

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Exagamglogene autotemcel (Casgevy®)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Modul 4B

Behandlung von schwerer SCD bei Patienten ab 12 Jahren mit rezidivierenden VOC, die für eine Transplantation von HSZ geeignet sind und für die kein HLA-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	13
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	17
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	18
4.2 Methodik	38
4.2.1 Fragestellung	38
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	40
4.2.3 Informationsbeschaffung	45
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	45
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	45
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	47
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	49
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	50
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	51
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	53
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	53
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	53
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika	54
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte	56
4.2.5.2.2.1 Morbidität	58
4.2.5.2.2.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität	67
4.2.5.2.2.3 Mortalität	73
4.2.5.2.2.4 Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse (UE)	74
4.2.5.3 Meta-Analysen	76
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	77
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	77
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	79
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	107
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	107
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	108
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	111
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	112
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	112
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	113

4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	113
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	115
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	117
4.3.1.3.1	<Endpunkt xxx> – RCT	118
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	123
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	125
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	126
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	126
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	126
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	126
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	127
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	127
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	129
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... 129	
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	129
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	129
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	130
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	131
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	131
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	132
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	132
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	133
4.3.2.3.1	Weitere Untersuchungen	133
4.3.2.3.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	133
4.3.2.3.1.2	Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen	134
4.3.2.3.1.3	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen	135
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen	138
4.3.2.3.1.5	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	140
4.3.2.3.1.6	Resultierender Studienpool: Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	142
4.3.2.3.1.7	Charakteristika der weiteren Untersuchungen.....	144
4.3.2.3.1.8	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	170
4.3.2.3.1.9	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	343
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	345
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	345
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	347
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	366
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	367

4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	367
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	367
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	367
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	368
4.6	Referenzliste.....	370
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		383
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		392
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		396
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		398
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		452
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		483
Anhang 4-G : Patientenberichtete Fragebögen und Sicherheitsendpunkte		511

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung des Arzneimittels.....	19
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Durchführung des indirekten Vergleiches mit einer patientenindividuellen Therapie mit dem SoC zur Bewertung des Arzneimittels	21
Tabelle 4-3: Übersicht der für den ITC geeigneten Studienarme	22
Tabelle 4-4: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte für die Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 sowie den indirekten Vergleichen.....	24
Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung des Arzneimittels – RCT	41
Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung des Arzneimittels – Weitere Untersuchungen.....	42
Tabelle 4-7: Ein- und Ausschlusskriterien für die Durchführung des indirekten Vergleiches mit einer patientenindividuellen Therapie mit dem SoC zur Bewertung des Arzneimittels	44
Tabelle 4-8: Übersicht der im Dossier eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkte	56
Tabelle 4-9: Übersicht der für den ITC geeigneten Studienarme	82
Tabelle 4-10: Baseline-Charakteristika der Patienten, die in den ITC von Exa-Cel gegen den SoC im SCA (MarketScan-Analyse von Medicaid-Routinedaten) eingeschlossen wurden.....	99
Tabelle 4-11: Baseline-Charakteristika der Patienten, die in den ITC von Exa-Cel gegen den SoC in der SUSTAIN-Studie eingeschlossen wurden.....	102
Tabelle 4-12: Baseline-Charakteristika der Patienten, die in den ITC von Exa-Cel gegen den SoC in der HOPE-Studie eingeschlossen wurden	104
Tabelle 4-13: Baseline-Charakteristika der Patienten, die in den ITC von Exa-Cel gegen den SoC in der Studie NCT01179217 eingeschlossen wurden	105
Tabelle 4-14: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	108
Tabelle 4-15: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
Tabelle 4-16: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	111
Tabelle 4-17: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	112
Tabelle 4-18: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	113
Tabelle 4-19: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	114
Tabelle 4-20: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	115

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	115
Tabelle 4-22: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	116
Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	117
Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	121
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	121
Tabelle 4-26: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	121
Tabelle 4-27 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	124
Tabelle 4-28: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	124
Tabelle 4-29: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	127
Tabelle 4-30: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	127
Tabelle 4-31: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	128
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	128
Tabelle 4-33: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	128
Tabelle 4-34: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	130
Tabelle 4-35: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	131
Tabelle 4-36: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	131
Tabelle 4-37: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	131
Tabelle 4-38: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	134
Tabelle 4-39: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	134
Tabelle 4-40: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	138
Tabelle 4-41: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	140
Tabelle 4-42: Studienpool – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	142

Tabelle 4-43: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	145
Tabelle 4-44: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	148
Tabelle 4-45: Charakterisierung der Studienpopulationen in der CLIMB-SCD-121 – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	149
Tabelle 4-46: Begleitmedikationen, die von ≥ 25 % der Patienten eingenommen werden (FAS).....	153
Tabelle 4-47: Beobachtungsdauer nach Exa-Cel-Infusion in der Studie CLIMB-SCD-121 .	160
Tabelle 4-48: Beobachtungsdauer nach Exa-Cel-Infusion in der Studie CLIMB-CTX001-131 (SCD-Population).....	166
Tabelle 4-49: Matrix der Endpunkte in der Studie CLIMB-SCD-121.....	170
Tabelle 4-50: Operationalisierung des Endpunktes Schwere vasookklusive Krisen (VOC) – weitere Untersuchungen.....	171
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere vasookklusive Krisen (VOC); Annualisierte Rate schwerer VOC zwischen Baseline- und Follow-up-Phase der CLIMB-SCD-121-Studie – weitere Untersuchungen	178
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere vasookklusive Krisen (VOC); Annualisierte Rate schwerer VOC; gemachter SCA aus MarketScan-Analyse von Medicaid-Routinedaten vs. CLIMB-SCD-121 – weitere Untersuchungen	180
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere vasookklusive Krisen (VOC); Annualisierte Rate schwerer VOC unter HOPE-SoC vs. CLIMB-SCD-121 – weitere Untersuchungen.....	182
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere vasookklusive Krisen (VOC); Annualisierten Rate schwerer VOC unter SUSTAIN-SoC vs. CLIMB-SCD-121 – weitere Untersuchungen.....	183
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere vasookklusive Krisen (VOC); 48-wöchige Rate schwerer VOC unter NCT01179217-SoC vs. CLIMB-SCD-121 – weitere Untersuchungen.....	184
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere vasookklusive Krisen (VOC); Freiheit von schweren VOC für mindestens 12 Monate (VF12) in der Studie CLIMB-SCD-121 – weitere Untersuchungen.....	185
Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere vasookklusive Krisen (VOC); Freiheit von schweren VOC für mindestens 12 Monate nach Exa-Cel-Infusion (VF12) in den Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131– weitere Untersuchungen	186
Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere vasookklusive Krisen (VOC); Freiheit von schweren VOC für mindestens 6 Monate (VF6) der HOPE-SoC vs. CLIMB-SCD-121 – weitere Untersuchungen.....	187
Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere vasookklusive Krisen (VOC); Freiheit von schweren VOC für mindestens 12 Monate (VF12) der SUSTAIN-SoC vs. CLIMB-SCD-121 – weitere Untersuchungen	188

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere vasookklusive Krisen (VOC); Dauer der Freiheit von schweren VOC bei Patienten, die VF12 erreichen – weitere Untersuchungen.....	189
Tabelle 4-61: Operationalisierung der Hospitalisierungen aufgrund schwerer VOC – weitere Untersuchungen.....	194
Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt Hospitalisierungen aufgrund schwerer VOC; Freiheit von Hospitalisierungen aufgrund schwerer VOC für mindestens 12 Monate (HF12) in der Studien CLIMB-SCD-121 – weitere Untersuchungen.....	196
Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt Hospitalisierungen aufgrund schwerer VOC; Freiheit von Hospitalisierungen aufgrund schwerer VOC für mindestens 12 Monate (HF12) in den Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 – weitere Untersuchungen.....	198
Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt Hospitalisierungen aufgrund schwerer VOC; Relative Veränderung der annualisierten Hospitalisierungsrate aufgrund schwerer VOC zu Baseline (Patienten, die HF12 nicht erreicht haben) – weitere Untersuchungen	199
Tabelle 4-65: Operationalisierung der HbF-Konzentration – weitere Untersuchungen	202
Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt HbF-Konzentration; HbF-Konzentration im Zeitverlauf – weitere Untersuchungen	204
Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt HbF-Konzentration; F-Zell-Anteil im Zeitverlauf – weitere Untersuchungen	206
Tabelle 4-68: Operationalisierung der Gesamt Hb-Konzentration – weitere Untersuchungen	209
Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamt Hb-Konzentration; Veränderung der Hb-Konzentration im Zeitverlauf – weitere Untersuchungen.....	211
Tabelle 4-70: Operationalisierung der Hämolyseparameter – weitere Untersuchungen	213
Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt Hämolyseparameter; Hämolyseparameter im Zeitverlauf – weitere Untersuchungen	214
Tabelle 4-72: Operationalisierung des Schmerzes – weitere Untersuchungen	225
Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt Schmerz (Pain-NRS); Schmerz im Zeitverlauf anhand Pain-NRS – weitere Untersuchungen	228
Tabelle 4-74: Operationalisierung des Gesundheitszustandes (EQ-5D) – weitere Untersuchungen.....	234
Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D); Gesundheitszustand (EQ-5D) im Zeitverlauf anhand der visuellen Analogskala (VAS) – weitere Untersuchungen.....	236
Tabelle 4-76: Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des PedsQL (Teen-Version und Eltern-Proxy-Version) – weitere Untersuchungen.....	240
Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des PedsQL (Teen-Version und Eltern-Proxy-Version); Gesundheitsbezogene Lebensqualität im Zeitverlauf anhand des PedsQL – weitere Untersuchungen.....	242
Tabelle 4-78: Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des PedsQL-Sichelzell-Moduls – weitere Untersuchungen	248

Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des PedsQL-Sichelzell-Moduls; Gesundheitsbezogene Lebensqualität im Zeitverlauf anhand des PedsQL-Sichelzell-Moduls – weitere Untersuchungen	250
Tabelle 4-80: Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des FACT-BMT – weitere Untersuchungen.....	258
Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-BMT; Gesundheitsbezogene Lebensqualität im Zeitverlauf gemessen anhand des FACT-BMT – weitere Untersuchungen	261
Tabelle 4-82: Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des ASCQ-Me Fragebogens – weitere Untersuchungen	271
Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des ASCQ-Me Fragebogens; Gesundheitsbezogene Lebensqualität im Zeitverlauf gemessen anhand des ASCQ-Me Fragebogens – weitere Untersuchungen.....	273
Tabelle 4-84: Operationalisierung der Gesamtmortalität – weitere Untersuchungen	288
Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität; Gesamtdaten aus den Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 – weitere Untersuchungen	289
Tabelle 4-86: Operationalisierung der Transplantations-bezogenen Mortalität – weitere Untersuchungen.....	289
Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt transplantationsbedingte Mortalität; Gesamtdaten aus den Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 – weitere Untersuchungen.....	290
Tabelle 4-88: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse (UE)– weitere Untersuchungen.....	292
Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE); Gesamtraten der Unerwünschten Ereignisse der Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131– weitere Untersuchungen	294
Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE); Gesamtzahl der Unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT der Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131– weitere Untersuchungen.....	299
Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE); Gesamtzahl der Unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT und Schweregrad der Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131– weitere Untersuchungen	307
Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3); Gesamtzahl der Unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT der Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131– weitere Untersuchungen.....	333
Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignissen (SUE); Gesamtzahl der Unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT der Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131– weitere Untersuchungen	339
Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Unerwünschte Ereignissen, die zum Studienabbruch führten; Gesamtzahl der Unerwünschten Ereignisse, die zum Studienabbruch führten nach SOC und PT der Studien CLIMB-SCD-111 und CLIMB-CTX001-131– weitere Untersuchungen.....	343

Tabelle 4-95: Studienpool – Liste der eingeschlossenen Studien	344
Tabelle 4-96: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte für die Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 sowie den indirekten Vergleichen.....	350
Tabelle 4-97: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	366
Tabelle 4-98 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CLIMB-SCD-121.....	453
Tabelle 4-99 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CLIMB-CTX001-131.....	470
Tabelle 4-100 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CLIMB-SCD-121	484

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Ermittlung des Baselinezeitraums für die Patienten, die in der MarketScan-Analyse von Medicaid-Routinedaten berücksichtigt wurden.....	85
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	110
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135
Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien für die Durchführung eines indirekten Vergleiches	137
Abbildung 4-5: Studienphasen der CLIMB-SCD-121.....	156
Abbildung 4-6: Annualisierte Rate schwerer VOC aufgeschlüsselt nach Patientenanteil pro VOC-Kategorie – weitere Untersuchungen	181
Abbildung 4-7: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere vasookklusive Krisen (VOC) – Darstellung der Dauer der Freiheit von schweren VOC nach Exa-Cel-Infusion (Full Analysis Set; markierter Bereich: Primary Efficacy Set) – weitere Untersuchungen...	190
Abbildung 4-8: Ergebnisse für den Endpunkt Hospitalisierungen aufgrund schwerer VOC; Darstellung der Dauer der Freiheit von Hospitalisierung aufgrund schwerer VOC nach Exa-Cel-Infusion (Full Analysis Set; Primary Efficacy Set) – weitere Untersuchungen.....	200
Abbildung 4-9: Ergebnisse für den Endpunkt HbF-Konzentration; Darstellung der HbF-Konzentration und Gesamt Hb-Konzentration im Zeitverlauf – weitere Untersuchungen....	205
Abbildung 4-10: Ergebnisse für den Endpunkt HbF-Konzentration; Darstellung des F-Zell-Anteils im Zeitverlauf – weitere Untersuchungen.....	208
Abbildung 4-11: Ergebnisse für den Endpunkt Schmerz (Pain-NRS); Darstellung der Veränderung des Pain-NRS-Scores im Zeitverlauf für PES-Population $\geq 18 - \leq 35$ Jahre – weitere Untersuchungen	231
Abbildung 4-12: Ergebnisse für den Endpunkt Schmerz (Pain-NRS); Darstellung der Veränderung des Pain-NRS-Scores zu Baseline für PES-Population $\geq 12 - \leq 18$ Jahre – weitere Untersuchungen	231
Abbildung 4-13: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D); Darstellung der Veränderung des Gesundheitszustandes (EQ-5D) im Zeitverlauf anhand der visuellen Analogskala (VAS) für PES-Population $\geq 18 - \leq 35$ Jahre – weitere Untersuchungen.....	238
Abbildung 4-14: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D); Darstellung der Veränderung des Gesundheitszustandes (EQ-5D) im Zeitverlauf anhand der visuellen Analogskala (VAS) für PES-Population $\geq 12 - < 18$ Jahre – weitere Untersuchungen.....	238
Abbildung 4-15: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des PedsQL (Teen-Version und Eltern-Proxy-Version); Darstellung der Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität im Zeitverlauf anhand des PedsQL– weitere Untersuchungen.....	246

Abbildung 4-16: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des PedsQL-Sichelzell-Moduls; Darstellung der Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität im Zeitverlauf anhand des PedsQL-Sichelzell-Moduls – weitere Untersuchungen.....	256
Abbildung 4-17: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-BMT; Darstellung der Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des FACT-BMT für die PES-Population ≥ 18 - ≤ 35 Jahre – weitere Untersuchungen	268
Abbildung 4-18: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des ASCQ-Me Fragebogens; Darstellung der Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Zeitverlauf gemessen anhand des ASCQ-Me Fragebogens - Häufigkeit der Schmerzepisoden (Reduktion = Verbesserung) - Standardisierter Score – weitere Untersuchungen	279
Abbildung 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des ASCQ-Me Fragebogens; Darstellung der Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Zeitverlauf gemessen anhand des ASCQ-Me Fragebogens – Schweregrad der Schmerzepisoden (Reduktion = Verbesserung) - Standardisierter Score – weitere Untersuchungen	280
Abbildung 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des ASCQ-Me Fragebogens; Darstellung der Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Zeitverlauf gemessen anhand des ASCQ-Me Fragebogens– Emotional – Standardisierter Score (Anstieg = Verbesserung) – weitere Untersuchungen.....	280
Abbildung 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des ASCQ-Me Fragebogens; Darstellung der Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Zeitverlauf gemessen anhand des ASCQ-Me Fragebogens – Schmerz - Standardisierter Score (Anstieg = Verbesserung) – weitere Untersuchungen.....	281
Abbildung 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des ASCQ-Me Fragebogens; Darstellung der Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Zeitverlauf gemessen anhand des ASCQ-Me Fragebogens – Soziale Funktionalität - Standardisierter Score (Anstieg = Verbesserung) – weitere Untersuchungen.....	281
Abbildung 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des ASCQ-Me Fragebogens; Darstellung der Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Zeitverlauf gemessen anhand des ASCQ-Me Fragebogens – Steifigkeit - Standardisierter Score (Anstieg = Verbesserung)– weitere Untersuchungen.....	282
Abbildung 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des ASCQ-Me Fragebogens; Darstellung der Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Zeitverlauf gemessen anhand des ASCQ-Me Fragebogens – Schlaf - Standardisierter Score (Anstieg = Verbesserung) – weitere Untersuchungen.....	282

Abbildung 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere vasookklusive Krisen (VOC) – Darstellung der Dauer der Freiheit von schweren VOC nach Exa-Cel-Infusion (Full Analysis Set; markierter Bereich: Primary Efficacy Set) – weitere Untersuchungen... 349

Abbildung 4-26: Flow-Chart für den Patientenfluss der Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131..... 469

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASCQ-Me	Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement Information System
ATMP	Advanced Therapy Medicinal Products
AVN	engl. Avascular necrosis, avaskuläre Knochennekrose
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
ATS	Akutes Thoraxsyndrom
Bzw.	Beziehungsweise
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRISPR	Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats
CTCAE	Common Terminology Criteria of Adverse Events
CTX001	Exagamglogene autotemcel
d.h.	Das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dl	Deziliter
EAC	Endpoint Adjudication Committee
EK	Erythrozytenkonzentrat
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	EuroQol-5Dimension
EQ-5D-5L	Euro Quality of Life 5-Dimension-Fragebogen mit 5 Antwortmöglichkeiten
EQ-5D-Y	Euro Quality of Life 5-Dimension-Fragebogen - Youth Version - mit 3 Antwortmöglichkeiten
ESS	Effective Sample Size
ETF	Engl. early termination follow-up; Vorzeitige Beendigung der Nachbeobachtung
EU	Europäische Union
Exa-Cel	Exagamglogene autotemcel
FACT-BMT	Functional Assessment of Cancer Therapy - Bone Marrow Transplantation
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy – General

FAS	Full Analysis Set
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
GvHD	engl. Graft versus host disease; Graft-versus-Host-Reaktion
h	Stunde
Hb	Hämoglobin
HbA	Adultes Hämoglobin
HbF	Fetales Hämoglobin
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HF12	Freiheit von Hospitalisierungen aufgrund von VOC für mindestens 12 Monate
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
HSCT	Hämatopoetischen Stammzelltransplantation
HSZ	Hämatologische Stammzellen
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ITC	engl. Indirect Treatment Comparison; Indirekter Vergleich
ITT	Intention to treat
IU	International Unit
IQR	Interquartilsabstand
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit in der Medizin
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
Kond	Konditionierung
L	Liter
M	Monat
MAIC	Matching-Adjusted Indirect Comparison
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm

Min	Minimum
MID	Minimale bedeutsame Veränderung
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
Mob	Mobilisierung
msec	Millisekunden
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
MXX	Monat XX
N	Zahl der Patienten der Analysepopulation
n	Zahl der Patienten mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt
n.b.	Nicht berechenbar
NE	Engraftment der neutrophilen Granulozyten
NRS	Numerical Pain Rating Scale
NSAID	Nicht-steroidale Antirheumatika
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PES	Primary Efficacy Set
pmol	Pikomol
PT	engl. Preferred Terms nach MedDRA; Bevorzugte Bezeichnung
µg	Mikrogramm
RBC	engl. red blood cells; Erythrozyten
RCT	Randomized Controlled Trial
SAP	Statistischer Analyseplan
SCA	engl. Synthetic Control Arm, Synthetischer Kontrollarm
SCD	engl. sickle cell disease; Sichelzellerkrankheit
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SoC	Standard of Care
SOC	engl. System Organ Class nach MedDRA; Systemorganklasse
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE

TDT	engl. transfusion-dependent thalassemia; Transfusions-abhängige β -Thalassämie
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TRM	engl. Transplant-related mortality; Transplantationsbedingte Mortalität
U	Unit
UE	Unerwünschtes Ereignis
U/L	engl. unit per liter; Einheit/Liter
VAS	Visuelle Analoge Skala
VF6/12	Freiheit von schweren VOC für mindestens 6/12 Monate
VF12	Freiheit von schweren VOC für mindestens 12 Monate
VOC	engl. vaso-occlusive crisis, vasookklusive Krise
WHO	World Health Organization
qd	Quaque die
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.2)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 0)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Im vorliegenden Dossier wird das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Exagamglogene autotemcel (Exa-Cel) zur Behandlung von schwerer Sichelzellerkrankung (SCD) bei Patienten ab 12 Jahren mit rezidivierenden vasookklusiven Krisen, 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, bewertet. Die Bewertung erfolgt unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit.

Bei der Zielpopulation von Exa-Cel handelt es sich gemäß der in der Zulassung definierten Population um Patienten ab 12 Jahren mit schwerer Sichelzellerkrankung (SCD) mit rezidivierenden vasookklusiven Krisen, 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 (1).

In den eingeschlossenen Studien unterzogen sich die Studienteilnehmer vor der Behandlung mit Exa-Cel einer Stammzell-Mobilisierung mittels Plerixafor und einer nachfolgenden Apherese, sowie einer vollständigen myeloablativen Konditionierung mit Busulfan. Im Anschluss wurde den Studienteilnehmern eine einmalige Infusion mit Exa-Cel in einer Dosis von mindestens $3,0 \times 10^6$ CD34⁺ Zellen/kg verabreicht.

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Exa-Cel im zugelassenen Anwendungsgebiet basiert zunächst auf der pivotalen Zulassungsstudie CLIMB-SCD-121 sowie der Langzeit Follow-up Studie CLIMB-CTX001-131. Der therapeutische Effekt von Exa-Cel darüber hinaus in indirekten Vergleichen mit dem aktuellen Versorgungsstandard für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet verglichen (siehe Abschnitt 4.2.5.6).

Datenquellen

Es erfolgte eine systematische bibliografische Literaturrecherche nach Studien zu der genannten Fragestellung in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane Library, sowie eine Registersuche in den Studiendatenbanken ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal) der WHO, Clinical Data Search Portal der European Medicines Agency (EMA) sowie im Arzneimittel-Informationssystem (AMIce). Die Suchstrategie war darauf ausgerichtet, RCTs sowie die dazugehörigen Extensionsdaten zu identifizieren, die das zu bewertende Arzneimittel gemäß Abschnitt 4.3.1.1 untersuchen. Die ermittelten Treffer wurden im Anschluss anhand der für die Fragestellung relevanten Selektionskriterien bewertet.

Da für das vorliegende Anwendungsgebiet keine relevanten RCTs mit dem zu bewertenden Wirkstoff identifiziert wurden, wurden auch Studien mit niedrigerer Evidenzklasse, sowie RCT zur Durchführung eines indirekten Vergleiches in die bibliographische Literaturrecherche einbezogen. Die Ergebnisse sind in Abschnitt 4.3.2.3.1.1 dargestellt.

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (Beratungsanforderung 2021-B-386) nach § 8 AM-NutzenV für den Wirkstoff Exa-Cel hat am 13. Januar 2022 stattgefunden (2). Innerhalb dieses Beratungsgesprächs wurde die zVT ohne die Berücksichtigung des Orphan-Status und somit für den Fall eines zukünftigen Volldossiers hergeleitet. Wie in Modul 3 dargelegt, hat der G-BA im Beratungsgespräch für den Fall eines möglichen Volldossiers für das vorliegende Anwendungsgebiet eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Hydroxycarbamid, Transfusionen mit Erythrozytenkonzentrat (EK-Transfusionen) und der allogenen Stammzelltransplantation unter Berücksichtigung der Symptome der Erkrankung, der Verfügbarkeit eines hinreichend HLA-kompatiblen Spenders für eine allogene Stammzelltransplantation und des Risikos für zerebrovaskuläre Ereignisse, als derzeitigen Versorgungsstandard definiert (2).

Da keine randomisierten und kontrollierten Studien mit der Intervention einer patientenindividuellen Therapie unter der Auswahl der oben genannten Therapieoptionen zur Verfügung stehen, wurden für die Durchführung des indirekten Vergleiches auch Studien eingeschlossen, die mindestens eine der oben genannten Therapieoptionen abbilden. Dadurch wird unter den gegebenen Umständen die bestverfügbare Evidenz zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Exa-Cels dargestellt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die nachfolgenden Tabellen fassen die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung des Zusatznutzen von Exa-Cel zusammen:

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung des Arzneimittels

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Studientyp	Klinische Studien, retrospektive Analysen, Beobachtungsstudien	Tierexperimentelle Studien, In vitro Studien, Fallstudien, Dosisfindungsstudien
2	Studiendauer	Keine Einschränkung	
3	Patientenpopulation	Patienten mit schwerer SCD ab 12 Jahren mit rezidivierenden VOC, die für eine Transplantation von HSZ geeignet sind und für die kein HLA-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht	Andere Patientenpopulation
4	Intervention	Therapieregime und einmalige Infusion mit Exagamglogene autotemcel (Casgevy®) nach Vorgabe der Fachinformation	Abweichende Intervention oder Dosierung
5	Vergleichstherapie	Nicht zutreffend	
6	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus der Kategorie: <ul style="list-style-type: none"> - Mortalität - Morbidität - Gesundheitsbezogene Lebensqualität 	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
		- Sicherheit	
7	Publikationstyp	Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister	Keine Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister (z. B. Kommentar, Konferenzbeitrag, Abstract, Editorial, Brief)
8	Studienstatus	Studie abgeschlossen und Ergebnisse liegen vor	Studie noch nicht abgeschlossen und Ergebnisse liegen noch nicht vor
8	Publikations-sprache	Deutsch oder Englisch	Publikationen in anderer Sprache

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Durchführung des indirekten Vergleiches mit einer patientenindividuellen Therapie mit dem SoC zur Bewertung des Arzneimittels

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)	Nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studien, Tierexperimentelle Studien, In vitro Studien, Fallstudien, Dosisfindungsstudien
2	Studiendauer	Mindestens 48 Wochen	Weniger als 48 Wochen
3	Patientenpopulation	Patienten mit schwerer SCD ab 12 Jahren	Andere Patientenpopulation
4	Intervention	Patientenindividuelle Therapie unter der Berücksichtigung einer der folgenden Therapieoptionen: <ul style="list-style-type: none"> - Hydroxycarbamid - Erythrozytenkonzentrat (EK)-Transfusionstherapie - allogene Stammzelltransplantation (SZT) 	Abweichende Intervention
5	Vergleichstherapie	Keine Einschränkung	
6	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus der Kategorie: <ul style="list-style-type: none"> - Mortalität - Morbidität - Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Sicherheit 	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
7	Publikationstyp	Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister	Keine Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister (z. B. Kommentar, Konferenzbeitrag, Abstract, Editorial, Brief)
8	Studienstatus	Studie abgeschlossen und Ergebnisse liegen vor	Studie noch nicht abgeschlossen und Ergebnisse liegen noch nicht vor
9	Publikationssprache	Deutsch oder Englisch	Publikationen in anderer Sprache

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgt anhand der in der VerFO des G-BA genannten Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten gemäß Anhang 4-F, auf Studien- sowie auf Endpunktebene für die im Dossier dargestellten Studien (3).

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Exa-Cel im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgt anhand der Studie CLIMB-SCD-121 und der Langzeit Follow-up

Studie CLIMB-CTX001-131. Es werden sowohl im Rahmen der Studien definierte Auswertungen als auch post-hoc definierte Analysen dargestellt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Die genaue Beschreibung des Studiendesigns, der Patientencharakteristika und der im Dossier eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkte ist in Abschnitt 4.2.5.2 und Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt.

Da es für eine auf Gen-Editierung basierende Therapie wie Exa-Cel starke logistische, praktische und ethische Einschränkungen für die Durchführbarkeit einer randomisierten, kontrollierten Studie gibt, handelt es sich bei den zur Nutzenbewertung herangezogenen Studien um einarmige, nicht-kontrollierte Studien (siehe Abschnitt 4.3.2.3.1.2). Aus diesem Grund wurden für die Studie CLIMB-SCD-121 zusätzlich indirekte Vergleiche (Indirect Treatment Comparisons, ITC) durchgeführt, um das Ausmaß des Zusatznutzens von Exa-Cel gegenüber dem derzeitigen Versorgungsstandard in der Sichelzellerkrankung zu quantifizieren: zum einen ein Vergleich gegenüber eines synthetischen Kontrollarms (SCA), welcher auf Basis von US-amerikanischen Medicaid-Routinedaten generiert wurde, zum anderen weitere indirekte Vergleiche auf Basis der Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) Methodik, welche aufgrund des fehlenden Zugangs zu patientenindividuellen Daten von nicht-Vertex gesponsorten Studien angewandt wurde.

Tabelle 4-3: Übersicht der für den ITC geeigneten Studienarme

Komparator	Studie	Stichprobenumfang	Für ITC relevante Ergebnisse
SoC auf Basis von Medicaid-Routinedaten (SCA)	MarketScan-Analyse von Medicaid-Routinedaten	210	<ul style="list-style-type: none"> Annualisierte VOC-Rate
SoC in HOPE-Studie	HOPE (4)	92	<ul style="list-style-type: none"> Annualisierte VOC-Inzidenz Anteil der Patienten mit mindestens 1 VOC während 24-Wochen Follow-up
SoC in SUSTAIN-Studie	SUSTAIN (5)	65	<ul style="list-style-type: none"> Annualisierte VOC-Rate Anzahl der Patienten ohne VOC während 52-Wochen Follow-up
SoC in NCT01179217-Studie	NCT01179217 (6)	78	<ul style="list-style-type: none"> Anzahl an VOC bis Woche 48
ITC: Indirekter Vergleich (Matching-Adjusted Indirect Comparison); SCA: engl. Synthetic Control Arm, Synthetischer Kontrollarm; SoC: Standard of Care; VOC: Vasookklusive Krise			

Die Tabelle 4-3 stellt eine Übersicht über die im Dossier eingeschlossenen Studien zur Durchführung eines indirekten Vergleiches mit den Daten aus der Exa-Cel Studie CLIMB-SCD-121 dar.

Die im ITC verwendeten Daten zu Exa-Cel stammen aus der CLIMB-SCD-121-Studie, einer laufenden einarmigen, offenen, multizentrischen Phase-1/2/3-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Exa-Cel bei Patienten mit schwerer SCD, die an 16 Standorten

in den Vereinigten Staaten, Kanada, Deutschland, Italien und dem Vereinigten Königreich durchgeführt wird (7).

Eine genaue Beschreibung des Studiendesigns und der Patientencharakteristika der in dem indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien ist in Abschnitt 4.2.5.6 dargestellt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Exa-Cel im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgt anhand der Studie CLIMB-SCD-121, der Langzeit Follow-up Studie CLIMB-CTX001-131 und den Ergebnissen der indirekten Vergleiche mit den in Tabelle 4-3 dargestellten Studien.

Die Gen-Editierungstherapie Exa-Cel (Casgevy®) ist seit 09.02.2024 zugelassen bei Patienten ab 12 Jahren mit schwerer Sichelzellerkrankung (engl. sickle cell disease, SCD) mit rezidivierenden vasookklusiven Krisen (engl. Vaso-occlusive crises, VOC), die für eine Transplantation von HSZ geeignet sind und für die kein HLA-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht (8).

Exa-Cel ist die erste zugelassene Therapie weltweit, die auf einer CRISPR-Cas9-vermittelten Geneditierung basiert. Diese irreversible Geneditierung hämatopoetischer Stammzellen führt zu einer Reaktivierung der körpereigenen Expression von fetalem Hämoglobin, welches bei SCD zu einer Verringerung (oder gar Verhinderung) der Sichelneigung der roten Blutzellen führt, und so das Auftreten von VOC verhindern kann.

Sowohl die schwerwiegenden Manifestationen der Grunderkrankung als auch die zusätzlichen Beeinträchtigungen und Komplikationen durch die lebenslang notwendige Therapie werden durch einmalige Behandlung erfolgreich adressiert. Durch die Verwendung körpereigener Zellen wird die Therapie nicht durch die Verfügbarkeit fremder Spender beeinträchtigt und assoziierte, teils lebensgefährliche Risiken wie Transplantatabstoßung und Spender-gegen-Empfänger Krankheit (graft-versus-host disease, GvHD) werden komplett vermieden.

Exa-Cel stellt damit einen Paradigmen-Wechsel in der SCD-Therapie dar.

Als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) gilt der medizinische Zusatznutzen von Exa-Cel nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen somit nicht erbracht werden. Das Ausmaß des Zusatznutzen ist für die Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, gemäß 5. Kapitel § 12, Nummer 1 der G-BA Verfahrensordnung nachzuweisen.

In der folgenden Tabelle werden die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten aus den im Dossier dargestellten Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 sowie die Ergebnisse indirekter Vergleiche mit dem derzeitigen Versorgungsstandard dargestellt. Zusätzlich sind in Abschnitt 4.4.2 patientenindividuelle Daten zum zentralen

Wirksamkeitsendpunkt Freiheit von schweren VOC grafisch abgebildet (siehe Abbildung 4-25).

