

Amendment



Gemeinsamer
Bundesausschuss

**zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

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

Wirkstoff: Exagamglogene autotemcel

Dossierbewertung vom 15. April 2025

Datum des Amendments: 13. Juni 2025

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Hintergrund.....	5
2 Fragestellung.....	6
3 Liste der verwendeten Quellen.....	6
4 Indirekter Vergleich	8
5 Ergebnisse	9
5.1 Charakterisierung der Studienpopulation	10
5.2 Mortalität	12
5.3 Morbidität	12
5.4 Lebensqualität.....	14
6 Diskussion	22
7 Zusammenfassung.....	23
Referenzen	25

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht der nachgereichten und der bereits in der bisherigen Nutzenbewertung berücksichtigten Daten	6
Tabelle 2:	Allgemeine Angaben; Studien CLIMB-TDT-111 und CTX001-131 (Datenschnitt: 02.01.2025)	10
Tabelle 3:	Charakterisierung der Studienpopulation; Studie CLIMB-TDT-111 (Datenschnitt: 02.01.2025).....	11
Tabelle 4:	Transfusionsunabhängigkeit; Naiver indirekter Vergleich Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 gegenüber WebTHAL-Datenbank (Datenschnitt: 02.01.2025).....	13
Tabelle 5:	Verbesserung der EQ-5D-VAS im Vergleich zu Baseline; Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 (Datenschnitt: 02.01.2025), Population im Alter ≥ 12 bis < 18 Jahre	13
Tabelle 6:	Verbesserung der EQ-5D-VAS im Vergleich zu Baseline; Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 (Datenschnitt: 02.01.2025), Population im Alter ≥ 18 bis ≤ 35 Jahre	14
Tabelle 7:	Verbesserung des PedsQL im Vergleich zu Baseline; Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 (Datenschnitt: 02.01.2025), Population im Alter ≥ 12 bis < 18 Jahre	14
Tabelle 8:	Verbesserung des FACT-BMT im Vergleich zu Baseline; Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 (Datenschnitt: 02.01.2025), Population im Alter ≥ 18 bis ≤ 35 Jahre	15
Tabelle 9:	Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 (Datenschnitt: 02.01.2025)	16
Tabelle 10:	UE mit Inzidenz ≥ 10 %; Studien CLIMB-TDT-111 (Datenschnitt: 02.01.2025).....	17
Tabelle 11:	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), die bei ≥ 5 % der Personen aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studien CLIMB-TDT-111 (Datenschnitt: 02.01.2025).....	20
Tabelle 12:	SUE, die bei ≥ 5 % der Personen aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 (Datenschnitt: 02.01.2025).....	21
Tabelle 13:	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 (Datenschnitt: 02.01.2025).....	23

Abkürzungsverzeichnis

CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EK	Erythrozytenkonzentrat
EMA	European Medicines Agency
Exa-Cel	Exagamglogene autotemcel
EQ-5D-VAS	Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension
FACT-BMT	Functional Assessment of Cancer Therapy – Bone Marrow Transplantation
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HSZ	Hämatopoetische Stammzellen
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
KI	Konfidenzintervall
MAIC	Matching-Adjusted Indirect Comparison
N	Anzahl
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PES	Primary Efficacy Set
PRO	Patient-Reported Outcome
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SoC	Standard of Care
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TDT	Transfusionsabhängige β -Thalassämie
TI12	Transfusionsfreiheit für mindestens 12 Monate
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

1 Hintergrund

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

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen:

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.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 14. Januar 2025 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studien wurden die pivotale Studie CLIMB-TDT-111 sowie die Extensionsstudie CLIMB-CTX001-131 für die Nutzenbewertung herangezogen. Bei der pivotalen Studie CLIMB-TDT-111 handelt es sich um eine einarmige, offene, multizentrische Phase-I/II/III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Exagamglogene autotemcel.

Die Nutzenbewertung wurde am 15. April 2025 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 26. Mai 2025 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Mit der schriftlichen Stellungnahme wurden ein aktueller Datenschnitt vom 2. Januar 2025, Analysen anhand der Intention to Treat (ITT)-Population sowie ein naiver indirekter Vergleich nachgereicht. Vor diesem Hintergrund bat der Unterausschuss Arzneimittel die Ergebnisse des neuen Datenschnitts (inklusive der Ergebnisse der verschiedenen Analysepopulationen und des vorgelegten naiven Vergleichs) unter Berücksichtigung der Extensionsstudie CLIMB-CTX001-131 darzustellen.

2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die am 6. Mai 2025 durch den pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Unterlagen bewertet. Es werden die Ergebnisse des nachgereichten Datenschnitts vom 2. Januar 2025, inklusive des naiven indirekten Vergleichs zwischen der Studie CLIMB-TDT-111 mit der WebTHAL-Datenbank, unter Berücksichtigung der verschiedenen Analysepopulation sowie der Extensionsstudie CLIMB-CTX001-131 dargestellt.

3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Exagamglogene autotemcel (Exa-Cel) wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 06.05.2025 [10]
- Herstellerdossier vom 14.01.2025 [5]
- Zusatzanalysen zum Datenschnitt vom 02.01.2025 [7,9]
- Statistischer Analyseplan des indirekten Vergleichs [6,8]
- Nutzenbewertung vom 15.04.2025 [3]

Übersicht der nachgereichten Daten des pU

Der pU reichte im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahren einen neuen Datenschnitt vom 02.01.2025 ein. Der Datenschnitt beinhaltet aktualisierte Auswertungen hinsichtlich Studiencharakteristika und allen der in der Nutzenbewertung vom 15.04.2025 berichteten Endpunktkategorien (Datenschnitt: 16.04.2023). Eine vergleichende Übersicht findet sich in Tabelle 1.

Tabelle 1: Übersicht der nachgereichten und der bereits in der bisherigen Nutzenbewertung berücksichtigten Daten

Endpunktkategorie Endpunkt	Nachgereichte Daten aus dem Stellungnahmeverfahren vom 06.05.2025	Daten in der bisherigen Nutzenbewertung vom 15.04.2025
Charakterisierung der Studienpopulation		
Allgemeine Angaben	<ul style="list-style-type: none"> • Datenschnitt: 02.01.2025 • Anzahl gescreenter Personen • Informationen hinsichtlich der Extensionsstudie CTX001-131 <u>Fehlende Informationen:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Mobilisierungszyklen • Beobachtungszyklen nach Exa-Cel 	<ul style="list-style-type: none"> • Datenschnitt: 16.04.2023
Charakterisierung der Studienpopulation	<ul style="list-style-type: none"> • Angaben für alle Analysepopulationen (ITT, PES, FAS) <u>Fehlende Informationen:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Studienregion • Anzahl gewonnener Stammzellen • Dosierung mit Studienmedikation 	<ul style="list-style-type: none"> • FAS
Mortalität		
Todesfälle	<ul style="list-style-type: none"> • Datenschnitt; 02.01.2025 • Einbezug der Extensionsstudie CTX001-131 	<ul style="list-style-type: none"> • Datenschnitt: 16.04.2023

