta$ -Thalassämie (53, 69).....	18
Abbildung 2-7: Veränderung des Anteils an HbF sowie der Gesamt-Hämoglobinkonzentration HbF (Oben), prozentualer Anteil des HbF an der Gesamt-Hämoglobinkonzentration (Mitte) und Veränderung der panzellulären Expression von F-Zellen (Unten) im Zeitverlauf bei Patienten mit SCD (70).....	20
Abbildung 2-8: Ablauf des Behandlungsprozesses mit Exa-Cel (eigene Abbildung).....	22

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
d.h.	das heißt
EK	Erythrozytenkonzentrat
Exa-Cel	Exagamglogene autotemcel
GvHD	Graft-versus-Host-Reaktion (engl. graft-versus-host disease)
Hb	Hämoglobin
HbA	Adultes Hämoglobin
HbF	Fetales Hämoglobin
HbS	Hämoglobin S; Sichelzellohämoglobin
HbSC	Hämoglobin SC
HbC	Hämoglobin C
HLA	Humanes Leukozytenantigen
HPFH	Hereditäre Persistenz des fetalen Hämoglobins
HSZ	Hämatopoetischer Stammzellspender
NHEJ	nicht-homologe Endverknüpfung (engl. non-homologous end-joining)
PZN	Pharmazentralnummer
SCD	Sichelzellkrankheit (engl. sickle cell disease)
SCID-XI	schwere kombinierte Immunschwäche (engl. X-linked severe combined immunodeficiency)
sog.	sogenannten
ST	Stück
TDT	Transfusionsabhängige $\beta$ -Thalassämie (engl. transfusion-dependent thalassemia)
UE	Unerwünschtes Ereignis
VOC	Vasookklusive Krise
z.B.	Zum Beispiel

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Exagamglogene autotemcel (Exa-Cel)</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Casgevy®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>B06AX05</b>

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
19224630	EU/1/23/1787/001	4-13 x 10 <sup>6</sup> Zellen/mL	1 ST (1,5-20 mL zur Infusion)

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

*Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Beta ( $\beta$ )-Thalassämie und die Sichelzellerkrankung sind seltene, schwere, genetisch bedingte Erkrankungen des Blutes, die zu den Hämoglobinopathien gezählt werden (1, 2). Ursache beider Erkrankungen sind Mutationen, die zu einer gravierenden Störung der Bildung und Funktion von Hämoglobin (Hb) und daraus folgend zu schwerwiegenden Symptomen führen.

#### Rolle des Hämoglobins

Die physiologische Aufgabe von Hb ist der Transport von Sauerstoff im Blut. Hb ist ein Proteinkomplex, der aus vier Untereinheiten besteht. Jede Untereinheit setzt sich aus einem Proteinteil (Globin) und einem eisenhaltigen Porphyrinkomplex (Häm) zusammen, die im Zusammenspiel die Bildung und adäquate Abgabe von Sauerstoff über die Erythrozyten regulieren (3, 4).

Während verschiedener Entwicklungsphasen des menschlichen Organismus werden unterschiedliche Hb-Typen gebildet, die sich aus unterschiedlichen Kombinationen der Globin-Untereinheiten ergeben (5): Während im Mutterleib und in den ersten Wochen nach der Geburt vorwiegend das fetale Hämoglobin (HbF) gebildet wird, überwiegt ab dem dritten Lebensmonat das adulte Hämoglobin (HbA). HbF hat eine höhere Sauerstoffbindungsaffinität, sodass Sauerstoff plazental leichter auf das HbF übertritt und somit die Sauerstoffversorgung des Fötus im Mutterleib erleichtert. Ab dem letzten Trimester und insbesondere in den ersten Monaten nach der Geburt wird die Expression von HbF stetig herunterreguliert, während die Expression von HbA hochreguliert wird.

Wie in Abbildung 2-1 gezeigt, besteht HbF strukturell aus je zwei  $\alpha$ - und zwei  $\gamma$ -Globineinheiten ( $\alpha_2\gamma_2$ ), während im adulten Hb (HbA) keine  $\gamma$ -Globineinheiten sondern  $\beta$ -Globineinheiten vorliegen ( $\alpha_2\beta_2$ ) (6-10). Der physiologische Wechsel von HbF zu HbA wird maßgeblich durch das Gen *BCL11A* kontrolliert. *BCL11A* kodiert einen Transkriptionsfaktor, der die Expression von  $\gamma$ -Globin hemmt (11, 12).

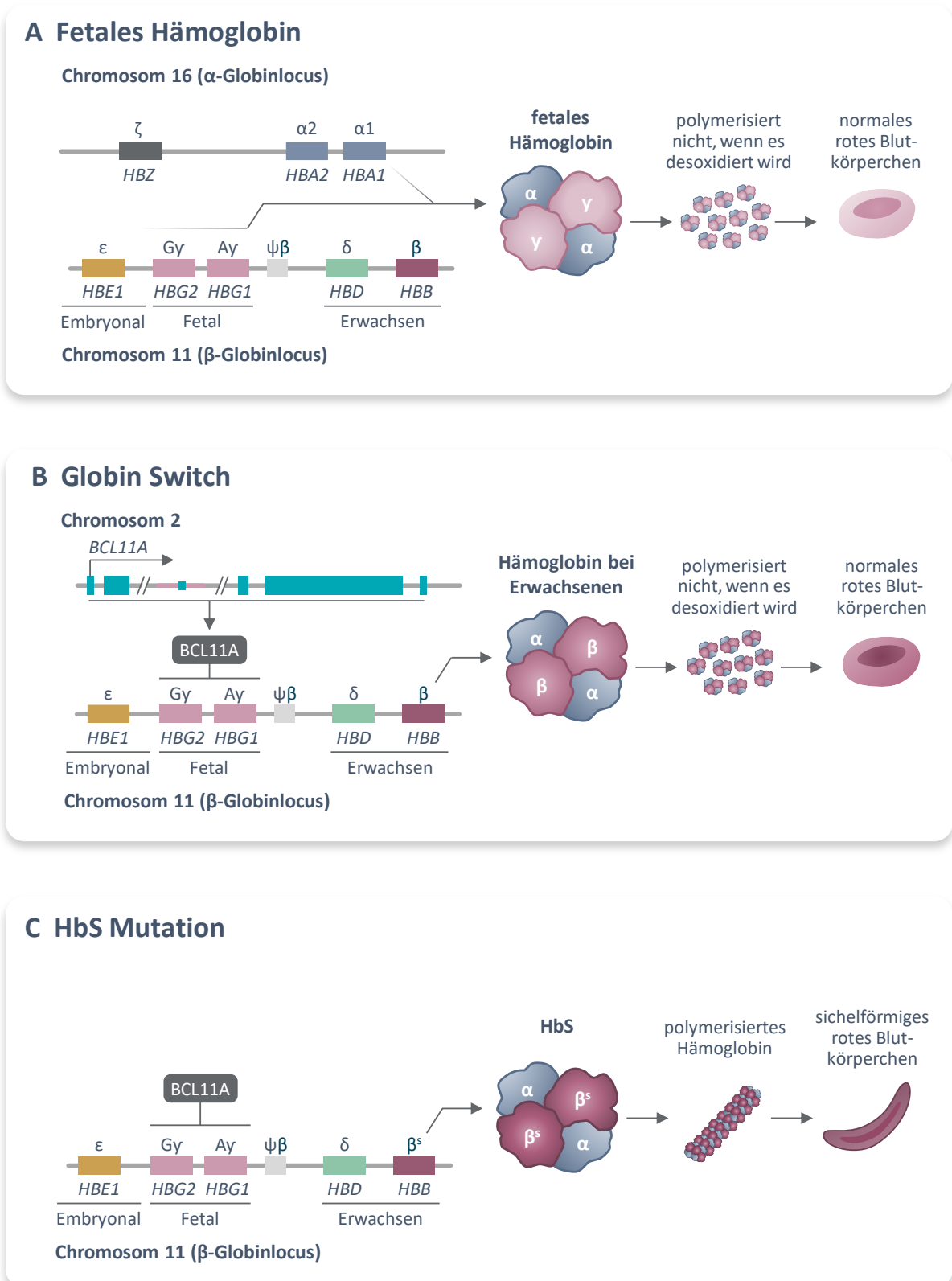


Abbildung 2-1: Übergang von HbF zu HbA im Säuglingsalter und Auswirkungen des HbS auf die Erythrozyten bei Sichelzellerkrankheit (13).



Sowohl die  $\beta$ -Thalassämie als auch die Sichelzellerkrankung werden durch Mutationen innerhalb des Genlokus der  $\beta$ -Globineinheiten des HbA verursacht. Das HbF enthält kein  $\beta$ -Globin und ist entsprechend durch diese Mutationen nicht beeinflusst. Daher beginnen die betroffenen Patienten erst dann Symptome zu entwickeln, sobald HbA die dominante Hämoglobinform wird, das heißt etwa nach dem 3. bis 4. Lebensmonat. Im weiteren Zeitverlauf nehmen die Manifestationen in Ausprägung und Schwere zu (14, 15).

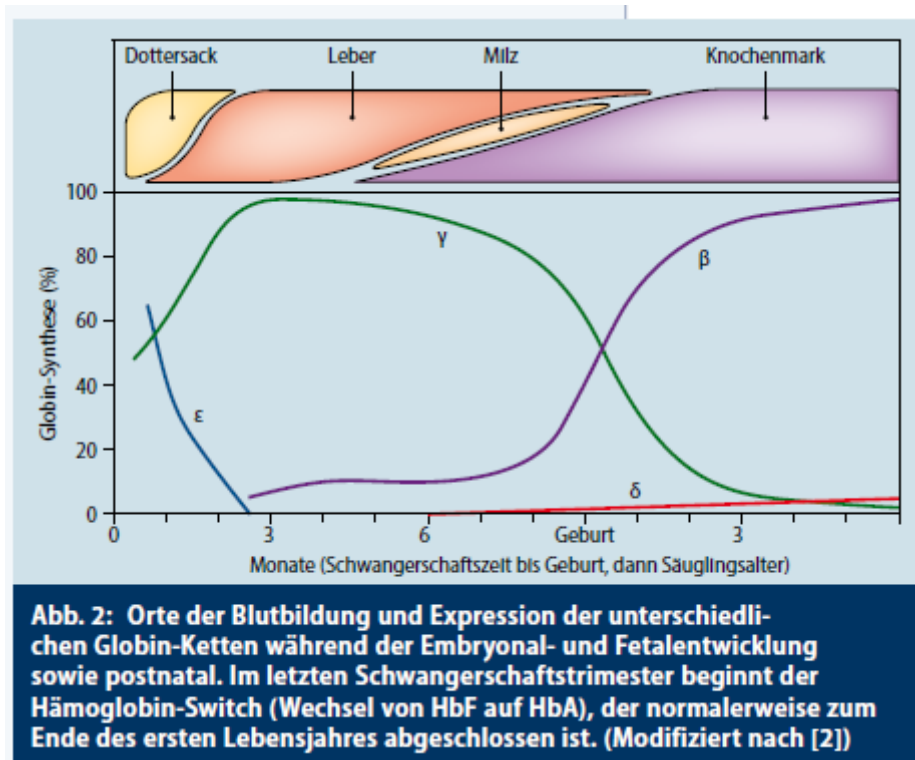


Abbildung 2-2: Expression unterschiedlicher Globin-Ketten während der Embryonal- und Fetalentwicklung sowie postnatal (16).