Tabelle 4-4: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte für die Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 sowie den indirekten Vergleichen

Endpunktdimension <i>Endpunkt</i> Operationalisierung	Behandlungseffekt	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens
Mortalität		
Gesamt mortalität		
Anzahl der Todesfälle		Geringerer / größerer Schaden nicht belegt
CLIMB-SCD-121/-131 (Safety Analysis Set)	Gesamt (n/N = 1/58) % [95 %-KI] = 3,1 (0,1; 16,2)	
Transplantations-bezogene Mortalität		
Anzahl der Todesfälle im Zusammenhang mit Busulfan und/oder der Exa-Cel-Infusion nach Beurteilung des Prüfarztes		Geringerer / größerer Schaden nicht belegt
CLIMB-SCD-121 (Safety Analysis Set)	Gesamt (n/N = 1/58) % [95 %-KI] = 3,1 (0,1; 16,2)	
Morbidität		
Schwere vasookklusive Krisen		
Annualisierte Rate schwerer VOC		Erheblicher Zusatznutzen, Effekt dramatischen Ausmaßes
CLIMB-SCD-121 (PES)	Baseline (N = 42): 4,19 pro Jahr Follow-up (N = 42): 0,32 pro Jahr Rate Ratio [95 %-KI] = 0,08 [0,03; 0,17]	
Indirekter Vergleich: CLIMB-SCD-121 vs. SoC (SCA)	N = 42 vs. N = 210 Rate = 0,32 pro Jahr vs. 4,82 pro Jahr RD [95 %-KI] = -4,50 [-5,26; -3,75] p-Wert < 0,0001 Rate Ratio [95 %-KI] = 0,07 [0,03; 0,16] p-Wert < 0,0001	
Indirekter Vergleich: CLIMB-SCD-121 vs. SoC (HOPE)	n/N = n.b./12 vs. n/N = 91/91 Rate [95 %-KI] = 0,166 [0,049; 0,560] vs. 2,8 [2,2; 3,6] Rate Ratio [95 %-KI] = 0,059 [0,017; 0,205] p-Wert < 0,0001	

Endpunktdimension Endpunkt Operationalisierung	Behandlungseffekt	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens
Indirekter Vergleich: CLIMB-SCD-121 vs. SoC (SUSTAIN)	n/N = n.b./20 vs. n/N = 65/65 Median (Q1; Q3) = 0 (0;0) vs. 2,98 (1,25; 5,87)	
48-wöchige Rate schwerer VOC		
Indirekter Vergleich: CLIMB-SCD-121 vs. SoC (NCT01179217)	n/N = n.b./38 vs. n/N = 78/78 MW (SD) = 0,327 (0,912) vs. 3,9 (2,54) Rate Ratio [95 %-KI] = 0,084 [0,035; 0,202] p-Wert < 0,0001	
Freiheit von schweren VOC für mindestens 12 Monate (VF12)		
CLIMB-SCD-121 (PES)	n/N = 37/42 % [95 %-KI] = 88,1 [74,4; 96,0] p-Wert < 0,0001 (vs. Ansprechrate von 50 %)	
CLIMB-SCD-121/-131 (PES)	n/N = 39/42 % [95 %-KI] = 92,9 [80,5; 98,5] p-Wert < 0,0001 (vs. Ansprechrate von 50 %)	
Indirekter Vergleich: CLIMB-SCD-121 vs. SoC (HOPE)	n/N = n.b./12 vs. n/N = 91/91 % [95 %-KI] = 93,67 [82,31; 97,92] vs. 30,8 [n.b.; n.b.] (definiert als VF6) Risk Ratio [95 %-KI] = 3,04 [2,22; 4,17] p-Wert < 0,0001	
Indirekter Vergleich: CLIMB-SCD-121 vs. SoC (SUSTAIN)	n/N = n.b./20 vs. n/N = 65/65 % [95 %-KI] = 91,46 [78,77; 96,86] vs. 16,9 [n.b.; n.b.] (definiert als VF6) Risk Ratio [95 %-KI] = 5,41 [3,13; 9,35] p-Wert = n.b.	
Dauer der Freiheit von schweren VOC nach Exa-Cel-Infusion		
CLIMB-SCD-121/-131 (FAS)	Siehe Abbildung 4-25	
CLIMB-SCD-121/-131 (PES, VF12 erreicht)	n/N = 39/42 MW (SD) = 30,9 (10,1) Median (Min; Max) = 30,5 (12,9; 59,6)	
Hospitalisierungen aufgrund schwerer VOC		
Freiheit von Hospitalisierung aufgrund schwerer VOC für mindestens 12 Monate (HF12)		
CLIMB-SCD 121 (PES)	n/N = 40/42 % [95 %-CI] = 95,2 (83,8; 99,4) p-value < 0.0001 (vs. response rate of 50 %)	Erheblicher Zusatznutzen

Endpunktdimension <i>Endpunkt</i> Operationalisierung	Behandlungseffekt	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens
CLIMB-SCD-121/-131 (PES)	n/N = 41/42 % [95 %-KI] = 97,60 (87,4; 99,9) p-Wert < 0,0001 (vs. Ansprechrate von 50 %)	
Relative Reduktion der annualisierten Hospitalisierungsrate aufgrund schwerer VOC zu Baseline in % (bis zu 24 Monate, beginnend ab Monat 12 nach der Exa-Cel-Infusion bei Patienten, die HF12 nicht erreicht haben)		
CLIMB-SCD-121/-131 (PES)	n/N = 1/42 MW (SD) = 84,7 (-)	
HbF-Konzentration		
HbF-Konzentration im Zeitverlauf [g/dL]		
CLIMB-SCD-121/-131 (PES)	Baseline (n = 41): MW (SD) = 0,5 (0,4) M6 (n = 40): MW (SD) = 5,7 (1,3) M12 (n = 40): MW (SD) = 5,7 (1,2) M24 (n = 34): MW (SD) = 5,6 (1,4) M36 (n = 17): MW (SD) = 5,5 (1,2)	
F-Zell-Anteil im Zeitverlauf (%)		
CLIMB-SCD-121/-131 (PES)	Baseline (n = 42): MW (SD) = 21,01 (13,58) Median (Min; Max) = 19,85 (2,6; 59,4) M6 (n = 41): MW (SD) = 95,69 (5,46) Median (Min; Max) = 97,30 (67,7; 99,9) M12 (n = 41): MW (SD) = 96,65 (2,74) Median (Min; Max) = 97,30 (89,6; 99,8) M24 (n = 34): MW (SD) = 95,59 (3,74) Median (Min; Max) = 96,95 (85,8; 99,6) M36 (n = 17): MW (SD) = 96,46 (2,10) Median (Min; Max) = 97,10 (91,9; 98,8)	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Gesamt Hb-Konzentration		
Gesamt Hb-Konzentration im Zeitverlauf [g/dL]		
CLIMB-SCD-121/-131 (PES)	Baseline (n = 41): MW (SD) = 9,1 (1,6) M6 (n = 40): MW (SD) = 12,6 (1,6) M12 (n = 40): MW (SD) = 12,8 (1,6) M24 (n = 34): MW (SD) = 13,2 (1,8) M36 (n = 17): MW (SD) = 13,4 (2,3)	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Hämolyseparameter		

Endpunktdimension <i>Endpunkt</i> Operationalisierung	Behandlungseffekt		Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens
CLIMB-SCD-121/-131 (PES)	Die Ergebnisse in der Veränderung der gemessenen Hämolyseparameter zeigen für die mit Exa-Cel behandelten Patienten insgesamt eine deutliche Verbesserung der SCD-bedingten Hämolyse.		Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Weitere sekundäre Endpunkte: Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und Schmerz (Pain-NRS)			
CLIMB-SCD-121/-131 (PES)	Die Ergebnisse zeigen für die mit Exa-Cel behandelten Patienten insgesamt eine Verbesserung des Gesundheitszustands.		Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
CLIMB-SCD-121/-131 (PES)	Die Ergebnisse in den Instrumenten PedsQL und PedsQL-Sichelzell-Modul, FACT-BMT und ASCQ-Me zeigen für die mit Exa-Cel behandelten Patienten insgesamt eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. ¹		Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Sicherheit			
Unerwünschte Ereignisse (UE)			
Übersicht zu unerwünschten Ereignissen (CLIMB-SCD-121/-131; Safety Analysis Set)			Geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Patienten mit jeglichen UE	Aufnahme bis M24 ² : n/N (%) = 58/58 (100,0)	Exa-Cel bis M24: n/N (%) = 46/46 (100,0)	
Patienten mit jeglichen UE die im Zusammenhang oder möglicherweise im Zusammenhang mit Busulfan stehen	Aufnahme bis M24 ² : n/N (%) = 46/46 (100,0)	Exa-Cel bis M24: n/N (%) = 46/46 (100,0)	
Patienten mit schweren UE (Grad ≥ 3)	Aufnahme bis M24 ² : n/N (%) = 53/58 (91,4)	Exa-Cel bis M24: n/N (%) = 46/46 (100,0)	
Patienten mit SUE	Aufnahme bis M24 ² : n/N (%) = 38/58 (65,5)	Exa-Cel bis M24: n/N (%) = 20/46 (43,5)	
Patienten mit UE, die zum Studienabbruch führten	Aufnahme bis M24 ² : n/N (%) = 0/58 (0)	Exa-Cel bis M24: n/N (%) = 0/46 (0)	

Endpunktdimension <i>Endpunkt</i> Operationalisierung	Behandlungseffekt		Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens
Patienten mit UE, die zum Tod führten	Aufnahme bis M24 ² : n/N (%) = 1/58 (1,7)	Exa-Cel bis M24: n/N (%) = 1/46 (2,2)	
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (CLIMB-SCD-121/-131; Safety Analysis Set)			
Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3)			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Aufnahme bis M24 ² : n/N (%) = 38/58 (65,5)	Exa-Cel bis M24: n/N (%) = 37/46 (80,4)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Aufnahme bis M24 ² : n/N (%) = 32/58 (55,2)	Exa-Cel bis M24: n/N (%) = 30/46 (65,2)	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Aufnahme bis M24 ² : n/N (%) = 22/58 (37,9)	Exa-Cel bis M24: n/N (%) = 10/46 (21,7)	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Aufnahme bis M24 ² : n/N (%) = 11/58 (19,0)	Exa-Cel bis M24: n/N (%) = 6/46 (13,0)	
<p>1: Die Daten des EQ-5D-VAS, des PedsQL inkl. PedsQL-SCD-Modul und des FACT-BMT inklusiver der Subskala FACT-G sowie des ASCQ-Me werden ausführlich im Abschnitt 4.3.2.3 beschrieben. Aufgrund der beschriebenen Limitationen bei der Interpretation dieser Daten im vorliegenden Anwendungsgebiet, sowie des besonderen Stellenwerts der anderen erhobenen Endpunkt zur Morbidität, wird hier von einer detaillierten Darstellung abgesehen.</p> <p>2: Aufnahme bis M24: Aufnahme bis zur Untersuchung im Monat 24 (oder Untersuchung zum Ende der Studie).</p> <p>Die dargestellten Daten entstammen dem Datenschnitt der entsprechenden Studien vom 09. August 2024. Daten der Datenschnitte vom 06. September 2022, 16 April 2023 sowie vom 19 März 2024 wurden ergänzend eingereicht.</p> <p>CTX001: Exagamglogene autotemcel; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen; Exa-Cel: Exagamglogene autotemcel; FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy - Bone Marrow Transplantation; Hb: Hämoglobin; HbF: fetales Hämoglobin; NE: Engraftment der neutrophilen Granulozyten; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PES: Primary Efficacy Set; PT: Preferred Term; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; SOC: System Organ Class; SCD: Sichelzellerkrankung; UE: unerwünschte Ereignisse; VAS: visuelle Analoge Skala.</p>			

Mortalität

Während der gesamten Behandlungsdauer kam es in den im vorliegenden Dossier dargestellten Studien zu einem Todesfall. Ein Patient erlitt während der Beobachtungszeit eine Infektion mit COVID-19, welche zu einer schwerwiegenden Pneumonie, Hypoxie und anschließendem Atemwegsversagen führte, an welchem der Patient verstarb. Alle schwerwiegenden Ereignisse wurden als im direkten Zusammenhang mit der COVID-Infektion und potentiell im Zusammenhang mit einer Lungenverletzung durch die Behandlung mit Busulfan und Vorerkrankung der Lunge bewertet. Schädigungen der Lunge und Infektionen sind bekannte Risiken der Behandlung mit Busulfan. Keine der assoziierten UE wurden als im Zusammenhang mit Exa-Cel bewertet.

Es ergibt sich kein Hinweis auf einen geringeren oder größeren Schaden.

Morbidität

Schwere vasookklusive Krisen

Die SCD ist eine seltene, schwere, genetisch bedingte Erkrankung des Blutes, welche zu wiederkehrenden vasookklusiven Krisen (VOC) mit akuten und chronischen Organ- und Gewebeschäden führt, welche wiederum zu schwerwiegenden und lebensbedrohlichen Komorbiditäten wie Herz-Kreislauf-, zerebrovaskulären- und hepatobiliären Erkrankungen führen können. Darüber hinaus sind häufige schwere VOC nachweislich mit einer deutlich verkürzten Lebenserwartung assoziiert; somit ist das Verhindern von VOC bei der SCD das zentrale Therapieziel.

In den im vorliegenden Dossier dargestellten Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 wurden VOC durch ein unabhängiges Komitee (engl. Endpoint Adjudication Committee; EAC) evaluiert. Das EAC beurteilte historische VOC (in den zwei Jahren vor dem Screening) und VOC während der Studie, um sicherzustellen, dass die Ereignisse der Studiendefinition einer schweren VOC entsprachen. Eine schwere VOC wurde definiert als ein Ereignis mit akuten Schmerzen, dass zu einem Besuch in einer medizinischen Einrichtung und der Verabreichung von Schmerzmitteln (Opiode oder intravenöse nichtsteroidale entzündungshemmende Medikamente) oder einer EK-Transfusion führte, einem akuten Thoraxsyndrom, einem Priapismus, der länger als zwei Stunden anhielt und zu einem Besuch in einer medizinischen Einrichtung führte, oder einer Milzsequestration.

Vor der Behandlung mit Exa-Cel erlitten die untersuchten SCD-Patienten durchschnittlich 4,19 schwere VOC pro Jahr. Nach der Behandlung mit Exa-Cel lag die VOC-Rate pro Jahr nur noch bei 0,32 schweren VOC pro Jahr. Es ergibt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied. Dabei waren 88,1 % der Patienten innerhalb von 24 Monaten mindestens 12 Monate hinweg frei von schweren vasookklusiven Krisen (Status VF12) in der Studie CLIMB-SCD-121. Unter Betrachtung des gesamten Zeitraums nach der Exa-Cel-Infusion über die Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 erreichen 92,9 % Patienten den Status VF12. Dieser Anteil lag zu Baseline bei 0 %. Von den 37 Patienten, die in der Studie CLIMB-SCD-121 VF12 erreichten, blieben 33/37 Patienten (89,0 %) bis zum Datenschnitt am 09. August 2024 vollständig frei von schweren VOC. Die durchschnittliche

Dauer der Freiheit von schweren VOC bei Patienten, die VF12 erreichten, lag bei 30,9 Monaten (SD = 10,1). Eine detaillierte Übersicht über die Dauer der Freiheit von schweren VOC nach Exa-Cel-Infusion ist für sämtliche Patienten im Full Analysis Set und im Primary Efficacy Set in Abbildung 4-7 dargestellt.

Die 4 Patienten, bei denen nach der Exa-Cel-Infusion noch eine VOC auftrat, waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts seit 4,5 Monaten bis 26,4 Monaten wieder frei von VOC. Bei der Mehrzahl dieser nach Behandlung aufgetretenen VOCs handelte es sich um einmalige Ereignisse, meist nach längeren Perioden der VOC-Freiheit. Darüber hinaus ist anzumerken, dass bei Schmerzereignissen, die in der Studie als VOC eingestuft wurden, sowie bei Kriterien, die in der klinischen Routine verwendet werden, nicht unbedingt unterschieden werden kann, ob ein Schmerzereignis auf eine Gefäßokklusion zurückzuführen ist oder ein Schmerzereignis anderer Ätiologie darstellt, wie z.B. eine akute Exazerbation chronischer Schmerzen. Chronische Schmerzen sind bei SCD-Patienten aufgrund chronischer Gewebeschäden infolge früherer VOC-Ereignisse häufig. Zudem führte die überwiegende Mehrheit der VOC nach der Exa-Cel Infusion nicht zu einer Hospitalisierung des Patienten, was ebenfalls im Gegensatz zu den VOC-bedingten Hospitalisierungsraten der Patienten vor Beginn der Studie steht; dies spiegelt sich auch im Endpunkt Freiheit von Hospitalisierung aufgrund schwerer VOC wider (siehe nächster Abschnitt).

Freiheit von schweren VOC ist das zentrale Ziel für SCD-Patienten. Unter den derzeit verfügbaren Therapien ist ein spontanes Erreichen dieses Ziels äußerst unwahrscheinlich: Die Erkrankung zeigt von Geburt an einen eindeutig vorhersagbaren Verlauf, es treten auch unter Standardtherapie keine Spontanremissionen auf – die Patienten sind in jedem Fall auf eine andauernde und intensive medizinische Betreuung sowie eine patientenindividuelle Therapie mit Hydroxycarbamid, EK-Transfusionen, ggf. Eisen-Chelatbildnern und Schmerztherapie angewiesen, um akute und chronische Komplikationen der SCD zu lindern. Im vorliegenden Anwendungsgebiet entspricht einzig eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) einem potenziell kurativen Ansatz. Allerdings kommt eine SZT, vor allem aufgrund der limitierten Verfügbarkeit eines passenden Spenders, nur für eine sehr begrenzte Patientenpopulation in Frage und ist bei Transplantation von körperfremden Zellen mit hohen Risiken, wie etwa GvHD, assoziiert. Durch den Paradigmen-Wechsel in der SCD-Therapie ist das Ziel der langfristigen Freiheit von schweren VOC nun erstmals durch die Verwendung körpereigener Zellen unabhängig von der Verfügbarkeit eines HSZ-Spenders sowie den assoziierten Risiken der allogenen Transplantation erreichbar. Das Ausbleiben von VOC führt zu einer maßgeblichen Reduktion des Risikos für sekundäre akute und chronische Organ- und Gewebeschäden. Gemäß Kriterien der AM-NutzenV stellt eine solche funktionelle Heilung im Sinne von einer langfristigen und andauernden Freiheit von schwerwiegenden Symptomen einen erheblichen Zusatznutzen dar.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet kann davon ausgegangen werden, dass die Patienten bereits mit den zur Verfügung stehenden Therapieoptionen (insbesondere Hydroxycarbamid und ggf. EK-Transfusionen) behandelt werden und trotz dieser Therapie unter rezidivierenden vasookklusiven Krisen leiden. Es kann daher mit hinreichender Sicherheit angenommen

werden, dass unter der derzeitigen Standardtherapie keine dauerhafte Freiheit von schweren VOC erreicht werden kann. In diesem Zusammenhang sind die gezeigten Ergebnisse der einarmigen Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 grundsätzlich für die Ableitung des Ausmaßes eines quantifizierbaren Zusatznutzens geeignet und heranzuziehen.

Indirekte Vergleiche (ITC)

Im ITC der Studie CLIMB-SCD-121 mit Exa-Cel gegenüber eines synthetischen Kontrollarms (Synthetic Control Arm; SCA), welcher auf Basis von US-amerikanischen Medicaid-Routinedaten generiert wurde, zeigte sich in Bezug auf die annualisierte Rate schwerer VOC eine erhebliche Reduktion durch Exa-Cel. Im SCA traten annualisiert 4,82 schwere VOC pro Jahr unter SoC-Behandlung auf ([95 %-KI] = [3,95; 5,88]), unter Exa-Cel-Behandlung lediglich 0,32 ([95 %-KI] = [0,13; 0,77]). Daraus ergibt sich eine annualisierte Rate Ratio von 0,07 ([95 %-KI] = [0,03; 0,16]; $p < 0,0001$) und damit ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil für Exa-Cel. Behandlungsunterschiede dieser Größenordnung (Relatives Risiko > 10 , auf dem Niveau von 1 % signifikant) können gemäß IQWiG-Methodenpapier als dramatisch eingestuft werden.

Im MAIC-basierten ITC der Studie CLIMB-SCD-121 gegenüber dem SoC-Arm der HOPE-Studie konnte eine statistisch signifikant stärkere Reduktion der mittleren annualisierte Rate schwerer VOC durch Exa-Cel gezeigt werden (Rate Ratio = 0,059 ([95 %-KI] = [0,017; 0,205]; $p < 0,0001$). Behandlungsunterschiede dieser Größenordnung (Relatives Risiko > 10 , auf dem Niveau von 1 % signifikant) können gemäß IQWiG-Methodenpapier als dramatisch eingestuft werden. Unter der Behandlung mit dem SoC erreichten zudem insgesamt 30,8 % der Patienten VF6 (Freiheit von schweren VOC für mindestens 6 Monate). Der Anteil der Patienten, die unter der Behandlung mit Exa-Cel eine VF12 erreicht haben (entspricht einer konservativeren Betrachtung als VF6), beträgt 93,67 % ([95 %-KI] = [82,306; 97,921]). Hieraus ergibt sich eine Risk Ratio von 3,04 ([95 %-KI] = [2,216; 4,174]; $p < 0,0001$) und somit ebenfalls ein relevanter und statistisch signifikanter Vorteil der Behandlung mit Exa-Cel.

Im MAIC-basierten ITC der Studie CLIMB-SCD-121 gegenüber dem SoC-Arm der SUSTAIN-Studie zeigte sich ebenfalls eine substanziell stärkere Reduktion der mittleren annualisierten Rate schwerer VOC durch Exa-Cel. In der Population, die mit SoC behandelt wurde, traten im Median annualisiert 2,98 schwere VOC auf (Q1-Q3; 1,25 - 5,87). Der Median der mit Exa-Cel behandelten Vergleichspopulation lag dagegen bei 0,00 (Q1-Q3; 0,00 - 0,00). Unter SoC-Behandlung erreichten zudem in der SUSTAIN-Studie insgesamt 16,9 % der Patienten ([95 %-KI] = [n.b.; n.b.]) eine VF6. In der mit Exa-Cel behandelten Vergleichspopulation lag der Anteil der Patienten, eine VF12 erreicht haben (entspricht einer konservativeren Betrachtung als VF6), bei 91,46 % ([95 %-KI] = [78,768; 96,864]). Hier zeigte sich somit mit einer Risk Ratio von 5,41 ([95 %-KI] = [3,133; 9,348]; $p = \text{n.b.}$) ein ebenfalls substanzieller Behandlungsvorteil für Exa-Cel.

Im MAIC-basierten ITC der Studie CLIMB-SCD-121 gegenüber dem SoC-Arm der NCT01179217-Studie wurde die 48-wöchige Rate schwerer VOC verglichen. Bei den Patienten innerhalb des SoC-Arms traten im Mittel 3,9 (SD = 2,54) schwere VOC über den betrachteten

Zeitraum auf. Für die Patienten unter Exa-Cel-Behandlung lag die Rate bei lediglich durchschnittlich 0,327 (SD = 0,912). Es konnte somit mit einer Rate Ratio von 0,084 ([95 %-KI] = [0,035; 0,202]; $p < 0,0001$) ein statistisch signifikanter Vorteil der Behandlung mit Exa-Cel gezeigt werden. Behandlungsunterschiede dieser Größenordnung (Relatives Risiko > 10 , auf dem Niveau von 1 % signifikant) können gemäß IQWiG-Methodenpapier als dramatisch eingestuft werden.

Vor dem Hintergrund des gezeigten Behandlungseffekts dramatischen Ausmaßes, der einer funktionellen Heilung gleichkommt, dem klar vorhersagbaren, deterministischen Verlauf der SCD, der vorliegenden Evidenzklasse und dem Fakt, dass unter der derzeitigen Standardtherapie für SCD-Patienten keine relevanten Effekte hinsichtlich des Erreichens einer Freiheit von schweren VOC erzielt werden können, ergibt sich gemäß den Kriterien der AM-NutzenV **ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen.**

Hospitalisierungen aufgrund schwerer VOC

VOC erfordern häufig eine sofortige Behandlung in einer medizinischen Einrichtung. Insbesondere bei besonders schweren VOC wird eine stationäre Behandlung, beispielsweise aufgrund von extremen Schmerzen oder lebensbedrohlichen (Folge-) Komplikationen, erforderlich. Die nachweisliche Verhinderung von VOC-bedingten Hospitalisierungen zeigt daher direkt die Reduktion von patientenrelevanten, akuten schwerwiegenden Symptomen. Darüber hinaus ergibt sich ein patientenrelevanter Nutzen in der Verhinderung der per se aus dem Aufenthalt entstehenden Belastung für den Betroffenen.

Die Bewertung für Hospitalisierungen aufgrund schwerer VOC erfolgt in den dargestellten Studien anhand klar vordefinierter Kriterien (siehe sowie Abschnitt 4.3.2.3). Da diese Kriterien für alle Studienzentren gleichermaßen gelten und zudem ein großer Anteil an Patienten in europäischen Studienzentren behandelt werden, kann von einer Übertragbarkeit des Endpunkts auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

Das für die Beurteilung des therapeutischen Effekts häufig herangezogene Kriterium HF12 ist definiert als Anteil der Patienten, die für mindestens 12 Monate nicht aufgrund schwerer VOC hospitalisiert wurden. Dieser Anteil lag nach Behandlung mit Exa-Cel zum Zeitpunkt des Datenschnitts bei 97,6 % ([95 %-KI] = [87,4; 99,9]). Für den einen Patienten, der HF12 nicht erreichte, konnte jedoch die annualisierten Hospitalisierungsrate aufgrund schwerer VOC um 84,7 % gesenkt werden. In Abschnitt 4.3.2.3 ist dazu die Dauer der HF im Verhältnis zu der Gesamtbeobachtungszeit für jeden einzelnen Patienten im Full Analysis Set im Detail dargestellt.

Vor dem Hintergrund des gezeigten deutlichen Behandlungseffekts, der einer funktionellen Heilung entspricht, der vorliegenden Evidenzklasse und dem Fakt, dass unter der derzeitigen Standardtherapie für SCD-Patienten hinsichtlich des Erreichens einer nachhaltigen Hospitalisierungsfreiheit erzielt werden können, ergibt sich **ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen.**

HbF-Konzentration und Gesamt Hb-Konzentration

Die SCD wird durch Mutationen innerhalb des Genlokus der β -Globineinheiten des HbA verursacht - es kommt zur Bildung einer instabilen Hb-Variante: des HbS. Im desoxygenierten, also sauerstoffarmen Zustand führt diese Instabilität zur Polymerisation mehrerer HbS innerhalb der Zelle und daraus folgend zu der namensgebenden und symptomauslösenden sichelartigen Verformung der Erythrozyten. Die Gen-Editierungstherapie Exa-Cel reaktiviert die Expression von HbF, welche kein β -Globin enthält und entsprechend durch die krankheitsverursachenden Mutationen der SCD nicht beeinflusst ist. Dieses Phänomen wurde bereits natürlich beobachtet: Menschen mit einer *HPFH*-Mutation (engl. hereditary persistence of fetal hemoglobin) zeigen auch nach der Neugeborenen-Phase erhöhte HbF-Konzentration. Liegen *HPFH* und SCD beim Patienten gleichzeitig vor, führt dies bei persistierenden HbF-Werten von mindestens 30 % des Gesamthämoglobins zu einer Reduktion bis hin zum Ausbleiben der für die SCD typischen Symptomatik(9).

Die therapeutische Anhebung und nachhaltige Aufrechterhaltung der HbF-Konzentration ist entsprechend ein geeignetes patientenrelevantes Therapieziel in der SCD.

Gleichermaßen ist der Anteil der F-Zellen aussagekräftig, d.h. die relative Anzahl jener Erythrozyten, welche das HbF exprimieren im Verhältnis zu allen zirkulierenden Erythrozyten. Die Ergebnisse zeigen, dass nach einer Exa-Cel-Infusion HbF nachhaltig in nahezu allen Erythrozyten exprimiert wird, was wiederum als Beleg für eine nachhaltige Gen-Editierung im Sinne des dauerhaften Überlebens sowie der physiologischen Funktionsfähigkeit der editierten hämatopoetischen Stammzellen im Knochenmark gilt.

Die Ergebnisse der CLIMB-Studien bestätigen die Ergebnisse zur klinisch relevanten Freiheit von schweren VOC auf physiologischer Ebene und belegen den nachhaltigen und dauerhaften Therapieeffekt von Exa-Cel. Während die HbF-Konzentration zu Baseline im Mittel bei 0,5 g/dL lag, stieg diese schnell an und erreichte nach 6 Monaten im Mittel den Wert von 5,7 g/dL. In der Langzeitbetrachtung blieben die Werte konstant über 4,5 g/dL. Dies wird durch den Anteil der F-Zellen bestätigt. Hier zeigt sich insbesondere bei Betrachtung der Min- und Max-Werte um den Median eine schnelle und vor allem nachhaltige Steigerung für alle behandelten Patienten. Während der Median nach Monat 6 bereits bei 97,30 % Anteil an F-Zellen liegt, zeigt der Min-Wert von 67,7 %, dass der Anstieg vereinzelt etwas länger dauert und im Laufe der Zeit aufholt. So lag der Min-Wert nach 24 Monaten bei 85,8 % Anteil an F-Zellen. Auch der Hb-Wert der ursprünglich teilweise schwer anämischen Patienten normalisiert sich bereits zu Monat 3 auf eine mediane Konzentration von 12,0 g/dL.

Das nach der Behandlung mit Exa-Cel gebildete HbF kompensiert die zuvor von SCD-Patienten gebildete instabile Hb-Variante HbS. Die Produktion des reaktivierten HbF beginnt direkt nach der Anwendung, bereits ab dem dritten Monat nach Behandlung mit Exa-Cel überschreitet der Anteil an HbF den klinisch relevanten Schwellenwert von 30 %. Eine natürlich persistente Expression von HbF von mindestens 30 % verhindert die Manifestation der VOC und assoziierte Folgeerscheinungen vollständig. Aufgrund der überzeugenden Ergebnisse ergibt sich vor dem Hintergrund der Art des Endpunkts im Verhältnis zum

Stellenwert des Endpunkts Schwere vasookklusive Krisen ein **Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen.**

Hämolyseparameter

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

Die Verbesserung von krankheitsbedingten Hämolyse-Prozessen ist somit ein entscheidender Teil bei der Behandlung von Primär- und Sekundärpathologien der SCD. In den dargestellten Studien wurden die Hämolyseparameter Retikulozyten-Konzentration, Indirektes Bilirubin, Haptoglobin und Laktatdehydrogenase erfasst. Alle zeigten dabei eine deutliche Verbesserung. Vor dem Hintergrund der Art des Endpunkts im Verhältnis zum Stellenwert des Endpunkts Schwere vasookklusive Krisen ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen.**

Weitere sekundäre Endpunkte

Patienten mit SCD sind bereits lebenslang mit VOC konfrontiert und leiden vor allem punktuell stark unter Symptomen wie schweren VOC und zeigen daher einen ausgeprägten Ceiling-Effekt bei generischen, regelmäßig abgefragten Instrumenten wie der EQ-5D-VAS, der Pain-NRS und dem PedsQL zur Einschätzung ihres Zustandes und der Lebensqualität, sodass mit solchen Instrumenten gemessene Ergebnisse nicht immer repräsentativ für den tatsächlichen Zustand der Patienten zu schließen ist. Die Ergebnisse zu den Instrumenten EQ-5D VAS, Pain-NRS, PedsQL (Teen-Version inklusive PedsQL-SCD-Modul), FACT-BMT inklusive der Subskala FACT-G und ASCQ-Me werden ausführlich im Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt. Vor dem Hintergrund der Datenlage und der teils vorhandenen Limitationen bei der Interpretation ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen.**

Sicherheit

Eine Behandlung mit Exa-Cel umfasst mehrere Schritte, wobei bis auf die Gen-Editierung mit der CRISPR-Cas9-Technologie dieselben Schritte und Prinzipien wie bei anderen

Stammzelltransplantationen erfolgen bzw. gelten. Darunter fallen u.a. die Mobilisierung und Gewinnung der Stammzellen mit Plerixafor mit anschließender Apherese sowie die myeloablative Konditionierung mit Busulfan. Um daher eine transparente und differenzierte Darstellung des Sicherheitsprofils von Exa-Cel zu gewährleisten, wurden die aufgetretenen UE den einzelnen Vorbehandlungs- und Behandlungsschritten sowohl zeitlich als auch als kausal in Zusammenhang stehend zugeordnet.

Vor dem Hintergrund der bekannten Nebenwirkungen der Vorbehandlung bei Stammzelltransplantationen entspricht das Sicherheitsprofil von Exa-Cel den Erwartungen. Im Zeitraum von der Aufnahme in die Studie bis zur Exa-Cel-Infusion (58 Patienten) trat bei 57 Patienten (98,3 %) mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) auf. Davon trat bei 35 Patienten (76,1 %) mindestens ein UE auf, das im Zusammenhang mit Busulfan stand. Nach der Exa-Cel-Infusion bis zum Monat 24 wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts bei allen 46 Patienten (100,0 %) mindestens ein UE verzeichnet, wobei die meisten UE im Zeitraum bis zu Monat 6 nach der Infusion auftraten. Schwere UE (Grad ≥ 3) traten insgesamt bis Monat 24 bei 53 Patienten (91,4 %) der Patienten auf. Keines dieser UE führte zum Studienabbruch. Ein ähnliches Bild zeigte sich bei den schwerwiegenden UE (SUE). Im Zeitraum von der Exa-Cel-Infusion bis zum Monat 24 waren zum aktuellen Datenschnitt 20 Patienten (43,5 %) von mindestens einem SUE betroffen – keines davon stand im Zusammenhang oder möglicherweise im Zusammenhang mit Exa-Cel. Bei 5 Patienten (10,9 %) mit mindestens einem SUE wurde davon ausgegangen, dass diese im Zusammenhang oder möglicherweise im Zusammenhang mit Busulfan standen.

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

Es lagen keine Daten für einen indirekten Vergleich der Sicherheit vor.

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

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

ist. Außerdem entfällt mit Exa-Cel die Notwendigkeit einer post-Transplantations-Immunsuppression, welche mit zusätzlichen, teilweise schweren Nebenwirkungen behaftet ist.

Das Sicherheitsprofil von Exa-Cel stimmt mit den inhärenten Sicherheitsaspekten der Myeloablation und der Stammzelltransplantation überein. Auch in der längeren Nachbeobachtung wurden **keine** zusätzlichen Exa-Cel spezifischen Sicherheitsaspekte festgestellt. Die beobachteten Nebenwirkungen sind bedeutend, aber behandelbar und transient. Da die Anwendung von Exa-Cel nur einmal erfolgt, treten die Nebenwirkungen nur einmalig und zeitlich begrenzt auf. Die funktionale Heilung durch Exa-Cel ist dagegen dauerhaft. **In der Gesamtschau ist ein größerer Schaden nicht belegt.**

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die SCD ist eine seltene schwere, genetisch bedingte Erkrankung des Blutes, die zu den Hämoglobinopathien gezählt wird. SCD ist durch die Bildung von abnormalem Sichelhämoglobin (HbS) gekennzeichnet, welches durch Polymerisation in den roten Blutkörperchen (Erythrozyten) zu einer charakteristischen, namensgebenden Sichelform führt. Diese Sichelzellen bedingen u.a. wiederkehrende Gefäßverschlüsse v.a. in kleinen Blutgefäßen (Vasookklusionen), die zu schweren vasookklusiven Krisen mit erheblichen Schmerzen und akuten und chronischen Organ- und Gewebeschäden führen.

Die SCD hat einen sicher vorhersagbaren Verlauf: Unbehandelt stirbt ein Großteil (bis zu 90 %) der Kinder bereits vor Vollendung des 5. Lebensjahres (10, 11). Unter derzeitiger Behandlung in Industrieländern erreicht ein Großteil der Kinder mit SCD das Erwachsenenalter, trotzdem ist ihre Lebenserwartung trotz Neugeborenenenscreening, Antibiotikaphylaxe und symptomatischer Therapie im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung um mehr als 30 Jahre reduziert (12, 13). Zugrunde liegen hier vor allem die wiederkehrenden Vasookklusionen, die bei SCD-Patienten zu akuten, mitunter lebensbedrohlichen Schmerzkrisen führen und gleichzeitig in fast allen Organsystemen mit chronischen Organ- und Gewebeschäden einhergehen. Das direkte Verhindern des Auftretens von VOC und die damit zusammenhängende indirekte Verhinderung aller akuten Begleitscheinungen und chronischen Folgeschäden stellt hier das zentrale Therapieziel bei der SCD dar (14). Dies war bisher lediglich mit einer allogenen Stammzelltransplantation möglich, sofern sich überhaupt ein geeigneter Spender finden ließe (HLA-identischen Geschwister, Goldstandard; haplo-identisch Verwandte oder HLA-identische nicht-verwandte Spender). Je weiter man sich vom Goldstandard des HLA-identischen Verwandten als Spender entfernt, desto höher ist das Risiko für akute und chronische, teils lebensbedrohliche Komplikationen im Rahmen einer allogenen HSZT. Aus diesem Grund ist ein autologes Verfahren, wie Exa-Cel für viele Patienten die einzige realistische Chance auf eine Therapie mit kurativem Therapieziel.

Exa-Cel besteht aus patienteneigenen erythropoetischen Stammzellen, bei denen durch die präzise Gen-Editierung mittels CRISPR-Cas9 das Gen für die Produktion von γ -Globin wieder reaktiviert wird – HbF wird gebildet. Das HbF enthält kein β -Globin und ist daher von der genetischen Mutation der SCD nicht beeinträchtigt. Durch die einmalige Behandlung wird der

grundlegende Pathomechanismus der SCD adressiert. Durch die Reaktivierung von HbF wird die Sichelung der Erythrozyten als Ursache der Gefäßverschlüsse verhindert.

Ohne Gefäßverschlüsse bleiben folglich akute vasookklusive Schmerzkrisen aus: 88,1% ([95 %-KI] = [74,4; 96,0]) der Patienten im PES erreichen in der Studie CLIMB-SCD-121 eine Freiheit von schweren vasookklusiven Krisen über 12 Monate innerhalb von 24 Monaten Nachbeobachtung nach Exa-Cel-Infusion; 92,9 % ([95 %-KI] = [80,5; 98,5]) der Patienten erreichen dieses Ziel über die gesamte Nachbeobachtungsdauer bis zum dargestellten Datenschnitt in den Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 (15, 16).

Das Risiko für assoziierte chronische Folgeschäden wird in der Konsequenz maßgeblich reduziert. Darüber hinaus entfallen die zusätzlichen, chronischen Belastungen durch therapiebedingte Nebenwirkungen und Komplikationen. Beides zeigt sich für die Patienten in den dargestellten Studien ebenfalls in einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der Lebensqualität.

Die beschriebenen Behandlungseffekte der Therapie mit Exa-Cel zeigen sich im Vergleich mit dem derzeitigen Versorgungsstandard in dramatischen Ausmaße. Zudem sind sie dauerhaft: Die mediane Nachbeobachtungszeit seit der Infusion mit Exa-Cel des vorliegenden jüngsten Datenschnitts beträgt 33,2 Monate (Min = 8,9; Max = 62,2; Full Analysis Set). Eine Therapie mit Exa-Cel konnte somit innerhalb dieser Zeitspanne bei 88 % der Patienten eine dauerhafte VOC-Freiheit bewirken, die über die mediane Nachbeobachtungsdauer von über 2,5 Jahren und bis zu über 5 Jahre lang anhielt. Die Dauerhaftigkeit des Therapieeffektes zeigt sich zudem in der dauerhaften und nachhaltigen Erhöhung der Hb- und HbF-Werte, sowie in der anhaltenden Verbesserung in den Hämolyseparametern der behandelten Patienten. Diese Ergebnisse bestätigen, dass die einmalige Therapie mit Exa-Cel eine dauerhafte funktionelle Heilung für Patienten mit schwerer SCD bewirkt. Im Rahmen der Stellungnahme zur Nutzenbewertung wird Vertex Ergebnisse eines weiteren Datenschnitts vorlegen können, die mit einer medianen Nachbeobachtungsdauer von über 3 Jahren entsprechend den Anforderungen des G-BA im Rahmen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung zu Exa-Cel geeignet sind, die Nachhaltigkeit der VOC-Reduktion nachzuweisen.

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

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Gen-Editierungstherapie Exa-Cel zählt zur Klasse der Gentherapeutika und wurde von der EMA im Rahmen der Zulassung als Arzneimittel für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Product, ATMP) anerkannt (8). Am 09. Januar 2020 erhielt Exa-Cel zur Behandlung der SCD den Status als Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Designation) (17). Nachweise zum medizinischen Nutzen bzw. Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden, lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist darzustellen.

Im vorliegenden Dossier wird das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Exa-Cel zur Behandlung von schwerer Sichelzellerkrankung (SCD) bei Patienten ab 12 Jahren mit rezidivierenden vasookklusiven Krisen, 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, bewertet. Die abgeleitete Einschätzung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens erfolgt unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit.

Patientenpopulation

Bei der Zielpopulation von Exa-Cel handelt es sich gemäß der in der Zulassung definierten Population um Patienten ab 12 Jahren mit schwerer Sichelzellerkrankung (SCD) mit rezidivierenden vasookklusiven Krisen, 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 (1).

Interventionen und Vergleichstherapie

In den eingeschlossenen Studien unterzogen sich die Studienteilnehmer vor der Behandlung mit Exa-Cel eine Stammzell-Mobilisierung mittels Plerixafor und einer nachfolgenden Apherese, sowie einer vollständigen myeloablativen Konditionierung mit Busulfan. Im Anschluss wurde den Studienteilnehmern eine einmalige Infusion mit Exa-Cel in einer Dosis von mindestens $3,0 \times 10^6$ CD34⁺ Zellen/kg verabreicht.

Die Studienintervention entspricht den Vorgaben der Fachinformation für Exa-Cel (1).

Endpunkte

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit.

Eine detaillierte Begründung zur Validität und Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte befindet sich in Abschnitt 4.2.5.2.

Studientypen

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Exa-Cel im zugelassenen Anwendungsgebiet basiert auf der pivotalen Zulassungsstudie CLIMB-SCD-121 sowie der Langzeit Follow-up Studie CLIMB-CTX001-131. Der therapeutische Effekt von Exa-Cel wird auf Basis der oben genannten Studien darüber hinaus in indirekten Vergleichen mit dem aktuellen Versorgungsstandard für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet verglichen (siehe Abschnitt 4.2.5.6).

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Die Selektion von Studien für die Nutzenbewertung erfolgte anhand folgender Ein- und Ausschlusskriterien:

Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung des Arzneimittels – RCT

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)	Nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studien, Tierexperimentelle Studien, In vitro Studien, Fallstudien, Dosisfindungsstudien
2	Studiendauer	Keine Einschränkung	
3	Patientenpopulation	Patienten mit schwerer SCD ab 12 Jahren mit rezidivierenden VOC, die für eine Transplantation von HSZ geeignet sind und für die kein HLA-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht	Andere Patientenpopulation
4	Intervention	Therapieregime und einmalige Infusion mit Exagamglogene autotemcel (Casgevy®) nach Vorgabe der Fachinformation	Abweichende Intervention oder Dosierung
5	Vergleichstherapie	Nicht zutreffend	
6	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus der Kategorie: <ul style="list-style-type: none"> - Mortalität - Morbidität - Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Sicherheit 	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
7	Publikationstyp	Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister	Keine Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister (z. B. Kommentar, Konferenzbeitrag, Abstract, Editorial, Brief)
8	Studienstatus	Studie abgeschlossen und Ergebnisse liegen vor	Studie noch nicht abgeschlossen und Ergebnisse liegen noch nicht vor
8	Publikations-sprache	Deutsch oder Englisch	Publikationen in anderer Sprache

Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung des Arzneimittels – Weitere Untersuchungen

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Studientyp	Klinische Studien, retrospektive Analysen, Beobachtungsstudien	Tierexperimentelle Studien, In vitro Studien, Fallstudien, Dosisfindungsstudien
2	Studiendauer	Keine Einschränkung	
3	Patientenpopulation	Patienten mit schwerer SCD ab 12 Jahren mit rezidivierenden VOC, die für eine Transplantation von HSZ geeignet sind und für die kein HLA-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht	Andere Patientenpopulation
4	Intervention	Therapieregime und einmalige Infusion mit Exagamglogene autotemcel (Casgevy®) nach Vorgabe der Fachinformation	Abweichende Intervention oder Dosierung
5	Vergleichstherapie	Nicht zutreffend	
6	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus der Kategorie: <ul style="list-style-type: none"> - Mortalität - Morbidität - Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Sicherheit 	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
7	Publikationstyp	Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister	Keine Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister (z. B. Kommentar, Konferenzbeitrag, Abstract, Editorial, Brief)
8	Studienstatus	Studie abgeschlossen und Ergebnisse liegen vor	Studie noch nicht abgeschlossen und Ergebnisse liegen noch nicht vor
8	Publikationssprache	Deutsch oder Englisch	Publikationen in anderer Sprache

Begründung zur Suche nach Studien für die Durchführung eines indirekten Vergleiches

Als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) gilt der medizinische Zusatznutzen von Exa-Cel nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen somit nicht erbracht werden. Das Ausmaß des Zusatznutzen ist für die Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, gemäß 5. Kapitel § 12, Nummer 1 der G-BA Verfahrensordnung nachzuweisen.