Endpunktkategorie Endpunkt	Nachgereichte Daten aus dem Stellungnahmeverfahren vom 06.05.2025	Daten in der bisherigen Nutzenbewertung vom 15.04.2025
Morbidität		
Primärer Endpunkt: Transfusionsfreiheit	<ul style="list-style-type: none"> Datenschnitt: 02.01.2025 Angaben für alle Analysepopulationen Einbezug der Extensionsstudie CLIMB-CTX001-131 Naiver indirekter Vergleich mit WebTHAL-Datenbank (nachberechnete Effektschätzer) 	<ul style="list-style-type: none"> Datenschnitt 16.04.2023 PES
EQ-5D-VAS	<ul style="list-style-type: none"> Datenschnitt: 02.01.2025 Angaben für alle Analysepopulationen Rücklaufquoten für beide Altersgruppen bis Monat 24 > 70 % 	<ul style="list-style-type: none"> Datenschnitt: 16.04.2023 FAS Rücklaufquoten für beide Altersgruppen bis Monat 15 > 70 %
PedsQL	<ul style="list-style-type: none"> Datenschnitt: 02.01.2025 Angaben für alle Analysepopulationen Rücklaufquoten bis Monat 24 > 70 % 	<ul style="list-style-type: none"> Datenschnitt: 16.04.2023 FAS Rücklaufquoten bis Monat 9 > 70 %
FACT-BMT (ergänzend dargestellt)	<ul style="list-style-type: none"> Datenschnitt: 02.01.2025 Angaben für alle Analysepopulationen Rücklaufquoten bis Monat 24 > 70 % 	<ul style="list-style-type: none"> Datenschnitt: 16.04.2023 FAS Rücklaufquoten bis Monat 15 > 70 %
Sicherheit		
Unerwünschte Ereignisse	<ul style="list-style-type: none"> Datenschnitt: 02.01.2025 SUE nach Monat 24 	<ul style="list-style-type: none"> Datenschnitt: 16.04.2023

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; Exa-Cel: Exagamglogene autotemcel; FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy – Bone Marrow Transplantation; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PES: Primary Efficacy Set; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

4 Indirekter Vergleich

Der pU legt im Rahmen der Nutzenbewertung mehrere nicht-randomisierte, indirekte Vergleiche vor. Diese umfassen als Vergleichsgruppen die Komparatorarme (Luspatercept, „Standard of Care“ (SoC)) der randomisiert kontrollierten Studie BELIEVE sowie die individuellen Patientendaten aus der WebTHAL-Datenbank. Während zur Nutzenbewertung vom 15.04.2025 lediglich „Matching-Adjusted Indirect Comparison“ (MAIC) mittels aggregierter Daten vorlagen, welche grundsätzlich keine adäquate Möglichkeit der Confounder-Adjustierung darstellen, wurden im Rahmen des Stimmungsverfahrens vom 06.05.2025 naive indirekte Vergleiche, für den in der Nutzenbewertung als patientenrelevant erachteten, primären Endpunkt „Transfusionsfreiheit“, nachgereicht. Zudem wurden ergänzende Analysen unter Einbezug der ITT-Population berichtet.

Bei dem indirekten Vergleich mit der Studie BELIEVE werden jedoch weiterhin unterschiedlich lange Zeiträume der Transfusionsfreiheit gegenübergestellt (3 Monate in der Studie BELIEVE vs. 6 Monate in der Studie CLIMB-TDT-111). Der Vergleich unterschiedlich definierter Bewertungszeiträume wird als nicht sachgerecht erachtet, u. a. da die in der Studie BELIEVE operationalisierte Transfusionsfreiheit von lediglich 3 Monaten als nicht patientenrelevant bewertet wird. Weiterhin sind, wie in der Nutzenbewertung angemerkt, systematische Unterschiede der Ein- und Ausschlusskriterien festzustellen. So wurden bspw. in der Studie BELIEVE Personen ab 18 Jahren eingeschlossen. Die Altersspanne der Studie CLIMB-TDT-111 beträgt hingegen 12–35 Jahre. Da die in der Nutzenbewertung geäußerten Unsicherheiten hinsichtlich der methodischen Güte des indirekten Vergleichs auch unter Einbezug der nachgereichten Daten nicht hinreichend adressiert werden, wird dieser nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Der indirekte Vergleich zwischen der Studie CLIMB-TDT-111 und den individuellen Patientendaten aus der WebTHAL-Datenbank zieht hingegen identisch lange Mindestzeiträume (12 Monate) für die Transfusionsfreiheit heran. Zudem reichte der pU mit seiner Stellungnahme die in der Nutzenbewertung als unklar erachteten Informationen hinsichtlich des Zeitraums der erfassten Fallberichte und der Größe der Grundpopulation nach. Entsprechend der Nachreichung umfasst die Grundpopulation der WebTHAL-Datenbank 831 Patientinnen und Patienten mit TDT, wovon 268 zwischen 12 und 35 Jahren alt waren und somit der Alterspopulation der Studie CLIMB-TDT-111 entsprechen. Der Zeitraum für die Datenerfassung aus der WebTHAL-Datenbank lag zwischen 2016 und 2019, wobei jede Person zwischen 2016 und 2017 die Baseline-Periode sowie zwischen 2018 und 2019 die Follow-up-Periode hatte. In der Studie CLIMB-TDT-111 wurden Personen ab dem Jahr 2018 eingeschlossen. Die letzten eingeschlossenen Personen erhielten ihre Infusion mit Exa-Cel im Jahr 2023 und begannen damit ihre Follow-up-Periode ca. 5 Jahre später als die Personen in der WebTHAL-Datenbank. Die SoC-Behandlung in der WebTHAL-Datenbank bestand aus regelmäßigen Erythrozytenkonzentrat (EK)-Transfusionen, keine Person erhielt Luspatercept. Die bereits in der Nutzenbewertung beschriebenen Limitationen hinsichtlich potentiell systematischer Unterschiede zwischen den Studienpopulationen aufgrund unterschiedlicher Selektionskriterien, Unterschiede in den Baseline-Charakteristika und bezüglich des unterschiedlichen Starts des Beobachtungszeitraums („Time Zero“) bestehen weiterhin. Die mittels MAIC adjustierten indirekten Vergleiche werden grundsätzlich aufgrund der unzureichenden Confounder-Adjustierung auf Basis von aggregierten Daten und wegen der fehlenden systematischen Confounder-Identifizierung nicht dargestellt. Trotz der genannten Limitationen, werden die Ergebnisse des vom pU vorgelegten naiven indirekten Vergleichs mit den Patientendaten aus der WebTHAL-Datenbank aufgrund der Größe des Effekts, welcher nicht allein durch die oben beschriebenen Limitationen erklärt werden kann, in Abschnitt 5.3 berichtet.

5 Ergebnisse

In der Nutzenbewertung vom 15.04.2025 wurde der 2. Datenschnitt vom 16.04.2023 dargestellt, welcher auch im Rahmen der Zulassung durch die European Medicines Agency (EMA) herangezogen wurde. Obwohl zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung bereits zwei zeitlich aktuellere Datenschnitte vorlagen, wurden diese nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da sie weder präspezifiziert waren noch eine Rationale für deren Auswertung im Dossier angegeben war. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde ein weiterer Datenschnitt vom 02.01.2025 nachgereicht, welcher nach Angaben des pU aufgrund der bedingten Marktzulassung erstellt wurde, da die Zulassungsbehörden in regelmäßigen Abständen aktuelle Studiendaten anfordern. Die Ergebnisse des Datenschnitts vom 02.01.2025 werden im Folgenden dargestellt.

Weiterhin liegen mit der Stellungnahme Auswertungen vor, welche die ITT-Population (Enrolled Set) berücksichtigen, während im Rahmen der Nutzenbewertung lediglich Auswertungen hinsichtlich des FAS bzw. PES berichtet wurden. Das Enrolled Set (ITT-Population) war definiert als alle Personen, welche die Einschlusskriterien erfüllten und eine Einverständniserklärung unterzeichnet hatten. Das „Full Analysis Set“ (FAS) umfasst alle Personen, die eine Exa-Cel-Infusion erhalten haben. Das „Primary Efficacy Set“ (PES) umfasst alle Personen des FAS, die mindestens 16 Monate nach der Exa-Cel-Infusion und mindestens 14 Monate nach Abschluss der EK-Transfusionen zur Unterstützung nach der Transplantation oder zur Behandlung der TDT-Erkrankung beobachtet wurden.