### Molekularer Pathomechanismus der $\beta$ -Thalassämie

Die  $\beta$ -Thalassämie (engl. beta thalassemia) ist eine genetische Erkrankung deren Prävalenz in Europa auf ca. 0,8 pro 10.000 Einwohner geschätzt wird und vor allem durch die Einwanderung von Menschen aus Gebieten des Mittelmeerraums, des Nahen Ostens sowie Südasiens und Westasiens bedingt ist (7).

Das adulte Hämoglobin HbA setzt sich aus je zwei  $\beta$ - und zwei  $\alpha$ -Globinketten zusammen. In der  $\beta$ -Thalassämie führen verschiedene Gendefekte des für das  $\beta$ -Globin kodierenden Gens *HBB* zu einer entweder verminderten ( $\beta^+$ -Genotyp) oder fehlenden ( $\beta^0$ -Genotyp) Synthese der  $\beta$ -Globineinheiten. Durch den Mangel an  $\beta$ -Globin kommt es zu einer Akkumulation und Aggregation von  $\alpha$ -Globin. Diese  $\alpha$ -Globinaggregate entstehen bereits während der Bildung und Reifung der Erythrozyten und ihrer Vorläuferzellen, und verursachen mechanische und oxidative Schäden an der Zellmembran, wodurch die Lebenszeit und Funktion der Erythrozyten deutlich vermindert wird (6, 7, 17). Zudem bedingen die ineffektive Bildung und Reifung der Erythrozyten und chronische Anämie eine erhöhte intestinale

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Aufnahme von Eisen, die zu einer Akkumulation von Eisen führen kann. Im Körper wird Eisen durch verschiedene Proteine (z.B. Ferritin) gebunden, jedoch ist diese Eisenbindungskapazität begrenzt – wenn diese erschöpft wird, kommt es zu einer unphysiologischen Akkumulation von freiem Eisen, die zu erhöhtem oxidativem Stress durch die zunehmende Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) führt. Es kommt zu Apoptose, Nekrose und fortschreitenden lebensbedrohlichen Schäden an den betroffenen Organen (18, 19). Besonders schwer betroffen sind Patienten mit der transfusionsabhängigen  $\beta$ -Thalassämie (engl. Transfusion-dependent thalassemia, TDT), bei der die Anämie so stark ausgeprägt ist, dass die Patienten auf regelmäßige Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten angewiesen sind. Diese lebensnotwendigen Transfusionen beschleunigen durch die zusätzliche Aufnahme von Eisen durch das Fremdblut wiederum die Eisenüberladung. Das Herz, die Leber und das Hormonsystem (z.B. Schild-, Nebenschil-, Hirnanhangs- oder Bauchspeicheldrüse) sind am stärksten betroffen, da in diesen Organen freies Eisen besonders häufig aggregiert. Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie Kardiomyopathien, Herzinsuffizienz oder Myokarditis sind Haupttodesursachen betroffener Patienten (18, 20). In der Leber führt das chronisch überschüssige Eisen zu fortschreitender Fibrose und Zirrhose sowie einem erhöhten Risiko für Leberzellkarzinome (6, 18). In Bezug auf Schäden im Hormonsystem sind Kinder und Jugendliche bei unzureichender Behandlung erheblich beeinträchtigt. Es kommt zu Wachstumsstörungen, verzögerter Pubertät und Unfruchtbarkeit sowie zu Stoffwechselstörungen durch Schilddrüsenunterfunktion und einem erhöhten Risiko für Diabetes mellitus (18). Die Anämie-bedingte permanente Anregung der Bildung roter Blutkörperchen im Knochenmark führt zudem zu einer Knochenmarksexpansion, sodass ein Großteil der Patienten mit TDT an Knochendeformitäten und/oder Osteoporose leidet (8, 18, 21). Abbildung 2-3 stellt den Pathomechanismus sowie die Sekundärpathologien der TDT zusammenfassend im Zusammenhang dar.

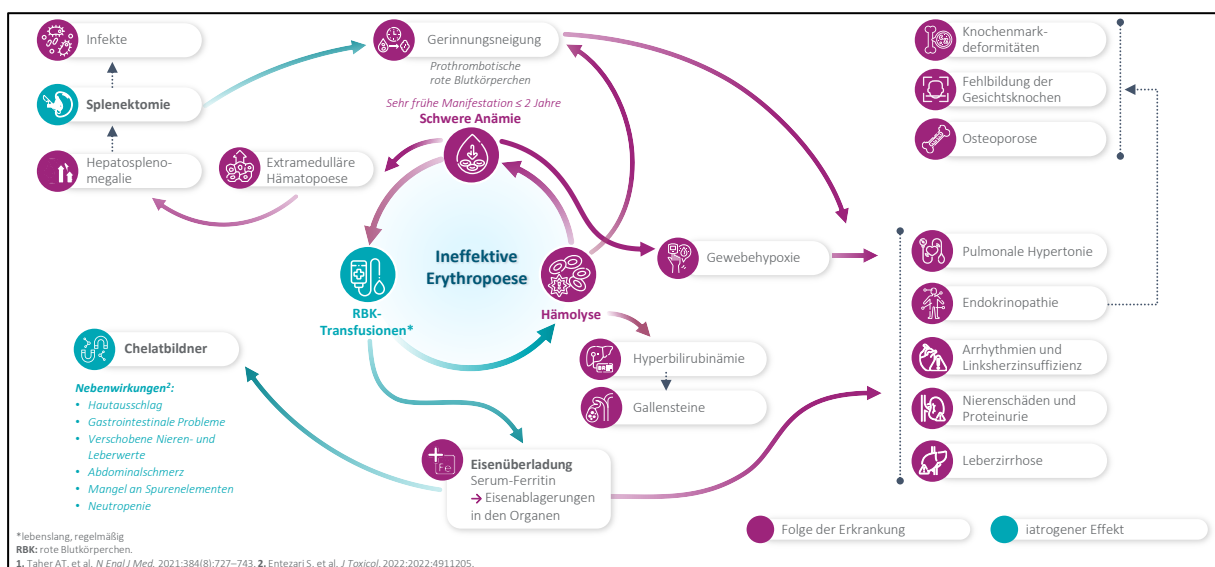


Abbildung 2-3: Übersicht über den Pathomechanismus sowie Sekundärpathologien der TDT (22, 23).

Insgesamt besteht für die Betroffenen eine erhebliche Belastung durch die Transfusion selbst: Etwa alle 2 bis 3 Wochen müssen die Patienten transfundiert werden, mit einer Transfusionsdauer von bis zu 10 Stunden pro Transfusionstag (8, 24-27).

### **Molekularer Pathomechanismus der Sichelzellerkrankung**

Die Sichelzellerkrankung (engl. sickle cell disease, SCD) entsteht ebenfalls durch Mutationen in dem für das  $\beta$ -Globin kodierenden *HBB*-Gen (5). Sie tritt vor allem bei Menschen aus Afrika südlich der Sahara, dem Mittelmeerraum, dem Nahen Osten und Indien auf (28). Da Träger der Mutation einen relativen Schutz vor Malaria aufweisen, ist die Prävalenz insbesondere in Malariagebieten erhöht. Das Vorkommen der Erkrankung in Europa ist primär durch die Einwanderung aus den oben genannten Regionen bedingt und wird mit einer Prävalenz von etwa 1,3 pro 10.000 Einwohner angegeben.

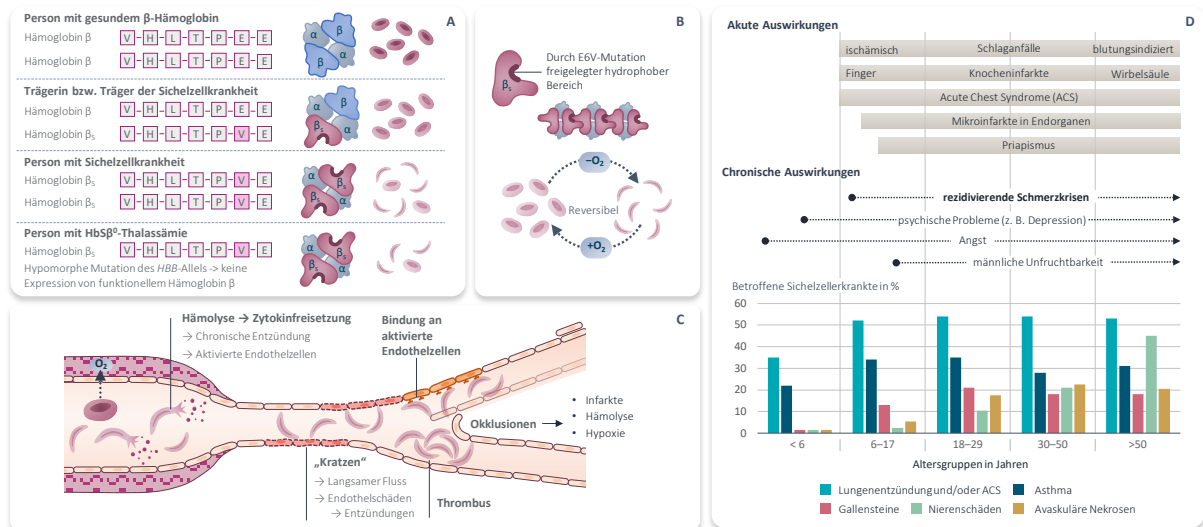
Bei der SCD führt eine Mutation innerhalb des *HBB*-Gens zum Austausch einer einzigen Aminosäure: die hydrophile Aminosäure Glutaminsäure wird durch die hydrophobe Aminosäure Valin ersetzt. Daraus resultiert ein instabiles Proteinprodukt, das HbS. Im desoxygenierten, also sauerstoffarmen, Zustand führt diese Instabilität zur Polymerisation mehrerer HbS innerhalb der Zelle und daraus folgend zu der namensgebenden sichelartigen Verformung der Erythrozyten (5, 15, 29, 30).