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (Beratungsanforderung 2021-B-386) nach § 8 AM-NutzenV für den Wirkstoff Exa-Cel hat am 13. Januar 2022 stattgefunden (2). Innerhalb dieses Beratungsgesprächs wurde die zVT ohne die Berücksichtigung des Orphan-Status und somit für den Fall eines zukünftigen Volldossiers hergeleitet. Wie in Modul 3 bereits dargelegt, hat der G-BA im Beratungsgespräch für den Fall eines möglichen Volldossiers für das vorliegende Anwendungsgebiet eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Hydroxycarbamid, Transfusionen mit Erythrozytenkonzentrat (EK-Transfusionen) und der allogenen Stammzelltransplantation unter Berücksichtigung der Symptome der Erkrankung, der Verfügbarkeit eines hinreichend HLA-kompatiblen Spenders für eine allogene Stammzelltransplantation und des Risikos für zerebrovaskuläre Ereignisse, als derzeitigen Versorgungsstandard definiert (2).

Da keine randomisierten und kontrollierten Studien mit der Intervention einer patientenindividuellen Therapie unter der Auswahl der oben genannten Therapieoptionen zur Verfügung stehen, wurden für die Durchführung des indirekten Vergleiches auch Studien eingeschlossen, die mindestens eine der oben genannten Therapieoptionen abbilden. Dadurch wird unter den gegebenen Umständen die bestverfügbare Evidenz zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Exa-Cels dargestellt.

Tabelle 4-7: Ein- und Ausschlusskriterien für die Durchführung des indirekten Vergleiches mit einer patientenindividuellen Therapie mit dem SoC zur Bewertung des Arzneimittels

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)	Nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studien, Tierexperimentelle Studien, In vitro Studien, Fallstudien, Dosisfindungsstudien
2	Studiendauer	Mindestens 48 Wochen	Weniger als 48 Wochen
3	Patientenpopulation	Patienten mit schwerer SCD ab 12 Jahren	Andere Patientenpopulation
4	Intervention	Patientenindividuelle Therapie unter der Berücksichtigung einer der folgenden Therapieoptionen: <ul style="list-style-type: none"> - Hydroxycarbamid - Erythrozytenkonzentrat (EK)-Transfusionstherapie - allogene Stammzelltransplantation (SZT) 	Abweichende Intervention
5	Vergleichstherapie	Keine Einschränkung	
6	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus der Kategorie: <ul style="list-style-type: none"> - Mortalität - Morbidität - Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Sicherheit 	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
7	Publikationstyp	Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister	Keine Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister (z. B. Kommentar, Konferenzbeitrag, Abstract, Editorial, Brief)
8	Studienstatus	Studie abgeschlossen und Ergebnisse liegen vor	Studie noch nicht abgeschlossen und Ergebnisse liegen noch nicht vor
9	Publikationssprache	Deutsch oder Englisch	Publikationen in anderer Sprache

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Am 16.10.2024 erfolgte eine systematische bibliografische Literaturrecherche nach Studien zu der genannten Fragestellung in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane Library. Die Suchstrategie war darauf ausgerichtet, RCTs sowie die dazugehörigen Extensionsdaten zu identifizieren, die das zu bewertende Arzneimittel gemäß Abschnitt 4.3.1.1 untersuchen. Die ermittelten Treffer wurden im Anschluss anhand der für die Fragestellung relevanten Selektionskriterien bewertet.

Es wird in jeder Datenbank einzeln und mit einer jeweils adaptierten Suchstrategie gesucht. Die detaillierten Suchstrategien pro Datenbank sind in Anhang 4-A hinterlegt.

Da für das vorliegende Anwendungsgebiet keine relevanten RCTs mit dem zu bewertenden Wirkstoff identifiziert wurden, wurden auch Studien mit niedrigerer Evidenzklasse, sowie RCT zur Durchführung eines indirekten Vergleiches in die bibliographische Literaturrecherche einbezogen. Die Ergebnisse sind in Abschnitt 4.3.2.3.1.1 dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der

Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Suche nach Studien zu der genannten Fragestellung wurde entsprechend den Vorgaben in den Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal) der WHO, Clinical Data Search Portal der European Medicines Agency (EMA) sowie im Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) durchgeführt. Die vollständige Suche wurde am 16.10.2024 in den genannten Datenbanken anhand separater Suchstrategien durchgeführt. Im Rahmen dieser Suchen wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Es wurden keine generellen Einschränkungen der Recherche vorgenommen.

Im Suchportal der EMA (Clinical Data) sowie im AMIce (ehemals AMIS) wird gezielt nach zusätzlicher Information in Form von Studienergebnissen gesucht für Studien, die durch die Recherche in den Literaturdatenbanken sowie in den oben genannten Studienregistern identifiziert wurden.

Die detaillierten Suchstrategien für die Studienregister sind im Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Internetseite des G-BA wurde am 28.11.2024 nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z. B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden, durchsucht. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie erfolgte nicht.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die aus der systematischen Literaturrecherche identifizierten Treffer werden unabhängig von zwei Personen anhand der Angaben in Titel und Abstract bewertet, auf ihre Relevanz für die vorliegende Fragestellung (siehe Ein- und Ausschlusskriterien der Studienrecherche) hin beurteilt und als Volltext beschafft. Im Falle von abweichenden Bewertungen der beiden Reviewer werden die fraglichen Treffer wiederholt bewertet und im Zweifelsfall als relevant für die Beschaffung der Volltexte eingestuft.

Nach Vorliegen der Volltexte werden diese erneut unabhängig von zwei Personen bezüglich ihrer Relevanz durchgesehen und für die Nutzenbewertung herangezogen, falls sie als relevant eingestuft werden. Eine Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien ist mit Angabe des spezifischen Ausschlussgrunds in Anhang 4-C aufgeführt.

Dasselbe Vorgehen wird für die Treffer aus den Studienregistern bzw. der Internetseite des G-BA angewendet. Diese zusätzlichen Quellen werden in einem zweiten Schritt ebenfalls – sofern verfügbar – gesichtet und auf vorhandene Ergebnisdarstellungen in den Studienregistern untersucht. Eine Liste der ausgeschlossenen Studien ist mit Angabe des spezifischen Ausschlussgrunds in Anhang 4-D aufgeführt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgt anhand der in der VerFO des G-BA genannten Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten gemäß Anhang 4-F, auf Studien- sowie auf Endpunktebene für die im Dossier dargestellten Studien (3).

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Methodik und das Design der eingeschlossenen Studien in Modul 4 werden gemäß den Anforderungen des G-BA dargestellt. Nicht randomisierte Studien werden zudem ebenfalls anhand der Anforderungen des CONSORT-Statements – sofern die einzelnen Items zutreffen – beschrieben und in Anhang 4-E aufgeführt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Exa-Cel im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgt anhand der Studie CLIMB-SCD-121 und der Langzeit Follow-up Studie CLIMB-CTX001-131. Es werden sowohl im Rahmen der Studien definierte Auswertungen als auch post-hoc definierte Analysen dargestellt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Für die in der Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien werden folgende Baseline-Charakteristika dargestellt:

Demografische Charakteristika

- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Alter zum Zeitpunkt des Screenings (Studie CLIMB-SCD-121; Jahre)
- Altersgruppen (≥ 12 und < 18 Jahre, ≥ 18 und ≤ 35 Jahre)
- Ethnische Herkunft (Weiß, Schwarz oder Afroamerikanisch, Asiatisch, Amerikanischer Ureinwohner oder Alaska-Ureinwohner, Hawaiianische Ureinwohner oder andere Pazifikinsulaner, Nicht erhoben gemäß lokaler Vorschriften, Sonstige, Mehrere)
- Ethnizität (Hispanisch oder Latino, Nicht hispanisch oder Latino, Nicht erhoben gemäß lokalen Vorschriften)

Krankheitsspezifische Charakteristika

- Gewicht (kg)
- Größe (cm)
- Genotyp (β^s/β^s ; β^s/β^0 ; β^s/β^+)
- Gesamt Hb-Konzentration (g/dL)
- HbF-Konzentration (g/dL)
- Anzahl Retikulozyten ($10^9/L$)

- Konzentration Bilirubin (indirekt; $\mu\text{mol/L}$)
- Konzentration Haptoglobin(g/L)
- Konzentration Lactatdehydrogenase (U/L)
- Anzahl schwerer VOC
- Annualisierte Rate schwerer VOC
- Anzahl Hospitalisierungen aufgrund schwerer VOC
- Annualisierte Hospitalisierungsrate aufgrund schwerer VOC
- Dauer Hospitalisierungen aufgrund schwerer VOC (Tage)
- Annualisierte Dauer Hospitalisierungen aufgrund schwerer VOC (Tage)
- Gesamteinheiten SCD-bedingte EK-Transfusionen
- Annualisierte Einheiten SCD-bedingte EK-Transfusionen

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Nach Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) § 2 Abs. 3 ist der Nutzen eines Arzneimittels der „patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ (3, 18). Dementsprechend sind für die Bewertung grundsätzlich Endpunkte relevant, die eine Einschätzung der Verbesserung oder Verschlechterung in Bezug auf die genannten Aspekte zulassen. Darüber hinaus sollen Endpunkte „patientenrelevant“ sein, d.h. der Endpunkt soll abbilden, wie eine „Patientin oder ein Patient fühlt, ihre oder seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob sie oder er überlebt“ (2).

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens werden gemäß § 3 Absatz 1 und 2, 5. Kapitel der Verfo des G-BA Ergebnisse bezüglich der patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit herangezogen.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Exa-Cel im Anwendungsgebiet B sind die in Tabelle 4-8 aufgelisteten Endpunkte patientenrelevant:

Tabelle 4-8: Übersicht der im Dossier eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkte

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung
Morbidität	Schwere vasookklusive Krisen (VOC)	Annualisierten Rate schwerer VOC
		Freiheit von schweren VOC für mind. 12 Monate (VF12)
		Dauer der Freiheit von schweren VOC nach Exa-Cel-Infusion
	Hospitalisierungen aufgrund schwerer VOC	Freiheit von Hospitalisierungen aufgrund schwerer VOC für mindestens 12 Monate (HF12)
		Relative Veränderung der annualisierten Hospitalisierungsrate aufgrund schwerer VOC zu Baseline
	HbF-Konzentration	HbF-Konzentration im Zeitverlauf
		F-Zell-Anteil im Zeitverlauf
	Gesamt Hb-Konzentration	Gesamt Hb-Konzentration im Zeitverlauf
	Hämolyseparameter	Retikulozyten-Konzentration im Zeitverlauf
		Bilirubin-Konzentration (indirekt) im Zeitverlauf
		Haptoglobin-Konzentration im Zeitverlauf
		Laktatdehydrogenase-Konzentration im Zeitverlauf
	Schmerz (Pain-NRS)	Schmerz im Zeitverlauf anhand Pain-NRS
Anteil der Patienten mit einer 15 % Verbesserung/ Verschlechterung auf der Pain-NRS		
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitszustand im Zeitverlauf anhand der visuellen Analogskala (VAS)	

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung
		Anteil der Patienten mit einer 15 % Verbesserung/ Verschlechterung auf der VAS
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	PedsQL (Teen- Version)	Gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Zeitverlauf anhand des PedsQL (Teen-Version)
		Anteil der Patienten mit einer 15 % Verbesserung/ Verschlechterung auf der PedsQL-Skala
	PedsQL-Sichelzell- Modul	Gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Zeitverlauf anhand des PedsQL-Sichelzell-Moduls
		Anteil der Patienten mit einer 15 % Verbesserung/ Verschlechterung im PedsQL-Sichelzell-Modul
	FACT-BMT	Gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Zeitverlauf gemessen anhand des FACT-BMT
		Anteil der Patienten mit einer 15 % Verbesserung/ Verschlechterung anhand des FACT-BMT
ASCQ-Me	Gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Zeitverlauf anhand des ASCQ-Me	
	Anteil der Patienten mit einer 15 % Verbesserung/ Verschlechterung	
Mortalität	Gesamtmortalität	Anzahl der Todesfälle
	Transplantations- bezogene Mortalität	Anzahl der Todesfälle im Zusammenhang mit Busulfan und/oder der Exa-Cel-Infusion nach Beurteilung des Prüfarztes
Sicherheit	Unerwünschte Ereignisse (UE)	Gesamtrate der UE
		Jegliche UE nach SOC und PT
		Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT
		Schwerwiegende UE nach SOC und PT
UE, die zu Therapieabbruch führen nach SOC und PT		
<p>ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement Information System; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen; Exa-Cel: Exagamglogene autotemcel; FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy - Bone Marrow Transplantation; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; Hb: Hämoglobin; HbF: fetales Hämoglobin; NRS: Numerical Pain Rating Scale; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PT: Preferred Term; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SCD: Sichelzellerkrankheit; SOC: System Organ Class; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analoge Skala; VOC: Vasookklusive Krise.</p>		

4.2.5.2.2.1 Morbidität

SCD ist eine chronische Erbkrankheit, die durch wiederkehrende belastende vasoookklusive Krisen mit vielfältigen akuten und chronischen Komplikationen gekennzeichnet ist (19). Aufgrund einer Punktmutation in dem Gen, das die Beta-Kette des Hämoglobins kodiert wird das für die Erkrankung charakteristische, abnorme Sichelhämoglobin (HbS) anstelle von funktionsfähigem adultem Hämoglobin (HbA) gebildet. HbS polymerisiert im deoxygenierten Zustand (also nach Sauerstoffabgabe an die Gewebe) in den roten Blutkörperchen (Erythrozyten) und führt zu den für die SCD charakteristischen, namensgebenden Sichelzellen. Diese Sichelzellen verursachen wiederkehrende Gefäßverschlüsse vor allem in den kleinen Blutgefäßen (Vasookklusionen), die mit erheblichen Schmerzen und akuten und chronischen Organ- und Gewebeschäden einhergehen (vasoookklusive Krisen; VOC).

Schwere vasoookklusive Krisen

VOC werden im vorliegenden Dossier operationalisiert als (siehe Abschnitt 4.3.2.3.1.8.2):

- Annualisierte Rate schwerer VOC,
- Freiheit von schweren VOC für mindestens 12 Monate (VF12),
- Dauer der Freiheit von schweren VOC nach Exa-Cel-Infusion.

Patientenrelevanz

SCD ist durch wiederkehrende, meist plötzlich auftretende VOC gekennzeichnet, die fast alle Organsysteme betreffen können und die mit erheblichen Schmerzen sowie lebensbedrohlichen akuten und chronischen Organ- und Gewebeschäden einhergehen. VOC stellen die häufigste Komplikation der Erkrankung und die zentrale Ursache von Schmerzen dar (siehe Modul 3.2.1) (2, 14, 20, 21).

Abgesehen von den direkt durch VOC verursachten Schmerzen können VOC schwere Folgeschäden an den betroffenen Organen verursachen. Zudem können sich VOC auch als lebensbedrohliche Notfälle wie einem akuten Thoraxsyndrom (ATS) oder einer Milzsequestration manifestieren (20, 21). (22, 23). Außerdem kann es zu einem Priapismus kommen, welcher schwere Schmerzen verursacht und unbehandelt zu Impotenz der Patienten führen kann.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist die Belastung für die Gesundheit der Patienten besonders hoch: Alle Patienten leiden an wiederkehrenden VOC. Das direkte Verhindern des Auftretens von VOC und die damit zusammenhängende indirekte Verhinderung aller akuten Begleiterscheinungen und chronischen Folgeschäden stellt hier das zentrale Therapieziel bei der SCD dar (14).

Im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt allerdings auch die Reduktion der Frequenz von VOC ein patientenrelevantes Therapieziel dar. Dies wurde bereits durch den G-BA im Beratungsgespräch bestätigt (2, 24).

Validität

Da eine VOC mit verschiedenen akuten Komplikationen assoziiert sein kann, ist eine entsprechend umfassende und eindeutige Definition zur Erhebung in klinischen Studien zweckmäßig und notwendig. In der Studie CLIMB-SCD-121 ist eine schwere VOC definiert als mindestens 1 der folgenden Ereignisse:

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

Die o.g. Kriterien zur Definition einer VOC der im vorliegenden Dossier dargestellten Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 entsprechen den charakteristischen, teilweise lebensgefährlichen Manifestationen einer schweren VOC. Dies definiert sich zum einen über die Art der Komplikation per se und zum anderen über die zusätzliche Notwendigkeit eines Aufenthalts in einer medizinischen Einrichtung. Die Kriterien zur Definition einer schweren VOC sind objektiv übertragbar und werden durch ein unabhängiges Komitee (engl. Endpoint Adjudication Committee; EAC) evaluiert. Das EAC beurteilte historische VOC (in den zwei Jahren vor dem Screening) und VOC während der Studie, um sicherzustellen, dass die Ereignisse der Studiendefinition einer schweren VOC entsprachen. Das EAC setzt sich dabei aus externen Experten mit klinischem und wissenschaftlichem Hintergrund zusammen, um die Validität und Übertragbarkeit der Ergebnisse sicherzustellen (16, 25).

Hospitalisierungen aufgrund schwerer VOC

Hospitalisierungen aufgrund schwerer VOC werden im vorliegenden Dossier operationalisiert als:

- Freiheit von Hospitalisierungen aufgrund schwerer VOC für mindestens 12 Monate (HF12), sowie als
- relative Reduktion der annualisierten Hospitalisierungsrate aufgrund schwerer VOC zu Baseline (bis zu 24 Monate beginnend ab Monat 12 nach der Exa-Cel-Infusion bei Patienten, die HF12 nicht erreicht haben) (25).

Die Definition von VOC erfolgt analog zum Endpunkt „Schwere vasookklusive Krisen“.

Patientenrelevanz

VOC stellen die häufigste Komplikation der SCD und erfordern häufig eine sofortige Behandlung in einer medizinischen Einrichtung (20, 21). Insbesondere bei besonders schweren VOC wird eine stationäre Behandlung, beispielsweise aufgrund von extremen Schmerzen, oder der Sorge vor Folgeschäden, erforderlich. Die nachweisliche Verhinderung von VOC-bedingten Hospitalisierungen reduziert daher zum einen die direkte aus dem Aufenthalt entstehende Belastung für den Patienten und steht zum anderen in direktem Zusammenhang mit einer Reduktion von patientenrelevanten Symptomen und einer Vermeidung von Folgeschäden.

Der G-BA schätzte die VOC-bedingten Hospitalisierungen bereits im Beratungsgespräch als patientenrelevant ein (2). Zudem wurden Hospitalisierungen aufgrund krankheitsbedingter Symptome bereits in Nutzenbewertungsverfahren als patientenrelevant bewertet und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen (26, 27).

Validität

Die Bewertung für Hospitalisierungen aufgrund schwerer VOC erfolgt anhand klar vordefinierter Kriterien (siehe Abschnitt 4.3.2.3.1.8.3). Da diese Kriterien für alle Studienzentren gleichermaßen gelten und zudem ein großer Anteil an Patienten in deutschen oder europäischen Studienzentren behandelt werden, kann von einer Übertragbarkeit des Endpunkts auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden (25). Daher wird die Operationalisierung des Endpunktes als valide angesehen.

HbF-Konzentration

Der Endpunkt HbF-Konzentration ist operationalisiert als

- HbF-Konzentration über die Zeit.
- F-Zell-Anteil über die Zeit.

Für die Evaluierung der HbF-Konzentration wird der prozentuale Anteil des Hämoglobins im peripheren Blut am Gesamt Hb erhoben, sowie der Anteil der γ -Globin exprimierenden Erythrozyten im peripheren Blut an der Gesamtzahl der zirkulierenden Erythrozyten.

Patientenrelevanz

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 (14, 20, 21, 28).

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; Sichelzelloxyhämoglobin) resultiert (29).

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 und begünstigt da (30). Darüber hinaus führen die sichelförmigen Erythrozyten zu für die SCD charakteristischen sogenannten vasookklusiven Krisen: Gefäßverschlüsse (Vasookklusionen) in kleinen und mittleren Blutgefäßen führen zu erheblichen Schmerzen assoziiert mit akuten und chronischen Organ- und Gewebeschäden (12, 31, 32).

Während verschiedener Entwicklungsphasen des menschlichen Organismus werden unterschiedliche Hb-Typen gebildet, die sich aus unterschiedlichen Kombinationen der Globin-Untereinheiten ergeben (20): HbF besteht strukturell aus je 2 α - und 2 γ -Globineinheiten ($\alpha_2\gamma_2$), im HbA sind die γ -Globineinheiten durch β -Globineinheiten ersetzt ($\alpha_2\beta_2$) (33-37). Während im Mutterleib vorwiegend das fetale Hämoglobin (HbF) gebildet wird, findet kurz nach der Geburt ein Switch statt, sodass die HbF Expression zurückgeht und das adulte Hämoglobin (HbA) überwiegt. Das HbF enthält kein β -Globin (sondern stattdessen γ -Globin) und ist entsprechend durch diese Mutationen nicht beeinflusst. Daher manifestieren sich die Symptome 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.

Dieser Zusammenhang wird durch natürlich vorkommende Varianten deutlich, welche zu einer persistent erhöhten Expression von HbF auch nach dem 3. bis 4. Lebensmonat führen. Einige solcher Mutationen wie bspw. *HPFH* (engl. hereditary persistence of fetal hemoglobin) wurden in Verbindung mit SCD als genetischer Resistenzmechanismus beobachtet (38-41). Menschen mit *HPFH* sind gesund und zeigen keinerlei Beeinträchtigung durch die persistierende Expression von γ -Globin (42, 43). Liegen *HPFH* und SCD beim Patienten gleichzeitig vor, führt dies zu einer Reduktion bis hin zum Ausbleiben der für die SCD charakteristische Symptomatik (44).

Eine natürlich persistente Expression von HbF mit einem Anteil von mindestens 30 % am Gesamt Hb verhindert die Manifestation der schwerwiegenden und lebensverkürzenden Erkrankung SCD, und dass ohne jegliche Assoziation mit Komplikationen oder unerwünschten Ereignissen. Eine spontane, natürliche Anhebung des HbF ist nicht zu erwarten. Die therapeutische Erhöhung und nachhaltige Aufrechterhaltung der HbF-Konzentration über dem vollständig protektiven Level von mind. 30 % am Gesamt Hb ist folglich als patientenrelevantes Therapieziel in der SCD anzusehen. Der Anteil der F-Zellen beschreibt den Anteil der Erythrozyten, welche das HbF tragen. Damit besteht eine positive Korrelation zwischen der HbF-Konzentration und dem Anteil der F-Zellen, was eine Erhöhung des Anteils der F-Zellen auch zu einem patientenrelevanten Therapieziel der SCD macht (45).

Validität

Die HbF-Konzentration bzw. der Anteil der F-Zellen wird anhand standardisierter Labormethoden im Rahmen der hämatologischen Untersuchung des Blutes und der Bestimmung des Gesamt Hb-Wertes der Studienpatienten in einem Zentrallabor erhoben und basiert auf einer objektiven und quantitativen Methodik. Die Erhebung des Endpunktes HbF-Konzentration ist daher als valide zu bewerten.

Gesamt Hb-Konzentration

Die Gesamt Hb-Konzentration ist operationalisiert als:

- Gesamt Hb-Konzentration über die Zeit.

Patientenrelevanz

SCD-Patienten leben meist in einem chronisch anämischen Zustand, u.a. bedingt durch die wiederholte intrazelluläre De- und Repolymerisation von HbS, welche zur Hämolyse führt. Sie leiden unter anderem unter Müdigkeit und Schlappeitsgefühl. Der pathologisch reduzierte Hb-Gehalt spiegelt dabei direkt das Ausmaß der Anämie wider (46-48). Eine schwerere Anämie bei SCD bedeutet zunächst eine reduzierte Sauerstoffversorgung und entsprechende schwerere akute Symptomatik für den Betroffenen, gleichzeitig allerdings auch die vermehrte Freisetzung von zellfreiem Hämoglobin, was zusammen zu einer Reihe von pathophysiologischen Reaktionen beiträgt und eine Schlüsselrolle in der Pathogenese chronischer kumulativer Multiorganschäden spielt (siehe M3.2.1) (48). Die chronische Anämie kann demnach zu schweren langfristigen Folgeschäden führen (14).

Da es sich bei SCD um eine lebenslange Erkrankung handelt, adaptieren sich Betroffene teilweise an einen niedrigeren Hämoglobingehalt und schränken sich entsprechend in ihrem Alltag ein, um vergleichsweise symptomarm leben zu können (14). Daher stellt eine objektive Beurteilung des Ausmaßes der Anämie einen umso wichtigeren Aspekt dar (14).

Zudem kann ein akut absinkender Hb-Wert ein Indikator für schwerwiegende, lebensbedrohliche Akutkomplikationen sein, wie beispielsweise eine durch Viren verursachten aplastischen Krise oder eine Milz- bzw. Lebersequestrationskrise (14, 47).

Ein spontanes relevantes und nachhaltiges Ansteigen des Hb-Gehaltes ist bei Betroffenen SCD-Patienten nicht zu erwarten. Der Hb-Wert reflektiert direkt die Symptom- und Krankheitslast sowie die Notwendigkeit einer Therapieeskalation und ist daher für SCD-Patienten als patientenrelevant zu bewerten. Eine therapeutische, anhaltende Wiederherstellung des Hb-Wertes entpricht daher einem patientenrelevanten Therapieziel.

Validität

Der Hb-Wert wird anhand standardisierter Labormethoden im Rahmen der hämatologischen Untersuchung des Blutes der Studienpatienten in einem Zentrallabor bestimmt und basiert auf einer objektiven und quantitativen Methodik. Die Erhebung des Endpunktes Gesamt Hb-Konzentration ist daher als valide zu bewerten.

Hämolyseparameter

Der Endpunkt Hämolyseparameter ist operationalisiert als Konzentration der folgenden Biomarker:

- Retikulozyten-Konzentration im Zeitverlauf
- Bilirubin-Konzentration (indirekt) im Zeitverlauf
- Haptoglobin-Konzentration im Zeitverlauf
- Laktatdehydrogenase-Konzentration im Zeitverlauf

Die Retikulozyten-Konzentration (absolute Werte und Anteil an der Erythrozyten-Gesamtkonzentration in %), die indirekte Bilirubin-, Haptoglobin- und Laktatdehydrogenase-Konzentration werden als kontinuierliche Variablen über die Zeit erhoben.

Patientenrelevanz

Hämolyse stellt eine unmittelbare Folge der SCD dar: das aufgrund der krankheitsverursachenden Mutation im Gen der Beta-Kette vorherrschende Sichelzellhämoglobin (HbS) polymerisiert im deoxygenierten Zustand (also nach der Abgabe von Sauerstoff an die Gewebe). Diese Polymerisation ist zwar reversibel, jedoch führt die wiederholte intrazelluläre De- und Repolymerisation von HbS zu Zellmembranschädigungen und einer verstärkten Hämolyse und reduziert somit insgesamt die Lebensdauer der Erythrozyten deutlich (30).

Die Hämolyse bedingt wiederum eine Aktivierung von Koagulationskaskaden und eine chronische Induktion von inflammatorischen Prozessen, welche die Adhäsion gesicherter Erythrozyten untereinander sowie mit Endothelzellen begünstigen und damit vermehrt zu Gefäßverschlüssen bzw. Thromben und damit zu vasookklusiven Krisen führen (siehe Modul 2) (20, 31, 49). Des Weiteren wird bei der Hämolyse durch den Abbau von Hämoglobin Bilirubin gebildet, was in der Folge zur Bildung von Gallensteinen führt. Diese Gallensteine können eine Cholezystitis auslösen, was eine Cholezystektomie (operative Entfernung der Gallenblase) erforderlich macht. Das Risiko für Gallensteine ist bei SCD-Patienten erhöht.

Die Reduktion von Hämolyse-Prozessen ist somit ein entscheidender Teil bei der Behandlung von Primär- und Sekundärpathologien der SCD.

Die Hämolyseparameter reflektieren die Auswirkungen des Abbaus von Erythrozyten sowie das in der Folge begünstigte Auftreten von vasookklusiven Krisen und damit unmittelbar die schwere der anhaltenden Krankheitssymptomatik, weshalb diese für SCD-Patienten als patientenrelevant zu bewerten sind (30). Eine therapeutische, anhaltende Normalisierung der Konzentration der Hämolyseparameter entspricht daher einem patientenrelevanten Therapieziel.

Validität

Die Hämolyseparameter werden anhand standardisierter Labormethoden im Rahmen der hämatologischen Untersuchung des Blutes in einem Zentrallabor erhoben und basiert auf einer objektiven und quantitativen Methodik. Die Erhebung des Endpunktes Hämolyseparameter ist daher als valide zu bewerten.

Schmerz (Pain-NRS)

Der Endpunkt Schmerz (Pain-NRS, Numerical Rating Scale) wird in der Studie CLIMB-SCD-121 operationalisiert als:

- Schmerz im Zeitverlauf anhand Pain-NRS und
- Anteil der Patienten mit einer 15 % Verbesserung/ Verschlechterung auf der Pain-NRS.

Patientenrelevanz

SCD-Patienten leiden an erheblichen, zumeist durch VOC- oder deren Folgekomplikationen bedingten wiederkehrenden Schmerzen (2, 14, 20, 21). Diese Schmerzen stellen eine erhebliche Belastung für Betroffene dar und sind direkt patientenrelevant. Zudem sind sie mit einer schlechteren gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden und gelten im Rahmen von Schmerz bedingten Hospitalisierungen als wichtiger Prädiktor für eine frühe Mortalität (50).

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Die Erhebung des Schmerzes mittels Pain-NRS bereits in verschiedenen Nutzenbewertungsverfahren als patientenrelevant eingestuft und der Endpunkt wurde zur Nutzenbewertung herangezogen(51-53). Das Auftreten von Schmerzen und deren Intensität ist daher als patientenrelevant zu werten.

Validität

In der Studie CLIMB-SCD-121 wird mittels Pain-NRS das Ausmaß des Schmerzes der SCD-Patienten erhoben (16). Die Pain-NRS ist ein etabliertes Verfahren zur Messung der Symptomatik wie beispielsweise Schmerzen bei Erwachsenen (54-56). Validierungsstudien bei Kindern im Alter von 8 - 18 Jahren zeigten gute psychometrische Eigenschaften, sowie eine gute Test / Retest-Reliabilität und Änderungsvalidität für das Instrument (57, 58). Die Pain-NRS wird grundsätzlich reliabel und valide zur Messung der Schmerzintensität bewertet (54, 55, 59-62). Zudem wurde die Validität bereits in mehreren Nutzenbewertungsverfahren durch den G-BA bestätigt (52).

Somit handelt es sich bei der Pain-NRS um ein verlässliches und valides Instrument zur Erhebung von Schmerzen.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand der Patienten wird mithilfe des EuroQol 5-Dimension-Fragebogens (EQ-5D) gemessen (16). Der Endpunkt wird im vorliegenden Dossier operationalisiert als:

- Gesundheitszustand im Zeitverlauf anhand der visuellen Analogskala (VAS), sowie als
- Anteil der Patienten mit einer 15 % Verbesserung/ Verschlechterung auf der VAS.

Bei erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) werden der EQ-5D-5L (Euro Quality of Life 5 Dimension-Fragebogen mit 5 Antwortmöglichkeiten) und bei jugendlichen Patienten (< 18 Jahre) die adaptierten Versionen des EQ-5D-5L zur Selbstauffüllung (EQ-5D-Youth-Version; EQ-5D-Y) und zur Ausfüllung durch die Eltern (EQ-5D-Y-Proxy-Version) verwendet.

Der EQ-5D ist ein generisches Messinstrument zur patientenberichteten Erhebung des Gesundheitszustandes. Es ist aus 2 Komponenten zusammengesetzt, einem deskriptiven Teil (EQ-5D) bestehend aus 5 Dimensionen (Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Aktivitäten, Schmerz/Unwohlsein, Angstzustände/Depression) mit je 5 Antwortmöglichkeiten (EQ-5D-5L) bzw. 3 Antwortmöglichkeiten (EQ-5D-Y) und einer VAS zum Gesundheitszustand. Die visuelle Analogskala EQ VAS erfasst den patientenberichteten Gesundheitszustand der Patienten auf einer 100-Punkte-Skala, die von „die beste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können“ bis „die schlechteste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können“ reicht. Dabei steht 0 für den schlechtesten Gesundheitszustand und 100 für den bestmöglichen Gesundheitszustand. Die in der Jugendversion verwendete VAS ist identisch mit der VAS, die im EQ-5D-5L verwendet wird. Die Ergebnisse des deskriptiven Teils werden in diesem Dossier nicht präsentiert.

Patientenrelevanz

Mit der EQ-5D VAS gibt der Patient selbst Auskunft über seinen Gesundheitszustand. Die Patientenrelevanz ist damit für die EQ-5D VAS zweifelsfrei gegeben. Der mittels der EQ-5D VAS ermittelte Gesundheitszustand wird vom G-BA in zahlreichen Nutzenbewertungsverfahren, unter anderem bei SCD (z.B. Voxelotor), als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt (63).

Validität

Die nachfolgende Darstellung der Validität beschränkt sich auf die EQ-5D VAS, da in dem vorliegenden Nutzendossier ausschließlich die EQ-5D VAS ausgewertet wird.

Das Erhebungsinstrument EQ-5D ist ein verlässliches Messinstrument und ist als valides generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustands weitverbreitet (64). Die EQ-5D VAS wurde für zahlreiche Indikationen, mehrere Länder und unterschiedliche Patientengruppen validiert (64-68). Untersucht wurden die Konstruktvalidität, die Kriteriumsvalidität, die Test / Retest-Reliabilität und die Responsivität. Daher kann das Erhebungsinstrument EQ-5D VAS als validiert angesehen werden (69-71). Als generisches, patientenberichtetes Instrument wird die EQ-5D VAS vom G-BA als validen Endpunkt zur

Messung des allgemeinen Gesundheitszustandes angesehen und wurde mehrfach zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen worden (63, 72-74).

4.2.5.2.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist per se patientenrelevant, da sie direkt die Beeinträchtigung der Patienten durch die Erkrankung sowie den Einfluss der Therapie auf das Leben der Patienten abbildet. Für die umfängliche Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität präferiert der G-BA regelhaft eine Erhebung mithilfe eines generischen und eines krankheitsspezifischen Fragebogens (2).

Aus diesem Grund werden in der Studie CLIMB-SCD-121 sowohl generische (PedsQL; FACT-BMT) als auch SCD-spezifische (PedsQL-SCD-Modul; ASCQ-Me) Fragebögen verwendet. Um die Validität der generischen und SCD-spezifischen Messinstrumente für die jeweiligen Altersgruppen zu gewährleisten, werden jeweils altersspezifische Fragebögen verwendet (Kinder von 12 - 18 Jahre: PedsQL und PedsQL-SCD-Modul; Erwachsene >18 Jahre: FACT-BMT und ASCQ-Me) (16).

PedsQL (Teen-Version)

Der PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory), ist ein generischer, patientenberichteter Fragebogen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei pädiatrischen Patienten. Zudem sind verschiedene krankheitsspezifische Module des PedsQL verfügbar (siehe PedsQL-SCD-Modul) (75, 76). Patienten, die nicht in der Lage sind, den Fragebogen auszufüllen, wird eine Version zur stellvertretenden Ausfüllung durch die Eltern (Eltern-Proxy-Version) zur Verfügung gestellt. Die in der Studie eingesetzten Module (Teen-Version und Eltern-Proxy-Version) entsprechen den zum Zeitpunkt der Planung der Studie gültigen Versionen (16). Der Endpunkt wird im vorliegenden Dossier operationalisiert als:

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität im Zeitverlauf anhand des PedsQL (Teen-Version), sowie als
- Anteil der Patienten mit einer 15 % Verbesserung/ Verschlechterung auf der PedsQL Skala.

Patientenrelevanz

SCD-Patienten haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung eine erheblich eingeschränkte Lebensqualität (20, 77). Dies ist vor allem bedingt durch schwere Manifestationen der Erkrankung, insbesondere der schmerzhaften VOC (78-80). Mit dem PedsQL wird diese Einschränkung bzw. der therapiebedingte Gewinn an Lebensqualität direkt patientenberichtet erfasst. Daher ist eine Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels PedsQL gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant zu bewerten. Der G-BA hat die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des PedsQL bereits in mehreren Nutzenbewertungsverfahren als patientenrelevant bewertet (81-84).

Validität

Der PedsQL stellt ein etabliertes, modulares Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen dar, und steht in verschiedenen Sprachen zur Verfügung (85). Der G-BA bewertete den PedsQL bereits in

verschiedenen Nutzenbewertungsverfahren als validen Fragebogen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (81, 82, 84).

Der Fragebogen wurde zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von gesunden sowie akut oder chronisch erkrankten Kindern und Jugendlichen entwickelt (85). Verschiedene Studien bestätigen zudem die Validität und Reliabilität des Fragebogens (86, 87). Zudem wurde die psychometrische Güte des Fragebogens in einer Untersuchung spezifisch für pädiatrische SCD-Patienten untersucht (88). Dafür wurde die Eltern-Proxy-Version mit der selbstberichteten Teen-Version verglichen, um die Validität zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität spezifisch bei SCD zu bewerten. Dabei konnte Konvergenzvalidität zwischen den beiden Versionen bestätigt werden, was bedeutet, dass eine Ausfüllung der Proxy-Version durch die Eltern der SCD-Patienten eine valide Möglichkeit zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei SCD darstellt. Die Korrelation war größer als bei anderen validierten und etablierten Instrumenten zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (88, 89). Außerdem wurde eine angemessene interne Konsistenz des PedsQL zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei pädiatrischen SCD-Patienten gezeigt (88).

Somit kann die Erhebung der Lebensqualität bei pädiatrischen SCD-Patienten mithilfe des PedsQL als valide angesehen werden.