Auswertungen hinsichtlich der ITT-Population werden prinzipiell im Rahmen der Nutzenbewertung gefordert. In der Studie CLIMB-TDT-111 erhielten 3 Personen des Enrolled Set (5 %) zwar keine Infusion mit Exa-Cel, hatten jedoch die im Studienprotokoll vorgesehene Behandlung mit der Mobilisierung bereits begonnen. Eine Person wollte keinen zweiten Apheresezyklus durchlaufen, eine weitere Person hatte Bedenken hinsichtlich des Fortführens der Studie und die dritte Person machte keine Angaben bezüglich ihrer Entscheidung. Die Mobilisierung der Stammzellen wird als ein inhärenter Teil des vorliegenden Therapiekonzepts gewertet und sollte daher bei den Auswertungen zu Wirksamkeit und Sicherheit berücksichtigt werden. Aus diesem Grund werden Analysen zum Enrolled Set im Folgenden dargestellt.

Die Auswertungen des PES werden ergänzend dargestellt. Die Definition des PES bedingt, durch die Kopplung an eine ausreichend lange Nachbeobachtungszeit nach Abschluss der EK-Transfusionen, eine Selektion von Patientinnen und Patienten, die eine Transfusionsfreiheit auch erreichen und wird daher nicht als relevant bewertet.

Darüber hinaus wird ebenfalls das FAS ergänzend berichtet, da dieses alle infundierten Patientinnen und Patienten einschließt, ohne dabei weitere Anforderungen hinsichtlich der Nachbeobachtungszeit nach Abschluss der EK-Transfusionen zu treffen.

5.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 2: Allgemeine Angaben; Studien CLIMB-TDT-111 und CTX001-131 (Datenschnitt: 02.01.2025)

Studie CLIMB-TDT-111 Allgemeine Angaben	N = 59
Gescreente Personen, n (%)	71
Eingeschlossene Personen (Enrolled Set / ITT), n (%)	59 (100)
Personen mit Exa-Cel-Infusion (FAS), n (%)	56 (94,9)
PES ¹⁾ , n (%)	54 (91,5)
Sicherheitspopulation, n (%)	59 (100)
Studienabbruch vor Exa-Cel-Infusion, n (%)	3 (5,1)
Studienabbruch vor Beginn der Mobilisierung, n (%)	0 (0)
Studienabbruch vor Beginn der Konditionierung, n (%)	3 (5,1)
Aufgrund von:	
Entzug der Einverständniserklärung ²⁾	3 (5,08)
Studienabbruch nach Exa-Cel-Infusion, n (%)	0 (0)
In Studie, jedoch noch keine Exa-Cel-Infusion erhalten	0 (0)
Abgeschlossene Studie über einen Zeitraum von 2 Jahren nach Exa-Cel-Infusion, n (%)	52 (88,1)
Einschluss in die Extensionsstudie CLIMB-CTX001-131, n (%)	52 (88,1)
Abschluss der Visiten zu:	
Monat 36	41 (69,5)
Monat 60	3 (5,1)
Studienabbruch vor Visite Monat 36, n (%)	1 (1,8)
Aufgrund von:	
Entzug der Einverständniserklärung ³⁾	1 (1,8)
Abschluss der Extensionsstudie CLIMB-CTX001-131, n (%)	0 (0)
Mediane Zeit von Studieneinschluss bis Exa-Cel-Infusion in Monaten (min; max)	k. A.
Mediane Zeit von Mobilisierung bis Exa-Cel-Infusion in Monaten (min; max)	k. A.
Anzahl der Mobilisierungszyklen	
MW (SD)	
Median (min; max)	k. A.
Beobachtungsdauer ab Exa-Cel-Infusion in Monaten	N = 54 ⁴⁾
MW (SD)	42,9 (10,6)
Median (min; max)	43,3 (23,0; 72,0)
	N = 56 ⁵⁾
Mediane Beobachtungszeit in Monaten (min; max)	49,6 (39,5; 76,9)

¹⁾ Untergruppe des FAS, die alle Personen umfasst, die mindestens 16 Monate nach der Exa-Cel-Infusion und mindestens 14 Monate nach Abschluss der EK-Transfusionen zur Unterstützung nach der Transplantation oder zur Behandlung der TDT-Erkrankung beobachtet wurden.

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

³⁾ Studienabbruch nicht aufgrund eines UE, jedoch nicht genauer beschrieben.

⁴⁾ Entspricht dem PES.

⁵⁾ Entspricht dem FAS.

Abkürzungen: Exa-Cel: Exagamglogene autotemcel; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; PES: Primary Efficacy Set; SD: Standardabweichung; TDT: Transfusionsabhängige β -Thalassämie; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulation; Studie CLIMB-TDT-111 (Datenschnitt: 02.01.2025)

Studie CLIMB-TDT-111 Charakterisierung der Studienpopulation	ITT N = 59	PES (ergänzend dargestellt) N = 54	FAS (ergänzend dargestellt) N = 56
<i>Alter (Jahre)</i> MW (SD) Median (min; max)	21,1 (6,4) 19,0 (12; 35)	21,3 (6,6) 19,5 (12; 35)	21,2 (6,5) 19,5 (12; 35)
<i>Altersgruppe (Jahre), n (%)</i> ≥ 12 bis < 18 ≥ 18 bis ≤ 35	20 (33,9) 39 (66,1)	19 (35,2) 35 (64,8)	20 (35,7) 36 (64,3)
<i>Geschlecht, n (%)</i> männlich weiblich	31 (52,5) 28 (47,5)	29 (53,7) 25 (46,3)	31 (55,4) 25 (44,6)
<i>Gewicht (kg)</i> MW (SD) Median (min; max)	55,1 (13,5) 52,0 (30,0; 96,0)	55,0 (13,9) 52,0 (30,0; 96,0)	55,3 (13,8) 52,5 (30,0; 96,0)
<i>Größe (cm)</i> MW (SD) Median (min; max)	159,7 (12,0) 160,0 (136,0; 184,0)	159,3 (11,6) 160,0 (136,0; 184,0)	159,9 (11,9) 160,0 (136,0; 184,0)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i> kaukasisch/weiß asiatisch nicht erhoben gemäß lokalen Vorschriften sonstige mehrere	19 (32,2) 25 (42,4) 9 (15,3) 3 (5,1) 3 (5,1)	18 (33,3) 23 (42,6) 8 (14,8) 2 (3,7) 3 (5,6)	18 (32,1) 24 (42,9) 9 (16,1) 2 (3,6) 3 (5,4)
<i>Ethnie, n (%)</i> hispanisch oder Latino nicht Hispanisch oder Latino nicht erhoben gemäß lokalen Vorschriften	1 (1,7) 51 (86,4) 7 (11,9)	1 (1,9) 47 (87,0) 6 (11,1)	1 (1,8) 48 (85,7) 7 (12,5)
<i>Genotyp, n (%)</i> β ⁰ /β ⁰ -ähnlich β ⁰ /β ⁰ β ⁰ /IVS-I-110 VS-I-110/IVS-I-110 β ⁰ /β ⁰ -nicht ähnlich β ⁺ /β ⁺ β ⁺ /β ⁰ β ^E /β ⁺ β ^E /β ⁰ β ^E /β ^E	38 (64,4) 25 (42,4) 10 (16,9) 3 (5,1) 21 (35,6) 4 (6,8) 12 (20,3) 0 (0) 5 (8,5) 0 (0)	33 (61,1) 21 (38,9) 9 (16,7) 3 (5,6) 21 (38,9) 4 (7,4) 12 (22,2) 0 (0) 5 (9,3) 0 (0)	35 (62,5) 22 (39,3) 10 (17,9) 3 (5,4) 21 (37,5) 4 (7,1) 12 (21,4) 0 (0) 5 (8,9) 0 (0)
<i>Annualisierte Anzahl an EK-Transfusionen</i> MW (SD) Median (min; max)	37,6 (12,5) 36,5 (11,0; 71,0)	36,6 (12,0) 35,3 (11,0; 71,0)	37,0 (12,0) 36,0 (11,0; 71,0)
<i>Gesamt Hb-Konzentration (g/dl)</i> n (%) MW (SD) Median (min; max)	58 (98,3) 10,5 (1,9) 10,3 (6,9; 14,2)	53 (98,1) 10,4 (1,9) 10,2 (6,9; 14,2)	55 (98,2) 10,4 (1,9) 10,2 (6,9; 14,2)