Es sind verschiedene Genotypen der SCD bekannt. Der mit ca. 70 % der Patienten häufigste Genotyp bezeichnet die homozygote SCD ( $\beta\text{S}/\beta\text{S}$ ), die aus der Vererbung von zwei Kopien der HbS-Mutation (HbS; Sichelzellerhämoglobin) resultiert (28). Darüber hinaus existieren heterozygote Formen der SCD, beispielsweise  $\beta\text{S}/\beta^0$ -Genotyp, (mit einer HbS Mutation auf einem Allel und einer  $\beta^0$ -Thalassämie-Mutation auf dem anderen) oder  $\beta\text{S}/\beta^+$ -Genotyp (mit einer HbS Mutation auf einem Allel und eine  $\beta^+$ -Thalassämie-Mutation auf dem anderen) (28, 31-33). Bei diesen heterozygoten Formen führen also die Thalassämie-Mutationen auf einem Allel zu einem deutlichen Mangel oder vollständiges Fehlen des Beta-Globinproduktes dieses Allels, während die  $\beta\text{S}$  Mutation auf dem anderen Allel, zur Bildung von HbS führt, und somit zur Sichelung der Erythrozyten; somit sind diese Genotypen in ihrem Phänotyp vergleichbar mit der homozygoten  $\beta\text{S}/\beta\text{S}$  Form der SCD.

Durch die Polymerisation von HbS verursachte Sichelung der Erythrozyten ist zwar im oxygenierten Zustand (also nach der Anreicherung des Hämoglobins mit Sauerstoff in der Lunge) reversibel, führt allerdings zu zwei wesentlichen Problemen. Zunächst führt die wiederholte intrazelluläre De- und Repolymerisation von HbS zu Zellmembranschädigungen bis hin zur Hämolyse und reduziert insgesamt die Lebensdauer der Erythrozyten deutlich (34). Darüber hinaus führen die sichelförmigen Erythrozyten zu für die SCD charakteristischen sogenannten vaso-okklusiven Krisen: Gefäßverschlüsse (Vasookklusionen) in kleinen und mittleren Blutgefäßen führen zu erheblichen Schmerzen assoziiert mit akuten und chronischen Organ- und Gewebeschäden (35-37). Zugrunde liegen mehrere Mechanismen: die Sichelerythrozyten sind nicht so flexibel, wie normale Erythrozyten und können allein dadurch in kleinen Gefäßen zu verlangsamten Flüssen bzw. Okklusionen führen. Dadurch kommt es auch zu Schäden am Endothel wodurch chronische Inflamationsprozesse in Gang gesetzt

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

werden; die Hämolyse der Sichelerythrozyten führt zu einer Aktivierung von Koagulationskaskaden, die die Adhäsion gesichelter Erythrozyten untereinander sowie darüber hinaus mit Endothelzellen zu einem erheblichen Risiko für Gefäßverschlüsse bzw. Thromben führen (5, 35, 38).



ACS: Acute Chest Syndrome; HbS: Hämoglobin  $\beta_s$ .  
 1. Kato GJ, et al. Nat Rev Dis Primers. 2018;4:18010. 2. Pagare PP, et al. Expert Opin Ther Pat. 2022;32(2):115-130.

Abbildung 2-4: Übersicht über den Pathomechanismus der SCD (5, 39).

Diese wiederkehrenden und schwerwiegenden vasookklusiven Krisen stellen für die Betroffenen die zentrale Symptomatik der Erkrankung dar (35-37). Neben den akuten Schmerzkrise können vasookklusive Ereignisse in bestimmten Organen akute lebensgefährliche Situationen darstellen (15). So sind bei Kindern mit SCD ischämische Hirninfarkte als Folge vasookklusiver Ereignisse mit der Gefahr einer lebenslangen Invalidität assoziiert (35, 40). Bei erwachsenen SCD-Patienten führen die oben genannten Endothelschäden an Hirngefäßen zu einem deutlich erhöhten Risiko für Hirnblutungen, die ebenfalls mit Invalidität oder Lebensgefahr assoziiert sind (15, 29). Vasookklusive Krisen bei Männern können sich als Priapismus (einer ungewollten, schmerzhaften, stundenlangen Erektion aufgrund von Vasookklusion der Penisgefäße) manifestieren, der nicht nur stigmatisierend und schmerzhaft ist, sondern auch mit einem Risiko für langfristige Schäden und erektiler Dysfunktion einhergeht (34, 35, 41). Zudem kann es, vor allem in der Folge von vorangegangenen Vasookklusionen im Knochenmark zum sog. Akute Thorax-Syndrom kommen – sehr schmerzhaft Lungenembolie-artige Episoden bei denen Fettemboli aus dem geschädigten Knochenmark in die Lunge geschwemmt werden und mit Fieber und Atemnot einhergehen und lebensbedrohlich sein können (29, 35).

Somit schränken vasookklusive Ereignisse das normale Leben der Patienten deutlich ein. Zum einen, weil durch die Schmerzkrise die Patienten akut in der Arbeit oder in der Schule ausfallen; zum anderen, weil die Patienten durch präventives Verhalten (z. B. Vermeidung von Aktivitäten im Freien bei Kälte) deutlich limitiert sind.

***HbF spielt eine schützende Rolle bei  $\beta$ -Thalassämie und Sichelzellerkrankheit***

Sowohl die  $\beta$ -Thalassämie als auch die SCD werden durch Mutationen innerhalb des Genlokus der  $\beta$ -Globineinheiten des HbA verursacht. Das HbF ist durch diese Mutationen nicht beeinflusst, weil dieses keine  $\beta$ -Globineinheit enthält. Alle betroffenen Kinder sind daher bei Geburt zunächst symptomfrei. Die Symptome manifestieren sich erst, wenn der HbF-Anteil am Gesamthämoglobin so weit abnimmt, dass es seinen protektiven Effekt verliert, sodass die Symptome in Ausprägung und Schwere etwa nach dem 3. bis 4. Lebensmonat zunehmen (14, 15). Folglich verhindert eine relevante Expression von HbF die Ausprägung beider Erkrankungen.

Dieser Zusammenhang wird durch natürlich vorkommende genetische Varianten deutlich, welche zu einer persistent erhöhten Expression von HbF auch nach dem 3. bis 4. Lebensmonat führen. Einige Varianten im Beta-Globin Genlocus sind assoziiert mit dem Zustand einer hereditären Persistenz der HbF-Expression (HPFH, engl. hereditary persistence of fetal hemoglobin) und wurden in Verbindung mit der  $\beta$ -Thalassämie als genetischer Resistenzmechanismus beobachtet (17, 42-44). Menschen mit HPFH sind gesund und zeigen keinerlei Beeinträchtigung durch die persistierende Expression von  $\gamma$ -Globin (45, 46). Liegen HPFH und  $\beta$ -Thalassämie beim Patienten gleichzeitig vor, führt dies zu einer Reduktion bis hin zum Ausbleiben der für die  $\beta$ -Thalassämie typischen Symptomatik (42): Durch die verlängerte Überlebensdauer der Erythrozyten mit HbF wird die Gesamt-Hämoglobinkonzentration im Normalbereich gehalten und die Thalassämie-typische Ineffektivität der Bildung und Reifung der Erythrozyten sowie Hämolyse bleiben aus. Daher stellt die Aufrechterhaltung der HbF-Konzentration auch nach dem 3. bis 4. Lebensmonat einen Erfolg versprechenden Therapieansatz zur Behandlung der  $\beta$ -Thalassämie dar.

Auch bei Personen mit SCD hat die Persistenz von HbF über den 3. bis 4. Lebensmonat hinaus eine schützende Funktion (47). Personen, die aufgrund Ihres Genotyps eine SCD entwickeln müssten, zeigten, sofern sie auch Träger einer HPFH-assoziierten Genmutation waren, HbF-Werte von mindestens 30 % des Gesamthämoglobins und waren klinisch unauffällig (48). Auch bei diesen Personen wurden keinerlei pathologische Konsequenzen einer persistierenden HbF-Expression festgestellt. Somit stellt auch bei der SCD die Reaktivierung von HbF ein geeignetes Therapieziel dar (49).

Zusammenfassend eignet sich die Reaktivierung von HbF bei Erkrankungen, die auf Mutationen im  $\beta$ -Globin basieren, als Therapiemechanismus. Eine natürlich persistente Expression von HbF von mindestens 30 % der Gesamt-Hämoglobinkonzentration verhindert die Manifestation der typischen Symptome der schwerwiegenden und lebensverkürzenden Erkrankungen SCD und TDT, und das ohne jegliche Assoziation mit Komplikationen oder unerwünschten Ereignissen (42, 45, 46, 48). Nun ist es erstmalig möglich, mittels Gen-Editierung diesen natürlichen protektiven Mechanismus zu reaktivieren.

**Molekularer Wirkmechanismus von Exa-Cel**

Exagamglogene autotemcel (Exa-Cel, Casgevy) ist die erste Therapie, die auf einer Gen-Editierung mittels CRISPR-Cas9 basiert. Für die Beschreibung der „Genschere“

CRISPR-Cas9 wurde der Nobelpreis für Chemie im Jahr 2020 an die beiden Forscherinnen Emmanuelle Charpentier und Jennifer Doudna verliehen – 3 Jahre später ist die Technologie nun erstmals zur Therapie von zwei monogenetischen Erkrankungen, der SCD und der TDT, zugelassen (50, 51). Exa-Cel sind autologe, humane, hämatopoetische Stamm- und Vorläuferzellen, bei denen durch *ex vivo* CRISPR-Cas9 vermittelte Gen-Editierung eine Reaktivierung der Expression von HbF erreicht wird. Durch die Gen-Editierung wird der natürliche protektive Mechanismus der HbF Expression wieder „aufgeweckt“ und schützt die Patienten vor den Manifestationen der TDT und SCD. Dies stellt eine funktionelle Heilung beider Erkrankungen dar. Exa-Cel ist für die Behandlung folgender Patienten indiziert:

- zur Behandlung von transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie (TDT) bei Patienten ab 12 Jahren, die für eine Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen (HSZ) geeignet sind und für die kein humaner Leukozyten-Antigen (HLA)-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht.
- zur Behandlung von schwerer 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.