PedsQL-Sichelzell-Modul

Das SCD-Modul des PedsQL ist ein SCD-spezifischer, patientenberichteter Fragebogen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei pädiatrischen SCD-Patienten (75, 76). Der Endpunkt wird im vorliegenden Dossier operationalisiert als:

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität im Zeitverlauf anhand des PedsQL-Sichelzell-Moduls, sowie als
- Anteil der Patienten mit einer 15 % Verbesserung/Verschlechterung im PedsQL-Sichelzell-Modul.

Patientenrelevanz

Insbesondere im zu bewertenden Anwendungsgebiet der Patienten mit wiederkehrenden VOC, ist die Lebensqualität der Betroffenen erheblich eingeschränkt. Dabei wirken sich sowohl die direkten Effekte wie etwa schwerwiegende Schmerzkrisen oder ein Priapismus als auch die indirekten Einschränkungen im beruflichen und sozialen Alltag negativ auf die Lebensqualität der SCD-Patienten aus. Diese belastenden Charakteristika der Erkrankung werden mit dem PedsQL spezifisch für Kinder mit SCD erfasst. Das PedsQL-Sichelzell-Modul erfasst die vom Patienten selbst berichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand einer 5-Punkte-Likert-Skala in insgesamt 43 Items, welche 9 Funktionen zugeordnet werden: Schmerz und Verletzung, Schmerzauswirkungen, Schmerzbewältigung und -kontrolle, Sorgen I, Sorgen II, Emotionen, Behandlung, Kommunikation I und Kommunikation II(76).

Die Verhinderung bzw. Linderung der SCD-spezifischen Einschränkungen erhoben mit einem SCD-spezifischen Fragebogen stellen ein patientenrelevantes Therapieziel dar (78). Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mithilfe eines krankheitsspezifischen Fragebogens wird vom G-BA regelhaft als zweckmäßig gefordert (2).

Validität

Das PedsQL-SCD-Modul ist ein in der Wissenschaft etabliertes Instrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei pädiatrischen SCD-Patienten (90-92). Es wurde in einem standardisierten Verfahren zur Erstellung bzw. zur inhaltlichen Validierung neuer Instrumente zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität entwickelt (93). Auf dieser Grundlage qualitativer Methoden (Literaturrecherche zur SCD, tiefgreifende individuelle Interviews mit Patienten sowie Experteninterviews) wurde bereits eine Vielzahl anderer etablierter krankheitsspezifischer PedsQL-Module entwickelt (93-96).

Das 43 Items umfassende PedsQL-SCD-Modul wurde in einer multizentrischen Studie mit pädiatrischen SCD-Patienten und deren Eltern validiert (19). Dabei zeigte das PedsQL-SCD-Modul eine ausgezeichnete Praktikabilität, eine ausgezeichnete Reliabilität für die Gesamtskala (Selbstbericht des Patienten $\alpha=0,95$; Proxy-Bericht der Eltern $\alpha=0,97$) und eine gute Reliabilität für die neun einzelnen Skalen (Selbstbericht des Patienten $\alpha=0,69-0,90$; Proxy-Bericht der Eltern $\alpha=0,83-0,97$). Korrelationen mit dem generischen PedsQL und dem PedsQL-Fatigue-Modul demonstrierten eine hohe Konstruktvalidität, welche nachgängig zusätzlich bestätigt wurde (19, 97). Zusätzlich wurde eine prospektive Multicenterstudie durchgeführt um die longitudinale Validität der PedsQL-SCD-Moduls zu bestätigen (98). Dabei konnte gezeigt werden, dass das PedsQL-SCD-Modul empfindlich auf Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei SCD-Patienten mit akuten schmerzhaften VOC reagiert.

Insgesamt kann das PedsQL-SCD-Modul als valides krankheitsspezifisches Instrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei SCD-Patienten betrachtet werden.

FACT-BMT

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird bei erwachsenen SCD-Patienten (≥ 18 Jahre) anhand des Functional Assessment of Cancer Therapy - Bone Marrow Transplantation (FACT-BMT) im Zeitverlauf erfasst. Der FACT-BMT ist ein validierter, standardisierter, patientenberichteter Fragebogen zur Messung der Lebensqualität bei Patienten, die eine Knochenmarkstransplantation erhalten haben. Der FACT-BMT setzt sich aus dem FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy-General), welcher den zentralen Aspekt aller Subskalen abbildet, und der zusätzlichen Subskala BMTS (Bone Marrow Transplantation Subscale), welcher behandlungsspezifische Aspekte der Knochenmarkstransplantation bewertet, zusammen.

Der FACT-BMT Fragebogen besteht aus 5 Kategorien mit insgesamt 50 Fragen zur Erfassung des physischen Wohlbefindens, sozialen/familiären Wohlbefindens, emotionalen Wohlbefindens, funktionalen Wohlbefindens und der BMTS, welche in den drei Gesamtscores FACT-BMT Trial Outcome Index (TOI), FACT-G und dem FACT-BMT Gesamtskalenwert zusammengefasst

werden. Die BMTS dient zur Erfassung des Wohlbefindens der Studienteilnehmer unter Berücksichtigung spezieller Bedenken im Rahmen einer Knochenmarkstransplantation und besteht aus 5 Kategorien (physische Gesundheit, soziale/familiäre Gesundheit, emotionale Gesundheit, funktionale Gesundheit und weitere Bedenken). Der Fragebogen wird auf einer 5-Punkte-Likert-Skala durch den Studienteilnehmer selbst bewertet und auf eine Gesamtskala, wobei ein höherer Wert einen besseren Gesundheitszustand des Patienten abbildet. Der Endpunkt wird im vorliegenden Dossier operationalisiert als:

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität im Zeitverlauf gemessen anhand des FACT-BMT
- Anteil der Patienten mit einer 15 % Verbesserung/Verschlechterung anhand des FACT-BMT

Patientenrelevanz

SCD-Patienten haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung sowohl durch die Manifestationen und schwerwiegenden Komplikationen ihrer Erkrankung als auch durch die therapiebedingte Belastung eine erheblich eingeschränkte Lebensqualität (20, 77). Bestandteil des FACT-BMT Fragebogens sind Fragen zur Erfassung der physischen, sozialen/familiären, emotionalen und funktionalen Gesundheit der Patienten. Diese Kategorien sind für SCD-Patienten besonders relevant, da sich die durch die SCD und deren Behandlung ausgelösten Belastungen all diese Bereiche des Lebens der Patienten betreffen können (78-80). Diese für SCD-Patienten relevanten Komponenten werden vom FACT-BMT abgebildet und patientenberichtet erhoben. Daher ist die Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des FACT-BMT zur Bestimmung der Krankheitslast sowie die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach der Behandlung mit Exa-Cel als patientenrelevant zu bewerten. Eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant einzuschätzen. Die mittels FACT-BMT ermittelte gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde vom G-BA in Nutzenbewertungsverfahren als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt (84).

Validität

Das Erhebungsinstrument FACT-BMT ist ein verlässliches Messinstrument und ist als valides generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität weitverbreitet (99, 100). Der FACT-BMT ist ein patientenberichtetes Instrument, einfach in der Handhabung und für verschiedene Länder und unterschiedliche Patientengruppen validiert (99, 101, 102). In einer Validierungsstudie konnte eine angemessene Korrelation mit dem EORT-QLQC30-Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität demonstriert werden (103).

Der FACT-BMT wurde bereits in zahlreichen anderen Indikationen, unter anderem bei weiteren Verfahren im Bereich Hämoglobinopathien, wie beispielsweise der β -Thalassämie eingesetzt, sodass das Erhebungsinstrument FACT-BMT als validiert angesehen werden kann (100, 104). Der FACT-BMT wurde speziell für die Erhebung der Lebensqualität für Patienten nach Stammzelltransplantation entwickelt und wird in diesem Rahmen regelmäßig auch in anderen hämatologischen Indikationen verwendet (Chronische Myeloische Leukämie (100),

chronische Graft versus Host disease (105)). Der G-BA hat das Instrument FACT-G bereits im Nutzenbewertungsverfahren anerkannt (106).

ASCQ-Me

Die krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität wird für erwachsene SCD-Patienten anhand des Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System (ASCQ-Me) erhoben. Der ASCQ-Me ist ein patientenberichteter SCD-spezifischer Fragebogen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, welcher körperliche, geistige und soziale Gesundheit zusammen mit dem Schweregrad der Erkrankung bei erwachsenen SCD-Patienten erfasst (107-109).

Die Lebensqualität anhand des ASCQ-Me wird operationalisiert als:

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität im Zeitverlauf anhand des ASCQ-Me,
- Anteil der Patienten mit einer 15 % Verbesserung/ Verschlechterung.

Patientenrelevanz

Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mithilfe eines krankheitsspezifischen Fragebogens wird vom G-BA regelhaft gefordert (2). Wie bereits für pädiatrische Patienten im Zuge des PedsQL und PedsQL-SCD-Modul beschrieben (s.o.), ist auch bei erwachsenen SCD-Patienten die Lebensqualität durch die Manifestationen und Komplikationen der Erkrankung, insbesondere durch die wiederkehrenden vasookklusiven Schmerzkrisen im vorliegenden Anwendungsgebiet stark beeinträchtigt (78). Diese Schmerzkrisen belasten den beruflichen und sozialen Alltag der SCD-Patienten stark. Außerdem leben Betroffene einen präventiveren und eingeschränkteren Lebensstil, um typische und vermeintliche Auslöser von Schmerzkrisen im Alltag zu vermeiden. Eine therapeutische Verbesserung der SCD-spezifischen Lebensqualität ist entsprechend ein patientenrelevantes Therapieziel. Diese patientenrelevante SCD-spezifische Lebensqualität wird in der vorliegenden Studie mittels ASCQ-Me erhoben.

Validität

Bei dem ASCQ-Me Fragebogen handelt es sich um ein standardisiertes, etabliertes Instrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei SCD-Patienten (110). Die Items des ASCQ-Me wurden anhand von Studien mit erwachsenen SCD-Patienten und ihren Leistungserbringern entwickelt. Dabei erwiesen sich die Items als sensitiv für den Schweregrad der SCD, basierend auf einer patientenberichteten Anamnese-Checkliste; die Validität wurde mit Hilfe der Item-Response-Theorie nachgewiesen (111-113).

In einer US-amerikanischen Validierungsstudie konnte bezüglich der Krankheitsschwere eine vergleichbare Diskriminanzvalidität des ASCQ-Me mit dem PROMIS (Patient-Reported Outcomes Measurement Information System), einem öffentlich zugänglichen Messsystem zur präzisen Erfassung des patientenberichteten Gesundheitszustands, im Hinblick auf das physische, psychische und soziale Befinden, gezeigt werden (112-114). Bei der Entwicklung des Fragebogens wurde eine gute Konstruktvalidität und interne Konsistenz der einzelnen Items

und des Fragebogens nachgewiesen. Eine Differenzierung verschiedener Schweregrade auf Basis der Anamnese ist messbar (112). Zudem wurde in einer UK-basierten Studie die Validität und Reliabilität des ASCQ-Me gegenüber anderen patientenberichteter Fragebögen, wie der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) und der Medical Outcome Survey Short Form 36 (SF-36), einem vom G-BA regelhaft empfohlenen Fragebogen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bestätigt (2, 111). Für die Validierung wurden die Daten aus 4 Londoner Krankenhäusern auf Basis einer Querschnittsstudie durch das National Health Service (NHS) ausgewertet (111). Dabei konnte gezeigt werden, dass alle ASCQ-Me Item-Gruppen signifikant mit den SF-36-Subskalen korrelierten (111).

Zusammenfassend kann der ASCQ-Me als ein valides Instrument zur Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität bei erwachsenen SCD-Patienten angesehen werden (108, 111-113, 115).

4.2.5.2.2.3 Mortalität

Gesamtmortalität

Die Erhebung der Gesamtmortalität erfolgt im Rahmen der Sicherheitsendpunkte (16).

Patientenrelevanz

Todesfälle sind entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenverordnung (AM-NutzenV) ein patientenrelevanter Endpunkt (3, 18).

Validität

Die Bewertung der Gesamtmortalität ist unabhängig von subjektiven Einschätzungen messbar. Die Erhebung des Endpunktes ist somit insgesamt als valide zu bewerten.

Transplantations-bezogene Mortalität

Die Transplantations-bezogene Mortalität (TRM) wird kontinuierlich im Rahmen der Sicherheitsendpunkte erhoben und definiert als Tod im Zusammenhang mit Busulfan und/oder der Exa-Cel-Infusion (16).

Patientenrelevanz

Für SCD-Patienten stellt einzig eine allogene SZT einen potenziell kurativen Therapieansatz dar. Im vorliegenden Anwendungsgebiet kommen ausschließlich nicht-verwandte HLA-identische Spender in Frage (14). Allerdings besteht bei Transplantation von körperfremden Zellen, insbesondere bei alternativen Spendern, ein großes Risiko für Transplantations-bezogene Komplikationen, wie akute und chronische Abstoßungsreaktionen zwischen Spender und Empfänger (engl. Graft-versus-Host Disease, GvHD), Infektionen und Transplantatversagen. Daher ist die Transplantations-bezogene Mortalität bei der Transplantation von körperfremden Zellen von großer Bedeutung (116). Da es sich bei der Behandlung mit Exa-Cel um eine Transplantation von Gen-editierten, körpereigenen (autologen) Zellen handelt, ist das Risiko von o.g., teils lebensgefährlichen, Komplikationen nicht gegeben. Dennoch kann ein potenzieller Zusammenhang zwischen Transplantation und Mortalität bestehen, weshalb die Erhebung von Transplantations-bezogenen Todesfällen einen wichtigen patientenrelevanten Endpunkt darstellt.

Validität

Todesfälle werden kontinuierlich im Rahmen der Sicherheitsendpunkte vom Screening bis zum Eintritt des Ereignisses oder dem Studienende erhoben. Ob ein Zusammenhang zwischen dem Todesfall und dem Transplantationsverfahren besteht, wird objektiv durch den erfahrenen Prüfarzt beurteilt. Sobald zumindest ein Verdacht auf einen potenziellen Zusammenhang zwischen dem Todesfall und dem Transplantationsverfahren besteht, wird der Todesfall als Transplantations-bezogen gewertet. Da die Bewertung der TRM durch den Prüfarzt unabhängig von subjektiver Einschätzung und auf Basis von einheitlichen, wissenschaftlich anerkannten Kriterien erfolgte, ist die Erhebung des Endpunkts als valide zu bewerten.

4.2.5.2.2.4 Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse (UE)

Die Sicherheit und Verträglichkeit von Exa-Cel wurden anhand der Häufigkeit des Auftretens und des Schweregrads von unerwünschten Ereignissen beurteilt.

Der Endpunkt wird im vorliegenden Dossier operationalisiert als:

- Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten
 - Anzahl der Patienten mit UE
 - Anzahl der Patienten mit SUE
 - Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad ≥ 3)
 - Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten
 - Anzahl der Patienten mit UE, die zum Tod führten
- Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT
 - Häufige UE nach SOC und PT (SOC/PT, die bei ≥ 10 % der Patienten in mindestens einem Arm oder bei ≥ 10 Patienten insgesamt und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Arm auftraten)
 - Häufige SUE nach SOC und PT (alle SOC/PT die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Arm auftraten)
 - Häufige schwere UE (Grad ≥ 3) nach SOC und PT (alle SOC/PT die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Arm auftraten)

Bei einem unerwünschten Ereignis (UE) handelt es sich um ein schädliches Ereignis, das nach oder während des Einsatzes einer Intervention, unabhängig davon, ob das Ereignis in kausalem Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation stand. Ein UE ist somit jedes unvorteilhafte und unerwünschte Anzeichen (einschließlich abnormer Laborparameter), Symptom und jede Erkrankung, die im zeitlichen Zusammenhang mit dem Gebrauch der Studienmedikation steht. Unerwünschte Ereignisse schließen zudem jede Verschlechterung einer bereits bestehenden Vorerkrankung ein. Der Schweregrad eines UE wurde beurteilt und der Zusammenhang mit der Studienmedikation untersucht.

Die Erhebung erfolgte kontinuierlich über den gesamten Studienzeitraum, beginnend mit dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung.

Patientenrelevanz

Die Beurteilung der Sicherheit eines Medikaments ist ein grundlegender Bestandteil der Nutzenbewertung und gemäß AM-NutzenV § 2 Satz 3 per se patientenrelevant, da ein unmittelbarer Einfluss auf den Gesundheitszustand der Patient besteht (3, 18).

Validität

Alle UE und SUE wurden gemäß MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Terminologie Version 27.0 nach Systemorganklasse (engl. System Organ Class, SOC) und bevorzugtem Term (engl. Preferred Term, PT) klassifiziert sowie nach CTCAE Version 5.0 bezüglich ihrer Schwere beurteilt. Alle UE wurden von einem unabhängigen Data Monitoring Committee (DMC) geprüft und überwacht. Die Erhebung und Dokumentation der UE wurden demnach nach allgemein anerkannten internationalen und unabhängigen Standards vorgenommen

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden.

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 0) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht zutreffend.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Es werden keine Ergebnisse von Sensitivitätsanalysen dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Auf der Grundlage der zur Nutzenbewertung herangezogenen Studien CLIMB-SCD-121 und -CLIMB-CTX001-131 wurden für die Dossiererstellung keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Die SCD ist eine seltene Erkrankung, entsprechend sind die Patientenzahlen in den klinischen Studien zu niedrig, um belastbare Subgruppenanalysen und Interaktionsterme berechnen und für die Nutzenbewertung heranziehen zu können. Zudem liegen keine Anzeichen für Effektmodifikatoren vor. Dementsprechend werden nur vordefinierte Analysen vorgelegt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Rationale für die Durchführung von indirekten Vergleichen

Da es für eine auf Gen-Editierung basierende Therapie wie Exa-Cel starke logistische, praktische und ethische Einschränkungen für die Durchführbarkeit einer randomisierten, kontrollierten Studie gibt, handelt es sich bei den zur Nutzenbewertung herangezogenen Studien um einarmige, nicht-kontrollierte Studien (siehe Abschnitt 4.3.2.3.1.2). Aus diesem Grund wurden für die Studie CLIMB-SCD-121 zusätzlich indirekte Vergleiche (Indirect Treatment Comparisons, ITC) durchgeführt, um das Ausmaß des Zusatznutzens von Exa-Cel gegenüber dem derzeitigen Versorgungsstandard in der Sichelzellerkrankung zu quantifizieren: zum einen ein Vergleich gegenüber eines synthetischen Kontrollarms (SCA), welcher auf Basis von US-amerikanischen Medicaid-Routinedaten generiert wurde, zum anderen weitere indirekte Vergleiche auf Basis der Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) Methodologie, welche aufgrund des fehlenden Zugangs zu patientenindividuellen Daten von nicht-Vertex gesponsorten Studien angewandt wurde.

Es konnten 4 ITC durchgeführt werden:

Exa-Cel vs. SoC auf Basis von Medicaid-Routinedaten

Exa-Cel vs. Standard of Care (SoC) auf Basis der SUSTAIN-Studie

Exa-Cel vs. SoC auf Basis der HOPE-Studie

Exa-Cel vs. SoC auf Basis der Studie NCT01179217

Angewandte Methodik

Durchführbarkeitsbewertung

Der derzeitige Behandlungsstandard und damit potenzielle Komparatoren für Exa-Cel in der SCD wurden auf der Grundlage von Behandlungsleitlinien und früheren Bewertungen des G-BA sowie Konsultation klinischer Experten ermittelt (2). Die Belege für die Wirksamkeit der Komparatoren stammen aus einer systematischen Literaturrecherche (siehe Abschnitt 4.2.3.2). Die Durchführbarkeit eines ITC mit den relevanten Komparatoren wurde für jeden Komparator gesondert geprüft. Die Ergebnisse der Durchführbarkeitsbewertung werden im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Die Zielpopulation für die Durchführbarkeitsbewertung basierte auf der Population der CLIMB-SCD-121-Studie mit schwerer SCD und rezidivierenden vasookklusiven Krisen (VOC). Es wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt, um Studien zu SCD-Therapien zu identifizieren. Um in den ITC aufgenommen zu werden, mussten die identifizierten Studien folgende Kriterien erfüllen: Sie mussten Teil des Versorgungsstandards in der SCD in Deutschland sein (s.o.), Patienten in der gleichen Altersspanne untersuchen, über ein VOC-bezogenes Ergebnis berichten, eine zugelassene Dosis musste verabreicht werden und mindestens 5 behandelte Patienten mussten eingeschlossen sein.

Bei der Bewertung der Durchführbarkeit der ITC wurden die HOPE-Studie (Untersuchung von Voxelotor im Vergleich zu SoC), die SUSTAIN-Studie (Untersuchung von Crizanlizumab im Vergleich zu SoC) und die NCT01179217-Studie (Untersuchung von L-Glutamin im Vergleich zu SoC) als geeignete Datenquellen identifiziert. Mit SoC behandelte Patienten wurden aus den Kontrollarmen der HOPE-Studie, der SUSTAIN-Studie und der NCT01179217-Studien identifiziert (4-6). Die Voxelotor-Gruppe der HOPE-Studie wurde für den ITC ausgeschlossen, da Voxelotor aufgrund der am 25.09.2024 weltweit erfolgten Marktrücknahme, sowie des laufenden Verfahrens zum Widerruf der Zulassung nach Empfehlung durch das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) am 26.09.2024, ebenfalls nicht zum derzeitigen Versorgungsstandard der SCD in Deutschland zu zählen ist (117, 118).

Zusätzlich wurden die US-amerikanische MarketScan Commercial Claims and Encounters-Datenbank und die Multi-State Medicaid-Datenbank (nachfolgend als MarketScan-Datenbank bezeichnet) als Quelle für die Durchführung eines ITC gegenüber einer SCD-Kohorte, welche mit dem derzeitigen SoC behandelt wird, identifiziert. Diese Datenbank ist eine der größten und am längsten bestehenden US-Datenbanken für Versichertenansprüche („Claims“). Die in dieser Datenbank abgebildeten Routinedaten stammen somit von einer erheblichen Anzahl von Patienten in den USA über einen substanziell langen Zeitraum und erlauben daher eine detaillierte Analyse der Vergleichspopulation in einem Land mit einem mit Deutschland vergleichbaren Versorgungsstandard für SCD. In der MarketScan-Datenbank sind im Zeitraum von 2012 - 2019 insgesamt 33.292 Patienten mit SCD abgebildet. Unter Verwendung der Matching Kriterien Alter, Anzahl an VOC zu Baseline und Geschlecht werden davon 1.226

Patienten, die mit SoC behandelt wurden, für den synthetischen Kontrollarm (Synthetic Control Arm, SCA), der ITC identifiziert.

Insgesamt wurden somit 4 ITC gegenüber der jeweiligen Gruppen der mit SoC behandelten Patienten (Kontrollgruppen für die Studien HOPE, SUSTAIN und NCT01179217, SoC jeweils separat definiert), sowie gegenüber einem SCA aus der MarketScan-Analyse von Medicaid-Routinedaten als durchführbar erachtet (119, 120). Eine Zusammenfassung der Komparatorarme für die ITC, die für Exa-Cel in der SCD als durchführbar angesehen wurden, ist in Tabelle 4-9 zusammengefasst.

Tabelle 4-9: Übersicht der für den ITC geeigneten Studienarme

Komparator	Studie	Stichprobenumfang	Für ITC relevante Ergebnisse
SoC auf Basis von Medicaid-Routinedaten (SCA)	MarketScan-Analyse von Medicaid-Routinedaten	210	<ul style="list-style-type: none"> Annualisierte VOC-Rate
SoC in HOPE-Studie	HOPE (4)	92	<ul style="list-style-type: none"> Annualisierte VOC-Inzidenz Anteil der Patienten mit mindestens 1 VOC während 24-Wochen Follow-up
SoC in SUSTAIN-Studie	SUSTAIN (5)	65	<ul style="list-style-type: none"> Annualisierte VOC-Rate Anzahl der Patienten ohne VOC während 52-Wochen Follow-up
SoC in NCT01179217-Studie	NCT01179217 (6)	78	<ul style="list-style-type: none"> Anzahl an VOC bis Woche 48
ITC: Indirekter Vergleich (Matching-Adjusted Indirect Comparison); SCA: engl. Synthetic Control Arm, Synthetischer Kontrollarm; SoC: Standard of Care; VOC: Vasookklusive Krise			

Basis der Exa-Cel-Daten

Die im ITC verwendeten Daten zu Exa-Cel stammen aus der CLIMB-SCD-121-Studie, einer laufenden einarmigen, offenen, multizentrischen Phase-1/2/3-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Exa-Cel bei Patienten mit schwerer SCD, die an 16 Standorten in den Vereinigten Staaten, Kanada, Deutschland, Italien und dem Vereinigten Königreich durchgeführt wird (7).

Für die Teilnahme an der CLIMB-SCD-121-Studie kamen Patienten mit diagnostizierter schwerer SCD (Definiert als Erleiden von ≥ 2 VOC pro Jahr innerhalb der letzten 2 Jahre) und β^S/β^S , β^S/β^0 , or β^S/β^+ -Genotyp in Frage, die zwischen 12 und 35 Jahre alt waren und für eine autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) geeignet waren. Patienten mit einem verfügbaren 10/10 humanen Leukozytenantigen (HLA) übereinstimmenden verwandten Spender oder Patienten mit einer früheren HSZT wurden ausgeschlossen. Eine vollständige Liste der Einschlusskriterien ist dem Studienprotokoll zu entnehmen (25).

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt von CLIMB-SCD-121 war der Anteil der Patienten, welcher für mindestens 12 aufeinanderfolgende Monate Freiheit von schweren VOC erreicht (VF12), ausgewertet ab 60 Tagen nach der letzten EK-Transfusion zur Nachsorge nach der Transplantation bis zu 24 Monate nach der Exa-Cel-Infusion (25). Schwere VOC waren dabei definiert als:

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

Die o.g. Kriterien zur Definition einer VOC der im vorliegenden Dossier dargestellten Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 entsprechen den charakteristischen, teilweise lebensgefährlichen Manifestationen einer schweren VOC. Dies definiert sich zum einen über die Art der Komplikation per se und zum anderen über die zusätzliche Notwendigkeit eines Aufenthalts in einer medizinischen Einrichtung. Die Kriterien zur Definition einer schweren VOC sind objektiv übertragbar und werden durch ein unabhängiges Komitee (engl. Endpoint Adjudication Committee; EAC) evaluiert. Das EAC beurteilte dabei historische VOC (in den zwei Jahren vor dem Screening) und VOC während der Studie, um sicherzustellen, dass die Ereignisse der Studiendefinition einer schweren VOC entsprachen.

Die im ITC verwendeten Daten zur Wirksamkeit von Exa-Cel basierten auf dem Datenschnitt vom 09. August 2024, welcher die längsten Nachbeobachtungsdaten für alle mit Exa-Cel behandelten Patienten in der Studie CLIMB-SCD-121 enthält. Für den ITC wurden Patienten des Primary Efficacy Sets (PES) herangezogen.

Basis der Komparator-Daten

MarketScan-Analyse von Medicaid-Routinedaten – SCA (Standard of Care)

SCA-Schritt 1: Anonymisierte patientenindividuelle Daten aus der MarketScan-Datenbank:

Die Datenquelle für anonymisierte patientenindividuelle Daten für den vorliegenden indirekten Vergleich ist die US-amerikanische MarketScan-Datenbank. Diese Datenbank ist eine der größten und am längsten bestehenden US-Claims Datenbanken und enthält in einem Zeitraum von 2012 - 2019 Daten von insgesamt 33.292 Patienten mit SCD. Es wird eine retrospektive

Analyse vorhandener Daten in der MarketScan-Datenbank vom 1. Januar 2012 bis zum 31. Dezember 2019 durchgeführt. Diagnosecodes im Zusammenhang mit der Erbringung von Gesundheitsleistungen und Apothekenabrechnungen werden verwendet, um zu betrachtende Patienten, Merkmale und Ergebnisse zu identifizieren.

Alle verfügbaren Patienten werden auf das Vorliegen einer SCD untersucht, definiert durch ≥ 1 stationären Anspruch („Claim“) auf SCD oder ≥ 2 ambulante Ansprüche auf SCD innerhalb eines Jahres zwischen dem 01. Januar 2012 und dem 31. Dezember 2019. Patienten mit ≥ 2 Claims mit Codes für die den zumeist asymptomatischen SCD-Trägergenotyp (heterozygot AS) werden ausgeschlossen.

Jeder identifizierte SCD-Patient wird anschließend auf schwere SCD untersucht, definiert durch das Vorliegen von ≥ 2 schweren VOC pro Jahr in 2 aufeinanderfolgenden Jahren.

Schwere VOC-Ereignisse wurden im Rahmen der Analyse durch Notfallaufnahmen oder stationäre Krankenhausaufenthalte definiert, die mit der Diagnose von VOC in Verbindung stehen (d. h. VOC, die in ärztlich betreut werden). Insbesondere werden schwere VOC anhand von ICD-Diagnosecodes identifiziert, die mit stationären Krankenhausaufenthalten und Notaufnahmen in Verbindung stehen, sodass ein relevanter stationärer oder Notaufnahme-Claim dann als solcher gilt, wenn er eine der folgenden Diagnosen an einer beliebigen Position des Claims aufweist:

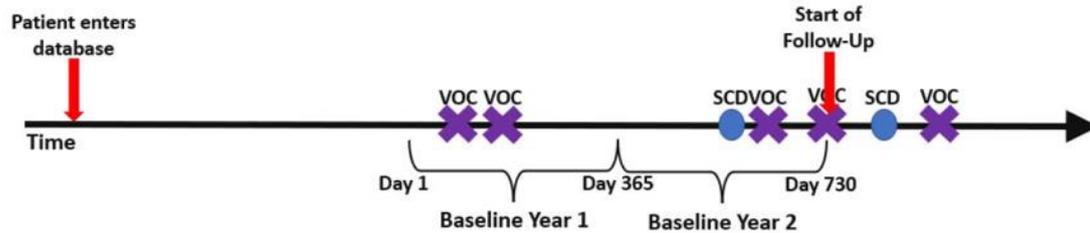
- SCD mit Schmerzkrise
- Akutes Thoraxsyndrom
- Priapismus
- Milzsequestration in Verbindung mit SCD

Zwischen den Leistungsdaten von Ansprüchen mit einer schweren VOC-Diagnose müssen mindestens 3 Tage liegen, damit sie als separate schwere VOC-Ereignisse gelten.

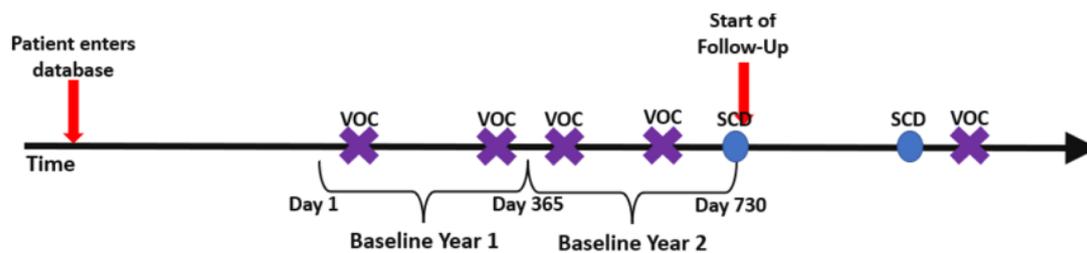
Während des Baselinezeitraums (2 Jahre) wird die Eignung einzelner Patienten für die Analysekohorte und die Anzahl der VOC pro Jahr in 2 aufeinanderfolgenden Jahren bestimmt. Für jeden Patienten beginnt der Follow-up-Zeitraum mit dem Ende des Baselinezeitraums. Für die Identifizierung geeigneter Patienten war eine Nachbeobachtungszeit von zwei Jahren erforderlich. Patienten mit unzureichender Nachbeobachtungszeit für die Bestimmung schwerer VOC-Ereignisse werden von den Analysen ausgeschlossen.

Um den Beginn und das Ende des zweijährigen Baselinezeitraums für die Bewertung der VOC-Kriterien zu bestimmen, wird jeder beobachtete Claim der Diagnose SCD oder des Ereignisses VOC nacheinander in chronologischer Reihenfolge bewertet. Das Ende des zweijährigen Baselinezeitraums endet mit dem Datum des ersten Claims, dem mindestens 730 Beobachtungstage und mindestens 2 VOC im ersten und zweiten Jahr des Baselinezeitraums vorausgehen.

Wenn alle verfügbaren Claims-Daten des Patienten bewertet werden und kein Zeitraum von 730 Tagen mit mindestens 2 schweren VOC pro Jahr identifiziert wird, wird der Patient nicht für die Analyse in Betracht gezogen.



Note: Moving in chronological order from left to right, the severe VOC claim with the Start of Follow-Up arrow above it is the first VOC or SCD claim that defines a preceding Baseline Period that meets the criteria. This VOC date is index date and signifies the end of the Baseline Period and Follow-Up starts on the next day.



Note: Moving in chronological order from left to right, the SCD claim with the Start of Follow-Up arrow above it is the first VOC or SCD claim that defines a preceding Baseline Period that meets the criteria. This SCD claims date is the end of the Baseline Period and Follow-Up starts on the next day.

Abbildung 4-1: Ermittlung des Baselinezeitraums für die Patienten, die in der MarketScan-Analyse von Medicaid-Routinedaten berücksichtigt wurden

Für die Kohorte der Patienten mit schwerer SCD werden zusätzlich Ausschlusskriterien angewendet, um eine Kohorte zu generieren, die der in der klinische Studie CLIMB-SCD-121 untersuchten Patientengruppe möglichst stark ähnelt. Das Alter der Patienten wird entsprechend eingegrenzt (d.h. das Alter der Patienten muss zwischen ≥ 12 Jahren und ≤ 35 Jahren liegen). Die weiteren Ausschlusskriterien der klinischen Studie CLIMB-SCD-121 werden während des zweijährigen Basiszeitraums anhand von Diagnosecodes bewertet, soweit dies möglich ist. Die anwendbaren und operationalisierbaren Ausschlusskriterien für die CLIMB-SCD-121-Studie können (je nach Verfügbarkeit zur Identifizierung und Operationalisierung dieser in den Antragsdaten) Folgendes umfassen:

- Vorherige humane Stammzelltransplantation (SZT)
- Chronische EK-Transfusionen, die nicht unterbrochen werden können

- HbF-Wert von > 15 %
- Vorliegen von Moyamoya-Krankheit oder Schlaganfall
- substanzielle Gerinnungsstörung
- Vorherige Malignität oder Myelodysplasie
- Fortgeschrittene Lebererkrankung
- Verminderte Nierenfunktion
- Eingeschränkte Lungenkapazität
- Eingeschränkte Linksherzfunktion
- HIV-, Hepatitis-B- und Hepatitis-C-Infektion

Ausgewählte Komorbiditäten und Komplikationen von SCD (z.B. Akutes Koronarsyndrom, Schlaganfall, Daktylitis) wurden durch Ansprüche im Zusammenhang mit den entsprechenden Diagnosen definiert.

SCA-Schritt 2: Matching Algorithmus zur Generierung des synthetischen Komparatorarms

Der für den ITC herangezogene CLIMB-SCD-121-Arm umfasst 42 Patienten (PES), für die annualisierte VOC-Raten erfasst werden können.

Die Bewandnis des Matching-Algorithmus besteht darin, die der CLIMB-SCD-121 PES-Population ähnlichsten Patienten aus dem MarketScan-Datensatz auszuwählen, um den synthetischen Komparatorarm (SCA) zu bilden, welcher für die vergleichende Analyse in Schritt 3 verwendet wird.

Für den SCA-Auswahlprozess werden multiple Matches (max. 5) durch den Algorithmus angestrebt.

Die folgenden Variablen werden für das Matching verwendet:

- Anzahl der VOC im 2-Jahres-Baselinezeitraum
- Alter zum Indexdatum (Beginn des Follow-up-Zeitraums) in Jahren
- Geschlecht: Weiblich/Männlich

Um den MarketScan-Datensatz für das Matching vorzubereiten, werden Patienten mit fehlenden Daten in den Matching-Variablen oder unzureichender Nachbeobachtungszeit ausgeschlossen.

Der Matching-Algorithmus ist zweistufig konzipiert:

- Stufe I - Stratifizierung: Stratifizierung der Patienten auf der Grundlage vorgegebener Kategorien und Sicherstellung, dass in jedem Stratum mit mindestens einem behandelten CLIMB-SCD-121 Patienten mindestens ein Kontrollpatient aus dem MarketScan vorhanden ist und die Anzahl der Kontrollen gleich oder größer ist als die Anzahl der behandelten Patienten.
- Phase II - Matching innerhalb eines Stratums: Innerhalb jedes Stratums wird ein behandelter Patient mit bis zu fünf Kontrollen auf der Grundlage einer vorgegebenen Distanzfunktion verglichen.

Der detaillierte Matching-Algorithmus wird im Folgenden beschrieben.

Stufe I - Stratifizierung:

Die Stratifikationsvariablen umfassen:

- Anzahl der VOC im 2-Jahres-Baselinezeitraum: 4 - 6, 7 - 9, 10 - 12, ≥ 13
 - Alterskategorie zum Zeitpunkt des Index: 12 - 17, 18 - 23, 24 - 29 und 30 - 35
 - Geschlecht: Weiblich, männlich
1. Bildung von Strata auf der Grundlage der oben aufgeführten Stratifizierungsvariablen, Zuordnung aller Patienten aus der Studie CLIMB-SCD-121 und MarketScan zu einer der Strata.
 2. Entfernung der Strata ohne CLIMB-SCD-121-Patienten.
 3. In den Strata mit mindestens einem CLIMB-SCD-121-Patienten wird geprüft, ob es mindestens einen Kontrollpatienten aus der MarketScan-Analyse gibt (und die Anzahl der Kontrollen gleich oder größer ist als die Anzahl der behandelten Patienten).
 - Wenn diese Bedingung erfüllt ist, ist Phase I (Stratifizierung) abgeschlossen.
 - Wenn es mindestens ein Stratum ohne Kontrollpatienten aus dem MarketScan gibt oder die Anzahl der Kontrollpatienten kleiner ist als die Anzahl der behandelten Patienten, wird jeweils eine der Stratifizierungsvariablen entfernt und die vorherigen Schritte werden wiederholt. Die Reihenfolge der zu entfernenden Stratifizierungsvariablen ist dabei:
 - 1) Anzahl der VOC-Kategorien im 2-Jahres-Basiszeitraum; 2) Alter; 3) Geschlecht.

Phase II - Matching innerhalb eines Stratums:

1. Innerhalb jedes Stratums wird der paarweise Mahalanobis-Abstand für alle CLIMB-SCD-121-Patienten und alle MarketScan-Kontrollen auf der Grundlage der folgenden Kovariaten berechnet:

- VOC im 2-Jahres-Baselinezeitraum (kontinuierlich)
- Alter zum Indexdatum (Beginn des Follow-up-Zeitraums) in Jahren (kontinuierlich)
- Geschlecht: Weiblich/Männlich

Das Geschlecht wird nicht in die Abstandsberechnung einbezogen, wenn es als Stratifizierungsvariable in Phase I bestehen bleibt.