Studie CLIMB-TDT-111 Charakterisierung der Studienpopulation	ITT N = 59	PES (ergänzend dargestellt) N = 54	FAS (ergänzend dargestellt) N = 56
<i>HbF-Konzentration (g/dl)</i>			
n (%)	58 (98,3)	53 (98,1)	55 (98,2)
MW (SD)	0,6 (0,9)	0,7 (0,9)	0,7 (0,9)
Median (min; max)	0,3 (0; 5,8)	0,3 (0; 5,8)	0,3 (0; 5,8)
<i>F-Zell-Spiegel (%)</i>			
MW (SD)	13,8 (14,5)	14,2 (14,8)	14,3 (14,8)
Median (min; max)	8,6 (2,3; 83,9)	8,7 (2,3; 83,9)	8,7 (2,3; 83,9)
<i>Serum-Ferritin-Level (pmol/l)</i>			
MW (SD)	3.639,3 (2781,5)	3.712,4 (2832,3)	3.641,9 (2806,6)
Median (min; max)	3.100,9 (584,2; 10.837,3)	3.115,5 (584,2; 10.837,3)	2.877,3 (584,2; 10.837,3)
<i>Kardiales T2b (msec)</i>			
MW (SD)	34,1 (8,7)	34,2 (9,0)	34,1 (8,8)
Median (min; max)	34,1 (12,4; 61,1)	34,4 (12,4; 61,1)	34,0 (12,4; 61,1)
<i>Lebereisenkonzentration (mg/g)</i>			
MW (SD)	4,7 (3,4)	4,5 (3,0)	4,7 (3,3)
Median (min; max)	3,5 (1,2; 14,8)	3,5 (1,2; 14,0)	3,6 (1,2; 14,8)
<i>Anzahl erhaltener Stammzellen (10⁶ CD34⁺-Zellen/kg)</i>			
MW (SD)	k. A.	k. A.	k. A.
Median (min; max)			

Abkürzungen: EK: Erythrozytenkonzentrat; FAS: Full Analysis Set; Hb: Hämoglobin; HbF: Fetales Hämoglobin; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; PES: Primary Efficacy Set; SD: Standardabweichung.

5.2 Mortalität

Während der Studien CLIMB-TDT-111 und CTX001-131 traten keine Todesfälle auf.

5.3 Morbidität

Transfusionsfreiheit

Zum nachgereichten Datenschnitt vom 02.01.2025 erreichten 51 der 59 (86,4 %) der in die Studie CLIMB-TDT-111 eingeschlossenen Personen eine Freiheit von EK-Transfusionen über mindestens 12 Monate (TI12). 2 Personen, die während der Studie CLIMB-TDT-111 keine 12-monatige Transfusionsfreiheit erreichten, erreichten diese innerhalb des Follow-up in der Extensionsstudie CLIMB-CTX001-131 mit einer Dauer der Transfusionsfreiheit von 31,2 bzw. 27,9 Monaten. Die Dauer der Transfusionsfreiheit beträgt für Personen, die diese erreichten, zum aktuellem Datenschnitt im Median 39,8 Monate (min; max: 19,9; 69,0) nach der Exa-Cel-Infusion. Die Person, welche TI12 zum aktuellem Datenschnitt noch nicht erreicht hat, erhielt aufgrund einer Gastroenteritis-bedingten Anämie eine Transfusion nach 32,2 Monaten und ist zum Zeitpunkt des Datenschnitts 13 Monate transfusionsfrei, hat jedoch das zusätzliche Kriterium eines Hb-Wert ≥ 9 g/dl nicht durchgängig erfüllt.

Keine Person in der WebTHAL-Datenbank erreichte eine 12-monatige Transfusionsfreiheit. Der pU berichtet bei Nullereignissen in seinen Analysen keine Effektschätzer für den indirekten Vergleich. Im Rahmen des Amendments wurde das Relative Risiko (RR) mit dem dazugehörigen approximativen

95%-Konfidenzintervall (KI) mit Nullzellenkorrektur (Addition von 0,5) berechnet [1,4]. Der p-Wert wurde mittels exaktem Test nachberechnet [2,4].

Tabelle 4: Transfusionsunabhängigkeit; Naiver indirekter Vergleich Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 gegenüber WebTHAL-Datenbank (Datenschnitt: 02.01.2025)

Transfusionsunabhängigkeit für mind. 12 Monate ¹⁾	WebTHAL (SoC) N = 54	CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 (Exa-Cel)		
		ITT N = 59	PES (ergänzend dargestellt) N = 54	FAS (ergänzend dargestellt) N = 56
n	0	53	53	53
% [95%-KI] ²⁾	0	89,8 [79,2; 96,2]	98,1 [90,1; 100,0]	94,6 [k. A.]
RR [95%-KI] ³⁾ ;	-	98,1 [6,20; 1550,6];	107,0 [6,78; 1689,8];	103,2 [6,53; 1631,2];
p-Wert ⁴⁾	-	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001

¹⁾ Transfusionsfreiheit für mind. 12 Monate (T12) nach der Exa-Cel-Infusion bei gleichzeitig gewichtetem durchschnittlichen Hb-Wert ≥ 9 g/dl. Die Auswertung beginnt 60 Tage nach der jeweils letzten EK-Transfusion, die zur Nachbehandlung der Exa-Cel-Infusion (nicht TDT-bedingt) oder zur Behandlung der TDT-Erkrankung verabreicht wurde.

²⁾ Zweiseitige 95%-KI nach der exakten Clopper-Pearson-Methode.

³⁾ Eigene Berechnung des RR und zweiseitigen 95%-KI (asymptotisch). Anwendung eines Korrekturfaktors (Addition 0,5 in beiden Studienarmen) im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm [1,4].

⁴⁾ Eigene Berechnung des p-Werts mittels unbedingtem exaktem Test (z-pooled) [2,4].

Abkürzungen: EK: Erythrozytenkonzentrat; Exa-Cel: Exagamglogene autotemcel; FAS: Full Analysis Set; Hb: Hämoglobin; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; PES: Primary Efficacy Set; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; TDT: Transfusionsabhängige β -Thalassämie; T12: Transfusionsfreiheit für mindestens 12 Monate.

Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS

Die Darstellung der visuellen Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension (EQ-5D-VAS) erfolgt bis zu einem Zeitpunkt mit hinreichend hohen Rückläufen von 70 %. Entsprechend konnten für die folgend dargestellten PRO-Instrumente Responder bis Monat 24 berücksichtigt werden.