#### ***Exa-Cel hat einen hochinnovativen, neuartigen Wirkmechanismus***

Exa-Cel besteht aus patienteneigenen erythropoetischen Stammzellen, bei denen durch die präzise Gen-Editierung mittels CRISPR-Cas9 das Gen für die Produktion von  $\gamma$ -Globin wieder dauerhaft „aufgeweckt“ bzw. reaktiviert wird – HbF wird gebildet. Durch diese Reaktivierung von HbF (vgl. Abbildung 2-6 und Abbildung 2-7) wird die Sichelung der Erythrozyten bei der SCD verhindert; bei TDT interagiert HbF mit  $\alpha$ -Globinketten, sodass dadurch der Mangel an  $\beta$ -Globin ausgeglichen wird und die typischen  $\alpha$ -Globinaggregate verhindert werden. Dadurch wird die Lebensdauer der Erythrozyten bei beiden Erkrankungen deutlich verlängert und die Betroffenen sind nach einmaliger Therapie funktionell geheilt: Die ursächlich symptomauslösenden und beiden Erkrankungen zugrundeliegenden Mutationen des  $\beta$ -Globins spielen keine relevante Rolle mehr (52-54).

#### ***Gen-Editierung mit CRISPR-Cas9 ist ein revolutionärer neuer Ansatz***

Das CRISPR-Cas9 System beinhaltet eine sog. single-guide RNA (sgRNA), welche der Identifikation des gewünschten Genlokus dient, sowie die Endonuklease Cas9, welche den DNA-Doppelstrang an der gewünschten Stelle schneiden kann (55). Durch Bildung des CRISPR-Cas9-Komplexes wird die Ziel-DNA spezifisch und hochpräzise an der richtigen Stelle geschnitten (51). Menschliche Zellen verfügen über Reparaturmechanismen, um Schnitte der DNA zu reparieren – bei Cas9 Schnitten erfolgt dies über den Reparaturmechanismus der nicht-homologen Endverknüpfung (engl. non-homologous end-joining, NHEJ) behoben, wodurch es zu Insertion oder Deletion von einem oder mehreren Nukleotiden an der Stelle des Schnittes kommt, wodurch jedoch die Zielsequenz der DNA immer verändert wird (51).

*Durch Gen-Editierung von BCL11A wird die Synthese von HbF aktiviert*

Das Produkt des *BCL11A*-Gens unterdrückt postnatal die Expression von  $\gamma$ -Globin und ist somit für den postnatalen Switch von fetalem zu adultem Hämoglobin verantwortlich. Das in Exa-Cel verwendete CRISPR-Cas9 System enthält die sog. RNA SPY101, welche die irreversible Gen-Editierung ausschließlich in der für erythroide Vorläuferzellen spezifischen Transkriptionsfaktor-Bindungsstelle GATA1 des Gens *BCL11A* ermöglichen (Abbildung 2-5) (56). Dieses ist eine nicht-kodierende Enhancerregion des *BCL11A* Gens, d.h. diese DNA-Sequenz reguliert die Expression des Gens, dient allerdings nicht als Bauplan für das Protein, das aus diesem Gen hervorgeht. Dies bedeutet, dass lediglich die Funktion des Gens durch die Editierung beeinflusst wird, nicht jedoch das Genprodukt. Diese Enhancerregion des *BCL11A* Gens ist ferner nur dann funktionell relevant, wenn die Tochterzellen der hämatopoetischen Stammzellen (CD34<sup>+</sup>-Zellen, das Ausgangsprodukt für die Herstellung von Exa-Cel) eine erythroide Differenzierung einschlagen. Das bedeutet, dass die Editierung nur funktionell relevant wird in den Zellen, aus denen die roten Blutzellen hervorgehen (56). Da keine kodierende Gensequenzen des *BCL11A* Gens von der Editierung betroffen sind, sind auch weiße Blutzellen oder Zellen aus denen Blutplättchen hervorgehen nicht betroffen und exprimieren weiterhin BCL11A.

In erythroiden Vorläuferzellen (also den Zellen, aus denen dann die roten Blutzellen hervorgehen) wird hingegen die Expression des BCL11A heruntergefahren und somit wird das Gen für die Synthese von  $\gamma$ -Globin nicht mehr unterdrückt (57). Da  $\gamma$ -Globin nun wieder produziert wird, bindet es an freie  $\alpha$ -Globineinheiten und bildet HbF (Abbildung 2-5).

Der Wirkmechanismus basiert folglich auf eine gezielte und dauerhafte genetische Veränderung, die unabhängig von der Indikation und der zugrundeliegenden Mutationen des *HBB* Gens, zu einem Anstieg des HbF-Spiegels führt (56).

Wenn HbF in klinisch relevantem Anteil exprimiert wird, d. h. > 30 % an der Gesamt-Hämoglobinkonzentration, wirkt es sich in mehrerlei Hinsicht positiv auf den Verlauf der TDT und SCD aus (48, 49): Der Sauerstofftransport wird substantiell verbessert bzw. wiederhergestellt, die Überlebensdauer der Erythrozyten maßgeblich verlängert und die Gesamt-Hämoglobinkonzentration normalisiert sich (45, 46). Bei Patienten mit SCD verhindert die persistente Expression von HbF zudem die Sichelung der Erythrozyten und das damit einhergehende Risiko für Gefäßverschlüsse (48, 49, 57). Die durch Exa-Cel reaktivierte erneute Bildung von HbF verhindert somit das Auftreten vasookklusiver Schmerzkrisen bei Patienten mit SCD, normalisiert Anämie-bedingte Symptome bei Patienten beider Erkrankungen und verhindert insgesamt langfristig assoziierte Organschäden. Die Patienten sind funktionell geheilt.

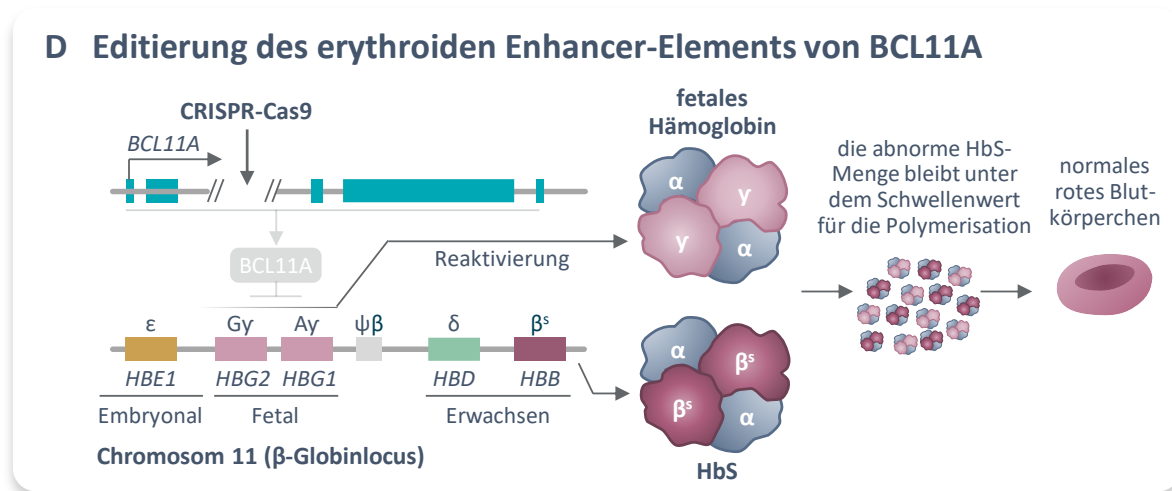


Abbildung 2-5: Wirkmechanismus von Exa-Cel: Hochpräzise und selektive Gen-Editierung im *BCL11A*-Gen durch CRISPR-Cas9 bewirkt erneute Bildung von HbF (13).

*Die Gen-Editierung mit CRISPR-Cas9 ist hochspezifisch und beständig*

Die Gen-Editierung mit CRISPR-Cas9 verläuft hochspezifisch und präzise, sodass pleiotrope Effekte, d.h. die Editierung von Genen -abseits des gewünschten Locus (Off-Target-Effekt), nicht vorkommen (51, 57, 58). Dies wurde im Rahmen der präklinischen Sicherheitsüberprüfung anhand verschiedener Methoden zur Identifizierung von On- sowie potenzieller Off-Target-Effekte im Vergleich zu nicht-editierten CD34+ Stammzellen überprüft und bestätigt: Exa-Cel verursachte keine Off-Target-Editierungen (56, 59, 60). Zudem wurden biomathematische Kalkulationen durchgeführt, um ähnliche Gensequenzen für mögliche Off-Target-Effekte zu identifizieren. Keine der theoretisch möglichen Off-Target-Loci befand sich in kodierenden Regionen oder bekannten regulatorischen Elementen, die in der Biologie von hämatopoetischen Stamm- und deren Tochterzellen eine Rolle spielen (57). Während der umfangreichen präklinischen Untersuchungen und in der klinischen Praxis konnte keine Off-Target-Editierung festgestellt werden (56). Dementsprechend liegt die Wahrscheinlichkeit für Off-Target-Effekte der Gen-Editierung mit dem verwendeten CRISPR-Cas9 System lediglich im Bereich des Theoretischen (57, 58).

Zusätzlich zu der hohen Präzision und Spezifität, zeigte sich in klinischen Studien ein hohes und über die Zeit stabiles Maß der Allel-Editierung bei Patienten mit  $\beta$ -Thalassämie und SCD (53, 54), was die effektive, beständige Gen-Editierung von *BCL11A* mittels CRISPR-Cas9 belegt. Die Allel-Editierung im Knochenmark und im peripheren Blut der Studienteilnehmer ist über den gesamten Beobachtungszeitraum (TDT: Median = 38,1 Monate [Min = 7,9; Max = 67,1; Full Analysis Set]; SCD: Median = 33,2 Monate [Min = 8,9; Max = 62,2; Full Analysis Set]; Datenschnitt vom 09.08.2024) stabil in einem hohen Prozentbereich, was darauf hinweist, dass die meisten Zellen im Knochenmark bzw. im peripheren Blut mindestens auf einem Allel die Editierung aufweisen, d.h. die meisten Blutzellen weisen mindestens eine editierte Kopie der *BCL11A* Gens auf. Es kam im Laufe der



Zeit bei keinem der Studienteilnehmer zu bedeutsamen Fluktuationen oder einem progressiven Rückgang der Allel-Editierung. Zudem zeigten die roten Blutkörperchen der behandelten Patienten eine panzelluläre HbF Expression: nach 12 Monaten zeigen nahezu alle (> 95 %) Erythrozyten der behandelten Patienten eine relevante Expression von HbF. Dies verdeutlicht zum einen die Irreversibilität der Gen-Editierung mit CRISPR-Cas9. Zum anderen übersetzt sich diese in eine schnell eintretende und dauerhafte klinisch-relevante Wirkung (siehe Modul 4). Neben dieser klinisch nachweisbaren Irreversibilität der Gen-Editierung mittels Exa-Cel, gibt es außerdem auch in der Theorie keinen bekannten biologischen Mechanismus, der eine Umkehrung editierter Allele ermöglichen würde (61, 62).