2. Auswahl von bis zu fünf Patienten aus der MarketScan-Datenbank für jeden CLIMB-SCD-121-Patienten unter Verwendung der Nearest Neighbour Matching-Methode ohne Ersetzung.

Sobald die der CLIMB-SCD-121-Patienten gematchten Patienten aus der MarketScan-Datenbank identifiziert sind, werden sie dem SCA zugeordnet.

Die Wirksamkeit des Matchings wird anhand der Anzahl der übereinstimmenden Patienten bewertet. Darüber hinaus wird die Ausgewogenheit ausgewählter Variablen zwischen der SCA und der Studienkohorte bewertet. Die Variablen, die für den Abgleich bewertet werden, sind:

- Anzahl der VOC im 2-Jahres-Baselinezeitraum (kontinuierlich und kategorisch, unter Verwendung der gleichen Kategorien wie beim Matching)
- Alter (kontinuierlich und kategorisch, unter Verwendung der gleichen Kategorien wie beim Matching)
- Geschlecht

Für jede verglichene Kovariate werden die absoluten standardisierten Differenzen zwischen den gematchten Patienten berechnet. Mit der absoluten Standarddifferenz werden die Mittelwerte (bei kontinuierlichen Variablen) und die Anteile (bei binären/ kategorialen Variablen) zwischen den gematchten Patienten verglichen. Wenn ein behandelter Patient weniger als fünf gematchte Patienten hat, werden die Daten der Kontrollpatienten (gematchte Patienten) auf der Grundlage der Anzahl der Kontrollen in jedem abgeglichenen Satz (d. h. 1, 2, 3, 4, 5) gewichtet, um der variablen Anzahl der Kontrollen in jedem abgeglichenen Satz Rechnung zu tragen. Wenn zum Beispiel ein SCA-Patient Teil eines Sets mit 3 anderen SCA-Patienten ist, d.h. die Anzahl der SCA-Sets beträgt 4, dann wird jeder SCA-Patient in diesem Set mit 0,25 gewichtet (1 geteilt durch die Anzahl der SCA-Sets). Werte der standardisierten Differenz unter 0,20 werden als Beleg für eine gute Ausgewogenheit zwischen den gematchten Gruppen für jede Kovariate gewertet. Variablen mit einer standardisierten Differenz $\geq 0,20$ lösen einen modellbasierten Ansatz für die Analyse aus, um diese Variablen als Kovariaten in die Ergebnismodelle für einen doppelt robusten Schätzungsansatz aufzunehmen.

SCA-Schritt 3: Statistischer Vergleich

Sofern nicht anders angegeben, werden deskriptive Statistiken verwendet, um die SCA im Vergleich zum Arm der Studie CLIMB-SCD-121 zu charakterisieren. Diese Analysen umfassen die tabellarische Auflistung von Anzahlen und Prozentsätzen für kategoriale Variablen sowie Mittelwerte, Mediane, Standardabweichungen, Interquartilsbereiche und Minimal-/Maximalwerte für kontinuierliche Variablen.

Indexdatum

- SCA-Patienten: Es handelt sich um das Datum der letzten VOC (oder qualifizierendem SCD-Claim) in der Baseline-Periode, der mindestens 730 Beobachtungstage und mindestens 2 VOC im ersten und zweiten Jahr des Baselinezeitraums vorausgehen.
- CLIMB-SCD-121 Patienten: Definiert als 100 Tage nach der Exa-Cel-Infusion.

Anzahl der schweren VOC während des Baselinezeitraums

- SCA-Patienten: Alle schweren VOC während der 730 Tage bis zum Indexdatum mit mindestens 2 VOC in 2 aufeinanderfolgenden Jahren.
- CLIMB-SCD-121 Patienten: Alle schweren VOC, die vom Endpoint Adjudication Committee als der Protokolldefinition von schweren VOC entsprechend eingestuft wurden, während der letzten 2 Jahre vor der letzten Untersuchung.

Follow-up-Zeitraum

Alle SCA-Patienten haben einen Follow-up-Zeitraum von 24 Monaten.

In der CLIMB-SCD-121-Studie beginnt der Nachbeobachtungszeitraum 100 Tage nach der Exa-Cel-Infusion. Patienten aus dem PES der Studie CLIMB-SCD-121 zum 09. August 2024 werden in diese SCA-Analyse einbezogen.

HOPE-Studie (Standard of Care)

Die HOPE-Studie war eine internationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase-3-Studie mit Voxelotor bei Patienten mit SCD im Alter von 12-65 Jahren, mit bestätigter SCD-Diagnose (alle Genotypen), mit einem Hämoglobinwert zwischen 5,5 und 10,5 g/dl beim Screening und mit 1 bis 10 VOC in den letzten 12 Monaten. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1:1 auf 1500 mg Voxelotor, 900 mg Voxelotor oder Placebo (SoC) randomisiert; dieser ITC konzentriert sich auf den Vergleich mit SoC. Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patienten, die eine Hämoglobin-Antwort zeigten, definiert als Anstieg von mehr als 1,0 g/dl in Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert. Zu den sekundären Endpunkten gehörte die annualisierte Inzidenzrate von VOC, die sowohl nach dem 24-wöchigen Behandlungszeitraum als auch nach dem 72-wöchigen Behandlungszeitraum berichtet wurde. VOC wurden in der HOPE-Studie als ein Kompositum aus akuter schmerzhafter Krise oder akutes Thoraxsyndrom definiert:

- Mäßige bis starke Schmerzen, die mindestens 2 h anhalten
- Keine andere Erklärung als VOC
- Erforderliche orale oder parenterale Opioide, Ketorolac oder andere Analgetika, die von einer medizinischen Fachkraft in einer medizinischen Einrichtung oder per Telefon verschrieben wurden
- Akute Thoraxsyndrom -Episode

Patienten, die Hydroxycarbamid in einer Dosis erhielten, die mindestens 3 Monate lang stabil war, bevor sie ihre Einverständniserklärung abgaben, konnten an der HOPE-Studie teilnehmen. Patienten, die regelmäßig EK-Transfusionen erhielten, in den letzten 60 Tagen eine Transfusion erhalten hatten oder innerhalb von 14 Tagen vor der Einverständniserklärung wegen einer VOC ins Krankenhaus eingeliefert worden waren, wurden ausgeschlossen.

Während des 72-wöchigen Behandlungszeitraums betrug die bereinigte annualisierte Inzidenzrate von VOC in der Voxelotor-Gruppe 2,4 (95%-KI: 1,8; 3,1) und 2,8 (95%-KI: 2,2; 3,6) in der SoC-Gruppe. Der Anteil der Patienten, die während des 24-wöchigen Studienzeitraums mindestens eine VOC hatten, betrug 67 % in der Voxelotor-Gruppe und 69 % in der SoC-Gruppe (4, 121).

SUSTAIN-Studie (Standard of Care)

Die SUSTAIN-Studie war eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase-2-Studie mit Crizanlizumab bei Patienten mit SCD im Alter von 16 - 65 Jahren, die einen β^S/β^S -, β^S/β^0 -, β^S/β^{+-} , β^S/β^c - oder einen anderen Genotyp aufwiesen und im Jahr vor der Aufnahme in die Studie zwei bis zehn SCD-bedingte Schmerzkrisen erlitten hatten. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1:1 auf niedrig dosiertes Crizanlizumab (2,5 mg pro kg Körpergewicht), hoch dosiertes Crizanlizumab (5,0 mg pro kg) oder Placebo (SoC) randomisiert. Für den im Rahmen der Dossierbewertung relevanten ITC wird die Placebo (SoC)-Gruppe herangezogen. Die Studie wurde an 60 Standorten in den USA, Brasilien und Jamaika durchgeführt und nahm

198 Patienten auf. Der primäre Endpunkt war die annualisierte Rate der SCD-bedingten Schmerzkrisen.

SCD-bedingte Schmerzkrisen wurden in der SUSTAIN-Studie wie folgt definiert:

- Akute Schmerzepisoden ohne medizinisch festgestellte Ursache außer einem gefäßverschießenden Ereignis, die zu einem Besuch in einer medizinischen Einrichtung und/oder bei einem Mediziner und zu einer analgetischen Behandlung führen
- Akutes Thoraxsyndrom
- Hepatische Sequestration
- Sequestration der Milz
- Priapismus

Für die Zwecke dieses ITC werden SCD-bedingte Schmerzkrisen, wie sie in der SUSTAIN-Studie definiert wurden, als VOC bezeichnet. Patienten, die eine stabile Dosis Hydroxycarbamid erhielten, durften an der SUSTAIN-Studie teilnehmen. Eine Änderung der Hydroxycarbamid-Dosis oder der Beginn einer Hydroxycarbamid-Behandlung bei Patienten, die zu Studienbeginn keine Hydroxycarbamid-Therapie erhielten, war jedoch während der 52-wöchigen Behandlungsphase der Studie nicht erlaubt. Patienten, die langfristig EK-Transfusionen erhielten, wurden ausgeschlossen. Von den 198 in die SUSTAIN-Studie eingeschlossenen Patienten wurden 65 randomisiert und erhielten Placebo (zusätzlich zu SoC wie oben beschrieben), im Folgenden als SoC in der SUSTAIN-Studie bezeichnet. 40/65 Patienten (62 %) erhielten Hydroxycarbamid.

Am Ende der 52-wöchigen Behandlungsphase betrug die mediane annualisierte Rate von VOC in der SoC-Gruppe (Placebo) der Intention-to-Treat-Population 2,98 (IQR: 1,25; 5,87). Insgesamt hatten 11/65 Patienten (17 %) am Ende des Behandlungszeitraums in der SoC-Gruppe 0 VOC (5).

Studie NCT01179217 (Standard of Care)

Bei der NCT01179217-Studie handelte es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie der Phase 3 an 31 Standorten in den USA mit Patienten, die mindestens 5 Jahre alt waren, bei denen eine SCD (β^S/β^S oder β^S/β^0) diagnostiziert wurde und bei denen im vergangenen Jahr mindestens 2 Schmerzkrisen auftraten. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 2:1 auf L-Glutamin oder SoC randomisiert. Für den im Rahmen der Dossierbewertung relevanten ITC wird die Vergleichsgruppe (SoC) herangezogen. Der primäre Endpunkt war die Anzahl der Schmerzkrisen bis Woche 48. Eine Schmerzkrise wurde definiert als:

- Schmerzen, die zu einer Behandlung mit einem parenteral verabreichten Betäubungsmittel im stationären (oder ambulanten Behandlung) oder während eines Krankenhausaufenthalts führen
- Akutes Thoraxsyndrom
- Priapismus
- Sequestration der Milz

Für die Zwecke des ITC werden Schmerzkrisen, wie sie in der NCT01179217-Studie definiert sind, als VOC bezeichnet. Teilnahmeberechtigt waren Patienten, die Hydroxycarbamid in einer Dosis erhielten, die vor der Untersuchung mindestens 3 Monate lang stabil war, und die beabsichtigten, diese Behandlung fortzusetzen.

Bis Woche 48 betrug die mittlere Anzahl der VOC 3,2 (SD = 2,24) in der in der SoC-Gruppe (6).

Untersuchte Ergebnisse

In den im vorliegenden Dossier dargestellten ITC wurden VOC-bezogene Wirksamkeitsnachweise bewertet. Die in allen Studien angegebene VOC-Definition ähnelt im Allgemeinen derjenigen der CLIMB-SCD-121-Studie. Es wurden jedoch folgende Einschränkungen beachtet:

- In der HOPE-Studie werden Priapismus oder Milzsequestration nicht in die Definition von VOC einbezogen, daher könnten in der HOPE-Studie geringfügig weniger VOC erfasst worden sein, was jedoch keine Verzerrung des ITC zugunsten Exa-Cel bedeutet.
- Die SUSTAIN-Studie schließt die hepatische Sequestration ein, was eine weitreichendere Definition im Vergleich zur CLIMB-SCD-121-Studie darstellt. Die hepatische Sequestration gilt als seltenes Ereignis bei SCD, sodass die potenziellen Auswirkungen des Einschlusses dieser Ereignisse in den ITC als minimal zu betrachten sind.

MarketScan-Analyse von Medicaid-Routinedaten – SCA (Standard of Care)

Es wird die annualisierte VOC-Rate berechnet, indem die Gesamtzahl der VOC durch die Gesamtdauer der Nachbeobachtung in Patientenjahren geteilt wird. Diese annualisierte Rate schwerer VOC werden zusammen mit 95 %-igen Konfidenzintervallen unter der Annahme einer Poisson-Verteilung tabellarisch dargestellt.

Exa-Cel vs. SoC in HOPE-Studie

Die folgenden Endpunkte wurden für den ITC im Vergleich zu SoC in der HOPE-Studie ausgewählt:

- Anteil der Patienten, die in der HOPE-Studie für mindestens 6 Monate VOC-frei waren (VF6):
 - Für den Vergleich wurde angenommen, dass die 31 % der Patienten in der SoC-Gruppe, die während des 24-wöchigen Behandlungszeitraums nicht mindestens eine VOC erlitten hatten, VOC-frei waren.
- Anteil der Patienten, die in der CLIMB-SCD-121-Studie Freiheit von schweren VOC für mindestens 6 Monate erreicht hat
 - Da in der HOPE-Studie der Anteil der Patienten angegeben wird, die während des 24-wöchigen Behandlungszeitraums mindestens eine VOC aufwies, musste der Anteil der Patienten abgeleitet werden, die in der CLIMB-SCD-121 mindestens 6 Monate in Folge VOC-frei waren, anhand welchem der neu gewichtete Anteil für die ITC berechnet wurde.
- Annualisierte VOC-Rate während der gesamten Nachbeobachtungszeit
 - Die annualisierte Rate von VOC während des 72-wöchigen Behandlungszeitraums wurde im Langzeit-Follow-up der HOPE-Studie berichtet. Für den Vergleich mit dem SoC in der HOPE-Studie wurde die neu gewichtete annualisierte VOC-Rate auf Gruppenebene für die CLIMB-SCD-121-Studie berechnet.

Es ist zu beachten, dass in der CLIMB-SCD-121-Studie der Nachbeobachtungszeitraum für beide Endpunkte 60 Tage nach der letzten EK-Transfusion zur Nachsorge nach der Transplantation oder zur Behandlung der SCD begann (25). In der HOPE-Studie begann die Auswertung am ersten Tag der Behandlung (4, 121).

Exa-Cel vs. SoC in SUSTAIN-Studie

Die folgenden Endpunkte wurden für den ITC im Vergleich zum SoC in der SUSTAIN-Studie ausgewählt.

- Annualisierte VOC-Rate während des gesamten Nachbeobachtungszeitraums.
 - In SUSTAIN wurde der Gruppenmedian der annualisierten Rate von VOC auf der Grundlage der 52-wöchigen Nachbeobachtung berichtet. Für den Vergleich mit Crizanlizumab und der SoC in SUSTAIN wurden zunächst die annualisierten Raten auf individueller Ebene für jeden Patienten in CLIMB-SCD-121 berechnet, dann wurde der neu gewichtete Gruppenmedian der annualisierten Rate der VOC auf individueller Ebene berechnet.
- Anteil der Patienten, der Freiheit von schweren VOC für mindestens 12 Monate erreicht hat
 - Dieses Ergebnis basiert auf dem bestehenden CLIMB-SCD-121 Endpunkt VF12 und dem Anteil der Patienten, die nach 52 Wochen Follow-up in der SUSTAIN-Studie

VOC-frei waren. Für den Vergleich mit dem SoC in der SUSTAIN-Studie wurde der neu gewichtete Anteil von VF12 für die CLIMB-SCD-121-Studie berechnet.

Es ist zu beachten, dass in der CLIMB-SCD-121-Studie der Nachbeobachtungszeitraum für beide Endpunkte 60 Tage nach der letzten EK-Transfusion zur Nachsorge nach der Transplantation oder zur Behandlung der SCD begann. In der SUSTAIN-Studie begann der Auswertungszeitraum am ersten Tag der Behandlung (5, 25).

Exa-Cel vs. SoC in Studie NCT01179217

Für die Studie NCT01179217 wurde der folgende Endpunkt für den ITC im Vergleich zum SoC ausgewählt:

- Rate der VOC während der gesamten Nachbeobachtungszeit.
 - In der Studie NCT01179217 wurde die durchschnittliche Anzahl der VOC bis Woche 48 berichtet (6). Für den Vergleich mit dem SoC in der NCT01179217-Studie wurde zunächst die bereinigte Rate zu Woche 48 auf individueller Ebene für jeden Patienten in der CLIMB-SCD-121-Studie berechnet. Anschließend wurde der neu gewichtete Gruppenmittelwert der bereinigten Rate der VOC zu Woche 48 auf individueller Ebene berechnet.

Statistische Methoden (Vergleich mit dem SCA)

Vergleich mit dem SCA - Komparative Analyse annualisierter VOC-Raten

Ein Poisson-Verteilungsmodell wird verwendet, um das Verhältnis der annualisierten Ereignisrate der CLIMB-SCD-121-Patienten im Vergleich zu den SCA-Patienten mit einem 95 %-Konfidenzintervall zu schätzen. Das Modell enthält die Anzahl der beobachteten VOC als abhängige Variable und die Behandlung (CLIMB-SCD-121-Gruppe vs. SCA-Gruppe) ist als Fixed-Effect enthalten. Der natürliche Logarithmus der Zeit in Jahren wird in dem Modell als Offset behandelt.

Die annualisierte Differenz der Ereignisraten wird mit einer von Xu et al. (2010) beschriebenen Methode mittels linearer Regression transformierter Variablen geschätzt. Für Patient i soll N_i die Anzahl der VOC sein, T_i die Nachbeobachtungszeit in Jahren und X_i der Behandlungsarm (1 = CLIMB-SCD-121-Gruppe, 0 = SCA-Gruppe). Ein Set von transformierten Variablen ist definiert als $N_{i_{new}} = \frac{N_i}{\sqrt{T_i}}$; $T_{i_{new}} = \sqrt{T_i}$; $X_{i_{new}} = X_i \sqrt{T_i}$. Mit den transformierten Variablen wird ein lineares Regressionsmodell ohne Intercept-Term wie folgt angepasst:

$$N_{i_{new}} = \beta_0 T_{i_{new}} + \beta_1 X_{i_{new}}$$

Hierbei ist $-\widehat{\beta}_1$ ein unverzerrter Schätzer für die Differenz der annualisierten Ereignisraten (CLIMB-SCD-121-Gruppe minus SCA-Gruppe) auf der Grundlage der VOC-Raten auf

Gruppenebene angegeben. Der 95 %-ige Konfidenzintervall für die Ratenunterschiede (basierend auf dem robusten Varianzschätzer) wird ebenfalls angegeben.

Ein Rate-Ratio < 1 deutet auf eine Verbesserung hin, d. h. die Rate der VOC bei Exa-Cel-Patienten ist niedriger als die bei den SCA-Patienten. Wenn z.B. die annualisierte VOC-Rate Rate Ratio = 0,06 ist, bedeutet dies, dass eine Behandlung mit Exa-Cel die mittlere annualisierte VOC-Rate im Vergleich zum SCA um 94 % reduziert.

Falls es übereinstimmende Variablen mit einer standardisierten Differenz $\geq 0,20$ gibt, werden diese Variablen als Kovariaten in das Modell aufgenommen. Die geschätzte VOC-Ereignisrate für jede Behandlungsgruppe, das Rate-Ratio und der Ratenunterschied (CLIMB-SCD-121-Gruppe vs. SCA-Gruppe) werden anhand ähnlicher, oben beschriebener Modelle geschätzt und mit dem 95 %-KI dargestellt. Im Falle einer variablen Anzahl von gematchten Kontrollen werden die Daten der SCA-Patienten in allen Analysen für annualisierte VOC-Raten auf der Grundlage der Anzahl der gematchten SCA-Patienten gewichtet.

SCA – Berechnung standardisierten Differenzen

Zur Ermittlung der standardisierten Mittelwertdifferenzen wird die folgende Formel verwendet:

$$d = \frac{\bar{x}_{CTX} - \bar{x}_{SCA}}{\sqrt{\frac{S_{CTX}^2 + S_{SCA}^2}{2}}}$$

Wobei \bar{x} der Stichprobenmittelwert und $s^2 = \frac{1}{n-1} \sum (x_i - \bar{x})^2$ die Stichprobenvarianz ist.

Die folgende Formel wird zur Bestimmung der standardisierten Differenzen von Anteilen verwendet:

$$d = \frac{\hat{p}_{CTX} - \hat{p}_{SCA}}{\sqrt{\frac{\hat{p}_{CTX}(1 - \hat{p}_{CTX}) + \hat{p}_{SCA}(1 - \hat{p}_{SCA})}{2}}}$$

Wobei $\hat{p} = \frac{1}{n} I(x_i = 1)$ der Stichprobenanteil ist .

Diese Werte werden mit 100 multipliziert, um sie in Prozentwerte (%) umzurechnen.

Wenn Gewichtungen erforderlich sind (z.B. wenn nicht allen behandelten Patienten fünf Kontrollen gegenübergestellt werden), werden standardisierte Unterschiede für das Gewichtungsschema berücksichtigt:

$$d = \frac{\bar{x}_{w,CTX} - \bar{x}_{w,SCA}}{\sqrt{\frac{S_{w,CTX}^2 + S_{w,SCA}^2}{2}}}$$

$$d = \frac{\hat{p}_{w,CTX} - \hat{p}_{w,SCA}}{\sqrt{\frac{\hat{p}_{w,CTX}(1 - \hat{p}_{w,CTX}) + \hat{p}_{w,SCA}(1 - \hat{p}_{w,SCA})}{2}}}$$

Wobei $\bar{x}_w = \frac{\sum w_i x_i}{\sum w_i}$ der gewichtete Mittelwert, $s_w^2 = \frac{\sum w_i}{(\sum w_i)^2 - \sum w_i^2} \sum w_i (x_i - \bar{x}_w)^2$ die gewichtete Stichprobenvarianz und $\hat{p}_w = \frac{\sum w_i I(x_i=1)}{\sum w_i}$ der gewichtete Anteil ist.

Statistische Methoden (MAIC)

Unter Verwendung der von Signorovitch et al. vorgeschlagenen MAIC-Methode wurde ein einzelner Patient i aus der CLIMB-SCD-121-Studie unter Verwendung der Propensity-Score-Gewichtung w_i neu gewichtet, um die aggregierten zusammenfassenden Statistiken der Matching-Variablen bei Studienbeginn, wie sie für jeden Komparator berichtet wurden, an die der CLIMB-SCD-121-Studie anzugleichen (122).

Die Gewichtung w_i bezeichnet die Propensity-Score-Gewichtung, welche definiert ist als die Wahrscheinlichkeit, dass Patient i in der Vergleichsstudie ($T = 1$) im Vergleich zur Exa-Cel-Studie ($T = 0$) eingeschlossen ist, bei gegebenen Baseline-Charakteristika x_i .

$$w_i = \frac{P_i}{1 - P_i}$$

Wobei

$$P_i = \Pr(T_i = 1|x_i)$$

$$1 - P_i = \Pr(T_i = 0|x_i)$$

P_i folgt dem logistischen Regressionsmodell, $\text{logit}(P_i) = x_i' \beta$, wobei x_i' der Vektor der Matching-Variablen für das i -te Individuum ist, das in die Exa-Cel-Studie aufgenommen wird. Der Parameter der logistischen Regression (β) kann jedoch nicht mit Standardmethoden geschätzt werden, da kein Zugang zu den patientenindividuellen Daten in der Studie des Komparators besteht.

Signorovitch, et al. schlugen die Momentenmethode zur Schätzung von β vor für $\log(w_i) = \text{logit}(\pi) = x_i' \beta$, wobei $w_i = \frac{P_i}{1 - P_i}$, $P_i = \Pr(T_i = 1|x_i)$, $1 - P_i = \Pr(T_i = 0|x_i)$.

Um die Momentenmethode zur Schätzung von β anzuwenden, muss der Wert von β so angenommen werden, dass die Neugewichtung der patientenindividuellen Daten für die Exa-Cel-Patienten durch $w_i = \exp(x_i' \beta)$ mit den Werten der zusammenfassenden Statistik der Baseline-Merkmale übereinstimmt, wie sie in den aggregierten Daten des Komparators (\bar{x}_{AD}) berichtet werden.

Entsprechend wird β als $\hat{\beta}$ angenommen, für die Lösung der folgenden Gleichung:

$$0 = \frac{\sum_{i:t_i=0} x_i w_i}{\sum_{i:t_i=0} w_i} - \overline{x_{AD}},$$

$$(i. e. 0 = \frac{\sum_{i:t_i=0} x_i \exp(x_i' \hat{\beta})}{\sum_{i:t_i=0} \exp(x_i' \hat{\beta})} - \overline{x_{AD}})$$

wobei $t_i = 0$ bedeutet, dass der Proband in die Exa-Cel-Studie eingeschlossen ist.

Ein Ansatz zur Lösung der Gleichung ist die Minimierung von $\sum_{i:t_i=0} \exp(x_i' \hat{\beta})$ wenn $\overline{x_{AD}} = 0$.

Das R-Paket MAIC wird zur Schätzung von w_i nach dem obigen Ansatz verwendet.

Die effektive Stichprobengröße (ESS) kann zudem mit dem folgenden Algorithmus berechnet werden:

$$\frac{(\sum_i w_i)^2}{\sum_i w_i^2}$$

Für Patienten, die mit Exa-Cel behandelt wurden, wurden die deskriptiven Statistiken der Matching-Variablen vor und nach der Anpassung gemeinsam mit den aggregierten zusammenfassenden Statistiken aus der Vergleichsstudie zusammengefasst.

Für die binären Ergebnisse VF12 oder VF6 wurde nach Anwendung von w_i auf jeden mit Exa-Cel behandelten Patienten ein neu gewichteter Anteil von Patienten, die VF12 erreichten, auf der Grundlage der folgenden Gleichung berechnet:

$$\hat{y} = \frac{\sum_i y_i * w_i}{\sum_i w_i} \quad (y_i = 0 \text{ oder } 1)$$

Hierbei ist y_i das Erreichen (ja/nein) von VF12 bezeichnet und \hat{y} der neu gewichtete Anteil der Patienten, die VF12 erreichen, geschätzt mit PROC GENMOD in SAS, wobei die Patientengewichtung mit der Option WEIGHT eingegeben wurden. Die Standardfehler wurden mit einem robusten Sandwich-Schätzer berechnet.

Zu den Endpunkten, die auf einer Ereignisrate basieren, gehörten die annualisierte VOC-Rate und die bereinigte Rate der VOC in Woche 48. Die Methode zur Berechnung der neu gewichteten Ereignisrate variierte je nach Komparator, um mit der in der Studie des Komparators verwendeten Methode konsistente Ergebnisse zu generieren.

Für den Vergleich mit der HOPE-Studie wurde unter Anwendung von w_i auf jedes Exa-Cel-Subjekt die neu gewichtete annualisierte VOC-Rate auf Gruppenebene anhand der folgenden Gleichung berechnet:

$$\hat{y} = \frac{\sum_i e_i * w_i}{\sum_i t_i * w_i} \times 365,25$$

wobei e_i und t_i jeweils die Anzahl der VOC bzw. die Expositionszeit (in Tagen) für den i -ten Patienten bezeichnen.

Für den Vergleich mit der SUSTAIN-Studie wurde zunächst die annualisierte Rate auf individueller Ebene für jedes Exa-Cel-Subjekt wie folgt berechnet:

$$y_i = \frac{e_i}{t_i} \times 365,25; i = 1, \dots, n$$

wobei e_i und t_i jeweils die Anzahl der VOC bzw. die Expositionszeit (in Tagen) für den i -ten Patienten bezeichnen.

Der neu gewichtete Gruppenmedian der annualisierten Raten auf individueller Ebene wurde anschließend ermittelt, indem die Patienten nach ihrer annualisierten Rate schwerer VOC y_i geordnet wurden, um das geordnete Paar aus y_i und w_i zu erhalten, wobei die Hälfte des Gesamtgewichtung als $m_w = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n w_i$, $i = 1, \dots, n$ berechnet wurde. Wenn $w_1 > m_w$, dann war y_1 der gewichtete Median. Wenn $\sum_{i=1}^k w_i = m_w$, dann war $\frac{1}{2}(y_k + y_{k+1})$ der gewichtete Median. Falls k , $1 \leq k \leq n$, sodass $\sum_{i=1}^k w_i < m_w < \sum_{i=1}^{k+1} w_i$, dann war y_{k+1} der gewichtete Median.

Für den Vergleich mit der NCT01179217-Studie wurde zuerst die bereinigte Rate für Woche 48 auf individueller Ebene für jedes Exa-Cel-Subjekt wie folgt berechnet:

$y_i = \frac{e_i}{t_i} \times 336; i = 1, \dots, n$ $y_i = \frac{e_i}{t_i} \times 365,25; i = 1, \dots, n$, wobei e_i und t_i jeweils die Anzahl der VOC und die Expositionszeit (in Tagen) für den i -ten Patienten bezeichnen. Der neu gewichtete Gruppenmittelwert der annualisierten, ratenbereinigten VOC-Rate der Woche 48 wurde wie folgt berechnet:

$$\hat{y} = \frac{\sum_i y_i * w_i}{\sum_i w_i}$$

Vergleich von binären Ergebnissen

Für die ITC zwischen dem neu gewichteten Exa-Cel-Anteil und dem aus der Literatur entnommenen Anteil des Komparators wurden Risk Ratios wie folgt berechnet:

$$\text{Risk Ratio} = \frac{\text{Neu gewichteter Exa-Cel-Anteil}}{\text{Anteil des Komparators (aus der Studien-Literatur)}}$$

Es wurden z-Werte, p-Werte (zweiseitig) sowie 95 %-KI angegeben.

Vergleich von Ereignisraten

Für den ITC der neu gewichteten Exa-Cel-Rate mit den Raten in der HOPE- und NCT01179217-Studie, wie sie aus der Literatur entnommen wurden, wurden die Rate Ratio wie folgt berechnet:

Vergleich mit der HOPE-Studie:

$$\text{Rate Ratio} = \frac{\text{Neu gewichtete annualisierte VOC-Rate auf Gruppenebene Exa-Cel}}{\text{VOC-Rate auf Gruppenebene Komparator (aus der Studien-Literatur)}}$$

Vergleich mit der NCT01179217-Studie:

$$\text{Rate Ratio} = \frac{\text{Neu gewichteter Gruppenmittelwert der bereinigten VOC-Rate auf Individualebene in Woche 48 Exa-Cel}}{\text{Gruppenmittelwert der VOC-Rate auf Individualebene in Woche 48 Komparator (aus der Studien-Literatur)}}$$

Vergleich mit der SUSTAIN-Studie:

Der neu gewichtete Gruppenmedian der annualisierten Rate schwerer VOC auf Individualebene wurde für Exa-Cel dargestellt. Der Median der annualisierten Rate schwerer VOC auf Individualebene wurde auf der Grundlage einer 52-wöchigen Nachbeobachtungphase aus der SUSTAIN-Studie extrahiert. Für die Vergleiche mit der SUSTAIN-Studie wurde keine Rate Ratio berechnet.

Wenn die effektive Stichprobengröße (ESS) für die Exa-Cel Gruppe nach der Neugewichtung < 5 war, wurden keine formalen Vergleiche durchgeführt. Wenn der Anteil von VF12 oder VF6 entweder für die Daten der Exa-Cel-Studie oder der Vergleichsstudie 100 % oder 0 % betrug, wurde kein formeller statistischer Vergleich durchgeführt und es wurden entsprechend keine 95 %-KI und p-Werte für die Risk Ratio angegeben. Darüber hinaus wird für einen Wert von 100 % in der neu gewichteten Analyse kein 95 %-KI angegeben. Wenn eine Ereignisrate (entweder die annualisierten Rate oder die bereinigte VOC-Rate in Woche 48) weder für die Exa-Cel-Studie noch für die Vergleichsstudie 0 ist, wurde kein formaler statistischer Vergleich durchgeführt.

Baseline-Charakteristika (Vergleich mit dem SCA)

MarketScan-Analyse von Medicaid-Routinedaten – SCA (Standard of Care)

Die Matching-Methodik für den ITC von Exa-Cel gegen den SoC im SCA (MarketScan-Analyse von Medicaid-Routinedaten) ist zu Beginn des Abschnitts beschrieben.

Tabelle 4-10: Baseline-Charakteristika der Patienten, die in den ITC von Exa-Cel gegen den SoC im SCA (MarketScan-Analyse von Medicaid-Routinedaten) eingeschlossen wurden

Variable	Alle MarketScan-Patienten, die für ein Matching in Frage kommen N = 1226	Matched SCA N = 210	CLIMB-SCD-121 N = 42
Geschlecht^a, n (%)			
Männlich	545 (44,5)	120 (57,1)	24 (57,1)
Weiblich	681 (55,5)	90 (42,9)	18 (42,9)
Alter^a (Jahre)			

Variable	Alle MarketScan-Patienten, die für ein Matching in Frage kommen N = 1226	Matched SCA N = 210	CLIMB-SCD-121 N = 42
MW (SD)	21,0 (6,2)	20,9 (6,0)	20,9 (5,9)
Median (Q1; Q3)	20 (16; 25)	20 (17; 24)	20 (17; 24)
Altersklasse, n (%)			
12-17	422 (34,4)	60 (28,6)	12 (28,6)
18-23	408 (33,3)	90 (42,9)	18 (42,9)
24-29	237 (19,3)	35 (16,7)	7 (16,7)
30-35	159 (13,0)	25 (11,9)	5 (11,9)
Anzahl schwerer VOC zu Baseline^{ab}, n (%)			
MW (SD)	10,9 (10,5)	7,9 (4,3)	8 (6,1)
Median (Q1; Q3)	7 (5; 12)	7 (5; 9)	7 (5; 9)
Anzahl schwerer VOC zu Baseline^a, n (%)			
4-6	521 (42,5)	100 (47,6)	20 (47,6)
7-9	287 (23,4)	65 (31,0)	13 (31,0)
10-12	134 (10,9)	15 (7,1)	3 (7,1)
≥ 13	284 (23,2)	30 (14,3)	6 (14,3)
a: Variable zum Matching herangezogen.			
b: Die VOC- Baselinewerte basieren auf dem 2-Jahres- Baselinezeitraum in der SCA-Gruppe und 2 Jahre vor dem letzten Screening in der CLIMB-SCD-121- Gruppe			
ESS: Effective Sample Size; N: Zahl der Patienten der Analysepopulation; n: Zahl der Patienten mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; SD: Standardabweichung; SoC: Standard of Care; VOC: Vasookklusive Krise.			

Die Baseline-Charakteristika der Patienten, die in den ITC von Exa-Cel gegen den SoC im SCA (MarketScan-Analyse von Medicaid-Routinedaten) eingeschlossen wurden, wurden in Tabelle 4-10 zusammengefasst. Die Tabelle zeigt die Daten für alle MarketScan-Patienten, die für ein Matching in Frage kommen (N = 1226), die gematchte SCA-Gruppe (N = 210) und die CLIMB-SCD-121-Gruppe (N = 42). Für das Matching wurden die Variablen annualisierte VOC-Anzahl zu Baseline, Alter und Geschlecht herangezogen.

Im Hinblick auf das Geschlecht waren 545 (44,5 %) der MarketScan-Patienten männlich, während 681 (55,5 %) weiblich waren. In der gematchten SCA-Gruppe waren 120 (57,1 %) Patienten männlich und 90 (42,9 %) weiblich. In der CLIMB-SCD-121-Gruppe waren 24 (57,1 %) der Patienten männlich und 18 (42,9 %) weiblich.

Das Durchschnittsalter der MarketScan-Patienten betrug 21 Jahre (SD = 6,2; Median = 20; Q1 = 16; Q3 = 25). In der gematchten SCA-Gruppe betrug das Durchschnittsalter 20,9 Jahre

(SD = 6,0; Median = 20; Q1 = 17; Q3 = 24). In der CLIMB-SCD-121-Gruppe betrug das Durchschnittsalter 20,9 Jahre (SD = 5,9; Median = 20; Q1 = 17; Q3 = 24).

Die Altersklassenverteilung zeigte, dass 422 (34,4 %) der MarketScan-Patienten im Alter von 12-17 Jahren waren, 408 (33,3 %) im Alter von 18-23 Jahren, 237 (19,3 %) im Alter von 24-29 Jahren, 159 (13,0 %) im Alter von 30 - 35 Jahren. In der gematchten SCA-Gruppe waren 60 (28,6 %) der Patienten im Alter von 12 - 17 Jahren, 90 (42,9 %) im Alter von 18-23 Jahren, 35 (16,7 %) im Alter von 24 - 29 Jahren, 25 (11,9 %) im Alter von 30 - 35 Jahren. In der CLIMB-SCD-121-Gruppe waren 12 (28,6 %) der Patienten im Alter von 12 - 17 Jahren, 18 (42,9 %) im Alter von 18 - 23 Jahren, 7 (16,7 %) im Alter von 24 - 29 Jahren, 5 (11,9 %) im Alter von 30 - 35 Jahren.

Die Anzahl der schweren VOC zu Baseline betrug im Durchschnitt 10,9 (SD = 10,5; Median = 7; Q1 = 5; Q3 = 12) bei den MarketScan-Patienten. In der gematchten SCA-Gruppe lag die durchschnittliche Anzahl der schweren VOC zu Baseline bei 7,9 (SD = 4,3; Median = 7; Q1 = 5; Q3 = 9). In der CLIMB-SCD-121-Gruppe betrug die durchschnittliche Anzahl der schweren VOC zu Baseline 8 (SD = 6,1; Median = 7; Q1 = 5; Q3 = 9).

Die Anzahl der schweren VOC zu Baseline betrug bei 521 (42,5 %) der MarketScan-Patienten 4 - 6, bei 287 (23,4 %) 7-9, bei 134 (10,9 %) 10 - 12 und bei 284 (23,2 %) 13 oder mehr. In der gematchten SCA-Gruppe erlitten 100 Patienten (47,6 %) 4 - 6, 65 (31,0 %) 7 - 9, 15 Patienten (7,1 %) 10 - 12 und 30 Patienten (14,3 %) 13 oder mehr schwere VOC. In der CLIMB-SCD-121-Gruppe waren 20 (47,6 %) der Patienten in der Gruppe mit 4 - 6, 13 Patienten (31,0 %) in der Gruppe mit 7 - 9, 3 Patienten (7,1 %) in der Gruppe mit 10 - 12 und 6 Patienten (14,3 %) in der Gruppe mit 13 oder mehr schweren VOC.

Matching-Variablen und Baseline-Charakteristika (MAIC)

Relevante Baseline-Kovariaten, die als wesentliche Einflussfaktoren und/oder prognostische Faktoren identifiziert wurden, wurden aufgrund ihres potenziellen Einflusses auf die ITC-Endpunkte als Matching-Variablen ausgewählt und durch die Konsultation mit klinischen Experten bestätigt.