Tabelle 5: Verbesserung der EQ-5D-VAS im Vergleich zu Baseline; Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 (Datenschnitt: 02.01.2025), Population im Alter ≥ 12 bis < 18 Jahre

Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 EQ-5D-VAS ¹⁾	ITT N = 20 n (%)	PES (ergänzend dargestellt) N = 19 n (%)	FAS (ergänzend dargestellt) N = 20 n (%)
Monat 12			
Rücklauf	20 (100)	19 (100)	20 (100)
Personen mit Verbesserung ²⁾	4 (20,0)	4 (21,1)	4 (20,0)
Monat 24			
Rücklauf	17 (85,0)	17 (89,5)	17 (85,0)
Personen mit Verbesserung ²⁾	2 (10,0)	2 (10,5)	2 (10,0)

¹⁾ Patientinnen und Patienten im Alter ≥ 12 bis < 18 Jahre.

²⁾ Zunahme des Scores um ≥ 15 Punkte, entsprechend 15 % der Skalenspannweite.

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; PES: Primary Efficacy Set.

Tabelle 6: Verbesserung der EQ-5D-VAS im Vergleich zu Baseline; Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 (Datenschnitt: 02.01.2025), Population im Alter ≥ 18 bis ≤ 35 Jahre

Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 EQ-5D-VAS ¹⁾	ITT N = 39 n (%)	PES (ergänzend dargestellt) N = 35 n (%)	FAS (ergänzend dargestellt) N = 36 n (%)
<i>Monat 12</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung ²⁾	36 (92,3) 7 (17,9)	35 (100) 7 (20,0)	36 (100) 7 (19,4)
<i>Monat 24</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung ²⁾	32 (82,1) 7 (17,9)	32 (91,4) 7 (20,0)	32 (88,9) 7 (19,4)

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

²⁾ Zunahme des Scores um ≥ 15 Punkte, entsprechend 15 % der Skalenspannweite.

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; PES: Primary Efficacy Set.

5.4 Lebensqualität

PedsQL

Tabelle 7: Verbesserung des PedsQL im Vergleich zu Baseline; Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 (Datenschnitt: 02.01.2025), Population im Alter ≥ 12 bis < 18 Jahre

Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 PedsQL	ITT N = 20 n (%)	PES (ergänzend dargestellt) N = 19 n (%)	FAS (ergänzend dargestellt) N = 20 n (%)
Gesamtscore			
<i>Monat 12</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung ¹⁾	17 (85,0) 5 (25,0)	16 (84,2) 5 (26,3)	17 (85,0) 5 (25,0)
<i>Monat 24</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung ¹⁾	15 (75,0) 7 (35,0)	15 (78,9) 7 (36,8)	15 (75,0) 7 (35,0)
Physische Gesundheit			
<i>Monat 12</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung ¹⁾	17 (85,0) 8 (40,0)	16 (84,2) 8 (42,1)	17 (85,0) 8 (40,0)
<i>Monat 24</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung ¹⁾	15 (75,0) 7 (35,0)	15 (78,9) 7 (36,8)	15 (75,0) 7 (35,0)
Psychosoziale Gesundheit			
<i>Monat 12</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung ¹⁾	17 (85,0) 4 (20,0)	16 (84,2) 4 (21,1)	17 (85,0) 4 (20,0)
<i>Monat 24</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung ¹⁾	15 (75,0) 4 (20,0)	15 (78,9) 4 (21,1)	15 (75,0) 4 (20,0)

¹⁾ Zunahme des Scores um ≥ 15 Punkte, entsprechend 15 % der Skalenspannweite.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PES: Primary Efficacy Set.

FACT-BMT (ergänzend dargestellt)

Tabelle 8: Verbesserung des FACT-BMT im Vergleich zu Baseline; Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 (Datenschnitt: 02.01.2025), Population im Alter ≥ 18 bis ≤ 35 Jahre

Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 FACT-BMT (ergänzend dargestellt)¹⁾	ITT N = 39 n (%)	PES (ergänzend dargestellt) N = 35 n (%)	FAS (ergänzend dargestellt) N = 36 n (%)
FACT-BMT – Gesamtscore			
<i>Monat 12</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung ²⁾	36 (92,3) 7 (17,9)	35 (100) 7 (20,0)	36 (100) 7 (19,4)
<i>Monat 24</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung ²⁾	32 (82,1) 9 (23,1)	32 (91,4) 9 (25,7)	32 (88,9) 9 (25,0)
FACT-G – Gesamtscore			
<i>Monat 12</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung ²⁾	36 (92,3) 7 (17,9)	35 (100,0) 7 (20,0)	36 (100) 7 (19,4)
<i>Monat 24</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung ²⁾	32 (82,1) 8 (20,5)	32 (91,4) 8 (22,9)	32 (88,9) 8 (22,2)
BMTS			
<i>Monat 12</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung ²⁾	36 (92,3) 7 (17,9)	35 (100,0) 7 (20,0)	36 (100) 7 (19,4)
<i>Monat 24</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung ²⁾	32 (82,1) 10 (25,6)	32 (91,4) 10 (28,6)	32 (88,9) 10 (27,8)

¹⁾ Der Endpunkt wird im Amendment aufgrund unklarer Inhaltsvalidität ergänzend dargestellt.

²⁾ Als eine Verbesserung definiert der pU 15 % der Skalenspannweite.

Abkürzungen: BMTS: Bone Marrow Transplantation Subscale; FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy – Bone Marrow Transplantation; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; PES: Primary Efficacy Set; pU: pharmazeutischer Unternehmer;

5.5 Sicherheit

Die mediane Gesamtbeobachtungsdauer im FAS beträgt 49,6 Monate (min; max: 39,5; 76,9) bzw. 43,3 Monate (min; max: 23,0; 72,0) für die mediane Beobachtungsdauer nach Exa-Cel-Infusion. Die Darstellung der unerwünschten Ereignisse (UE) während des gesamten Studienzeitraums und der Zeit vor der Exa-Cel-Infusion erfolgt anhand der Sicherheitspopulation (N = 59) bzw. für die Zeit nach der Infusion anhand des FAS (N = 56). Nach Monat 24 wurden UE nicht mehr vollständig erfasst. Nur für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) wurde bis 5 Jahre nach Exa-Cel-Infusion eine vollständige Erfassung durchgeführt. Nach Monat 24 werden daher nur SUE berichtet.

Tabelle 9: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 (Datenschnitt: 02.01.2025)

Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 Zusammenfassung der UE Personen mit mindestens einem ...	Aufnahme bis Tag vor Exa- Cel-Infusion¹⁾ N = 59 n (%)	Ab Infusion bis Monat 24 N = 56²⁾ n (%)	Aufnahme bis Monat 24 N = 59 n (%)	Nach Monat 24³⁾ N = 52 n (%)
UE (ergänzend dargestellt)	56 (94,9)	56 (100)	58 (98,3)	-
UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	21 (35,6)	50 (89,3)	52 (88,1)	-
SUE	9 (15,3)	19 (33,9)	26 (44,1)	6 (11,5)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-

¹⁾ UE wurden in diesem Zeitraum nicht kontinuierlich erfasst.

²⁾ Anzahl der Personen, die eine Infusion mit Exa-Cel erhalten haben (entspricht dem FAS). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts hatten noch nicht alle Teilnehmenden Monat 24 erreicht.

³⁾ UE wurden in diesem Zeitraum nicht vollständig erfasst. Die SUE wurden bis 5 Jahre nach Exa-Cel-Infusion vollständig erhoben.