#### *Exa-Cel ist keine Gentherapie, sondern eine Gen-Editierungstherapie*

Gentherapien, bei denen Erbinformation (also ganze DNA Sequenzen) in die Zielzellen eingeschleust wird, erfordern in der Regel die Schleusung der Nukleinsäuren mittels eines viralen Vektors. Dabei wird die gewünschte DNA in ein Virus „verpackt“, um die Zielzellen zu transfizieren. Dabei wird auf die biologische Maschinerie des Virus gesetzt, das nicht nur in der Lage, ist die Zellmembran zu überwinden, sondern auch virale DNA in das Genom der Zielzelle einzuschleusen. Allerdings sind die Möglichkeiten der Steuerung begrenzt, wo diese Integration der mit dem Virus eingeschleusten DNA in das Wirtgenom eingebaut wird (63). Die CRISPR-Cas9-Technologie bietet gegenüber dieser Technologie relevante Vorteile. Exa-Cel ist ein nicht-virales System für die Gen-Editierung. Da das Einfügen von genetischen Elementen und die Expression von DNA-modifizierenden Proteinen die Hauptvermittler von genotoxischen Nebenwirkungen darstellen, ist die Gen-Editierung gegenüber der Insertion von Genen viel präziser und dadurch mit einem deutlich geringeren Risiko verbunden (64). Außerdem kann die Insertion von DNA durch rekombinante Vektoren die natürliche genetische Komposition der Zielzelle schädigen. Solche genetischen Veränderungen werden als Insertionsmutagenese bezeichnet (65, 66). Diese Insertionsmutagenese führte in einer klinischen Studie zur gentherapeutischen Behandlung von Patienten mit einer schweren kombinierten Immunschwäche (engl. X-linked severe combined immunodeficiency, SCID-X1) zur Entwicklung einer Leukämie (65). Eine derartige Insertionsmutagenese ist bei der Behandlung mit Exa-Cel nicht möglich, da keine Gene in die Zellen eingebracht werden, sondern ein physiologischer DNA-Reparaturprozess für die Reaktivierung der HbF-Expression genutzt wird. Zudem ist das Einbringen von Genen in den menschlichen Körper über virale Vektoren mit einer Immunogenität gegen das eingebrachte Protein assoziiert, was durch die nicht-virale Gen-Editierung mit CRISPR-Cas9 vermieden wird (67). All diese Faktoren verdeutlichen das positive Nutzen-Risiko-Profil und besondere Alleinstellungsmerkmal einer nicht-viralen Gen-Editierung mit CRISPR-Cas9 im Vergleich zu Gentherapien, die auf viralen Vektoren basieren.

Mittels Gen-Editierung mit Exa-Cel wird folglich ein ontogenetisch stillgelegter körpereigener und natürlicher Prozess zur Bildung von HbF reaktiviert, ein Prozess der in den ersten Lebensmonaten das Individuum vor den Manifestationen der SCD und TDT schützt. Dass HbF eine protektive Wirkung hat zeigen auch Untersuchungen an Personen, die aufgrund von natürlicher auftretenden Mutationen an anderer Stelle im Erbgut ihr gesamtes Leben lang HbF exprimieren (s.o., HPFH); diese Personen sind zumeist von schweren SCD und TDT Verläufen

geschützt (bzw. diese verlaufen ohne jeglichen Krankheitswert) und die Persistenz der Expression von HbF führt zu keinen Komplikationen oder unerwünschten Ereignissen (42, 45, 46, 48). Durch die Reaktivierung der HbF-Expression sind daher insgesamt keine unerwünschten Nebenwirkungen zu erwarten.

### ***HbF wird klinisch relevant reaktiviert: Die funktionelle Heilung***

Die relevante Reaktivierung des natürlichen HbF lässt sich durch molekularbiologische Marker belegen. Anhand der derzeitigen Beobachtungsdauer (TDT: Median = 38,1 Monate [Min = 7,9; Max = 67,1; Full Analysis Set]; SCD: Median = 33,2 Monate [Min = 8,9; Max = 62,2; Full Analysis Set]; Datenschnitt vom 09.08.2024), zeigt sich der erwartete Verlauf der Gen-Editierung in sehr schnell einsetzenden und langfristig anhaltenden Effekten einer einmaligen Behandlung mit Exa-Cel bei Patienten mit TDT und SCD (Abbildung 2-6 und Abbildung 2-7) (53, 54).

### ***Die TDT wird durch Exa-Cel funktionell geheilt***

Wie in Abbildung 2-6 (oben) gezeigt, steigt der Anteil an HbF am Gesamt-Hämoglobin bei den TDT-Patienten bereits in den ersten Wochen nach der Behandlung mit Exa-Cel stark an. Bereits nach 4 Monaten ist HbF das deutlich prädominante Hämoglobin. Außerdem erhöht sich auch die Gesamt-Hämoglobinkonzentration der zu Therapiebeginn mitunter schwer anämischen, transfusionsabhängigen Patienten bedeutsam. Ab dem dritten Monat nach Exa-Cel Behandlung liegen die Patienten bereits bei  $\geq 11$  g/dl und bleiben im weiteren Verlauf über dem in der Leitlinie zur Behandlung der TDT definierten transfusionspflichtigen Bereich (68). Der schnell einsetzende und bleibende Effekt der erfolgreichen Gen-Editierung wird ebenfalls durch den Anteil an Erythrozyten bestätigt. Der Anteil dieser sogenannten F-Zellen steigt innerhalb von 6 Monaten auf  $> 90$  % der Gesamterthrozyten und bleibt im Folgenden konstant hoch (Abbildung 2-6; unten). Exa-Cel führt demnach nachweislich zu einer frühzeitigen sowie nachhaltigen Erhöhung des HbF-Wertes und infolgedessen zu der Normalisierung des Gesamt-Hb-Werts über die Transfusionschwelle. Die Persistenz des HbF-Wertes wurde dabei über einen Zeitraum von bis zu 60 Monaten nachgewiesen (siehe Modul 4)(53, 69).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

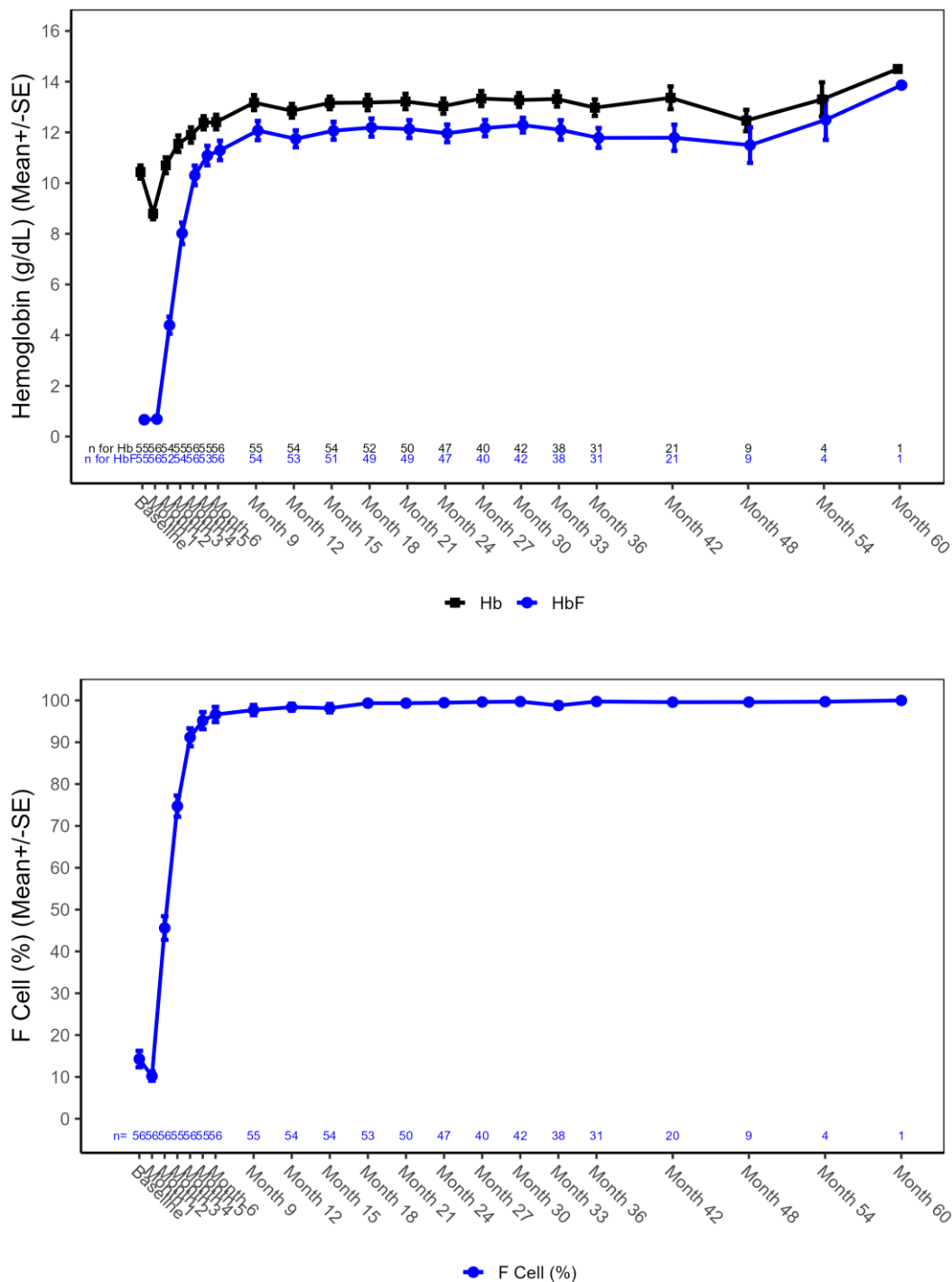


Abbildung 2-6: Veränderung des Anteils an HbF sowie der Gesamt-Hämoglobinkonzentration (oben) und Veränderung und Anteil der panzellulären Expression von HbF (Anteil F-Zellen, unten) im Zeitverlauf bei Patienten mit  $\beta$ -Thalassämie (53, 69).

Bei Patienten mit  $\beta$ -Thalassämie stellt Exa-Cel die stark eingeschränkte Funktionalität der Erythrozyten durch eine Kompensation des zugrundeliegenden Gendefektes wieder her: Die

nun HbF exprimierenden Betroffenen benötigen ihre ehemals lebensnotwendigen Transfusionen nicht mehr und sind somit funktionell geheilt (siehe Modul 4) (43, 44, 52).