Folgende Kovariaten wurden berücksichtigt (geordnet nach Relevanz):

- Genotyp (Anteil der Patienten mit β^s/β^s - vs. nicht- β^s/β^s -Genotyp)
- Annualisierte VOC-Anzahl zu Baseline
- Alter (Mittelwert und SD wurden bevorzugt; wo jedoch keine Angaben gemacht wurden, wurde der Median verwendet)
- Geschlecht
- Ethnische Herkunft (Anteil Weiß gegenüber Nicht-Weiß)

Basierend auf der Stichprobengröße im CLIMB-SCD-121 PES wurden nicht mehr als 3 Variablen für das Matching verwendet, beginnend mit denjenigen Variablen, die als am wichtigsten eingestuft wurden gefolgt von den Variablen niedrigerer Relevanz, wenn ein Matching anhand priorisierter Variablen nicht möglich war (7). Der Genotyp wurde final nicht in das Matching einbezogen, da fast alle (96,6 %) Patienten in der CLIMB-SCD-121 PES den β^S/β^S -Genotyp aufwiesen. Ein Matching anhand des Genotyps würde zu einer stärkeren Gewichtung des einen Patienten ohne β^S/β^S -Genotyp führen, was in der Folge eine deutliche Verkleinerung der ESS bedeuten würde. Die Ergebnisse und Schlussfolgerungen wären entsprechend stark von diesem einen Patienten beeinflusst worden, vor allem da in den Vergleichsstudien (HOPE, SUSTAIN) mehr Nicht- β^S/β^S -Patienten eingeschlossen waren. Die für die einzelnen Analysen verwendeten Matching-Merkmale werden in den jeweiligen Abschnitten näher beschrieben.

Exa-Cel vs. SoC in SUSTAIN-Studie

Die folgenden 3 Variablen wurden für den ITC mit der SUSTAIN-Studie in das Matching einbezogen: Anteil der Patienten mit einer annualisierten VOC-Anzahl von ≤ 4 bzw. > 4 zu Studienbeginn, Durchschnittsalter und Geschlecht. In der SUSTAIN-Publikation wurde der Median des Alters angegeben. Für das Matching wurde bezüglich des Alters eine neue kategoriale Zwischenvariable erstellt, die Patienten im Alter über dem medianen Alter der SUSTAIN-Studie von denjenigen unterscheidet, deren Alter unterhalb des medianen Alters liegt(5).

Tabelle 4-11: Baseline-Charakteristika der Patienten, die in den ITC von Exa-Cel gegen den SoC in der SUSTAIN-Studie eingeschlossen wurden

Variable	SoC N = 65	Exa-Cel (ungewichtet, vor Matching) N = 42	Exa-Cel (neu gewichtet, nach Matching ^a) ESS N = 20
Genotyp, n^a (%)			
β^S/β^S	47 (72,3)	39 (92,9)	97,7 %
Anderer	18 (27,7)	3 (7,1)	2,3 %
Annualisierte VOC-Anzahl zu Baseline^b, n^a (%)			
≤ 4	41 (63,1)	31 (73,8)	63,1 %
> 4	24 (36,9)	11 (26,2)	36,9 %
Alter^b (Jahre)			
MW (SD)	-	20,9 (5,9)	24,8 (5,6)
Median (Min; Max)	26 (16; 56)	20 (12; 34)	25 (12; 34)
≥ 26 , n (%)	-	8 (19,0)	50,0 %
< 26 , n (%)	-	34 (81,0)	50,0 %
Geschlecht^b, n^a (%)			
Männlich	27 (41,5)	24 (57,1)	41,5 %

Variable	SoC N = 65	Exa-Cel (ungewichtet, vor Matching) N = 42	Exa-Cel (neu gewichtet, nach Matching ^a) ESS N = 20
Weiblich	38 (58,5)	18 (42,9)	58,5 %
Ethnische Herkunft, n^a (%)			
Schwarz oder Afroamerikanisch	60 (92,3)	36 (85,7)	87,7 %
Andere	5 (7,7)	(14,3)	12,36 %
<p>a: Ganzzahlige Werte für n sind für neu gewichtete Variablen nach dem Matching nicht berechenbar, weshalb nur die prozentualen Anteile angegeben werden.</p> <p>b: Variable zum Matching herangezogen.</p> <p>Ganzzahlige Werte für n sind für neu gewichtete Variablen nach dem Matching nicht berechenbar.</p> <p>ESS: Effective Sample Size; N: Zahl der Patienten der Analysepopulation; n: Zahl der Patienten mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; SD: Standardabweichung; SoC: Standard of Care; VOC: Vasookklusive Krise.</p>			

Die Baseline-Charakteristika der 65 mit dem SoC behandelten Patienten in der SUSTAIN-Studie und der 19 mit Exa-Cel behandelten Patienten aus der ESS des CLIMB-SCD-121 PES sind in Tabelle 4-11 dargestellt. Nach dem Matching hatten die Exa-Cel-Patienten und die mit dem SoC-behandelten Patienten in der SUSTAIN-Studie den gleichen Anteil an männlichen Patienten (41,5 %) und Patienten mit einer annualisierten Anzahl von ≤ 4 bzw. > 4 VOC (63,1 %/36,9 %). Das mediane Alter lag in der SoC-Gruppe bei 26 Jahren (Min; Max: 16; 56) und nach dem Matching in der Exa-Cel-Gruppe bei 25 Jahren (Min; Max: 12; 34). Der Genotyp wurde nicht für das Matching herangezogen, da, wie zuvor dargestellt, fast alle Patienten im CLIMB-SCD-121 PES β^s/β^s (homozygot) waren. Die ethnische Herkunft wurde ebenfalls nicht für das Matching berücksichtigt, der Anteil schwarzer oder afroamerikanischer Patienten war jedoch sowohl vor als auch nach dem Matching zwischen SoC und Exa-Cel vergleichbar. Das Matching führte zu einer Exa-Cel ESS von 20.

Exa-Cel vs. SoC in HOPE-Studie

Die folgenden 3 Variablen wurden für den ITC mit der HOPE-Studie in das Matching einbezogen: Medianes Alter, Geschlecht und ethnische Herkunft. In der HOPE-Publikation wurde das mediane Alter angegeben. Für das Matching wurde bezüglich des Alters eine neue kategoriale Zwischenvariable erstellt, die Patienten im Alter über dem medianen Alter der HOPE-Studie von denjenigen unterscheidet, deren Alter unterhalb des medianen Alters liegt, mit dem Ziel, einen Anteil von jeweils 50 % für diese kategoriale Zwischenvariable zu erreichen(121).

Tabelle 4-12: Baseline-Charakteristika der Patienten, die in den ITC von Exa-Cel gegen den SoC in der HOPE-Studie eingeschlossen wurden

Variable	SoC N = 92	Exa-Cel (ungewichtet, vor Matching N = 29	Exa-Cel (neu gewichtet, nach Matching ^a) ESS N = 12
Genotyp, n^a (%)			
β ^s /β ^s	74 (80,4)	39 (92,9)	94,8 %
Anderer	18 (19,6)	3 (7,1)	5,2 %
Annualisierte VOC-Anzahl zu Baseline, n^a (%)			
= 1	39 (42,4)	0	0 %
> 1	53 (57,6)	42 (100)	100 %
Alter^a (Jahre)			
MW (SD)	-	20,9 (5,9)	25,6 (5,1)
Median (Min; Max)	28 (12; 64)	20 (12; 34)	27 (12; 34)
≥ 28, n (%)	-	5 (11,9)	50,0 %
< 28, n (%)	-	37 (88,1)	50,0 %
Geschlecht^b, n^a (%)			
Männlich	42 (45,7)	24 (57,1)	45,7 %
Weiblich	50 (54,3)	18 (42,9)	54,3 %
Ethnische Herkunft^b, n (%)			
Schwarz oder Afroamerikanisch	63 (68,5)	36 (85,7)	68,5 %
Anderer	29 (31,5)	6 (14,3)	31,5 %
<p>a: Ganzzahlige Werte für n sind für neu gewichtete Variablen nach dem Matching nicht berechenbar, weshalb nur die prozentualen Anteile angegeben werden.</p> <p>b: Variable zum Matching herangezogen.</p> <p>Ganzzahlige Werte für n sind für neu gewichtete Variablen nach dem Matching nicht berechenbar.</p> <p>ESS: Effective Sample Size; N: Zahl der Patienten der Analysepopulation; n: Zahl der Patienten mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; SD: Standardabweichung; SoC: Standard of Care; VOC: Vasookklusive Krise.</p>			

Die Baseline-Charakteristika der 92 mit SoC behandelten Patienten in der HOPE-Studie und der 10 mit Exa-Cel behandelten Patienten aus des ESS-Sets des CLIMB-SCD-121 PES sind in Tabelle 4-12 dargestellt. Das mediane Alter der Exa-Cel-Patienten war nach dem Matching niedriger als das der SoC-Patienten in der HOPE-Studie (SoC: 28 Jahre [Min; Max: 12; 64]; Exa-Cel: 27 Jahre [Min; Max: 12; 34]). Die geschlechtliche Verteilung zwischen beiden Behandlungsgruppen war nach dem Matching gleich (m/w; 45,7 %/54,3 %). Ein Großteil der Patienten war in beiden Behandlungsarmen von schwarzer bzw. afroamerikanischer ethnischer Herkunft (68,5 %). Nur die Parameter Alter, Geschlecht und ethnische Herkunft wurden in das

Matching mit einbezogen. Der Genotyp konnte nicht für das Matching verwendet werden, da, wie zuvor dargestellt, fast alle Patienten in der CLIMB-SCD-121 PES β^s/β^s (homozygot) waren. Die annualisierte Anzahl der VOC wurde ebenfalls nicht für das Matching herangezogen, da in der HOPE-Studie 39/92 Patienten (42,4 %) der Patienten bei Studienbeginn genau 1 VOC pro Jahr meldeten, während alle Patienten der ESS bei Studienbeginn mehr als 1 VOC pro Jahr meldeten. Das Matching resultierte in einer Exa-Cel ESS von 12.

Exa-Cel vs. SoC in Studie NCT01179217

Die folgenden 3 Variablen wurden für den ITC mit der Studie NCT01179217 in das Matching einbezogen: Anteil der Patienten mit einer jährlichen VOC-Anzahl von ≤ 5 bzw. > 5 zu Studienbeginn, Durchschnittsalter und Geschlecht (6).

Tabelle 4-13: Baseline-Charakteristika der Patienten, die in den ITC von Exa-Cel gegen den SoC in der Studie NCT01179217 eingeschlossen wurden

Variable	SoC N = 78	Exa-Cel (ungewichtet, vor Matching) N = 29	Exa-Cel (neu gewichtet, nach Matching ^a) ESS N = 38
Genotyp, n^a (%)			
β^s/β^s	71 (91,0)	39 (92,9)	95,5 %
Anderer	7 (9,0)	3 (7,1)	4,5 %
Jährliche VOC-Anzahl zu Baseline^b, n^a (%)			
≤ 5	62 (79,5)	33 (78,6)	79,5 %
> 5	16 (20,5)	9 (21,4)	20,5 %
Alter^b (Jahre)			
MW (SD)	21,4 (12,4)	20,9 (5,9)	21,4 (5,6)
Median (Min; Max)	17 (5; 58)	20 (12; 34)	20 (12; 34)
Geschlecht^b, n^a (%)			
Männlich	33 (42,3)	24 (57,1)	42,3 %
Weiblich	45 (57,7)	18 (42,9)	57,7 %
Ethnische Herkunft, n^a (%)			
Schwarz oder Afroamerikanisch	73 (93,6)	36 (85,7)	88,1 %
Andere	5 (6,4)	6 (14,3)	11,9 %
a: Ganzzahlige Werte für n sind für neu gewichtete Variablen nach dem Matching nicht berechenbar, weshalb nur die prozentualen Anteile angegeben werden.			
b: Variable zum Matching herangezogen.			
ESS: Effective Sample Size; N: Zahl der Patienten der Analysepopulation; n: Zahl der Patienten mit Angabe/Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; SD: Standardabweichung; SoC: Standard of Care; VOC: Vasookklusive Krise.			

Die Baseline-Charakteristika der 78 mit SoC behandelten Patienten in der Studie NCT01179217 und der 38 mit Exa-Cel behandelten Patienten aus der ESS des CLIMB-SCD-121 PES sind in Tabelle 4-13 dargestellt. Die Exa-Cel-Patienten waren nach dem Matching im Mittel genauso alt wie die Patienten in der SoC-Gruppe der Studie NCT01179217 (MW = 21,4 Jahre). Nach dem Matching waren auch die Anteile der Patienten mit einer jährlichen VOC-Anzahl von ≤ 5 und > 5 in beiden Behandlungsarmen gleich (79,5 % bzw. 20,5 %). Dies galt auch für die Geschlechterverteilung zwischen den beiden Gruppen (m/w; 42,3 %/57,7 %). Für das Matching wurden die Variablen annualisierte VOC-Anzahl zu Baseline, Alter und Geschlecht herangezogen. Genotyp und ethnische Herkunft wurden nicht für das Matching herangezogen, jedoch waren die jeweiligen Anteile im CLIMB-SCD-121 PES und der mit SoC behandelten Patienten in der NCT01179217-Studie sowohl vor als auch nach dem Matching vergleichbar. Das Matching führte zu einer Exa-Cel ESS von 38.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-14: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
Nicht zutreffend.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-14 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen aus der Tabelle 4-14 hat den Stand 16.10.2024.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-14 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-15: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
-	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben.

Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

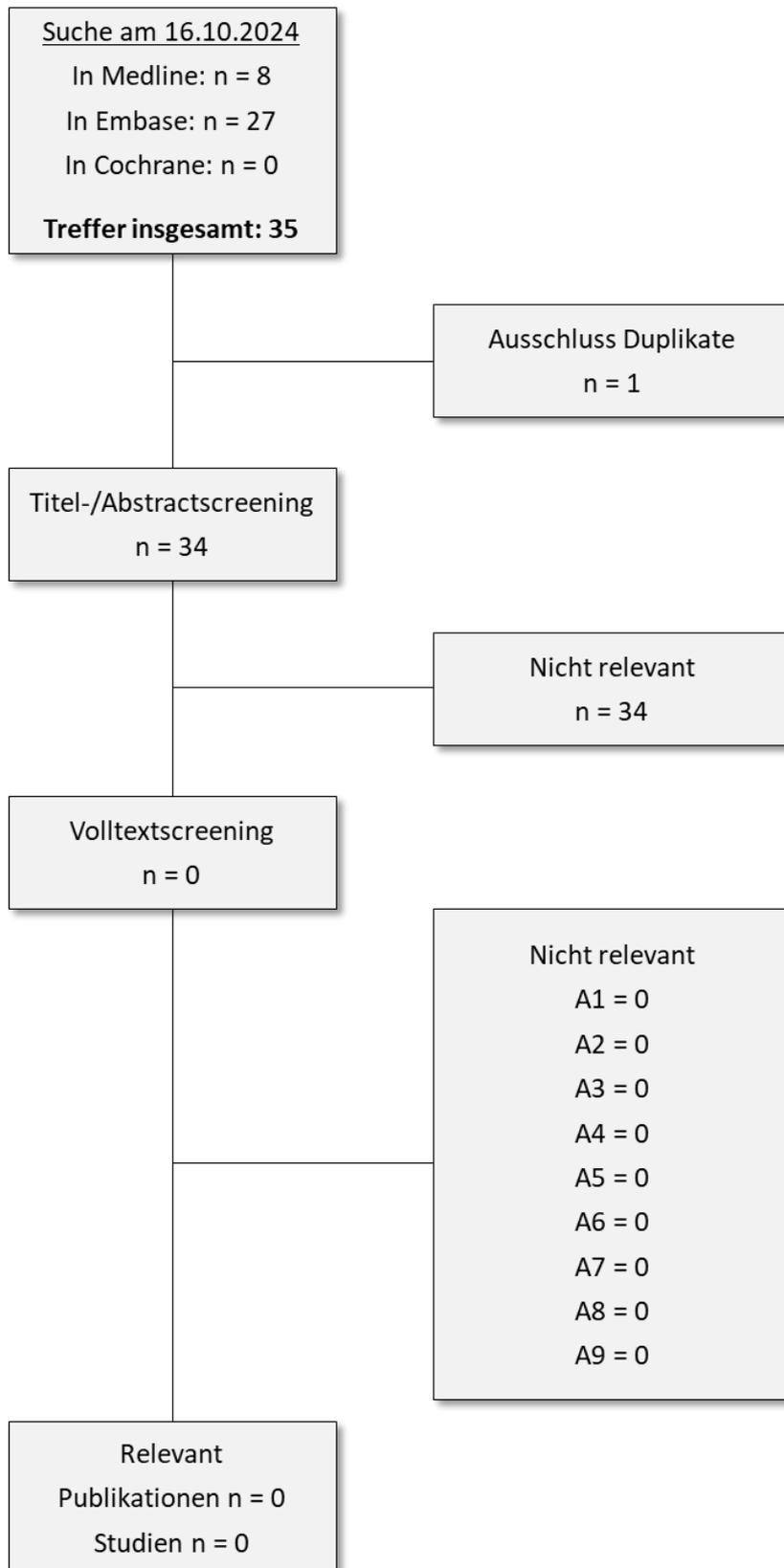


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische Literaturrecherche zur Identifikation von RCT zur Bewertung des medizinischen Nutzens von Exa-Cel wurde am 16.10.2024 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane Library. Insgesamt ergab die Suche 35 Treffer, nach dem Ausschluss von Duplikaten (N = 1) und der Selektion nach den vorab definierten Ein-/ und Ausschlusskriterien auf der Titel- und Abstract-Ebene (N = 34), konnte keine RCT identifiziert werden, welche sich zur Ableitung des Zusatznutzens eignet.

Da für das vorliegende Anwendungsgebiet keine relevanten RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff identifiziert wurden, wurden auch Studien mit niedrigerer Evidenzklasse, sowie RCT zur Durchführung eines indirekten Vergleiches in die bibliographische Literaturrecherche einbezogen (siehe Abschnitt 4.3.2.3.1.1).

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-14) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-16: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend.				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-16 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen aus der Tabelle 4-16 hat den Stand 16.10.2024.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-14) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-17: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-17 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen aus der Tabelle 4-17 hat den Stand 28.11.2024.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 0) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die

vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-18: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Nicht zutreffend.						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-19: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Nicht zutreffend.						

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Nicht zutreffend.			

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrucher, Studienabbrucher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-22: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Nicht zutreffend.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten

Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety Analysis Set-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 0). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus

mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
	Nicht zutreffend.					

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
	Nicht zutreffend.

Nicht zutreffend.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmotifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-27 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend.						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-28 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-28: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-29: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-30: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
Nicht zutreffend.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-31: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
	Nicht zutreffend.					

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
	Nicht zutreffend.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei

an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1

(Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-34: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-35: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-36: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-37: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Weitere Untersuchungen

4.3.2.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.3.1.2 Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-38: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
CLIMB-SCD-121	ja	ja	laufend	Studiendauer patientenindividuell unterschiedlich 1. Datenschnitt: 16. September 2022 2. Datenschnitt: 16. April 2023 3. Datenschnitt: 19. März 2024 4. Datenschnitt: 09. August 2024	Exa-Cel
CLIMB-CTX001-131	ja	ja	laufend	Patienten werden bis zu 15 Jahre nach Exa-Cel-Infusion nachbeobachtet, dies inkludiert die 2 Jahre Follow-up Phase im Rahmen der CLIMB-TDT-111.	Exa-Cel

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-38 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen aus der Tabelle 4-38 hat den Stand 16.10.2024.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-38 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-39: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
-	-

4.3.2.3.1.3 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen

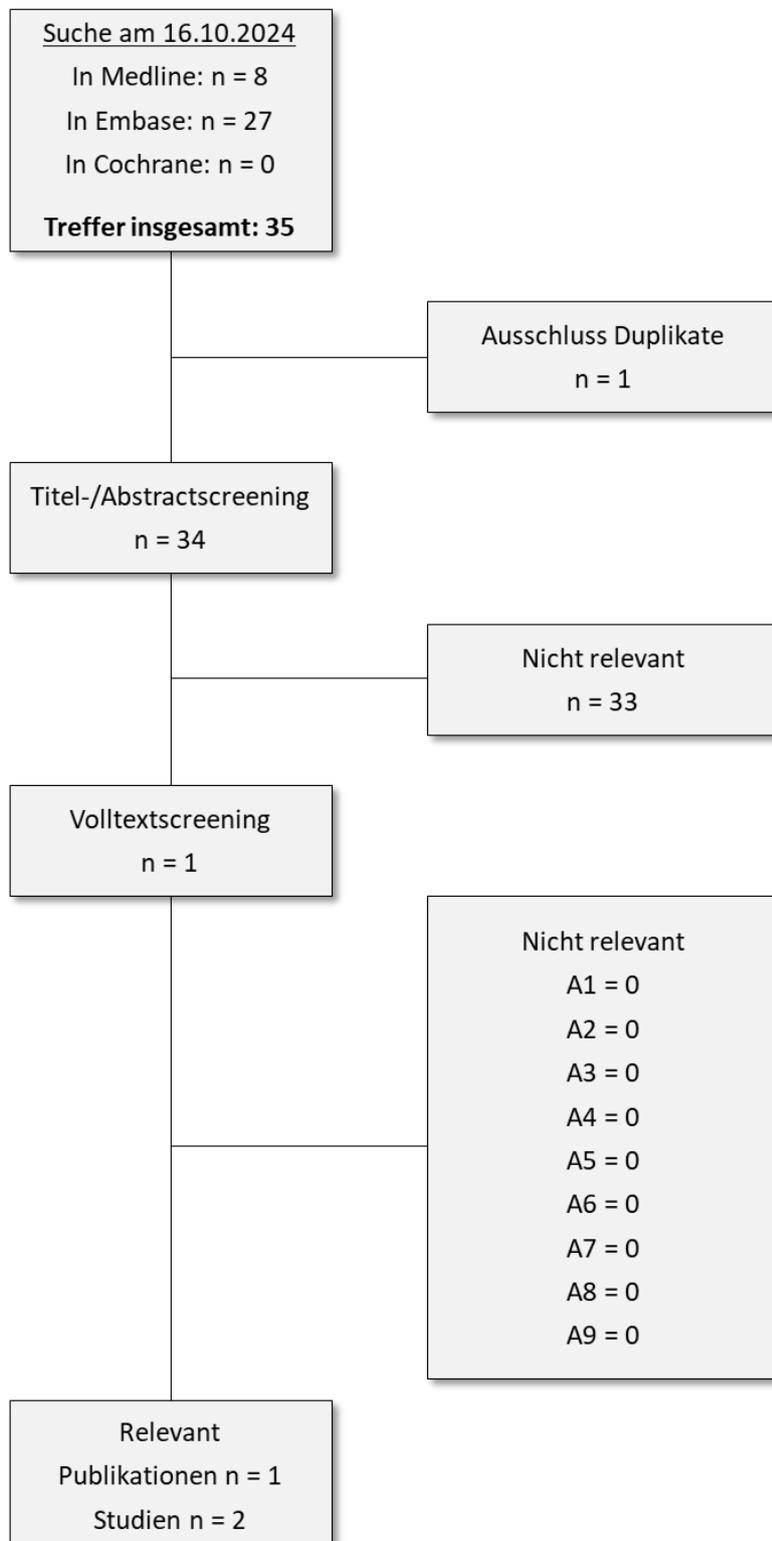


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische Literaturrecherche zur Identifikation von Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens von Exa-Cel wurde am 16.10.2024 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane Library. Insgesamt ergab die Suche 35 Treffer, nach dem Ausschluss von Duplikaten (N = 1) und der Selektion nach den vorab definierten Ein-/ und Ausschlusskriterien auf der Titel- und Abstract-Ebene (N = 33), wurde eine Publikation, zugehörig zu zwei Studien, als für die Nutzenbewertung relevant bewertet.

Bei den identifizierten Studien handelt es sich um die beiden Zulassungsstudien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131. Weitere Informationen sind der Tabelle 4-42 zu entnehmen.

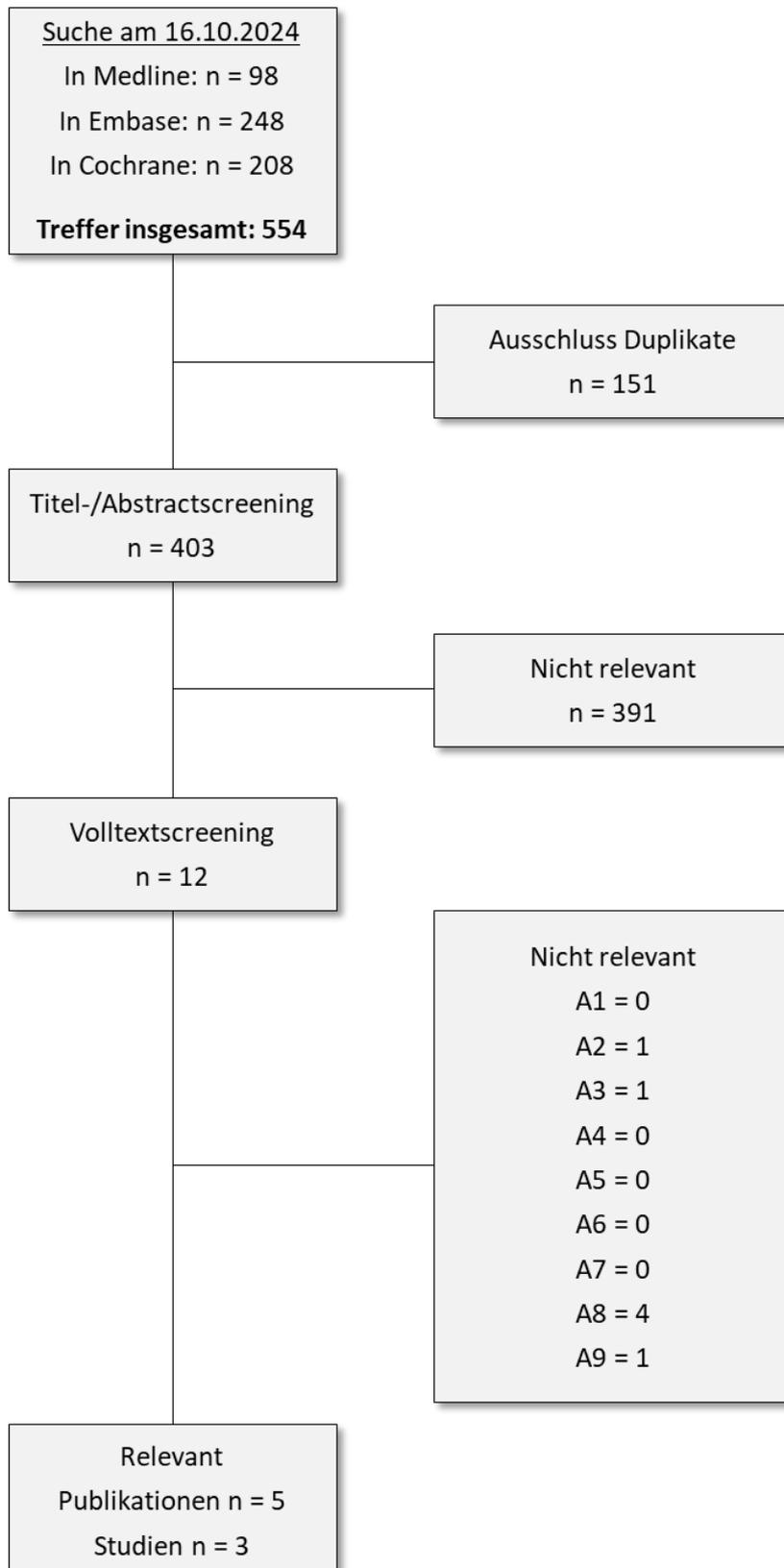


Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien für die Durchführung eines indirekten Vergleiches

Die systematische Literaturrecherche zur Identifikation von Studien zur Durchführung eines indirekten Vergleiches mit Exa-Cel wurde am 16.10.2024 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane Library. Insgesamt ergab die Suche 554 Treffer, nach dem Ausschluss von Duplikaten (N = 151) und der Selektion nach den vorab definierten Ein-/ und Ausschlusskriterien auf der Titel- und Abstract-Ebene (N = 403), wurden insgesamt zwölf Publikationen im Volltext gesichtet und fünf Publikation, zugehörig zu drei Studien, als für die Durchführung eines indirekten Vergleiches als relevant bewertet.

Bei den identifizierten Studien handelt es sich um die SUSTAIN-Studie, HOPE-Studie und die Studie NCT01179217. Weitere Informationen zu den Studien sind der Tabelle 4-42 und dem Abschnitt 4.2.5.6 zu entnehmen.

4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-40: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
CLIMB-SCD-121	NCT03745287 (123)	ja	ja	laufend
	CTIS2024-516067-83-00 (124)			
	EUCTR2018-001320-19-BE (125)			
	2018-001320-19 (126)			
CLIMB-CTX001-131	NCT04208529(127)	ja	ja	laufend
	CTIS2024-512654-19-00(128)			
	EUCTR2018-002935-88-GB(129)			
	EUCTR2018-002935-88-DE(130)			
2018-002935-88 (131)				
Identifizierte Studien für die Durchführung eines indirekten Vergleiches				
SUSTAIN-Studie	NCT01895361 (132)	nein	ja	abgeschlossen
HOPE-Studie	NCT03036813 (133)	nein	ja	abgeschlossen
	EUCTR2016-003370-40-GB (134)			

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
	2016-003370-40 (135)			
Studie-NCT01179217	NCT01179217 (136)	nein	ja	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. Studieneinträge, die durch verschiedene Quellen identifiziert wurden (z.B. Registersuche und SLR), sind auch mehrmals aufgeführt worden.

Die Recherche zur Identifikation der relevanten Studien für die Bewertung des Arzneimittels und der Durchführung des indirekten Vergleiches wurde am 16.10.2024 durchgeführt.

Zusätzlich zu den oben aufgeführten Studien, wurde die STAND-Studie, eine Phase-IV Nachfolger-Studie der SUSTAIN-Studie, als potentielle Studie für die Durchführung eines indirekten Vergleiches identifiziert. Da für diese Studie jedoch noch keine publizierten Daten vorliegen, wurde sie an dieser Stelle nicht für die Durchführung des indirekten Vergleiches herangezogen (siehe Anhang 4-D).

4.3.2.3.1.5 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-38) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-41: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Identifizierte Studien für die Durchführung eines indirekten Vergleiches				
HOPE-Studie	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2022-05-15-D-813) (137) G-BA Nutzenbewertung (63) Beschluss des G-BA (138) Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA (139)	nein	ja	ja
SUSTAIN-Studie	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2020-12-01-D-591) (140) G-BA Nutzenbewertung (24) Beschluss des G-BA (141) Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA (142)	nein	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-41 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Recherche zur Identifikation der relevanten Studien für die Bewertung des Arzneimittels und der Durchführung des indirekten Vergleiches auf der Webseite des G-BA wurde am 16.10.2024 durchgeführt.

4.3.2.3.1.6 Resultierender Studienpool: Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-42: Studienpool – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
CLIMB-SCD-121	ja	ja	nein	ja(16)	ja(123-126)	ja(143)
CLIMB-CTX001-131	ja	ja	nein	ja(144)	ja(127-131)	ja(143)
Identifizierte Studien für die Durchführung eines indirekten Vergleiches						
HOPE-Studie	nein	nein	ja	nein	ja(133-135)	ja(63, 137-139, 145, 146)
SUSTAIN-Studie	nein	nein	ja	nein	ja(132)	ja(24, 140-142, 147, 148)
Studie-NCT01179217	nein	nein	ja	nein	ja(136)	ja(149)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. Studieneinträge, die durch verschiedene Quellen identifiziert wurden (z.B. Registersuche und SLR), sind auch mehrmals aufgeführt worden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

4.3.2.3.1.7 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Tabelle 4-43: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach, verblindet/ offen, parallel/cross- over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
CLIMB-SCD-121	Einarmige, offene, multizentrische Interventionsstudie	Patienten mit SCD im Alter von 12 - 35 Jahren, mit rezidivierenden vasookklusiven Krisen, die für eine Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen (HSZ) geeignet sind und für die kein verwandter HLA-identischer Stammzellenspender zur Verfügung steht.	<p>Intervention: Exa-Cel (einmalige intravenöse Verabreichung)</p> <p>Eingeschlossene Studienteilnehmer: 63 Patienten</p> <p>Studienteilnehmer, die Mobilisierung begonnen haben: 58 Patienten</p> <p>Studienteilnehmer, die myeloablative Konditionierung begonnen haben: 46 Patienten</p> <p>Studienteilnehmer, die Exa-Cel erhalten haben: 46 Patienten</p>	<p>Studiendesign: Phase 1: Screening und Vor-Mobilisierungsphase (Dauer: 1 - 3 Monate)</p> <p>Phase 2: Mobilisierung, Entnahme autologer CD34⁺-Stammzellen, Herstellung von Exa-Cel (Dauer: 5 - 6 Monate)</p> <p>Phase 3A: Myeloablative Konditionierung</p> <p>Phase 3B: Exa-Cel-Infusion (Dauer: 1 Monat)</p> <p>Phase 4: Follow-up bis zu 24 Monate nach Exa-Cel-Infusion</p> <p>Datenschnitte: 1. Datenschnitt: 16. September 2022 2. Datenschnitt: 16. April 2023 3. Datenschnitt:</p>	<p>Studienbeginn: 27. November 2018 - laufend</p> <p>Die Studie wird an 16 Standorten in den Vereinigten Staaten, Kanada, Vereinigtem Königreich, Belgien, Italien und Deutschland durchgeführt</p>	<p>Morbidität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwere vasookklusive Krisen • Hospitalisierungen aufgrund schwerer VOC • HbF-Konzentration • Gesamt Hb-Konzentration • Schmerz (Pain-NRS) • Gesundheitszustand anhand EQ-5D VAS <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PedsQL • PedsQL-Sichelzell-Modul • FACT-BMT • ASCQ-Me <p>Sicherheit und Verträglichkeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Transfusions-bezogene Mortalität • Gesamtmortalität • Unerwünschte Ereignisse

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

				19. März 2024 4. Datenschnitt: 09. August 2024		<ul style="list-style-type: none"> • Schwere unerwünschte Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) • Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten • Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT
CLIMB-CTX001-131	Multizentrische, offene Rollover-Studie zur Bewertung der langfristigen Sicherheit und Wirksamkeit von Exa-Cel.	Patienten, die in den Studien CLIMB-TDT-111 (siehe Modul 4A) und CLIMB-SCD-121 Exa-Cel erhalten haben. Eingeschlossene Studienteilnehmer: 81 Patienten	Es findet keine Intervention statt.	Patienten werden bis zu 15 Jahre nach Exa-Cel-Infusion nachbeobachtet, das inkludiert die 2 Jahre follow-up Phase im Rahmen der CLIMB-SCD-121	Studienbeginn: 10. September 2018 - laufend Die Studie wird in 11 Ländern durchgeführt, davon unter anderem in den Vereinigten Staaten, Kanada, dem Vereinigten Königreich, Italien und Deutschland.	Endpunkte zur Evaluation langfristiger Sicherheitsparameter: <ul style="list-style-type: none"> • Neue maligne Erkrankungen • Neue oder sich verschlimmernde hämatologische Erkrankungen (z.B. immunvermittelte Zytopenien, aplastische Anämie, primäre Immundefekte) • Gesamtmortalität • Alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUEs), die bis zu 5 Jahre nach der Exa-Cel-Infusion auftreten • Exa-Cel-bezogene UEs und SUEs

	Wirksamkeitsendpunkte: Analog den Mutterstudien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-SCD-121
ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement Information System; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen; Exa-Cel: Exagamglogene autotemcel; FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy - Bone Marrow Transplantation; Hb: Hämoglobin; HbF: fetales Hämoglobin; HLA: Humanes Leukozytenantigen; HSZ: hämatologische Stammzellen; NRS: Numerical Pain Rating Scale; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; SCD: Sichelzellerkrankung; TDT: Transfusions-abhängige β -Thalassämie; UE: unerwünschte Ereignisse; VAS: visuelle Analoge Skala.	

Tabelle 4-44: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mobilisierung und Apherese	Myeloablative Konditionierung und Infusion von Exa-Cel
CLIMB-SCD-121	<p>Mobilisierungstherapie mit Plerixafor (0,24 mg/kg als subkutane Injektion etwa 2 bis 3 h vor jeder geplanten Apherese). Danach werden die Patienten an bis zu 3 aufeinanderfolgenden Tagen einer Apherese unterzogen, um CD34⁺ hämatopoetische Stammzellen zu sammeln:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mindestens 20×10^6 CD34⁺-Zellen/kg für die Herstellung von Exa-Cel • Zusätzliche 2×10^6 CD34⁺-Zellen/kg als Reserve für die Salvage-Therapie im Falle einer nicht erfolgreichen Behandlung mit Exa-Cel (bei Versagen des Engraftment der neutrophilen Granulozyten: nach der Infusion von Exa-Cel wird keine Regeneration der Neutrophilen erreicht) • Wird die Mindestdosis von Exa-Cel bei der ersten Herstellung des Arzneimittels nicht erreicht, muss sich der Patient weiteren Mobilisierungs- und Apheresezyklen unterziehen, um mehr Zellen für die zusätzliche Herstellung des Arzneimittels zu gewinnen. Zwischen jedem Mobilisierungs- und Apheresezyklus müssen mindestens 14 Tage liegen. 	<p>Myeloablative Konditionierung</p> <ul style="list-style-type: none"> - Busulfan i.v. in einer Anfangsdosis von 3,2 mg/kg/Tag (basierend auf dem Gewicht, das 3 bis 7 Tage vor Beginn der Busulfan-Behandlung ermittelt wurde) an 4 aufeinanderfolgenden Tagen - Die einmal tägliche (qd) Dosierung von Busulfan ist das bevorzugte Schema; das Dosierungsschema kann bei Bedarf angepasst werden auf: <ul style="list-style-type: none"> ○ 0,8 mg/kg alle 6 Stunden (q6h) an 4 aufeinanderfolgenden Tagen - Die Busulfan-Dosis wird auf der Grundlage der Pharmakokinetik der ersten Busulfan-Dosis angepasst, um angemessene Werte für die Myeloablation aufrechtzuerhalten. <p>Infusion von Exa-Cel</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Infusion von Exa-Cel erfolgt frühestens 48 Stunden und spätestens 7 Tage nach Abschluss der Busulfan-Infusion. - Die Infusion von Exa-Cel erfolgt über einen zentralen Venenkatheter. Das Arzneimittel enthält insgesamt eine Infusionsdispersion mit $4-13 \times 10^6$ Zellen/ml einer mit lebensfähigen CD34⁺-Zellen angereicherten Zellpopulation, die in einer Lösung mit Kryokonservierungsmittel suspendiert ist. - Exa-Cel wird innerhalb von 20 Minuten nach dem Auftauen verabreicht.
CLIMB-CTX001-131	Es findet keine Intervention statt.	
kg: Kilogramm; mg: Milligramm; qd: Quaque die.		