Abkürzungen: -: nicht zutreffend; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Exa-Cel: Exagamglogene autotemcel; FAS: Full Analysis Set; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 10: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$; Studien CLIMB-TDT-111 (Datenschnitt: 02.01.2025)

Studien CLIMB-TDT-111 UE <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <i>Preferred Term</i>	Aufnahme bis Tag vor Exa-Cel- Infusion ¹⁾ N = 59 n (%)	Exa-Cel bis Monat 24 N = 56 ²⁾ n (%)	Aufnahme bis Monat 24 N = 59 n (%)
Erkrankungen des Blutes u. des Lymphsystems	15 (25,4)	50 (89,3)	50 (84,7)
Febrile Neutropenie	-	34 (60,7)	34 (57,6)
Thrombozytopenie	-	25 (44,6)	25 (42,4)
Anämie	10 (16,9)	25 (44,6)	28 (47,5)
Neutropenie	-	9 (16,1)	9 (15,3)
Splenomegalie	-	-	6 (10,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	38 (64,4)	50 (89,3)	53 (89,8)
Stomatitis	-	30 (53,6)	30 (50,8)
Übelkeit	28 (47,5)	24 (42,9)	38 (64,4)
Erbrechen	13 (22,0)	23 (41,1)	25 (42,4)
Abdominalschmerz	10 (16,9)	24 (42,9)	26 (44,1)
Obstipation	11 (18,6)	18 (32,1)	27 (45,8)
Diarrhö	7 (11,9)	15 (26,8)	19 (32,2)
Schmerzen Oberbauch	-	10 (17,9)	11 (18,6)
Gastritis	-	6 (10,7)	6 (10,2)
Zahnfleischbluten	-	6 (10,7)	6 (10,2)
Dyspepsie	-	-	6 (10,2)
Zahnschmerzen	-	-	7 (11,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	25 (42,4)	46 (82,1)	51 (86,4)
Schleimhautentzündung	-	23 (41,1)	25 (42,4)
Fieber	-	16 (28,6)	16 (27,1)
Fatigue	7 (11,9)	9 (16,1)	15 (25,4)
Asthenie	-	7 (12,5)	7 (11,9)
Schmerz	-	6 (10,7)	10 (16,9)
Ödem peripher	-	-	6 (10,2)
Schmerzen an der Katheterstelle	6 (10,2)	-	6 (10,2)
Erkrankungen der Haut u. des Unterhautgewebes	9 (15,3)	42 (75,0)	44 (74,6)
Pruritus	-	16 (28,6)	18 (30,5)
Petechien	-	12 (21,4)	12 (20,3)
Ausschlag	-	13 (23,2)	13 (22,0)
Alopezie	-	11 (19,6)	11 (18,6)
Ausschlag makulo-papulös	-	7 (12,5)	7 (11,9)
Hauthyperpigmentierung	-	6 (10,7)	6 (10,2)

Studien CLIMB-TDT-111 UE MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Aufnahme bis Tag vor Exa-Cel- Infusion¹⁾ N = 59 n (%)	Exa-Cel bis Monat 24 N = 56²⁾ n (%)	Aufnahme bis Monat 24 N = 59 n (%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (11,9)	39 (69,6)	39 (66,1)
Epistaxis	-	20 (35,7)	20 (33,9)
Husten	-	10 (17,9)	10 (16,9)
Schmerzen im Oropharynx	-	8 (14,3)	10 (16,9)
Hypoxie	-	-	6 (10,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	15 (25,4)	38 (67,9)	42 (71,2)
COVID-19	-	15 (26,8)	19 (32,2)
Infektion der oberen Atemwege	-	7 (12,5)	7 (11,9)
Untersuchungen	19 (32,2)	37 (66,1)	39 (66,1)
Thrombozytenzahl vermindert	-	22 (39,3)	23 (39,0)
Neutrophilenzahl erniedrigt	-	17 (30,4)	17 (28,8)
Leukozytenzahl erniedrigt	-	8 (14,3)	8 (13,6)
Alanin-Aminotransferase erhöht	-	7 (12,5)	9 (15,3)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	-	7 (12,5)	8 (13,6)
International Normalized Ratio (INR) erhöht	-	7 (12,5)	7 (11,9)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	-	6 (10,7)	9 (15,3)
Bilirubin im Blut erhöht	-	6 (10,7)	8 (13,6)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	-	-	6 (10,2)
Erkrankungen des Nervensystems	32 (54,2)	37 (66,1)	48 (81,4)
Kopfschmerzen	24 (40,7)	31 (55,4)	41 (69,5)
Schwindelgefühl	8 (13,6)	8 (14,3)	13 (22,0)
Parästhesie	-	-	7 (11,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	33 (55,9)	36 (64,3)	45 (76,3)
Arthralgie	-	20 (35,7)	21 (35,6)
Schmerz in einer Extremität	7 (11,9)	12 (21,4)	16 (27,1)
Rückenschmerzen	11 (18,6)	11 (19,6)	19 (32,2)
Knochenschmerzen	20 (33,9)	8 (14,3)	25 (42,4)
Nackenschmerzen	8 (13,6)	-	11 (18,6)
Muskelspasmen	-	-	7 (11,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	21 (35,6)	33 (58,9)	35 (59,3)
Hypokaliämie	11 (18,6)	22 (39,3)	24 (40,7)
Appetit vermindert	-	14 (25,0)	14 (23,7)
Hypomagnesiämie	7 (11,9)	10 (17,9)	15 (25,4)

Studien CLIMB-TDT-111 UE MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Aufnahme bis Tag vor Exa-Cel- Infusion¹⁾ N = 59 n (%)	Exa-Cel bis Monat 24 N = 56²⁾ n (%)	Aufnahme bis Monat 24 N = 59 n (%)
Hyperphosphatämie	-	9 (16,1)	11 (18,6)
Hypokalzämie	10 (16,9)	8 (14,3)	14 (23,7)
Hyponatriämie	-	7 (12,5)	9 (15,3)
Flüssigkeitsretention	-	-	8 (13,6)
Hyperglykämie	-	-	6 (10,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	27 (45,8)	30 (53,6)	38 (64,4)
Schmerzen während eines Eingriffes	10 (16,9)	9 (16,1)	13 (22,0)
Schmerzen an der Stelle eines Gefäßzugangs	17 (28,8)	-	19 (32,2)
Kontusion	-	-	6 (10,2)
Psychiatrische Erkrankungen	8 (13,6)	18 (32,1)	23 (39,0)
Schlaflosigkeit	-	9 (16,1)	9 (15,3)
Angst	-	6 (10,7)	8 (13,6)
Augenerkrankungen	-	17 (30,4)	17 (28,8)
Sehen verschwommen	-	8 (14,3)	8 (13,6)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	-	18 (32,1)	21 (35,6)
Hämaturie	-	7 (12,5)	8 (13,6)
Gefäßerkrankungen	-	16 (28,6)	18 (30,5)
Hypertonie	-	6 (10,7)	6 (10,2)
Hypotonie	-	-	6 (10,2)
Herzerkrankungen	-	14 (25,0)	16 (27,1)
Tachykardie	-	8 (14,3)	8 (13,6)
Leber- und Gallenerkrankungen	-	17 (30,4)	19 (32,2)
Leberkrankheit mit Venenokklusion	-	7 (12,5)	7 (11,9)
Hepatomegalie	-	-	6 (10,2)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	-	17 (30,4)	18 (30,5)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	-	6 (10,7)	6 (10,2)
Erkrankungen des Immunsystems	-	6 (10,7)	10 (16,9)
Arzneimittelüberempfindlichkeit	-	-	7 (11,9)
Endokrine Erkrankungen	-	-	6 (10,2)

¹⁾ UE wurden in diesem Zeitraum nicht kontinuierlich erfasst.

²⁾ Anzahl der Personen, die eine Infusion mit Exa-Cel erhalten haben (entspricht dem FAS). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts hatten noch nicht alle Teilnehmenden Monat 24 erreicht.