*Die SCD wird durch Exa-Cel funktionell geheilt*

Verlaufsdaten molekularer Marker demonstrieren auch bei SCD-Patienten die erfolgreiche und relevante Reaktivierung der HbF Expression. Ab dem dritten Monat nach Behandlung mit Exa-Cel überschreitet der Anteil an HbF den klinisch relevanten Schwellenwert von 30 %, welcher mit einem Ausbleiben schwerer vasookklusiver Ereignisse assoziiert ist (Abbildung 2-7; B) (12, 48, 70). Im weiteren Verlauf bleibt der Wert konstant im protektiven Bereich. Außerdem erhöht sich auch die Gesamt-Hämoglobinkonzentration der zu Therapiebeginn mitunter schwer anämischen Patienten bedeutsam. Ab dem zweiten Monat nach Exa-Cel Behandlung liegen die Patienten bereits bei  $\geq 11$  g/dl und auch im weiteren Verlauf bleibt die Hämoglobinkonzentration der Patienten stabil. (12, 48, 70). Der schnell einsetzende und bleibende Effekt der erfolgreichen Gen-Editierung wird ebenfalls durch den Anteil an HbF exprimierenden Erythrozyten bestätigt. Der Anteil dieser sogenannten F-Zellen steigt innerhalb von 5 Monaten auf  $> 90$  % und bleibt im Folgenden konstant (Abbildung 2-7; C). Während bei der TDT der Mangel oder das Fehlen einer beta-Globin Expression dazu führt, dass HbF nach Exa-Cel zu der dominanten Hb Form wird, ist dies bei der SCD nicht möglich – dies liegt daran, dass durch die Reaktivierung von HbF die Expression der  $\beta$ -Globineinheit nicht heruntergefahren wird. Beide Hb Formen, HbS und HbF, existieren dann parallel – umso wichtiger ist, neben dem hohen Anteil an HbF am Gesamt-Hb, die beschriebene panzelluläre Expression des HbF. Nur Erythrozyten, die HbF in nachweisbarer Menge aufweisen vor dem Sichelndes nach wie vor exprimierten HbS geschützt sind. Exa-Cel führt demnach nachweislich zu einer frühzeitigen sowie nachhaltigen Erhöhung des HbF-Spiegels und damit auch des Gesamt-Hb (Abbildung 2-7; A) (70). Die Persistenz des HbF-Wertes wurde dabei über einen Zeitraum von bis zu 60 Monaten nachgewiesen (54, 70). Außerdem kam es bei den behandelten Patienten nachweislich zu einem Rückgang der Hämolyse, die aufgrund der Sichelung der Erythrozyten sonst regelhaft vorkommt. Nach der Therapie mit Exa-Cel konnte ab dem 9. Monat nach Behandlung die Normalisierung des mittleren Laktatdehydrogenase-Spiegels, eines wichtigen Hämolysemarkers, der Patienten festgestellt werden, dieser blieb auch im Verlauf im Normalbereich (70).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

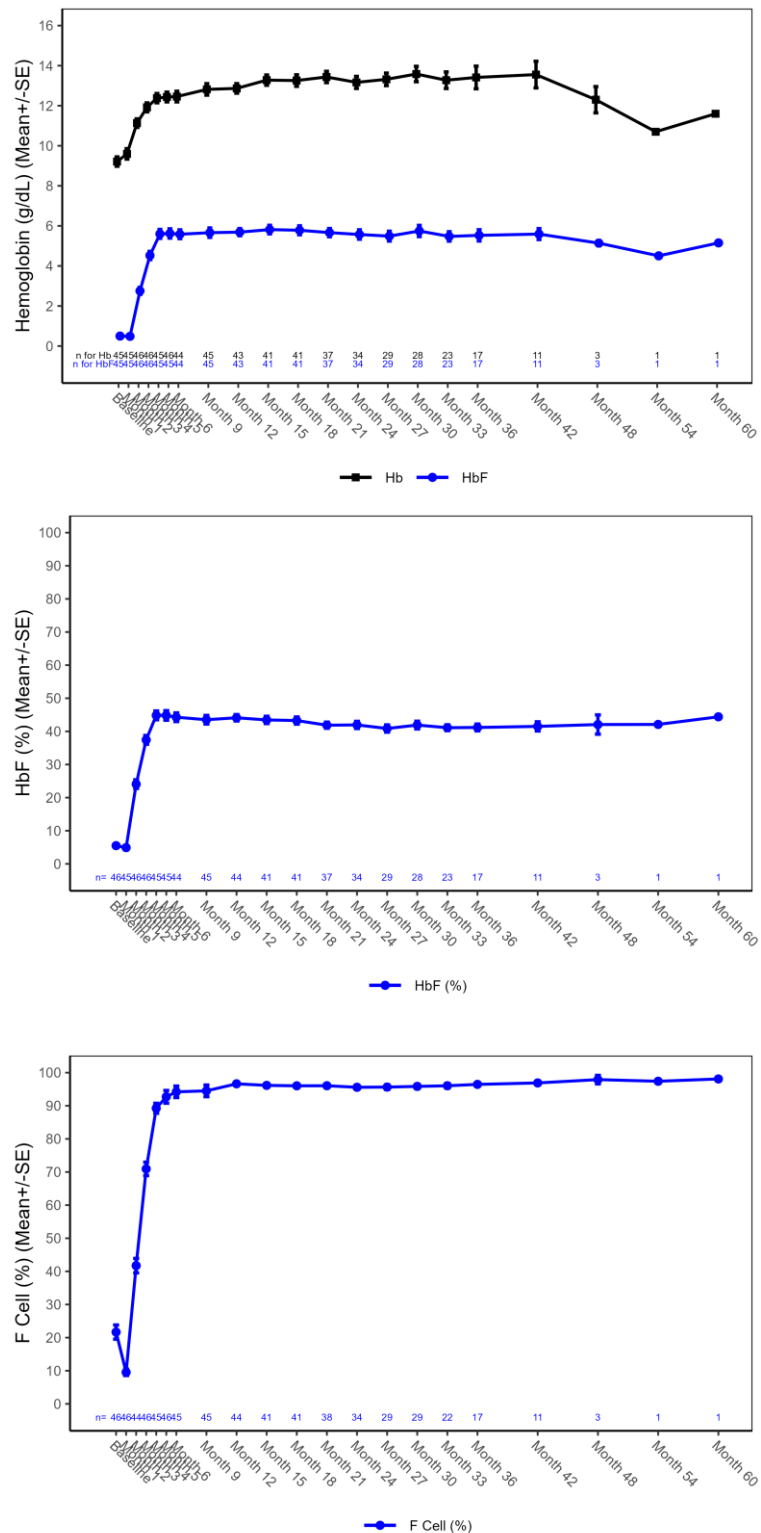


Abbildung 2-7: Veränderung des Anteils an HbF sowie der Gesamt-Hämoglobinkonzentration HbF (Oben), prozentualer Anteil des HbF an der Gesamt-Hämoglobinkonzentration (Mitte) und Veränderung der panzellulären Expression von F-Zellen (Unten) im Zeitverlauf bei Patienten

mit SCD (70). Ein klinisch unauffälliger Krankheitsverlauf wird mit einem HbF-Anteil  $> 30\%$  assoziiert (48)

Charakteristisch für die SCD ist das sogenannte Sicheln der Erythrozyten, welches durch Polymerisation von HbS innerhalb der Erythrozyten bedingt ist. Durch Erhöhung der HbF-Konzentration hemmt Exa-Cel diese Polymerisation, sodass die pathologischen Folge-mechanismen, wie Hämolyse, Anlagerung der Sichelzellen an das Gefäßendothel, Thrombenbildung und infolgedessen auch das Einsetzen der schmerzhaften vaso-okklusiven Krisen und assoziierte Organschäden verhindert werden (47, 52). Exa-Cel führt somit auch bei Patienten mit SCD mittels einer Kompensation des zugrundeliegenden Gendefektes zu einer funktionellen Heilung (siehe Modul 4).

### **Behandlungsprozess mit Exa-Cel**

Die Behandlung der Patienten mit Exa-Cel umfasst vier Schritte (Abbildung 2-8), wobei bis auf die Gen-Editierung mit der CRISPR-Cas9-Technologie dieselben Schritte und Prinzipien wie bei anderen Stammzelltransplantationen erfolgen bzw. gelten.

**Schritt 1:** Zunächst erfolgt ein Screening der Patienten, welches u.a. auch eine Kryokonservierung von Eizellen, Spermien oder Keimdrüsengewebe beinhaltet, um einen etwaigen späteren Kinderwunsch der Patienten zu ermöglichen (die myeloablativ-e Konditionierung im Folgeschritt 3 ist genotoxisch). Patienten mit SCD sollen über mindestens 8 Wochen krankheitsmodifizierende Therapien (Hydroxycarbamid, Voxelotor) absetzen und es wird empfohlen, dass die Patienten vor der Apherese einen Erythrozytenaustausch bzw. eine oder mehrere einfache Transfusionen erhalten, mit dem Ziel, einen Hämoglobin S (HbS)-Wert von  $< 30\%$  des Gesamt-Hb-Werts und gleichzeitig einen Gesamt-Hb-Wert von  $\leq 11$  g/dl aufrecht zu erhalten. Dies ist notwendig, um eine möglichst hohe Ausbeute von Stammzellen zu ermöglichen.

Bei TDT wird empfohlen, dass Patienten vor der Apherese eine oder mehrere EK-Transfusionen erhalten, mit dem Ziel, einen Gesamthämoglobin (Hb)-Wert von  $\geq 11$  g/dl aufrecht zu erhalten, um so das hyperaktive Knochenmark vor der Mobilisierung zu stabilisieren.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

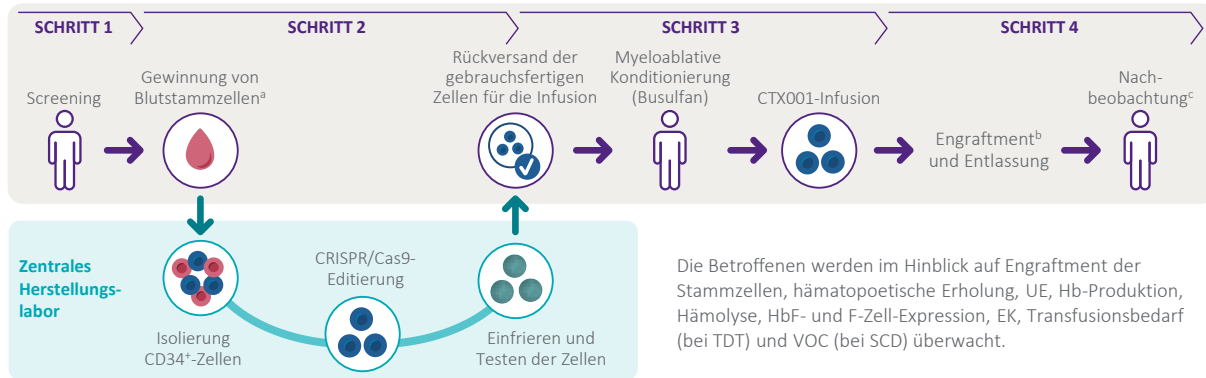


Abbildung 2-8: Ablauf des Behandlungsprozesses mit Exa-Cel (eigene Abbildung). a: Patienten, die in die Studie CLIMB-TDT-111 aufgenommen wurden, erhielten eine Kombination aus Plerixafor und Filgrastim zur Mobilisierung der Stammzellen; Patienten, die an CLIMB-SCD-121 teilnahmen, erhielten nur Plerixafor. b: Definiert als der erste Tag von drei aufeinanderfolgenden Messungen der absoluten Neutrophilenzahl mit  $\geq 500$  Zellen/ $\mu\text{l}$  an drei verschiedenen Tagen. c: Patienten werden für eine Dauer von 24 Monaten nach der Exa-Cel-Infusion nachbeobachtet (körperliche Untersuchungen, Labor- und Bildgebungsbeurteilungen sowie Beurteilungen von unerwünschten Ereignissen). Alle Patienten, die Exa-Cel erhalten, können nach Abschluss oder Abbruch ihrer Teilnahme an der Studie CLIMB-TDT-111 oder CLIMB-SCD-121 für eine Dauer von 15 Jahren an einer Langzeitnachbeobachtungsstudie teilnehmen.