Tabelle 4-45: Charakterisierung der Studienpopulationen in der CLIMB-SCD-121 – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	FAS (N=46)	PES (N=42)
Baseline Charakteristika		
Geschlecht		
männlich	25 (54,3)	24 (57,1)
weiblich	21 (45,7)	18 (42,9)
Gebärfähigkeit, n (%)		
Ja	21 (100,0)	18 (100,0)
Nein	0	0
Alter beim Screening (Jahr)		
n	46	42
Mittelwert (SD)	21,4 (6,0)	20,9 (5,9)
Median	20,5	20,0
Min; max	12; 34	12; 34
Alterskategorie beim Screening, n (%)		
≥ 12 und < 18 Jahre	12 (26,1)	12 (28,6)
≥ 18 und ≤ 35 Jahre	34 (73,9)	30 (71,4)
Ethnische Herkunft, n (%)		
Weiß	4 (8,7)	3 (7,1)
Schwarz oder Afroamerikanisch	39 (84,8)	36 (85,7)
Asiatisch	0	0
Amerikanischer Ureinwohner oder Alaska-Ureinwohner	0	0
Hawaiianische Ureinwohner oder andere Pazifikinsulaner	0	0
Nicht erhoben gemäß lokalen Vorschriften	0	0
Sonstige	3 (6,5)	3 (7,1)
Mehrere	0	0
Ethnizität, n (%)		
Hispanisch oder Latino	2 (4,3)	2 (4,8)
Nicht hispanisch oder Latino	43 (93,5)	39 (92,9)
erhoben gemäß lokalen Vorschriften	1 (2,2)	1 (2,4)
Gewicht (kg)		
N	46	42
Mittelwert (SD)	66,2 (17,2)	65,8 (17,5)
Median	67,5	67,0

	FAS (N=46)	PES (N=42)
Baseline Charakteristika		
Min; max	34,0; 116,0	34,0; 116,0
Größe (cm)		
N	46	42
Mittelwert (SD)	165,7 (10,9)	166,1 (11,1)
Median	167,5	168,0
Min; max	142,0; 187,0	142,0; 187,0
Genotyp, n (%)		
βs/ βs	41 (89,1)	39 (92,9)
βs/ β0	3 (6,5)	2 (4,8)
βs/ β+	2 (4,3)	1 (2,4)
HbF-Konzentration (g/dL)		
N	45	41
Mittelwert (SD)	0,5 (0,4)	0,5 (0,4)
Median	0,4	0,4
Min; Max	0,0; 1,5	0,0; 1,5
HbF-Konzentration (%)		
N	46	42
Mittelwert (SD)	5,5 (4,0)	5,4 (3,8)
Median	5,0	5,0
Min; Max	0,0; 14,7	0,0; 14,7
Gesamt Hb-Konzentration (g/dL)		
N	45	41
Mittelwert (SD)	9,2 (1,6)	9,1 (1,6)
Median	9,4	9,3
Min; max	5,7; 12,6	5,7; 12,6
F-Zell Level (%)		
N	46	42
Mittelwert (SD)	21,7 (14,5)	21,0 (13,6)
Median	19,9	19,9
Min; Max	2,6; 59,4	2,6; 59,4
Gesamtes Bilirubin(μmol/L)		
N	46	42
Mittelwert (SD)	53,9 (43,7)	56,0 (44,8)
Median	37,4	39,3

	FAS (N=46)	PES (N=42)
Baseline Charakteristika		
Min; max	12,0; 224,0	12,0; 224,0
Indirektes Bilirubin (µmol/L)		
N	46	42
Mittelwert (SD)	47,0 (42,7)	49,0 (43,8)
Median	27,4	29,8
Min; max	6,8; 210,3	6,8; 210,3
Haptoglobin (g/L)		
N	45	41
Mittelwert (SD)	0,1 (0,2)	0,1 (0,2)
Median	0,0	0,0
Min; max	0,0; 0,9	0,0; 0,9
Lactat Dehydrogenase (U/L)		
N	45	41
Mittelwert (SD)	473,8 (223,1)	488,9 (225,1)
Median	419,0	436,0
Min; max	168,0; 1228,0	168,0; 1228,0
Retikulozyten (109/L)		
N	46	42
Mittelwert (SD)	9,2 (4,8)	9,5 (4,9)
Median	8,6	9,1
Min; max	2,3; 26,9	2,3; 26,9
Anzahl schwerwiegender VOC		
N	46	42
Mittelwert (SD)	8,4 (6,1)	8,4 (6,1)
Median	7,0	7,0
Min; max	4,0; 37,0	4,0; 37,0
Annualisierte Rate der schwerwiegenden VOC		
N	43	42
Mittelwert (SD)	4,2 (3;0)	4,2 (3,1)
Median	3;5	3,5
Min; max	2;0; 18;5	2,0; 18,5
Annualisierte Rate der schwerwiegenden VOC, n (%)		
≥ 3 VOCs/ Jahr	27 (58,7)	24 (57,1)
< 3 VOCs/ Jahr	19 (41,3)	18 (42,9)

	FAS (N=46)	PES (N=42)
Baseline Charakteristika		
Anzahl der stationären Krankenhausaufenthalte wegen schwerer VOC		
N	46	42
Mittelwert (SD)	5,3 (4,0)	5,5 (4,1)
Median	5,0	5,0
Min; max	0,0; 19,0	1,0; 19,0
Annualisierte Rate der stationären Krankenhausaufenthalte wegen schwerer VOC		
N	46	42
Mittelwert (SD)	2,7 (2,0)	2,8 (2,1)
Median	2,5	2,5
Min; max	0,0; 9,5	0,5; 9,5
Dauer der stationären Krankenhausaufenthalte wegen schwerer VOC		
N	46	42
Mittelwert (SD)	39,1 (43,4)	39,4 (45,0)
Median	28,0	26,0
Min; max	0,0; 274,0	4,0; 274,0
Annualisierte Dauer der stationären Krankenhausaufenthalte wegen schwerer VOC (Tage)		
N	46	42
Mittelwert (SD)	19,5 (21,6)	19,7 (22,4)
Median	14,0	13,0
Min, max	0,0; 136,5	2,0; 136,5
Gesamtanzahl der Einheiten von SCD-bedingten EK-Transfusionen		
N	46	42
Mittelwert (SD)	23,6 (37,1)	21,8 (36,5)
Median	10,0	10,0
Min, max	0,0; 172,1	0,0; 172,1
Annualisierte Einheiten von SCD-bedingten EK-Transfusionen		
N	46	42
Mittelwert (SD)	11,8 (18,5)	10,9 (18,3)
Median	5,0	5,0
Min, max	0,0; 86,1	0,0; 86,1
dl: Deziliter; EK: Erythrozytenkonzentrat; g: Gramm; kg: Kilogramm; Max: Maximum; mg: Milligramm; Min: Minimum; msec: Millisekunden; L: Liter; n: Anzahl der Patienten, von denen Werte vorliegen; N: Gesamte Anzahl der Patienten; pmol: Pikomol; SCD: Sichelzellerkrankheit; SD: Mittelwert, engl. standard deviation; U/L: Einheit/Liter, engl. unit per liter; VOC: Vasookklusive Schmerzkrise.		

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bevorzugte Bezeichnung (PN, engl. Preferred Name)	Anzahl und Anteil der Patienten N = 43 n (%)
Paracetamol	46 (100,0)
Ursodesoxycholsäure	41 (89,1)
Ondansetron	40 (87,0)
Fluconazol	39 (84,8)
Sulfamethoxazol; Trimethoprim	36 (78,3)
Famotidin	32 (69,6)
Lorazepam	32 (69,6)
Lidocain	30 (65,2)
Lösungen für die parenterale Ernährung	30 (65,2)
Aciclovir	29 (63,0)
Levofloxacin	29 (63,0)
Magic Mouthwash	29 (63,0)
Natriumchlorid	29 (63,0)
Ibuprofen	28 (60,9)
Colecalciferol	27 (58,7)
Morphin	27 (58,7)
Diphenhydramin-Hydrochlorid	25 (54,3)
Propofol	25 (54,3)
Hydromorphon-Hydrochlorid	24 (52,2)
Macrogol 3350	23 (50,0)
Fentanyl	22 (47,8)
Amoxicillin	21 (45,7)
Folsäure	20 (43,5)
Furosemid	20 (43,5)
Midazolam	20 (43,5)
Natriumbikarbonat	20 (43,5)
Micafungin-Natrium	19 (41,3)
Phytomenadion	19 (41,3)
Kaliumchlorid	19 (41,3)
Pantoprazol-Natrium-Sesquihydrat	18 (39,1)
Vancomycin	18 (39,1)
Cefepim-Hydrochlorid	17 (37,0)
Diphenhydramin	17 (37,0)
Piperacillin-Natrium; Tazobactam-Natrium	17 (37,0)

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bevorzugte Bezeichnung (PN, engl. Preferred Name)	Anzahl und Anteil der Patienten N = 43 n (%)
Tozinameran	17 (37,0)
Valaciclovir-Hydrochlorid	17 (37,0)
Cefepim	16 (34,8)
Gabapentin	16 (34,8)
Glukose; Natriumchlorid	16 (34,8)
Oxycodon	16 (34,8)
Sauerstoff	16 (34,8)
Pentamidin	16 (34,8)
Calciumchlorid; Kaliumchlorid; Natriumlactat	15 (32,6)
Heparin	15 (32,6)
Hyoscin	15 (32,6)
Levetiracetam	15 (32,6)
Ondansetron-Hydrochlorid	15 (32,6)
Oxycodon-Hydrochlorid	15 (32,6)
Promethazin-Hydrochlorid	15 (32,6)
Vancomycin-Hydrochlorid	15 (32,6)
Aciclovir-Natrium	14 (30,4)
Magnesium-Sulfat	14 (30,4)
Nystatin	14 (30,4)
Pentamidin-Isethionat	14 (30,4)
Calciumcarbonat	13 (28,3)
Hydromorphon	13 (28,3)
Grippe-Impfung	13 (28,3)
Ketorolac-Tromethamin	13 (28,3)
Melatonin	13 (28,3)
Olanzapin	13 (28,3)
Pantoprazol	13 (28,3)
Salbutamol	13 (28,3)
Docusat-Natrium	12 (26,1)
Enoxaparin Natrium	12 (26,1)
Ergocalciferol	12 (26,1)
Macrogol	12 (26,1)
Methadon-Hydrochlorid	12 (26,1)
Omeprazol	12 (26,1)

Bevorzugte Bezeichnung (PN, engl. Preferred Name)	Anzahl und Anteil der Patienten N = 43 n (%)
Phenoxymethylpenicillin Kalium	12 (26,1)
Pneumokokken-Impfstoff conj 13v (crm197)	12 (26,1)
Fentanyl-Zitrat	11 (23,9)
Hydroxyzin	11 (23,9)
Methadon	11 (23,9)
Promethazin	11 (23,9)
Salbutamol-Sulfat	11 (23,9)
n: Anzahl der Patienten, von denen Werte vorliegen; N: Gesamte Anzahl der Patienten.	

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

CLIMB-SCD-121

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Exa-Cel zur Behandlung von Patienten mit schwerer SCD wird primär die Studie CLIMB-SCD-121 herangezogen. Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung werden patientenrelevante Endpunkte aus den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Mortalität und Sicherheit betrachtet.

Bei der Studie CLIMB-SCD-121 handelt es sich um eine einarmige, offene, multizentrische Phase-1/2/3-Studie mit dem primären Ziel, die Sicherheit und Wirksamkeit einer einmaligen Therapie mit autologen CD34+ hämatopoetischer Stamm- und Vorläuferzellen, die *ex vivo* unter Verwendung von CRISPR/Cas9 in der Erythroid-spezifischen Enhancer-Region des *BCL11A*-Gens editiert wurden (Exa-Cel) bei Patienten mit schwerer SCD zu untersuchen.

Studiendesign und Studiendurchführung

In der einarmigen, offenen, multizentrischen Interventionsstudie CLIMB-SCD-121 werden Patienten mit schwerer SCD im Alter von 12 -35 Jahren mit einer einzigen Dosis Exa-Cel

behandelt. Zur weiteren Charakterisierung der Studie CLIMB-SCD-121 wird auf Anhang 4-E verwiesen.

Das beschriebene einarmige, offene Studiendesign zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Exa-Cel wurde gewählt, da eine Gleichwertigkeit mit bestehenden Standardbehandlungen nicht gegeben ist: für die Anwendung von Exa-Cel sind Mobilisierung und Apherese von CD34⁺-Zellen, sowie die myeloablative Konditionierung und das anschließende Transplantationsverfahren notwendig, was in einer Placebo-Gruppe weder praktisch zu realisieren noch ethisch vertretbar ist. Zusätzlich bestehen für die Durchführung einer Studie mit allogener SZT erhebliche praktische Hindernisse, wie die mangelnde Verfügbarkeit eines passenden Spenders oder der erschwerte Zugang für Patienten zu Zentren, die eine adäquate Versorgung in diesem Kontext anbieten können (150).

Die Studie wurde international in 16 Ländern durchgeführt, davon unter anderem in den Vereinigten Staaten, Kanada, dem Vereinigtem Königreich, Italien, Belgien und Deutschland. Studienbeginn war der 27. November 2018.

Studienphasen

Die Studie CLIMB-SCD-121 wird in 4 Phasen durchgeführt:

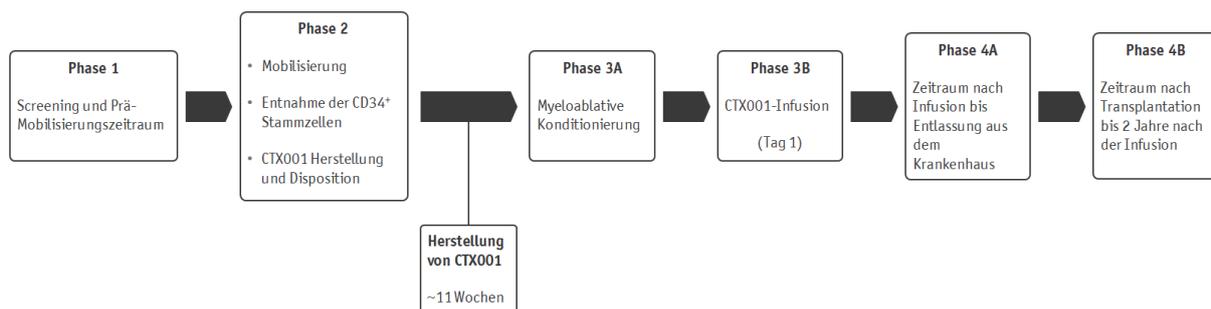


Abbildung 4-5: Studienphasen der CLIMB-SCD-121.

Studienpopulation

Die Studienpopulation der Studie CLIMB-SCD-121 umfasst 63 Patienten im Alter von 12 - 35 Jahren mit schwerer SCD.

Von den 63 Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, brachen 17 die Studie vor der Infusion mit Exa-Cel ab, davon 5 Patienten vor dem Beginn der Mobilisierung und 12 Patienten nach Beginn der Mobilisierung, aber vor Beginn der Konditionierung. Von den 12 Patienten, die die Studie während der Mobilisierung abbrachen, brachen 7 Probanden die Studie ab, da erforderliche Mindestmenge an Zellen nicht erreicht wurde. Ein Patient brach die Studie ab, weil er die Einschlusskriterien für die Nierenfunktion nicht mehr erfüllte, ein weiterer Patient brach die Studie wegen mangelnder Compliance ab. 2 Patienten zogen ihre Einwilligungserklärung zurück und ein Patient brach die Studie wegen psychischer und physischer Belastung ab. Kein Patient brach die Studie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab.

Die Analysepopulation sind definiert als

- **Enrolled Set:** Das Enrolled Set schließt alle Patienten ein, die die Einschlusskriterien erfüllen und die eine Einverständniserklärung unterzeichnet haben.
- **Safety Analysis Set:** Das Safety Set ist eine Untergruppe des Enrolled Set, die alle Patienten umfasst, die mit der Mobilisierung begonnen haben.
- **Full Analysis Set (FAS):** Das FAS schließt alle Patienten ein, die eine Exa-Cel-Infusion erhalten haben.
- **Primary Efficacy Set (PES):** Das PES ist eine Untergruppe des FAS, die alle Patienten umfasst, die mindestens 16 Monate lang nach der Exa-Cel-Infusion und mindestens 14 Monate lang nach Abschluss der EK-Transfusionen zur Unterstützung nach der Transplantation oder zur Behandlung der SCD-Krankheit beobachtet wurden. Patienten, die die 24-monatige Nachbeobachtungszeit in der Studie nach der Exa-Cel-Infusion abgeschlossen hatten, wurden in diese Gruppe aufgenommen, mit Ausnahme derjenigen, die zwischen Monat 10 und Monat 12 EK-Transfusionen erhalten hatten, aber weniger als 14 Monate (einschließlich bis zu 2 Monate in Studie CLIMB-CTX001-131) zusätzliche Nachbeobachtungszeit hatten. Darüber hinaus wurden auch Patienten in diese Gruppe aufgenommen, die aufgrund von Nebenwirkungen, die als mit Exa-Cel zusammenhängend angesehen wurden, verstarben oder die Studie abbrachen und die weniger als 16 Monate nach der Exa-Cel-Infusion nachbeobachtet wurden oder die mehr als 12 Monate nach der Exa-Cel-Infusion kontinuierlich EK-Transfusionen erhielten.

Die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Studienpopulation können der Tabelle 4-45 entnommen werden.

Bei den 46 Patienten im FAS ist das mediane Alter (Bereich) 20,5 (12-35) Jahre, wobei 12 (26,1 %) Patienten ≥ 12 - < 18 Jahre alt sind. Die Mehrheit der Patienten ist schwarz oder afroamerikanisch (84,8 %). Das Geschlecht der Patienten ist ausgeglichen, wobei 25 Patienten männlich und 21 Patienten weiblich sind.

Der Median der annualisierten Rate von schwerwiegenden VOC beträgt 3,5 (2,0 - 18,5) pro Jahr, mit einer medianen annualisierten Rate von VOC-bedingten stationären Krankenhausaufenthalten von 2,5 (0,0 - 9,5) pro Jahr mit einer medianen annualisierten Dauer von 14,0 (0,0 - 136,5) Tagen in den letzten 2 Jahren vor Durchführung des Screenings. In den letzten 2 Jahren vor dem Screening hatten 27 (58,7 %) Patienten ≥ 3 VOC pro Jahr.

Insgesamt ist die Population der in die Studie aufgenommenen Patienten repräsentativ für Patienten mit schwerer SCD, die für eine Behandlung mit Exa-Cel in Frage kommen.

Die Baseline Charakteristika der Patienten in der PES zeigen keine klinisch relevanten Unterschiede zu den Baseline Charakteristika der Patienten in der FAS.

Bei den 42 Patienten in der PES liegt das mittlere Alter bei 20,0 (12 - 35) Jahren. Die Mehrheit der Patienten ist schwarz oder afroamerikanisch (85,7 %). Das Geschlecht der Patienten ist ausgeglichen. Der Median der annualisierten schwerwiegenden VOC-Rate liegt bei 3,5 (2,0 - 18,5), und der Median der VOC-bedingten annualisierten stationären Krankenhausaufenthalte liegt bei 2,5 (0,5 - 9,5).

Screening und Studieneinschluss

Wesentliche Einschlusskriterien

Alle Studienteilnehmer mussten folgende wesentliche Einschlusskriterien erfüllen:

- Patienten müssen bei Unterzeichnung der Einverständniserklärung zwischen 12 und 35 Jahre alt sein.
- Patienten haben eine dokumentierte $\beta\text{S}/\beta\text{S}$, $\beta\text{S}/\beta\text{0}$, oder $\beta\text{S}/\beta+$ SCD. Patienten können auf der Grundlage historischer Genotyp-Ergebnisse eingeschrieben werden, aber eine Bestätigung des Genotyps ist vor der Busulfan-Konditionierung erforderlich. Die β0 -Genotypen werden anhand der HbVar-Datenbank definiert.
- Patienten leiden an schwerer SCD, definiert durch das Auftreten von mindestens 2 der folgenden Ereignisse pro Jahr während des 2-Jahres-Zeitraums vor dem Screening:
 - Ein akutes Schmerzereignis, das einen Aufenthalt in einer medizinischen Einrichtung und die Verabreichung von Schmerzmedikamenten (Opioide oder intravenöse nicht-steroidale Entzündungshemmer (NSAID) oder Bluttransfusionen erforderlich macht.
 - Ein akutes Thoraxsyndrom (ACS), welches durch das Auftreten eines neuen Lungeninfiltrats in Verbindung mit Pneumonie-ähnlichen Symptomen, Schmerzen oder Fieber gekennzeichnet ist.
 - Priapismus, der länger als 2 Stunden anhält und einen Aufenthalt in einer medizinischen Einrichtung erfordert.
 - Eine Milzsequestration, definiert durch eine vergrößerte Milz, Schmerzen im linken oberen Bauch-Quadranten und einen akuten Abfall der Hb-Konzentration von > 2 g/dl.
- Patienten müssen nach Beurteilung des Prüfarztes für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sein.

Wesentliche Ausschlusskriterien

Für alle Studienteilnehmer wurden folgende wesentliche Ausschlusskriterien definiert:

- Ein HLA-identischer verwandter Spender ist für den betreffenden Patienten vorhanden.

- Es wurde zu einem früheren Zeitpunkt eine allogene Stammzelltransplantation bei dem Patienten durchgeführt.
- Patienten leiden unter Leukopenie ($< 3 \times 10^9/l$) oder Thrombozytopenie ($< 50 \times 10^9/l$), die laut Prüfarzt nicht durch einen Hypersplenismus bedingt ist.
- Patienten erhalten regelmäßige EK-Transfusionen, die laut Meinung des Prüfarztes nicht unterbrochen werden können.
- Patienten mit einer Alloimmunisierung gegen Erythrozytenantigene in der Anamnese, bei denen der Prüfarzt davon ausgeht, dass für die Dauer der Studie nicht genügend EK-Transfusionen zur Verfügung stehen werden.
- Patienten mit mehr als 10 ungeplanten Krankenhausaufenthalten oder Aufenthalte im Krankenhaus im Zusammenhang mit SCD 1 Jahr vor dem Screening, die nach Meinung des Prüfarztes auf erhebliche chronische Schmerzen und nicht akute Schmerzkrisen zurückzuführen sind.
- Patienten haben einen HbF-Spiegel $> 15 \%$, unabhängig von der gleichzeitigen Therapie mit HbF-induzierenden Therapien wie Hydroxycarbamid.
- Es besteht eine klinisch relevante und aktive bakterielle, virale, pilzartige oder parasitäre Infektion.
- Anamnese einer Krankheit oder eines klinischen Zustands, der nach Ansicht des Prüfarztes die Ergebnisse der Studie beeinträchtigen oder ein zusätzliches Risiko für den Patienten bei Verabreichung des Studienmedikaments darstellen könnte. Dazu gehören unter anderem: unmittelbare Familienangehörige mit einem bekannten familiären Krebsyndrom, relevante Arzneimittelallergien in der Anamnese, Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems oder des zentralen Nervensystems, unkontrollierte Anfallsleiden oder psychiatrische Erkrankungen in der Anamnese.

Begleitmedikationen

In der Tabelle 4-46 sind die Begleitmedikationen der Patienten in der Studie CLIMB-SCD-121 dargestellt.

Die häufigsten Begleitmedikamente sind typisch für die Behandlung von Patienten während der Peri- und Post-hämatologischen Stammzelltransplantations-Phase und für SCD-bedingte chronische Schmerzen.

Studiendauer

Beobachtungs- und Behandlungszeitraum

Die Studie CLIMB-SCD-121 wurde am 27. November 2018 initiiert mit dem Unterzeichnen der ersten Einwilligungserklärung. Der aktuelle Datenschnitt der Studie zum Zeitpunkt der

Dossiereinreichung wurde am 09. August 2024 erhoben und ist im vorliegenden Dossier dargestellt.

Tabelle 4-47: Beobachtungsdauer nach Exa-Cel-Infusion in der Studie CLIMB-SCD-121

CLIMB-SCD-121	FAS (N = 46)
Beobachtungsdauer nach Exa-Cel-Infusion (Monate)	
n	46
MW (SD)	22,6 (3,57)
Median	24,0
Min; Max	8,9; 25,7
Beobachtungsdauer nach Exa-Cel-Infusion (Intervalle nach Monaten)	
≤ 3 Monate	0
> 6 Monate bis ≤ 6 Monate	0
> 6 Monate bis ≤ 12 Monate	1 (2,2)
> 12 Monate bis ≤ 24 Monate	22 (47,8)
> 24 Monate	23 (50,0)
Beobachtungsdauer nach Exa-Cel-Infusion (Monate) = (Zeitpunkt des Datenschnitts oder Ende der Studie, je nachdem, was früher eintritt – Exa-Cel-Infusionsdatum + 1) / 30. N: Zahl der Patienten der Analysepopulation; n: Zahl der Patienten mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; SD: Standardabweichung.	

In Tabelle 4-47 ist die Beobachtungsdauer nach Exa-Cel-Infusion für das FAS der Studie CLIMB-SCD-121 dargestellt. Die Beobachtungsdauer nach Exa-Cel-Infusion betrug im Mittel 22,6 Monate (SD = 3,57) mit einem Median von 24,0 Monaten. Die minimale Beobachtungsdauer betrug 8,9 Monate, die maximale 25,7 Monate.

Von den 46 Patienten lag für einen Patienten (2,2 %) die Beobachtungsdauer nach Exa-Cel-Infusion zwischen 6 und 12 Monaten, für 22 Patienten (47,8 %) zwischen 12 und 24 Monaten und für 23 Patienten (50,0 %) über 24 Monate.

Studienintervention

Bei der Studienmedikation handelt es sich um eine Einzeldosis autologer CRISPR-Cas9-modifizierter CD34⁺ menschlicher hämatopoetischer Stamm- und Vorläuferzellen (Exa-Cel), wobei die Einzeldosis 4 - 13 × 10⁶ Zellen/ml enthält. Bevor eine Behandlung mit Exa-Cel erfolgen kann, muss zunächst eine myeloablative Konditionierung analog zur Stammzelltransplantation durchgeführt werden.

Insgesamt gliedert sich der Ablauf der Behandlung in 4 Schritte (siehe Abbildung 4-5):

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 myeloablative Konditionierung mit Busulfan im Folgeschritt 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 ≤ 11 g/dl aufrecht zu erhalten. Dies ist notwendig, um eine möglichst hohe Ausbeute von Stammzellen zu ermöglichen.

Schritt 2: Anschließend werden die Stammzellen der Patienten aus dem Knochenmark mittels Plerixafor mobilisiert und via Apherese entnommen. 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⁺-Stammzellen isoliert, mittels CRISPR Cas9 modifiziert und in ausreichender Menge angezchtet werden. Dieser Vorgang dauert insgesamt ca. 5 bis 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.

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.

Endpunkte und Erhebung

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden patientenrelevante Endpunkte aus den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Mortalität und Sicherheit betrachtet.

Morbidität

Schwere vasookklusive Krisen

- Annualisierte Rate schwerer VOC
- Freiheit von schweren VOC für mind. 12 Monate (VF12, Anteil der Patienten ohne schwere VOC in mind. 12 aufeinander folgenden Monaten innerhalb der 2-jährigen Follow-up Periode)
- Dauer der Freiheit von schweren VOC nach Exa-Cel-Infusion

Hospitalisierungen aufgrund schwerer VOC

- Freiheit von Hospitalisierungen aufgrund schwerer VOC (HF12, Anteil der Patienten, die für mindestens 12 Monate lang nicht aufgrund schwerer VOC hospitalisiert wurden innerhalb der 2-jährigen Follow-up Periode).
- Relative Reduktion der annualisierten Hospitalisierungsrate aufgrund schwerer VOC zu Baseline (bis zu 24 Monate beginnend ab Monat 12 nach der Exa-Cel-Infusion bei Patienten, die HF12 nicht erreicht haben).

HbF-Konzentration

- HbF-Konzentration im Zeitverlauf
- F-Zell-Anteil im Zeitverlauf

Gesamt Hb- Konzentration

- Gesamt Hb-Konzentration im Zeitverlauf

Hämolyseparameter

- Laktatdehydrogenase-Konzentration im Zeitverlauf
- Haptoglobin-Konzentration im Zeitverlauf
- Retikulozyten-Konzentration im Zeitverlauf
- Bilirubin-Konzentration (indirekt) im Zeitverlauf

Schmerz (Pain-NRS)

- Veränderung des Schmerzes im Zeitverlauf anhand Pain-NRS
- Anteil der Patienten mit einer 15 % Verbesserung/ Verschlechterung auf der Pain-NRS

Gesundheitszustand

- Veränderung des Gesundheitszustandes zu Baseline gemessen anhand der EQ-5D-5L VAS/EQ-5D-Y VAS

- Anteil der Patienten mit einer 15 % Verbesserung/Verschlechterung auf der EQ-5D-5L VAS/EQ-5D-Y VAS

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

PedsQL

- Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Zeitverlauf anhand des PedsQL
- Anteil der Patienten mit einer 15 % Verbesserung/ Verschlechterung auf der PedsQL-Skala

PedsQL – Sichelzell-Modul

- Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des PedsQL - Sichelzell-Moduls
- Anteil der Patienten mit einer 15 % Verbesserung/Verschlechterung im PedsQL-Sichelzell-Modul

FACT-BMT

- Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu Baseline anhand des FACT-BMT
- Anteil der Patienten mit einer 15 % Verbesserung/Verschlechterung im FACT-BMT

ASCQ-Me

- Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Zeitverlauf anhand des ASCQ-Me
 - ASCQ-Me Measures Score
 - ASCQ-Me Pain Episode Question Set
- Anteil der Patienten mit einer 15 % Verbesserung/ Verschlechterung im ASCQ-Me

Sicherheit und Verträglichkeit

- Gesamtmortalität
- Transplantationsbezogene Mortalität
- Jegliche unerwünschten Ereignisse
- Schwere unerwünschte Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

- Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten
- Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Bei der Studie CLIMB-SCD-121 handelt es sich um eine multizentrische, internationale Studie, die unter anderem in Deutschland durchgeführt wird. Alle Patienten wurde im europäischen und nordamerikanischen Versorgungskontext behandelt und untersucht. Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die deutsche Versorgungsrealität kann durch die Verwendung objektiver, standardisierter und in der Wissenschaft etablierter Kriterien unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten einhergehen, ausgegangen werden.

CLIMB-CTX001-131

Studiendesign und Studiendurchführung

Bei der Studie CLIMB-CTX001-131 handelt es sich um eine Langzeit-Follow-up-Studie für Patienten, die im Rahmen von verschiedenen Studien Exa-Cel erhalten haben. Zu diesen Studien gehören unter anderem die pivotalen Studien zur Behandlung von SCD und TDT: CLIMB-SCD-121 und CLIMB-TDT-111. Die Patienten werden für einen Zeitraum von 15 Jahren hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit von Exa-Cel nachbeobachtet. Dabei entsprechen die betrachteten Endpunkte den im Rahmen der CLIMB-SCD-121 und CLIMB-TDT-111 erhobenen Endpunkten sowie zusätzlich die Beurteilung neuer Krebserkrankungen und neuer oder verschlimmernder hämatologische Erkrankungen (z.B. immunvermittelte Zytopenien, aplastische Anämie, primäre Immundefekte).

Zur weiteren Charakterisierung der Studie CLIMB-CTX001-131 wird auf Anhang 4-E verwiesen.

Die Studie wurde international in 11 Ländern durchgeführt, davon unter anderem in den Vereinigten Staaten, Kanada, dem Vereinigtem Königreich, Italien und Deutschland. Studienbeginn war der 10. September 2018.

Studienpopulation

Die Studienpopulation der Studie CLIMB-CTX001-131 umfasst die in den Mutterstudien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-SCD-121 enthaltenen Patienten. Demographische oder krankheitsspezifische Charakteristika können dementsprechend der Tabelle 4-45 oder dem Modul 4B (SCD) entnommen werden.

Screening und Studieneinschluss

Wesentliche Einschlusskriterien

- Der Patient (oder sein gesetzlich bestellter und bevollmächtigter Vertreter oder Vormund) hat ein Einwilligungsfomular datiert und unterzeichnet.
- Die Patienten erhielten eine Exa-Cel-Infusion im Rahmen der jeweiligen Mutterstudie.

Es liegen keine Ausschlusskriterien vor.

Studiendauer

Die Studie wird seit dem 10. September 2018 durchgeführt und fortgeführt, bis alle Patienten bis zu 15 Jahre nach der Behandlung mit Exa-Cel nachbeobachtet worden sind. Der aktuelle Datenschnitt der Studie zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung wurde am 09. August 2024 erhoben und ist im vorliegenden Dossier dargestellt.

Beobachtungszeitraum

Tabelle 4-48: Beobachtungsdauer nach Exa-Cel-Infusion in der Studie CLIMB-CTX001-131 (SCD-Population)

CLIMB-CTX001-131	SCD-PES (N = 42)	SCD-FAS (N = 46)
Beobachtungsdauer nach Exa-Cel-Infusion (Monate)		
n	42	46
MW (SD)	34,8 (10,01)	32,9 (11,50)
Median	33,6	33,2
Min; Max	17,2; 62,2	8,9; 62,2
Beobachtungsdauer nach Exa-Cel-Infusion (Intervalle nach Monaten)		
≤ 3 Monate	0	0
> 3 Monate bis ≤ 6 Monate	0	0
> 6 Monate bis ≤ 12 Monate	0	1 (2,2)
> 12 Monate bis ≤ 24 Monate	8 (19,0)	11 (23,9)
> 24 Monate bis ≤ 36 Monate	17 (40,5)	17 (37,0)
> 36 Monate bis ≤ 60 Monate	16 (38,1)	16 (34,8)
> 60 Monate bis ≤ 180 Monate	1 (2,4)	1 (2,2)
Beobachtungsdauer nach Exa-Cel-Infusion (Monate) = (Zeitpunkt des Datenschnitts oder Ende der Studie, je nachdem, was früher eintritt – Exa-Cel-Infusionsdatum + 1) / 30. N: Zahl der Patienten der Analysepopulation; n: Zahl der Patienten mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; SD: Standardabweichung.		

In Tabelle 4-48 Beobachtungsdauern nach Exa-Cel-Infusion für das SCD-PES und das SCD-FAS der Studie CLIMB-CTX001-131 dargestellt.

In der SCD-PES-Population (N = 42) betrug die durchschnittliche Beobachtungsdauer nach Exa-Cel-Infusion 34,8 Monate (SD = 10,01), der Median lag bei 33,6 Monaten. Das Minimum betrug 17,2 Monate, das Maximum 62,2 Monate. In der SCD-FAS-Population (N = 46) betrug die durchschnittliche Beobachtungsdauer nach Exa-Cel-Infusion 32,9 Monate (SD = 11,50), der Median lag hier bei 33,2 Monaten. Das Minimum betrug 8,9 Monate, das Maximum 62,2 Monate.

Die Mehrheit der Patienten wurde zum Zeitpunkt des Datenschnittes entweder > 24 Monate bis ≤ 36 Monate (SCD-PES: 17 Patienten [40,5%]; SCD-FAS: 17 Patienten [37,0%]) oder

> 36 Monate bis ≤ 60 Monate (SCD-PES: 16 Patienten [38,1%]; SCD-FAS: 16 Patienten [34,8%]) nachbeobachtet.

Endpunkte und Erhebung

Die in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachteten Endpunkte entsprechen den im Rahmen der CLIMB-SCD-121 und CLIMB-TDT-111 erhobenen Endpunkte sowie zusätzlich die Beurteilung neuer Krebserkrankungen und neuer oder sich verschlimmernder hämatologischer Erkrankungen (z.B. immunvermittelte Zytopenien, aplastische Anämie, primäre Immundefekte):

Primäre Endpunkte zur Evaluation langfristiger Sicherheitsparameter:

- Neue maligne Erkrankungen
- Neue oder sich verschlimmernde hämatologische Erkrankungen (z.B. immunvermittelte Zytopenien, aplastische Anämie, primäre Immundefekte)
- Gesamtmortalität
- Alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUEs), die bis zu 5 Jahre nach der Exa-Cel-Infusion auftreten
- Exa-Cel-bezogene UEs und SUEs

Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte

- Analog der Mutterstudien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-SCD-121

Alle Endpunkte werden, sofern nicht anders angegeben, bis zu 15 Jahre nach der Exa-Cel-Infusion untersucht.

Übertragung auf den deutschen Versorgungskontext

Da es sich bei der betreffenden Studie um eine Langzeit-Follow-up-Studie handelt, die sich aus der Studienpopulation der Mutterstudien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-SCD-121 zusammensetzt, ist die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext analog zur Übertragbarkeit der Mutterstudien gewährleistet.

Charakterisierung der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien

SUSTAIN-Studie (Standard of Care)

Die SUSTAIN-Studie war eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase-2-Studie mit Crizanlizumab bei Patienten mit SCD im Alter von 16 - 65 Jahren, die einen β^S/β^S -, β^S/β^0 -, β^S/β^{+-} , β^S/β^c - oder einen anderen Genotyp aufwiesen und im Jahr vor der Aufnahme in die Studie zwei bis zehn SCD-bedingte Schmerzkrisen erlitten hatten. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1:1 auf niedrig dosiertes Crizanlizumab (2,5 mg pro kg Körpergewicht), hoch dosiertes Crizanlizumab (5,0 mg pro kg) oder Placebo (SoC) randomisiert. Für den im Rahmen der Dossierbewertung relevanten ITC wird die Placebo (SoC)-Gruppe herangezogen.

Die Studie wurde an 60 Standorten in den USA, Brasilien und Jamaika durchgeführt und nahm 198 Patienten auf. Der primäre Endpunkt war die annualisierte Rate der SCD-bedingten Schmerzkrisen.

Weitere Charakteristika der SUSTAIN-Studie können dem Nutzenbewertungsdossier von Crizanlizumab entnommen werden(140).

HOPE-Studie (Standard of Care)

Die HOPE-Studie war eine internationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase-3-Studie mit Voxelotor bei Patienten mit SCD im Alter von 12-65 Jahren, mit bestätigter SCD-Diagnose (alle Genotypen), mit einem Hämoglobinwert zwischen 5,5 und 10,5 g/dl beim Screening und mit 1 bis 10 VOC in den letzten 12 Monaten. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1:1 auf 1500 mg Voxelotor, 900 mg Voxelotor oder Placebo (SoC) randomisiert; dieser ITC konzentriert sich auf den Vergleich mit SoC. Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patienten, die eine Hämoglobin-Antwort zeigten, definiert als Anstieg von mehr als 1,0 g/dl in Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert. Zu den sekundären Endpunkten gehörte die annualisierte Inzidenzrate von VOC, die sowohl nach dem 24-wöchigen Behandlungszeitraum als auch nach dem 72-wöchigen Behandlungszeitraum berichtet wurde. VOC wurden in der HOPE-Studie als ein Kompositum aus akuter schmerzhafter Krise oder ATS definiert:

Weitere Charakteristika der HOPE-Studie können dem Nutzenbewertungsdossier von Voxelotor entnommen werden (137).