Abkürzungen: -: nicht zutreffend; Exa-Cel: Exagamglogene autotemcel; FAS: Full Analysis Set; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwere unerwünschte Ereignisse

Tabelle 11: Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), die bei $\geq 5\%$ der Personen aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studien CLIMB-TDT-111 (Datenschnitt: 02.01.2025)

Studie CLIMB-TDT-111 Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Aufnahme bis Tag vor Exa-Cel- Infusion ¹⁾ N = 59 n (%)	Exa-Cel bis Monat 24 N = 56 ²⁾ n (%)	Aufnahme bis Monat 24 N = 59 n (%)
Erkrankungen des Blutes u. des Lymphsystems	9 (15,3)	42 (75,0)	42 (71,2)
Febrile Neutropenie	-	34 (60,7)	34 (57,6)
Anämie	7 (11,9)	22 (39,3)	25 (42,4)
Thrombozytopenie	-	18 (32,1)	18 (30,5)
Neutropenie	-	7 (12,5)	7 (11,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (6,8)	32 (57,1)	33 (55,9)
Stomatitis	-	24 (42,9)	24 (40,7)
Übelkeit	3 (5,1)	4 (7,1)	7 (11,9)
Erbrechen	-	4 (7,1)	5 (8,5)
Abdominalschmerz	-	-	3 (5,1)
Untersuchungen	4 (6,8)	26 (46,4)	27 (45,8)
Thrombozytenzahl vermindert	-	21 (37,5)	22 (37,3)
Neutrophilenzahl erniedrigt	-	17 (30,4)	17 (28,8)
Leukozytenzahl erniedrigt	-	8 (14,3)	8 (13,6)
Bilirubin im Blut erhöht	-	4 (7,1)	5 (8,5)
CD4-Lymphozyten erniedrigt	-	3 (5,4)	3 (5,1)
Alanin-Aminotransferase erhöht	-	-	3 (5,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	-	20 (35,7)	20 (33,9)
Schleimhautentzündung	-	17 (30,4)	17 (28,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	4 (6,8)	19 (33,9)	22 (37,3)
Appetit vermindert	-	12 (21,4)	12 (20,3)
Hyperphosphatämie	-	5 (8,9)	6 (10,2)
Hypokaliämie	4 (6,8)	4 (7,1)	8 (13,6)
Eisenüberladung	-	4 (7,1)	4 (6,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	-	15 (26,8)	16 (27,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	-	14 (25,0)	14 (23,7)
Epistaxis	-	8 (14,3)	8 (13,6)
Hypoxie	-	3 (5,4)	4 (6,8)
Leber- und Gallenerkrankungen	-	7 (12,5)	8 (13,6)
Leberkrankheit mit Venenokklusion	-	6 (10,7)	6 (10,2)

Studie CLIMB-TDT-111 Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Aufnahme bis Tag vor Exa-Cel- Infusion¹⁾ N = 59 n (%)	Exa-Cel bis Monat 24 N = 56²⁾ n (%)	Aufnahme bis Monat 24 N = 59 n (%)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	-	6 (10,7)	6 (10,2)
Erkrankungen des Nervensystems	-	5 (8,9)	6 (10,2)
Kopfschmerzen	-	3 (5,4)	3 (5,1)
Psychiatrische Erkrankungen	-	3 (5,4)	3 (5,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	-	3 (5,4)	3 (5,1)
Hämaturie	-	3 (5,4)	3 (5,1)
Gefäßerkrankungen	-	3 (5,4)	3 (5,1)
Erkrankungen des Immunsystems	-	-	4 (6,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	-	-	3 (5,1)

¹⁾ UE wurden in diesem Zeitraum nicht kontinuierlich erfasst.

²⁾ Anzahl der Personen, die eine Infusion mit Exa-Cel erhalten haben (entspricht dem FAS). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts hatten noch nicht alle Teilnehmenden Monat 24 erreicht.

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

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 12: SUE, die bei $\geq 5\%$ der Personen aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 (Datenschnitt: 02.01.2025)

Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 SUE MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Aufnahme bis Tag vor Exa- Cel-Infusion¹⁾ N = 59 n (%)	Exa-Cel bis Monat 24 N = 56²⁾ n (%)	Aufnahme bis Monat 24 N = 59 n (%)	Nach Monat 24 N = 52 n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (6,8)	11 (19,6)	15 (25,4)	3 (5,8)
Pneumonie	-	3 (5,4)	3 (5,1)	-
Leber- und Gallenerkrankungen	-	5 (8,9)	6 (10,2)	-
Leberkrankheit mit Venenokklusion	-	5 (8,9)	5 (8,5)	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	-	5 (8,9)	6 (10,2)	-
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	-	3 (5,4)	3 (5,1)	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	-	3 (5,4)	4 (6,8)	-
Erkrankungen des Nervensystems	-	3 (5,4)	3 (5,1)	-

¹⁾ UE wurden in diesem Zeitraum nicht kontinuierlich erfasst.

²⁾ Anzahl der Personen, die eine Infusion mit Exa-Cel erhalten haben (entspricht dem FAS). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts hatten noch nicht alle Teilnehmenden Monat 24 erreicht.

Abkürzungen: -: nicht zutreffend; Exa-Cel: Exagamglogene autotemcel; FAS: Full Analysis Set; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

6 Diskussion

Als bewertungsrelevante Studien für das Amendment wurden, wie bereits in der Nutzenbewertung vom 15.04.2025, die pivotale Studie CLIMB-TDT-111 sowie die Extensionsstudie CLIMB-CTX001-131 herangezogen. Bei der pivotalen Studie CLIMB-TDT-111 handelt es sich um eine einarmige, offene, multizentrische Phase-I/II/III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Exa-Cel. Mit der Extensionsstudie soll zudem die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung über weitere 13 Jahre erfasst werden.

Hintergrund des Amendments ist ein im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vorgelegter neuer Datenschnitt vom 02.01.2025. Dieser weist gegenüber dem in der Nutzenbewertung herangezogenen 2. Datenschnitt vom 16.04.2023 eine längere Nachbeobachtungszeit ab Studieneinschluss von im Median 49,6 Monaten (vs. 29,5 Monate) auf. Des Weiteren haben nun alle Personen, die die Studie nicht vorher abgebrochen haben (unverändert, N = 3), eine Infusion mit Exa-Cel (N = 56) erhalten.

Neben dem neuen Datenschnitt reicht der pU ergänzende Auswertungen, im Sinne eines naiven indirekten Vergleichs unter Einbezug der ITT-Population, für den primären Endpunkt „Transfusionsfreiheit“ nach. Wie in Kapitel 4 erläutert, wird der naive indirekte Vergleich zwischen der Studie CLIMB-TDT-111 und den individuellen Patientendaten aus der WebTHAL-Datenbank trotz Limitationen aufgrund der Größe des Effekts, welcher nicht allein durch die beschriebenen Limitationen erklärt werden kann, berichtet. Wie in Tabelle 4 dargestellt, wiesen die in der WebTHAL-Datenbank beschriebenen Patientendaten (SoC) keine 12-monatige Transfusionsfreiheit auf, während unter der Behandlung mit Exa-Cel, 53 der eingeschlossenen 59 Personen (89,8 %) eine entsprechend lange Transfusionsfreiheit vorwiesen. Auf Grundlage der nachberechneten Effektschätzer mit einem RR von 98,1 (95%-KI: [6,20; 1.550,6]; $p < 0,0001$) bezogen auf die ITT-Population, ist von einem dramatischen Effekt der Exa-Cel Behandlung auf die Transfusionsfreiheit auszugehen. Aufgrund der extrem niedrigen bzw. hohen Raten sowie der geringen Fallzahl kommt es zu einem hohen RR und einem breiten KI. Das breite KI deutet auf ein hohes Maß an Unsicherheit hinsichtlich des exakten Werts des RR hin. Für Personen, die eine Transfusionsfreiheit von mindestens 12 Monaten erreichten, betrug die Dauer der Transfusionsfreiheit zum aktuellem Datenschnitt im Median 39,8 Monate (min; max: 19,9; 69,0). Eine Responderanalyse von Personen, die eine Freiheit von 24 oder 36 Monaten erreicht haben, konnte für jegliche Analysepopulation nicht identifiziert werden.