**Schritt 2:** Anschließend werden die Stammzellen der Patienten aus dem Knochenmark mobilisiert und via Apherese entnommen (53, 54). Dieser Vorgang muss, je nach Zustand des Knochenmarks, ggf. wiederholt werden, um ausreichend Stammzellen zu generieren. Es müssen nicht nur ausreichend Zellen für die Gen-Editierung vorliegen, sondern auch als Absicherung (Back-up) für den Fall, dass die editierten Zellen nicht beim Patienten engraften - dann kann der Patient seine eigenen, nicht-editierten Zellen zurückerhalten. Entsprechend verbleiben Aliquots von Stammzellen des Patienten am Behandlungszentrum und werden kryokonserviert. Die zu editierenden Zellen werden in eine zentrale Produktionsstätte des pharmazeutischen Unternehmers transportiert, wo die CD34<sup>+</sup>-Stammzellen isoliert, mittels CRISPR-Cas9-Editierung (vgl. Abschnitt Wirkmechanismus) modifiziert und in ausreichender Menge angezchtet werden. Dieser Vorgang dauert insgesamt bis zu ca. 5 - 6 Monate. Im Anschluss werden die editierten Stammzellen eingefroren und zurück zum Behandlungszentrum transportiert.

**Schritt 3A:** Sobald die patienteneigenen, modifizierten Zellen wieder im Behandlungszentrum eintreffen, werden die Patienten mittels myeloablativer Konditionierung auf die Verabreichung vorbereitet. **Schritt 3B:** Dafür bekommen die Patienten an vier aufeinanderfolgenden Tagen ein Chemotherapeutikum, welches zur Ablation des Knochenmarks der Patienten führt. Frühestens nach 48 Stunden und innerhalb von maximal 7 Tagen werden die patienteneigenen, editierten Stammzellen implantiert. Diese Verabreichung von Exa-Cel erfolgt als zentralvenöse Katheterinfusion.

**Schritt 4:** Nach der Infusion mit Exa-Cel werden die Patienten gemäß den standardisierten Richtlinien für Stammzelltransplantation einige Wochen im Reinraum nachbeobachtet, bis sich ihre Immun- und Gerinnungsfunktion (Engraftment von neutrophilen Granulozyten und Blutplättchen) wieder stabilisiert. Nach der Entlassung wird die Regeneration der Stammzellen über mehrere Jahre nachbeobachtet (53, 54).

Die Verwendung der patienteneigenen Stammzellen für die Therapie der TDT bzw. der SCD hat im Vergleich zur allogenen Stammzelltransplantation den 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 (71). Insbesondere bei einer Stammzelltransplantation mit einem nicht-HLA-identischen Stammzellspender besteht ein großes Risiko, eine akute oder chronische GvHD zu entwickeln: Gluckman et al. berichteten sowohl für die akute als auch chronische GvHD von einem Auftreten bei 23 % der entsprechenden Patienten (72). Shenoy et al. zeigten eine 1-Jahres-Inzidenz der akuten GvHD von 28 % und der chronischen GvHD von 62 % sowie ein Risiko für Transplantatversagen von 10 % (73). Zudem berichtet La Nasa et al. von einem assoziierten Mortalitätsrisiko von 20,7 % in einem Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 3,4 Jahren (74).

Diese folgenschweren Risiken können durch eine Behandlung mit Exa-Cel vermieden werden, da Exa-Cel die körpereigenen Stammzellen des Patienten verwendet, sodass weder eine Transplantatabstoßung noch eine GvHD zu erwarten ist. Die Reduktion dieser Risiken verdeutlicht das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis der Therapie mit Exa-Cel, insbesondere bei Patienten, denen aufgrund des Mangels eines HLA-identischen verwandten Spender sonst nur allogene HSCT-Optionen zur Verfügung stehen, die mit deutlich höheren Raten an GvHD und Transplantatversagen einhergehen. Außerdem entfällt mit Exa-Cel die Notwendigkeit einer post-Transplantations-Immunsuppression, welche mit zusätzlichen, teilweise schweren Nebenwirkungen behaftet ist (71). Somit stellt Exa-Cel für Patienten, für die kein geeigneter HLA-identischer, verwandter Stammzellspender zur Verfügung steht, eine funktionell heilende Behandlungsoption dar.

### **Exa-Cel ermöglicht erstmals allen Patienten mit transfusionsabhängiger $\beta$ -Thalassämie und Sichelzellerkrankung eine funktionelle Heilung**

TDT und SCD sind seltene Erkrankungen mit hohem ungedecktem therapeutischem Bedarf. Bislang stellte in den vorliegenden Anwendungsgebieten einzig eine allogene Stammzelltransplantation mit einem nicht verwandten HLA-identischen oder haploidentischen verwandten Spender einen potenziell kurativen Therapieansatz dar – das Identifizieren geeigneter Spender sowie insgesamt assoziierte Risiken (wie etwa GvHD) schränken die Anwendung allerdings deutlich ein. Mit Exa-Cel steht Betroffenen nun erstmals eine Therapie zur Verfügung, welche durch Reaktivierung von HbF in körpereigenen hämatopoetischen Stammzellen eine funktionelle Heilung bewirkt, sodass die Patienten nach einmaliger Behandlung dauerhaft symptomfrei leben können. Die *ex vivo* Gen-Editierung der patienteneigenen Stammzellen mit CRISPR-Cas9 stellt dabei eine hochinnovative Herangehensweise dar, welche mit Exa-Cel erstmals therapeutisch Anwendung findet. Dabei



## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

beläuft sich der wesentliche Vorteil der Gen-Editierung mit CRISPR-Cas9 darauf, dass keine zusätzlichen Gene in die Zellen eingeschleust werden, sondern ein körpereigenes, postnatal stillgelegter Prozess wieder „aufgeweckt“ bzw. reaktiviert wird. Dadurch werden mit viralen Vektoren assoziierte Risiken, wie Insertionsmutagenese oder Immunogenität gegen das eingebrachte Protein, vermieden (64-67). Darüber hinaus führen auch die bedeutsamen Vorteile von Exa-Cel gegenüber der allogenen Stammzelltransplantation, wie die Vermeidung von Graft-versus-Host-Reaktionen sowie Transplantatabstoßung, zu einem insgesamt erheblichen Nutzen für betroffene Patientinnen und Patienten.

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].*

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.*

Die Angaben sind der Fachinformation entnommen (Stand: September 2024) (75).

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend.	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

### 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die allgemeinen Informationen zum Arzneimittel und dem Wirkmechanismus entstammen der Fachinformation und dem EPAR von Casgevy (exagamglogene autotemcel) (Stand September 2024) (56, 76) präklinischen und klinischen Studien sowie weiterführender Primär- und Sekundärliteratur.

## 2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gibbs KD, Schott BH, Ko DC. *The Awesome Power of Human Genetics of Infectious Disease*. *Annu Rev Genet*. 2022;56:41-62.
2. Li CK. *New trend in the epidemiology of thalassaemia*. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017;39:16-26.
3. Ahmed MH, Ghatge MS, Safo MK. *Hemoglobin: Structure, Function and Allostery*. *Subcell Biochem*. 2020;94:345-82.
4. Cao A, Galanello R. *Beta-thalassemia*. *Genet Med*. 2010;12(2):61-76.
5. 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.
6. 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  $\beta$ -Thalassemia*. *Clin Ther*. 2020;42(2):322-37.e2.
7. Origa R.  *$\beta$ -Thalassemia*. *Genet Med*. 2017;19(6):609-19.
8. Galanello R, Origa R. *Beta-thalassemia*. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:11.
9. Weatherall DJ. *The genetic control of protein synthesis: The haemoglobin model*. *J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol)*. 1974;8:1-11.
10. 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.
11. Uda M, Galanello R, Sanna S, Lettre G, Sankaran VG, Chen W, et al. *Genome-wide association study shows BCL11A associated with persistent fetal hemoglobin and amelioration of the phenotype of beta-thalassemia*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(5):1620-5.
12. Lettre G, Bauer DE. *Fetal haemoglobin in sickle-cell disease: from genetic epidemiology to new therapeutic strategies*. *Lancet*. 2016;387(10037):2554-64.
13. Daley GQ. *Welcoming the Era of Gene Editing in Medicine*. *N Engl J Med*. 2024.
14. Gill FM, Sleeper LA, Weiner SJ, Brown AK, Bellevue R, Grover R, et al. *Clinical events in the first decade in a cohort of infants with sickle cell disease. Cooperative Study of Sickle Cell Disease*. *Blood*. 1995;86(2):776-83.
15. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. *S2k-Leitlinie Sichelzellerkrankheit Version 2.0*. 2020.
16. Forget BG. *Progress in understanding the hemoglobin switch*. *N Engl J Med*. 2011;365(9):852-4.
17. Thein SL, Menzel S. *Discovering the genetics underlying foetal haemoglobin production in adults*. *British Journal of Haematology*. 2009;145(4):455-67.
18. Bain B. *2021 Guidelines For The Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT), 4th Edition Capellini MD, Farmakis D, Porter J and Taher A (Eds). Thalassaemia International Federation, 2021, ISBN-13 978-9963-717-18-7. British Journal of Haematology*. 2023;200(4):532-.
19. Farmakis D, Porter J, Taher A, Domenica Cappellini M, Angastiniotis M, Eleftheriou A. *2021 Thalassaemia International Federation Guidelines for the Management of Transfusion-dependent Thalassemia*. *Hemasphere*. 2022;6(8):e732.

20. Shah F, Telfer P, Velangi M, Pancham S, Wynn R, Pollard S, et al. *Routine management, healthcare resource use and patient and carer-reported outcomes of patients with transfusion-dependent  $\beta$ -thalassaemia in the United Kingdom: A mixed methods observational study.* eJHaem. 2021;2(4):738-49.
21. Moras M, Lefevre SD, Ostuni MA. *From Erythroblasts to Mature Red Blood Cells: Organelle Clearance in Mammals.* Frontiers in Physiology. 2017;8.
22. Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD.  *$\beta$ -Thalassemy.* N Engl J Med. 2021;384(8):727-43.
23. Entezari S, Haghi SM, Norouzkhani N, Sahebazar B, Vosoughian F, Akbarzadeh D, et al. *Iron Chelators in Treatment of Iron Overload.* J Toxicol. 2022;2022:4911205.
24. Shah FT, Sayani F, Trompeter S, Drasar E, Piga A. *Challenges of blood transfusions in  $\beta$ -thalassaemia.* Blood Rev. 2019;37:100588.
25. Paramore C, Levine L, Bagshaw E, Ouyang C, Kudlac A, Larkin M. *Patient- and Caregiver-Reported Burden of Transfusion-Dependent  $\beta$ -Thalassaemia Measured Using a Digital Application.* Patient. 2021;14(2):197-208.
26. Weiss M, Parisi Jun M, Sheth S. *Clinical and economic burden of regularly transfused adult patients with  $\beta$ -thalassaemia in the United States: A retrospective cohort study using payer claims.* Am J Hematol. 2019;94(5):E129-e32.
27. Udeze C, Maruszczuk K, Atter M, Lopez A. *PB2339: Projected lifetime economic burden of transfusion dependent beta-thalassaemia in the United States.* Hemasphere. 2022;6.
28. Egesa WI, Nakalema G, Waibi WM, Turyasiima M, Amuje E, Kiconco G, et al. *Sickle Cell Disease in Children and Adolescents: A Review of the Historical, Clinical, and Public Health Perspective of Sub-Saharan Africa and Beyond.* Int J Pediatr. 2022;2022:3885979.
29. Ware RE, de Montalembert M, Tshilolo L, Abboud MR. *Sickle cell disease.* Lancet. 2017;390(10091):311-23.
30. Steinberg MH. *Sickle cell anemia, the first molecular disease: overview of molecular etiology, pathophysiology, and therapeutic approaches.* ScientificWorldJournal. 2008;8:1295-324.
31. Streetly A, Sisodia R, Dick M, Latinovic R, Hounsell K, Dormandy E. *Evaluation of newborn sickle cell screening programme in England: 2010-2016.* Arch Dis Child. 2018;103(7):648-53.
32. Kanter J, Kruse-Jarres R. *Management of sickle cell disease from childhood through adulthood.* Blood Rev. 2013;27(6):279-87.
33. Brandow AM, Liem RI. *Advances in the diagnosis and treatment of sickle cell disease.* J Hematol Oncol. 2022;15(1):20.
34. Kato GJ, Steinberg MH, Gladwin MT. *Intravascular hemolysis and the pathophysiology of sickle cell disease.* J Clin Invest. 2017;127(3):750-60.
35. Sundd P, Gladwin MT, Novelli EM. *Pathophysiology of Sickle Cell Disease.* Annu Rev Pathol. 2019;14:263-92.
36. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. *Sickle Cell Disease.* N Engl J Med. 2017;376(16):1561-73.
37. Kohne E. *Hemoglobinopathies: clinical manifestations, diagnosis, and treatment.* Dtsch Arztebl Int. 2011;108(31-32):532-40.
38. Gladwin MT, Vichinsky E. *Pulmonary complications of sickle cell disease.* N Engl J Med. 2008;359(21):2254-65.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

39. Pagare PP, Rastegar A, Abdulmalik O, Omar AM, Zhang Y, Fleischman A, et al. *Modulating hemoglobin allostery for treatment of sickle cell disease: current progress and intellectual property*. Expert Opin Ther Pat. 2022;32(2):115-30.
40. DeBaun MR, Jordan LC, King AA, Schatz J, Vichinsky E, Fox CK, et al. *American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: prevention, diagnosis, and treatment of cerebrovascular disease in children and adults*. Blood Adv. 2020;4(8):1554-88.
41. Idris IM, Galadanci JA, Abba A, Mashi SA, Uzoma A, Bonnet KR, et al. *Cross Sectional Survey of Priapism and Sexual Dysfunction in 353 Men with Sickle Cell Disease*. Blood. 2019;134:2302.
42. orpha.net. *Hereditäre Persistenz des fetalen Hämoglobins - beta-Thalassämie* 2011 [updated Mai 201101.12.2022]. [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=DE&data\\_id=10601&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Hereditary-persistence-of-fetal-hemoglobin-beta-thalassemia-syndrome&title=Hereditary%20persistence%20of%20fetal%20hemoglobin-beta-thalassemia%20syndrome&search=Disease\\_Search\\_Simple&ChdId=0](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=10601&Disease(s)/group%20of%20diseases=Hereditary-persistence-of-fetal-hemoglobin-beta-thalassemia-syndrome&title=Hereditary%20persistence%20of%20fetal%20hemoglobin-beta-thalassemia%20syndrome&search=Disease_Search_Simple&ChdId=0).
43. Musallam KM, Sankaran VG, Cappellini MD, Duca L, Nathan DG, Taher AT. *Fetal hemoglobin levels and morbidity in untransfused patients with  $\beta$ -thalassemia intermedia*. Blood. 2012;119(2):364-7.
44. Musallam KM, Taher AT, Cappellini MD, Sankaran VG. *Clinical experience with fetal hemoglobin induction therapy in patients with  $\beta$ -thalassemia*. Blood. 2013;121(12):2199-212; quiz 372.
45. 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.
46. Rochette J, Craig JE, Thein SL. *Fetal hemoglobin levels in adults*. Blood Rev. 1994;8(4):213-24.
47. Sunshine HR, Hofrichter J, Eaton WA. *Requirement for therapeutic inhibition of sickle haemoglobin gelation*. Nature. 1978;275(5677):238-40.
48. 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.
49. Sankaran VG, Orkin SH. *The switch from fetal to adult hemoglobin*. Cold Spring Harb Perspect Med. 2013;3(1):a011643.
50. The Royal Swedish Academy of Sciences. *Genetic scissors: a tool for rewriting the code of life* 2020 [updated 07 Oktober 202007.12.2022]. <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2020/press-release/>.
51. Khurana A, Sayed N, Singh V, Khurana I, Allawadhi P, Rawat PS, et al. *A comprehensive overview of CRISPR/Cas 9 technology and application thereof in drug discovery*. J Cell Biochem. 2022;123(10):1674-98.
52. 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.
53. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. *Clinical Study Report - A phase 1/2/3 study of the safety and efficacy of a single dose of autologous CRISPR-Cas9 modified CD34+ human hematopoietic stem and progenitor cells (hHSPCS) in subjects with transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia*. 2023.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

54. 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.
55. Jinek M, Chylinski K, Fonfara I, Hauer M, Doudna JA, Charpentier E. *A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity*. *Science*. 2012;337(6096):816-21.
56. European Medicines Agency. *Casgevy: Assessment Report*. Stand: 14.12.2023.
57. Antoniani C, Meneghini V, Lattanzi A, Felix T, Romano O, Magrin E, et al. *Induction of fetal hemoglobin synthesis by CRISPR/Cas9-mediated editing of the human  $\beta$ -globin locus*. *Blood*. 2018;131(17):1960-73.
58. Yen A, Zappala Z, Fine RS, Majarian TD, Sripakdeevong P, Altshuler D. *Specificity of CRISPR-Cas9 Editing in Exagamglogene Autotemcel*. *N Engl J Med*. 2024.
59. 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.
60. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. *Clinical Study Protocol (Version 6.9 (EUR)) - A phase 1/2/3 Study of the Safety and Efficacy of a Single Dose of Autologous CRISPR-Cas9 modified CD34+ human Hematopoietic Stem and Progenitor Cells (hHSPCS) in subjects with transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia*. 2024.
61. Li T, Yang Y, Qi H, Cui W, Zhang L, Fu X, et al. *CRISPR/Cas9 therapeutics: progress and prospects*. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2023;8(1):36.
62. Park SHB, G. *CRISPR/Cas9 gene editing for curing sickle cell disease*. 2021.
63. Bulcha JT, Wang Y, Ma H, Tai PW, Gao G. *Viral vector platforms within the gene therapy landscape*. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2021;6(1):53.
64. Bohne J, Cathomen T. *Genotoxicity in gene therapy: an account of vector integration and designer nucleases*. *Curr Opin Mol Ther*. 2008;10(3):214-23.
65. Romano G, Marino IR, Pentimalli F, Adamo V, Giordano A. *Insertional mutagenesis and development of malignancies induced by integrating gene delivery systems: implications for the design of safer gene-based interventions in patients*. *Drug News Perspect*. 2009;22(4):185-96.
66. David RM, Doherty AT. *Viral Vectors: The Road to Reducing Genotoxicity*. *Toxicol Sci*. 2017;155(2):315-25.
67. Shirley JL, de Jong YP, Terhorst C, Herzog RW. *Immune Responses to Viral Gene Therapy Vectors*. *Molecular Therapy*. 2020;28(3):709-22.
68. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) und Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ). *S1-Leitlinie Thalassämien (AWMF-Register Nr. 025/017)*. AWMF online; 2023. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/025-017>.
69. Locatelli F, Lang P, Wall D, Meisel R, Corbacioglu S, Li AM, et al. *Exagamglogene Autotemcel for Transfusion-Dependent  $\beta$ -Thalassemia*. *N Engl J Med*. 2024.
70. Frangoul H, Locatelli F, Sharma A, Bhatia M, Mapara M, Molinari L, et al. *Exagamglogene Autotemcel for Severe Sickle Cell Disease*. *N Engl J Med*. 2024.
71. 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*

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- Society for Blood and Bone Marrow Transplantation Hemoglobinopathy Registry, 2000-2010. Bone Marrow Transplant. 2016;51(4):536-41.*
72. 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.*
73. 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.*
74. La Nasa G, Argiolu 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.*
75. Limited VPI. *Casgevy (exagamglogene autotemcel): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Stand: 26.09.2024.*
76. European Medicines Agency. *Produktinformationen Exagamglogene autotemcel (Casgevy®). 2024.*