Für alle eingesetzten PRO-Instrumente wurden bis Monat 24 Rücklaufquoten mit über 70 % erreicht. Der Anteil an Personen, die eine Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite in der EQ-5D-VAS erreichten, lag bei 10 % für Personen zwischen 12 und 18 Jahren und bei 18 % für Personen zwischen 18 und 35 Jahren. 35 % der Kinder und Jugendlichen erreichten eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mittels „Pediatric Quality of Life Inventory“ (PedsQL). Da es sich um eine offene, einarmige Studie handelt, sind die Ergebnisse, insbesondere der subjektiven patientenberichteten Endpunkte, als potentiell hochverzerrt anzusehen. Zudem ist aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe eine Interpretation und Bewertung des Effekts von Exa-Cel auf die Lebensqualität nicht möglich. Innerhalb der Studie CLIMB-TDT-111 wiesen 52 Personen (88,1 %) ein UE CTCAE-Grad ≥ 3 oder höher auf und 26 Personen (44,1 %) ein SUE. Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe ist eine Interpretation und Bewertung des Effekts von Exa-Cel bezüglich der Sicherheit nicht möglich.

Eine zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse findet sich in der nachfolgenden Tabelle 13.

7 Zusammenfassung

Tabelle 13: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 (Datenschnitt: 02.01.2025)

Darstellung der Ergebnisse	CLIMB-TDT-111/-131 (Exa-Cel) N = 59 ¹⁾		WebTHAL (SoC) N = 54	Naiver indirekter Vergleich CLIMB- TDT-111/-131 vs. WebTHAL	Effekt
Mortalität					
Todesfälle	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>		<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>RR [95%-KI]; p-Wert</i>	
Gesamte und transplantationsbezogene Todesfälle	0 (0)		-	-	n. b.
Morbidität					
Transfusionsfreiheit	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>		<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>RR [95%-KI]²⁾; p-Wert³⁾</i>	
Transfusionsunabhängigkeit für 12 Monate	53 (89,8)		0 (0)	98,1 [6,20; 1.550,6]; < 0,0001	↑
EQ-5D-VAS	<i>N⁴⁾</i>	<i>Personen mit Verbesserung zu Monat 24⁵⁾, n (%)</i>	<i>Personen mit Verbesserung, n (%)</i>	<i>RR [95%-KI]; p-Wert</i>	
Jugendliche ⁶⁾	20	2 (10,0)	-	-	n. b.
Erwachsene ⁷⁾	39	7 (17,9)	-	-	n. b.
Lebensqualität					
PedsQL⁶⁾	<i>N⁴⁾</i>	<i>Personen mit Verbesserung zu Monat 24⁵⁾, n (%)</i>	<i>Personen mit Verbesserung, n (%)</i>	<i>RR [95%-KI]; p-Wert</i>	
Gesamtscore	20	7 (35,0)	-	-	n. b.
Physische Gesundheit	20	7 (35,0)	-	-	n. b.
Psychoziale Gesundheit	20	4 (20,0)	-	-	n. b.
Sicherheit⁸⁾					
Unerwünschte Ereignisse	<i>N¹⁾</i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>RR [95%-KI]; p-Wert</i>	
UE CTCAE-Grad ≥ 3	59	52 (88,1)	-	-	n. b.
SUE	59	26 (44,1)	-	-	n. b.
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	59	0 (0)	-	-	n. b.

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

²⁾ Eigene Berechnung des RR und zweiseitigen 95%-KI (asymptotisch). Anwendung eines Korrekturfaktors (Addition 0,5 in beiden Studienarmen) im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm [1,4].

³⁾ Eigene Berechnung des p-Werts mittels unbedingtem exakten Test (z-pooled) [2,4].

⁴⁾ Die Anzahl entspricht denjenigen Personen, die für die Berechnung der jeweiligen Maßzahlen herangezogen wurden.

⁵⁾ Zunahme des Scores um ≥ 15 Punkte, entsprechend 15 % der Skalenspannweite.

⁶⁾ Patientinnen und Patienten im Alter ≥ 12 bis < 18 Jahre.

⁷⁾ Patientinnen und Patienten im Alter ≥ 18 bis ≤ 35 Jahre.

⁸⁾ UE von Studienaufnahme bis Monat 24 der Nachbeobachtung. Weitere Ergebnisse zur Sicherheit (UE vor bzw. nach Exa-Cel-Infusion sowie UE nach Organsystemen) sind in Kapitel 5.5 dargestellt.

Abkürzungen: -: nicht zutreffend; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; Exa-Cel: Exagamglogene autotemcel; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n. b. nicht bewertbar; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Referenzen

1. **Aragon TJ, Fay MP, Wollschlaeger D, Omidpanah A.** Epidemiology tools; R package version 0.5-10.1. [online]. Wien (AUT): CRAN; 22.03.2020. [Zugriff: 13.06.2025]. URL: <https://cran.r-project.org/web/packages/epitools/epitools.pdf>.
2. **Calhoun P.** Unconditional exact test; R package version 3.2 [online]. Wien (AUT): CRAN; 25.09.2022. [Zugriff: 13.06.2025]. URL: <https://cran.uvigo.es/web/packages/Exact/Exact.pdf>.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Exagamglogene autotemcel; Transfusionsabhängige β -Thalassämie [online]. Berlin (GER): G-BA; 15.04.2025. [Zugriff: 13.06.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8322/2025-01-15_Nutzenbewertung-G-BA_Exagamglogen-autotemcel_D-1145.pdf.
4. **The R Core Team.** R: a language and environment for statistical computing; version 4.4.0 [online]. Wien (AUT): CRAN; 24.04.2024. [Zugriff: 13.06.2025]. URL: <https://cran.r-project.org/doc/manuals/r-release/fullrefman.pdf>.
5. **Vertex Pharmaceuticals.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Exagamglogene autotemcel (Casgevy), Behandlung von TDT bei Patienten ab 12 Jahren, die für eine Transplantation von HSZ geeignet sind und für die kein HLA-kompatibler, verwandter HSZ-Donor zur Verfügung steht; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. Berlin (GER): Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA); 14.01.2025. [Zugriff: 13.06.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8320/2025_01_14_Modul4A_Exagamglogene_autotemcel.pdf.
6. **Vertex Pharmaceuticals.** Indirect treatment comparison (ITC) for exagamglogene autotemcel (exa-cel) in transfusion-dependent β -thalassemia (TDT) vs. standard of care; statistical analysis plan (version 3) [unveröffentlicht]. 10.06.2024.
7. **Vertex Pharmaceuticals.** Indirect treatment comparison for exa-cel DMC25Q1 - WebTHAL [unveröffentlicht]. 01.05.2025.
8. **Vertex Pharmaceuticals.** Indirect treatment comparisons (ITC) for exagamglogene autotemcel (exa-cel) in transfusion-dependent β -thalassemia (TDT) and sickle cell disease (SCD); statistical analysis plan (methods) [unveröffentlicht]. 04.03.2025.
9. **Vertex Pharmaceuticals.** Protocol CTX001-111 DMC25Q1 German reimbursement dossier [unveröffentlicht]. 03.05.2025.
10. **Vertex Pharmaceuticals.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Exagamglogene autotemcel (Casgevy), TDT [unveröffentlicht]. 06.05.2025.