Studie NCT01179217 (Standard of Care)

Bei der NCT01179217-Studie handelte es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie der Phase 3 an 31 Standorten in den USA mit Patienten, die mindestens 5 Jahre alt waren, bei denen eine SCD (β^S/β^S oder β^S/β^0) diagnostiziert wurde und bei denen im vergangenen Jahr mindestens 2 Schmerzkrisen auftraten. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 2:1 auf L-Glutamin oder SoC randomisiert. Für den im Rahmen der Dossierbewertung relevanten ITC wird die Vergleichsgruppe (SoC)-herangezogen. Der primäre Endpunkt war die Anzahl der Schmerzkrisen bis Woche 48. Eine Schmerzkrise wurde definiert als:

- Schmerzen, die zu einer Behandlung mit einem parenteral verabreichten Betäubungsmittel im stationären (oder ambulanten Behandlung) oder während eines Krankenhausaufenthalts führen
- Akutes Thoraxsyndrom
- Priapismus
- Sequestration der Milz

Für die Zwecke des ITC werden Schmerzkrisen, wie sie in der NCT01179217-Studie definiert sind, als VOC bezeichnet. Teilnahmeberechtigt waren Patienten, die Hydroxycarbamid in einer Dosis erhielten, die vor der Untersuchung mindestens 3 Monate lang stabil war, und die beabsichtigten, diese Behandlung fortzusetzen.

MarketScan-Analyse von Medicaid-Routinedaten – SCA (Standard of Care)

Die Charakteristika des synthetischen Kontrollarms (SCA) auf Basis von US-Claimsdaten für den indirekten von Exa-Cel gegenüber Standard of Care können Abschnitt 4.2.5.6 entnommen werden.

4.3.2.3.1.8 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-49: Matrix der Endpunkte in der Studie CLIMB-SCD-121

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung
Morbidität	Schwere vasookklusive Krisen	Annualisierte Rate schwerer VOC
		Freiheit von schweren VOC für mind. 12 Monate (VF12)
		Dauer der Freiheit von schweren VOC nach Exa-Cel-Infusion
	Hospitalisierungen aufgrund schwerer VOC	Freiheit von Hospitalisierungen aufgrund schwerer VOC für mindestens 12 Monate (HF12)
		Relative Veränderung der annualisierten Hospitalisierungsrate aufgrund schwerer VOC zu Baseline
	HbF-Konzentration	HbF-Konzentration im Zeitverlauf
		F-Zell-Anteil im Zeitverlauf
	Gesamt Hb-Konzentration	Gesamt Hb-Konzentration im Zeitverlauf
	Hämolyseparameter	Retikulozyten-Konzentration im Zeitverlauf
		Bilirubin-Konzentration (indirekt) im Zeitverlauf
		Haptoglobin-Konzentration im Zeitverlauf
		Laktatdehydrogenase-Konzentration im Zeitverlauf
	Schmerz (Pain-NRS)	Schmerz im Zeitverlauf anhand Pain-NRS
		Anteil der Patienten mit einer 15 % Verbesserung/ Verschlechterung auf der Pain-NRS
	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitszustand im Zeitverlauf anhand der visuellen Analogskala (VAS)
Anteil der Patienten mit einer 15 % Verbesserung/ Verschlechterung auf der VAS		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	PedsQL (Teen-Version und Eltern-Proxy-Version)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität im Zeitverlauf anhand des PedsQL (Teen-Version)
		Anteil der Patienten mit einer 15 % Verbesserung/ Verschlechterung auf der PedsQL-Skala
	PedsQL-Sichelzell-Modul	Gesundheitsbezogene Lebensqualität im Zeitverlauf anhand des PedsQL-Sichelzell-Moduls
		Anteil der Patienten mit einer 15 % Verbesserung/ Verschlechterung im PedsQL-Sichelzell-Modul
FACT-BMT	Gesundheitsbezogene Lebensqualität im Zeitverlauf gemessen anhand des FACT-BMT	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung
	ASCQ-Me	Anteil der Patienten mit einer 15 % Verbesserung/ Verschlechterung anhand des FACT BMT
		Gesundheitsbezogene Lebensqualität im Zeitverlauf anhand des ASCQ-Me
Mortalität	Gesamtmortalität	Anteil der Patienten mit einer 15 % Verbesserung/ Verschlechterung
	Transplantations- bezogene Mortalität	Anzahl der Todesfälle
Sicherheit	Unerwünschte Ereignisse (UE)	Anzahl der Todesfälle im Zusammenhang mit Busulfan und/oder der Exa-Cel-Infusion nach Beurteilung des Prüfarztes
		Gesamtrate der UE
		Jegliche UE nach SOC und PT
		Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT
		Schwerwiegende UE nach SOC und PT
		UE, die zu Therapieabbruch führen nach SOC und PT
<p>ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement Information System; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen; Exa-Cel: Exagamglogene autotemcel; FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy - Bone Marrow Transplantation; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; Hb: Hämoglobin; HbF: fetales Hämoglobin; NRS: Numerical Pain Rating Scale; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PT: Preferred Term; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SCD: Sichelzellerkrankheit; SOC: System Organ Class; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analoge Skala; VOC: Vasookklusive Krise.</p>		

Die Endpunkte der Studie CLIMB-CTX001-131 entsprechen den in der Mutterstudie erhobenen Endpunkten.

4.3.2.3.1.8.1 Morbidität

4.3.2.3.1.8.2 Schwere vasookklusive Krisen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-50: Operationalisierung des Endpunktes Schwere vasookklusive Krisen (VOC) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CLIMB-SCD-121	<p>In der Studie CLIMB-SCD-121 ist der Wirksamkeitsendpunkt Schwere vasookklusive Krisen (VOC) operationalisiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Annualisierte Rate schwerer VOC, • Freiheit von schweren VOC für mindestens 12 Monate (VF12), • Dauer der Freiheit von schweren VOC nach Exa-Cel-Infusion. <p>Gemäß Studienprotokoll ist eine schwere VOC definiert als eine VOC, bei der mindestens eines der folgenden Ereignisse zutrifft:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Akute Schmerzen, die einen Aufenthalt in einer medizinischen Einrichtung und die

Studie	Operationalisierung
	<p>Verabreichung von Schmerzmitteln (Opiode oder intravenöse NSAIDs) oder Bluttransfusionen erforderlich machen,</p> <ul style="list-style-type: none"> • Akutes Thoraxsyndrom, welches durch das Auftreten eines neuen Lungeninfiltrats in Verbindung mit Pneumonie-ähnlichen Symptomen, Schmerzen oder Fieber gekennzeichnet ist, • Priapismus, der länger als 2 Stunden anhält und einen Aufenthalt in einer medizinischen Einrichtung erfordert, • Milzsequestration, definiert durch eine vergrößerte Milz, Schmerzen im linken oberen Bauch Quadranten und einen akuten Abfall der Hämoglobinkonzentration von ≥ 2 g/dl. <p>Jede VOC wird kontinuierlich von einem unabhängigen Komitee (engl. Endpoint Adjudication Committee; EAC) evaluiert, welches sich aus externen Experten mit klinischem und wissenschaftlichem Hintergrund zusammensetzt. Das EAC beurteilt die historischen VOC der Patienten (während der 2 Jahre vor dem Screening) und die während der Studie auftretenden VOC. Alle schweren VOC, die der Protokolldefinition von schweren VOC entsprechen, werden gelistet, beginnend 2 Jahre vor der Aufnahme in die Studie bis 2 Jahre nach der Infusion mit Exa-Cel.</p> <p>Bei Patienten, die als Lost-To-Follow-up gelten oder sterben, basieren die Analysen auf den verfügbaren Daten vor dem Tod oder dem Lost-To-Follow-up. Das Ansprechen von Patienten, die aus der Studie ausscheiden, aber trotzdem an der Langzeit-Follow-up-Studie (Studie CTX001-131) teilnehmen, wird anhand ihrer VOC-Daten sowohl aus der Studie CLIMB-SCD-121 als auch aus der Langzeit-Follow-up-Studie bis zu 2 Jahre nach der Exa-Cel-Infusion beurteilt.</p> <p>Die Analyse des dargestellten Datenschnittes beruht auf den Daten der PES-Population.</p> <p><i>Annualisierte Rate schwerer VOC</i></p> <p>Es wird für alle untersuchten Patienten kontinuierlich die annualisierte Rate an schweren VOC erhoben und dargestellt.</p> <p>Als Baseline vor der Behandlung gilt die durchschnittliche Anzahl schwerer VOC in den letzten zwei Jahren vor Aufnahme in die Studie.</p> <p>Es wird ein Vergleich der annualisierten Rate schwerer VOC zwischen Baseline- und Follow-up-Phase der CLIMB-SCD-121-Studie dargestellt.</p> <p>Dafür werden die annualisierte Risikodifferenz und das entsprechende 95 %-KI anhand eines linearen Regressionsmodells für transformierte Variablen mit robusten Standardfehlern geschätzt und die annualisierte Rate Ratio und der entsprechende 95 %-KI werden anhand eines Poisson-Regressionsmodells mit $\log(\text{Nachbeobachtungszeit in Jahren})$ als Offset-Term und Cluster-robusten Standardfehlern geschätzt.</p> <p>Für die Analyse der annualisierten Rate schwerer VOC werden nur bestätigte VOC für Baseline und Post-Baseline-Werte berücksichtigt. Wenn bei einer gemeldeten schweren VOC nicht festgestellt werden kann, ob sie innerhalb der letzten 2 Jahre vor dem letzten Screening auftrat, weil das Datum des Beginns und des Endes der Untersuchung fehlt oder unvollständig ist, wird diese nicht berücksichtigt. VOC, die zwischen Screening und Exa-Cel-Infusion auftreten, werden in der Analyse der sekundären Wirksamkeitsendpunkte nicht berücksichtigt.</p> <p><i>Freiheit von schweren VOC für mind. 12 Monate (VF12)</i></p> <p>VF12 ist definiert als Anteil der Patienten ohne schwere VOC in mind. 12 aufeinander folgenden Monaten.</p> <p>Die Erhebung von VF12 beginnt dabei 60 Tage nach der letzten EK-Transfusion im Rahmen der Transplantationsnachsorge oder im Rahmen einer Behandlung der SCD. In der Studie CLIMB-SCD-121 beträgt die Gesamtdauer des Auswertungszeitraums 24 Monate nach Exa-Cel-Infusion, während der Auswertungszeitraum für die CLIMB-CTX001-131-Studie den</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Zeitraum bis zum dargestellten Datenschnitt einschließt und insgesamt bis zu 15 Jahre betragen kann.</p> <p>Patienten, die VOC-frei sind, aber nach Monat 12 nach der Exa-Cel-Infusion weiterhin supportive Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten (EK) benötigen, werden als Non-Responder für VF12 betrachtet. Patienten, die zwischen Monat 10 und Monat 12 noch EK-Transfusionen benötigen, werden nur dann als Responder betrachtet, wenn sie anschließend 14 Monate lang transfusionsfrei und frei von schweren VOC sind, was bis zu 2 Monate Nachbeobachtung in der Langzeit-Follow-up-Studie miteinschließen kann.</p> <p>Ein Patient wird als Responder eingestuft, wenn er zu jeglichem Zeitpunkt während des Bewertungszeitraums die o.g. Responsekriterien erfüllt. Stirbt ein Patient vor Erreichen von VF12, wird er als Non-Responder gewertet, sofern die Todesursache nicht auf einem Unfall, Selbstmord, oder Mord beruht. Bricht ein Patient die Studie ab, oder stirbt aufgrund von Tod durch einen Unfall, Selbstmord oder Mord vor Erreichen von VF12, wird der VOC-freie Status fortgeführt.</p> <p>Die Auswertung des Endpunktes erfolgt deskriptiv über den Anteil der Patienten ohne schwere VOC in mind. 12 aufeinander folgenden Monaten. Der Anteil der Patienten wird mit dem einseitigen p-Wert (bei einer Ansprechrate von 50 %) und dem zweiseitigen 95 %-igen exakten Clopper-Pearson-KI angegeben.</p> <p>Die Analysen werden für das PES der Studie CLIMB-SCD-121 und CLIMB-SCD-121 + CTX001-131 einzeln dargestellt.</p> <p><i>Dauer der Freiheit von schweren VOC nach Exa-Cel-Infusion</i></p> <p>Bei Patienten, die VF12 erreichen, wird die Dauer der Freiheit von schweren VOC in Monaten erhoben. Ein Monat ist definiert als 30 Tage. Response-Kriterien und Auswertungen zum primären Wirksamkeitsendpunkt VF12 gelten gleichermaßen.</p> <p>Die Darstellung der Dauer der Freiheit von schweren VOC erfolgt zudem graphisch aufgearbeitet für alle Patienten des FAS, individuell deskriptiv für jeden einzelnen Patienten mit Angabe der absoluten Dauer der Transfusionsfreiheit und der Gesamtdauer der individuellen Follow-up-Zeit in Monaten.</p>
CLIMB-CTX001-131	Der Endpunkt wird analog zur Studie CLIMB-SCD-121 erhoben.
MarketScan-Datenbank	<p>Alle Analysen der Ergebnisse der MarketScan-Datenbank wurden zur Durchführung des indirekten Vergleiches mit den Ergebnissen der Exa-Cel-Population hinzugezogen. Eine genaue Darstellung der verwendeten Methodik des indirekten Vergleiches und der Berechnung des SCA, sind Abschnitt 4.2.5.6 zu entnehmen.</p> <p>Für einen adäquaten indirekten Vergleich zwischen der Studie CLIMB-SCD-121 und der Kohorte der MarketScan-Datenbank, ist der Wirksamkeitsendpunkt Schwere vasookklusive Krisen (VOC) operationalisiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Annualisierte Rate schwerer VOC. <p>Schwere VOC-Ereignisse wurden im Rahmen der Analyse durch Notfallaufnahmen oder stationäre Krankenhausaufenthalte definiert, die mit der Diagnose von VOC in Verbindung stehen (d. h. VOC, die in ärztlich betreut werden). Insbesondere werden schwere VOC anhand von ICD-Diagnosecodes identifiziert, die mit stationären Krankenhausaufenthalten und Notaufnahmen in Verbindung stehen, sodass ein relevanter stationärer oder Notaufnahme-Claim dann als solcher gilt, wenn er eine der folgenden Diagnosen an einer beliebigen Position des Claims aufweist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SCD mit Schmerzkrisen • Akutes Thoraxsyndrom • Priapismus • Milzsequestration in Verbindung mit SCD <p>Zwischen den Leistungsdaten von Ansprüchen mit einer schweren VOC-Diagnose müssen</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>mindestens 3 Tage liegen, damit sie als separate schwere VOC-Ereignisse gelten.</p> <p>Die Anzahl der schweren VOC während des Baselinezeitraums der SCA-Patienten ist definiert als die Anzahl der schweren VOC während der 730 Tage bis zum Indexdatum mit mindestens 2 VOC in 2 aufeinanderfolgenden Jahren, wobei das Indexdatum als Zeitpunkt der letzten VOC (oder qualifizierendem SCD-Claim) in der Baseline-Periode, der mindestens 730 Beobachtungstage und mindestens 2 VOC im ersten und zweiten Jahr des Baselinezeitraums vorausgehen, definiert ist. Die Nachbeobachtungsdauer beträgt 24 Monate. Daran anschließend wird die annualisierte VOC-Rate berechnet, indem die Gesamtzahl der VOC durch die Gesamtdauer der Nachbeobachtung in Patientenjahren geteilt wird. Diese annualisierten Rate schwerer VOC werden zusammen mit 95 %-igen Konfidenzintervallen unter der Annahme einer Poisson-Verteilung tabellarisch dargestellt.</p> <p>Für die Ergebnisse des indirekten Vergleiches zwischen dem SCA und dem CLIMB-SCD-121 PES wird die annualisierte Rate Ratio und das entsprechende 95 %-KI angegeben, welche durch ein Poisson-Regressionsmodell mit $\log(\text{Nachbeobachtungszeit in Jahren})$ als Offset-Term und Cluster-robusten Standardfehlern geschätzt werden.</p>
HOPE	<p>Alle Analysen der Ergebnisse der HOPE-Studie wurden zur Durchführung des indirekten Vergleiches mit den Ergebnissen der Exa-Cel-Population hinzugezogen. Eine genaue Darstellung der verwendeten Methodik des indirekten Vergleiches und der Berechnung des ESS-Sets, sind Abschnitt 4.2.5.6 zu entnehmen.</p> <p>Für einen adäquaten indirekten Vergleich zwischen der Studie CLIMB-SCD-121 und des SoC-Arms der HOPE-Studie, ist der Wirksamkeitsempfindpunkt Schwere vasookklusive Krisen (VOC) operationalisiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten, die in der HOPE-Studie für mindestens 6 Monate VOC-frei waren (VF6) • Annualisierte VOC-Rate während der gesamten Nachbeobachtungszeit <p>VOC wurden in der HOPE-Studie als ein Kompositum aus akuter schmerzhafter Krise oder ATS definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mäßige bis starke Schmerzen, die mindestens 2 h anhalten • Keine andere Erklärung als VOC • Erforderliche orale oder parenterale Opioide, Ketorolac oder andere Analgetika, die von einer medizinischen Fachkraft in einer medizinischen Einrichtung oder per Telefon verschrieben wurden • ATS-Episode <p>Es ist zu beachten, dass in der CLIMB-SCD-121-Studie der Nachbeobachtungszeitraum für beide Endpunkte 60 Tage nach der letzten EK-Transfusion zur Nachsorge nach der Transplantation oder zur Behandlung der SCD begann. In der HOPE-Studie begann die Auswertung am ersten Tag der Behandlung.</p> <p><i>Anteil der Patienten, die in der HOPE-Studie für mindestens 6 Monate VOC-frei waren (VF6)</i></p> <p>Für den Vergleich wurde angenommen, dass die 31 % in der SoC-Gruppe, die während des 24-wöchigen Behandlungszeitraums nicht mindestens eine VOC erlitten hatten, VOC-frei waren.</p> <p>Da in der HOPE-Studie der Anteil der Patienten angegeben wird, die während des 24-wöchigen Behandlungszeitraums mindestens eine VOC aufwiesen, musste der Anteil der Patienten abgeleitet werden, die in der CLIMB-SCD-121 mindestens 6 Monate in Folge VOC-frei waren, anhand welchem der neu gewichtete Anteil für die ITC berechnet wurde. Für die Ergebnisse des indirekten Vergleiches zwischen dem SoC-Arm der HOPE-Studie und des ESS-Sets wird jedoch die Risk Ratio der Patienten dargestellt, die im SoC-Arm der HOPE-Studie VF6 und im ESS-Set VF12 erreichen.</p> <p><i>Annualisierte VOC-Rate während des gesamten Nachbeobachtungszeitraums</i></p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Die annualisierte Rate von VOC während des 72-wöchigen Behandlungszeitraums wurde im Langzeit-Follow-up der HOPE-Studie berichtet. Für den Vergleich mit dem SoC in der HOPE-Studie wurde die neu gewichtete annualisierte VOC-Rate auf Gruppenebene für die CLIMB-SCD-121-Studie berechnet.</p> <p>Für die Ergebnisse des indirekten Vergleiches zwischen dem SoC-Arm der HOPE-Studie und des ESS-Sets wird die Rate Ratio als Effektschätzer mit 2-seitigen 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert nach Fishers exaktem Test dargestellt.</p>
SUSTAIN	<p>Alle Analysen der Ergebnisse der SUSTAIN-Studie wurden zur Durchführung des indirekten Vergleiches mit den Ergebnissen der Exa-Cel-Population hinzugezogen. Eine genaue Darstellung der verwendeten Methodik des indirekten Vergleiches und der Berechnung des ESS-Sets, sind Abschnitt 4.2.5.6 zu entnehmen.</p> <p>Für einen adäquaten indirekten Vergleich zwischen der Studie CLIMB-SCD-121 und des SoC-Arms der SUSTAIN-Studie, ist der Wirksamkeitsendpunkt Schwere vasookklusive Krisen (VOC) operationalisiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Annualisierte VOC-Rate während des gesamten Nachbeobachtungszeitraums. • Anteil der Patienten, der Freiheit von schweren VOC für mindestens 12 Monate erreicht hat <p>SCD-bedingte Schmerzkrise wurden in der SUSTAIN-Studie wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Akute Schmerzepisoden ohne medizinisch festgestellte Ursache außer einem gefäßverschließenden Ereignis, die zu einem Besuch in einer medizinischen Einrichtung und/oder bei einem Mediziner und zu einer analgetischen Behandlung führen • ATS • Hepatische Sequestration • Sequestration der Milz • Priapismus <p>Für die Zwecke dieses ITC werden SCD-bedingte Schmerzkrise, wie sie in der SUSTAIN-Studie definiert wurden, als VOC bezeichnet.</p> <p>Es ist zu beachten, dass in der CLIMB-SCD-121-Studie der Nachbeobachtungszeitraum für beide Endpunkte 60 Tage nach der letzten EK-Transfusion zur Nachsorge nach der Transplantation oder zur Behandlung der SCD begann. In der SUSTAIN-Studie begann der Auswertungszeitraum am ersten Tag der Behandlung.</p> <p><i>Annualisierte VOC-Rate während des gesamten Nachbeobachtungszeitraums</i></p> <p>In der SUSTAIN-Studie wurde der Gruppenmedian der annualisierten Rate von VOC auf der Grundlage der 52-wöchigen Nachbeobachtung berichtet. Für den Vergleich mit der SoC in SUSTAIN wurden zunächst die annualisierten Raten auf individueller Ebene für jeden Patienten in CLIMB-SCD-121 berechnet, dann wurde der neu gewichtete Gruppenmedian der annualisierten Rate der VOC auf individueller Ebene berechnet.</p> <p>Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs der annualisierten Rate schwerer VOC werden nur deskriptiv dargestellt.</p> <p><i>Anteil der Patienten, der Freiheit von schweren VOC für mindestens 12 Monate erreicht hat</i></p> <p>Dieses Ergebnis basiert auf dem bestehenden CLIMB-SCD-121 Endpunkt VF12 und dem Anteil der Patienten, die nach 52 Wochen Follow-up in der SUSTAIN VOC-frei waren. Für den Vergleich mit dem SoC in der SUSTAIN-Studie wurde der neu gewichtete Anteil von VF12 für die CLIMB-SCD-121-Studie berechnet</p> <p>Die Ergebnisse des indirekten Vergleiches der Patienten, die VF12 erreicht haben, zwischen dem SoC-Arm der SUSTAIN-Studie und des ESS-Sets wird die Risk Ratio als Effektschätzer mit 2-seitigen 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert nach Fishers exaktem Test dargestellt.</p>
NCT01179217	Alle Analysen der Ergebnisse der NCT01179217-Studie wurden zur Durchführung des

Studie	Operationalisierung
	<p>indirekten Vergleichen mit den Ergebnissen der Exa-Cel-Population hinzugezogen. Eine genaue Darstellung der verwendeten Methodik des indirekten Vergleiches und der Berechnung des ESS-Sets, sind Abschnitt 4.2.5.6 zu entnehmen.</p> <p>Für einen adäquaten indirekten Vergleich zwischen der Studie CLIMB-SCD-121 und des SoC-Arms der NCT01179217-Studie, ist der Wirksamkeitsendpunkt Schwere vasookklusive Krisen (VOC) operationalisiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rate der VOC während der gesamten Nachbeobachtungszeit <p>Eine Schmerzkrise wurde definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schmerzen, die zu einer Behandlung mit einem parenteral verabreichten Betäubungsmittel im stationären (oder ambulanten Behandlung) oder während eines Krankenhausaufenthalts führen • ATS • Priapismus • Sequestration der Milz <p>Für die Zwecke des ITC werden Schmerzkrisen, wie sie in der NCT01179217-Studie definiert sind, als VOC bezeichnet.</p> <p><i>Rate der VOC während der gesamten Nachbeobachtungszeit</i></p> <p>In der Studie NCT01179217 wurde die durchschnittliche Anzahl der VOC bis Woche 48 berichtet. Für den Vergleich mit dem SoC in der NCT01179217-Studie wurde zunächst die bereinigte Rate zu Woche 48 auf individueller Ebene für jeden Patienten in der CLIMB-SCD-121-Studie berechnet. Anschließend wurde der neu gewichtete Gruppenmittelwert der bereinigten Rate der VOC zu Woche 48 auf individueller Ebene berechnet.</p> <p>Die Ergebnisse des indirekten Vergleiches zwischen dem SoC-Arm der HOPE-Studie und des ESS-Sets wird die Rate Ratio als Effektschätzer mit 2-seitigen 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert nach Fishers exaktem Test dargestellt.</p>
<p>ATS: Akutes Thoraxsyndrom; EAC: Endpoint Adjudication Committee; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; NSAID: nicht-steroidale Antirheumatika; PES: Primary Efficacy Set; SCD: Sichelzellerkrankheit; SD: Mittelwert; VF6/12: Freiheit von schweren VOC für mindestens 6/12 Monate; VOC: Vasookklusive Krise</p>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bei der eingeschlossenen Studie CLIMB-SCD-121 handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Studie, sodass das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als hoch eingestuft wird.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Die Erhebung des Endpunktes Schwere vasookklusive Krisen erfolgt unverblindet. Die Definition von VOC beruht auf medizinisch anerkannten und eindeutigen Kriterien und die Einordnung als VOC erfolgt objektiv durch den Prüfarzt. Zudem wird jede VOC kontinuierlich von einem unabhängigen, externen EAC evaluiert. Da das EAC sowohl die historischen VOC der Patienten (während der 2 Jahre vor dem Screening) als auch die während der Studie

auftretenden VOC beurteilt, wird das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als gering eingestuft. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist gewährleistet.

Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP, post-hoc Auswertungen, Studienbericht und Studienregistrierung überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurde nicht von den präspezifizierten Methoden und Definitionen abgewichen.

Die Beschreibung des Endpunktes Schwere vasookklusive Krisen ist transparent dargestellt und es wurden adäquate statistische Verfahren verwendet, sodass keine anderen Aspekte identifiziert werden können, die eine Verzerrung des Endpunktes bedingen würden. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als gering eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere vasookklusive Krisen (VOC); Annualisierte Rate schwerer VOC zwischen Baseline- und Follow-up-Phase der CLIMB-SCD-121-Studie – weitere Untersuchungen

Statistik	Exa-Cel in der CLIMB-SCD-121-Studie	
	Baseline-Phase N = 42	Follow-up-Phase N = 42
Annualisierte Rate schwerer VOC		
Gesamt Follow-up-Zeit in Jahren	84,0	69,7
Anteil der Patienten mit schweren VOC, n (%)	42 (100,0)	7 (16,7)
Gesamtzahl an schweren VOC	352	22
Geschätzte annualisierte Rate schwerer VOC	4,19	0,32
Annualisierte RD [95 %-KI] p-Wert		-3,87 [-4,87; -2,88] < 0,0001
Annualisierte Rate Ratio [95 %-KI] p-Wert		0,08 [0,03; 0,17] < 0,0001
<p>Die dargestellten Daten basieren auf den Ergebnissen des PES des Datenschnittes vom 09. August 2024.</p> <p>In der Studie CLIMB-SCD-121 beträgt die Gesamtdauer des Auswertungszeitraums 24 Monate nach Exa-Cel-Infusion.</p> <p>Die annualisierte Risikodifferenz und das entsprechende 95 %-KI werden anhand eines linearen Regressionsmodells für transformierte Variablen mit robusten Standardfehlern geschätzt.</p> <p>Die annualisierte Rate Ratio und der entsprechende 95 %-KI werden anhand eines Poisson-Regressionmodells mit log(Nachbeobachtungszeit in Jahren) als Offset-Term und Cluster-robusten Standardfehlern geschätzt.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Zahl der Patienten mit Angabe/Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; PES: Primary Efficacy Set; RD: Rate Difference; SD: Standardabweichung, engl. standard deviation; VOC: Vasookklusive Krise.</p>		

In Tabelle 4-51 sind die Ergebnisse des Vergleichs der annualisierten Rate schwerer VOC zwischen der Baseline- und Follow-up-Phase der CLIMB-SCD-121-Studie dargestellt. In der Baseline-Phase trat bei allen 42 Patienten mindestens eine schwere VOC auf, wobei die Gesamtzahl der aufgetretenen VOC bei 352 und die gesamte Follow-up-Zeit bei 84,0 Jahren lag. Daraus berechnete sich eine geschätzte annualisierte Rate schwerer VOC von 4,19. Während der Follow-up-Phase trat bei 7 Patienten (16,7 %) mindestens eine schwere VOC auf, dabei lag die Gesamtzahl der VOC bei 22 Ereignissen innerhalb einer Follow-up-Zeit von 69,7 Jahren. Die berechnete geschätzte annualisierte Rate schwerer VOC lag bei 0,32. Die Rate Difference zwischen den beiden Behandlungsphasen lag bei -3,87 ([95 %-KI] = [-4,87; -2,88]; $p < 0,0001$) die Rate Ratio bei 0,08 ([95 %-KI] = [0,03; 0,17]; $p < 0,0001$). Damit zeigt sich eine statistisch signifikante und klinisch höchstrelevante Verringerung der annualisierten Rate schwerer VOC nach der Behandlung mit Exa-Cel. Behandlungsunterschiede dieser

Größenordnung (Relatives Risiko > 10, auf dem Niveau von 1 % signifikant) können gemäß IQWiG-Methodenpapier als dramatisch eingestuft werden (18, 151).

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere vasookklusive Krisen (VOC); Annualisierte Rate schwerer VOC; gematchter SCA aus MarketScan-Analyse von Medicaid-Routinedaten vs. CLIMB-SCD-121 – weitere Untersuchungen

Statistik	Matched SCA N = 210	CLIMB-SCD-121 PES N = 42
Annualisierten Rate schwerer VOC		
Follow-up-Zeit in Jahren	420,0	69,7
Anzahl der Patienten mit schweren VOC, n (%)	203 (96,7)	7 (16,7)
Gesamtzahl der schweren VOC	2024	22
Annualisierte Rate schwerer VOC	4,82	0,32
Annualisierte RD [95 %-KI] (CLIMB-SCD-121 vs. SCA p-Wert		-4,50 [-5,26; -3,75] < 0,0001
Annualisierte Rate Ratio [95 %-KI] (CLIMB-SCD-121 vs. SCA) p-Wert		0,07 [0,03; 0,16] < 0,0001
Die annualisierte RD und das entsprechende 95 %-KI werden durch ein lineares Regressionsmodell transformierter Variablen mit robusten Standardfehlern geschätzt. Die annualisierte Rate Ratio und das entsprechende 95 %-KI werden durch ein Poisson-Regressionsmodell mit log(Nachbeobachtungszeit in Jahren) als Offset-Term und Cluster-robusten Standardfehlern geschätzt. ESS: Effective Sample Size; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Zahl der Patienten mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; PES: Primary Efficacy Set; RD: Rate Difference; RR: Risk Ratio; SCA: Synthetic Control Arm; VOC: Vasookklusive Krise.		

In Tabelle 4-52 die Ergebnisse der annualisierten Rate schwerer VOC des indirekten Vergleiches zwischen dem SCA auf Basis von Medicaid-Routinedaten und dem PES der Exa-Cel-Population in der Studie CLIMB-SCD-121 dargestellt. Innerhalb der SCA-Population erlitten insgesamt 203 von 210 Patienten (96,7 %) mindestens eine schwere VOC. Im Gegensatz dazu lag der Anteil der Patienten im PES, die eine schwere VOC erlitten, bei 16,7 % (7/42). Die Gesamtzahl der VOC lag im SCA bei 2024 Ereignissen und die entsprechende annualisierten Rate schwerer VOC bei 4,82. Im PES wurde dagegen nach der Behandlung mit Exa-Cel eine Gesamtzahl von 22 VOC und eine annualisierte Rate schwerer VOC von 0,32 gezählt. Daraus ergibt sich jeweils mit einer annualisierten Rate Difference von -4,50 ([95 %-KI] = [-5,26; -3,75]; $p < 0,0001$) und einer annualisierten Rate Ratio von 0,07 ([95 %-KI] = [0,03; 0,16]; $p < 0,0001$) ein statistisch signifikanter Vorteil der Behandlung mit Exa-Cel. Behandlungsunterschiede dieser Größenordnung (Relatives Risiko > 10, auf dem Niveau von 1 % signifikant) können gemäß IQWiG-Methodenpapier als dramatisch eingestuft werden (18, 151).

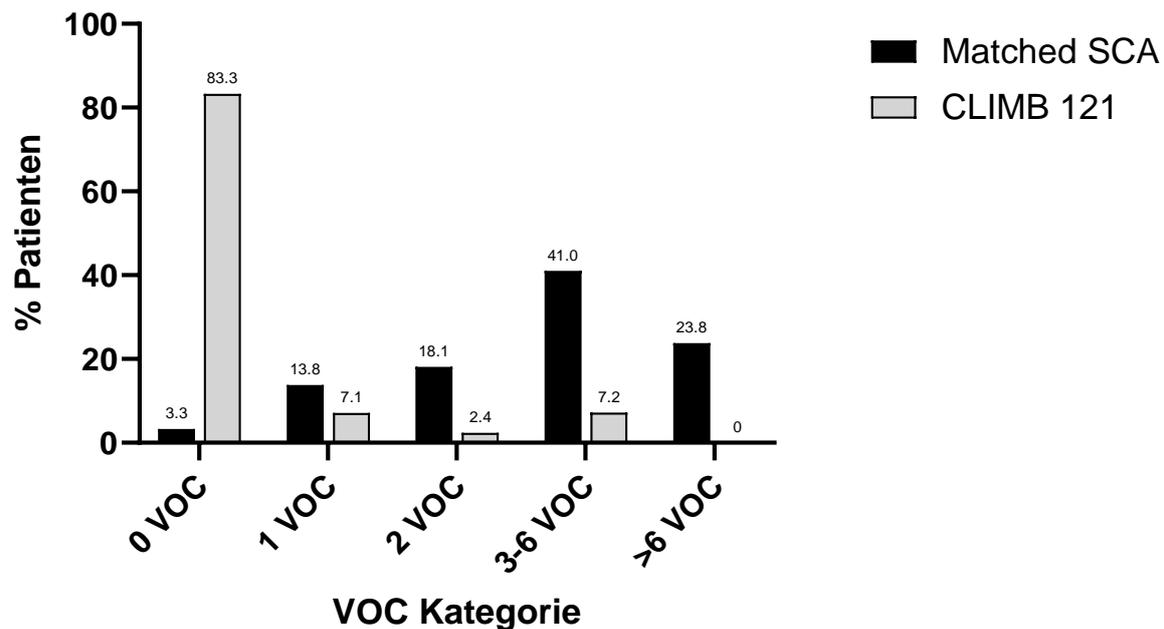


Abbildung 4-6: Annualisierte Rate schwerer VOC aufgeschlüsselt nach Patientenanteil pro VOC-Kategorie – weitere Untersuchungen

Abbildung 4-6 zeigt die Anteile der Patienten des gewichteten SCA und des PES der Studie CLIMB-SCD-121, aufgeschlüsselt nach der annualisierten Anzahl an VOC. In der SCA-Population erlitten insgesamt 50 Patienten (23,8 %) der Patienten mehr als 6 VOC pro Jahr, während dieser Anteil bei den Patienten unter der Behandlung mit Exa-Cel bei null lag. Insgesamt traten bei 86 Patienten (41 %) innerhalb des SCA und bei 3 Patienten (7,2 %) des PES zwischen 3 und 6 VOC pro Jahr auf. Insgesamt 2 VOC pro Jahr wurden durchschnittlich bei 38 Patienten (18,1 %) des SCA und bei einem Patienten (2,4 %) innerhalb des PES festgestellt. Im Mittel erlitten 29 Patienten (13,8 %) innerhalb der gewichteten SCA-Population eine VOC pro Jahr. Dieser Anteil lag im PES bei 3 Patienten (7,1 %). Innerhalb des gewichteten SCA erreichten nur 7 Patienten (3,3 %) eine annualisierte VOC-Rate von 0. Im Gegensatz dazu erreichten 83,3% (35/42 Patienten) der Patienten unter Behandlung mit Exa-Cel eine annualisierte VOC-Rate von 0.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere vasookklusive Krisen (VOC); Annualisierte Rate schwerer VOC unter HOPE-SoC vs. CLIMB-SCD-121 – weitere Untersuchungen

Statistik	Standard of Care (HOPE-Studie) N = 91	Gewichtete Exa-Cel-Population ESS N = 12
Annualisierte Rate schwerer VOC		
n	91	n.b. ^a
Rate [95 %-KI]	2,8 [2,2; 3,6]	0,166 [0,049; 0,560]
Rate Ratio [95 %-KI] p-Wert	0,059 [0,017; 0,205] < 0,0001	
<p>a: Zahl der Patienten mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt für die neu gewichtete Population nicht berechenbar.</p> <p>Die Daten des ESS-Sets basieren auf den Ergebnissen des PES des Datenschnittes vom 09. August 2024.</p> <p>ESS: Effective Sample Size; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Zahl der Patienten mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; PES: Primary Efficacy Set; VOC: Vasookklusive Krise.</p>		

In Tabelle 4-53 sind die Ergebnisse der annualisierten Rate schwerer VOC des indirekten Vergleiches zwischen dem SoC-Arm der HOPE-Studie und des ESS-Sets der gewichteten Exa-Cel-Population der CLIMB-SCD-121-Studie dargestellt. Die mittlere annualisierte Rate schwerer VOC lag in der Population, die in der HOPE-Studie mit dem SoC behandelt wurde, bei 2,8 ([95 %-KI] = [2,2; 3,6]), während die durchschnittliche Rate schwerer VOC bei den Patienten innerhalb des ESS-Sets bei 0,166 ([95 %-KI] = [0,049; 0,560]) lag. Daraus berechnete sich mit einer Rate Ratio von 0,059 ([95 %-KI] = [0,017; 0,205]; $p < 0,0001$) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Behandlung mit Exa-Cel. Behandlungsunterschiede dieser Größenordnung (Relatives Risiko > 10, auf dem Niveau von 1 % signifikant) können gemäß IQWiG-Methodenpapier als dramatisch eingestuft werden (18, 151).

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere vasookklusive Krisen (VOC); Annualisierten Rate schwerer VOC unter SUSTAIN-SoC vs. CLIMB-SCD-121 – weitere Untersuchungen

Statistik	Standard of Care (SUSTAIN-Studie) N = 65	Gewichtete Exa-Cel-Population ESS N = 20
Annualisierte Rate schwerer VOC		
n	65	n.b. ^a
Median (IQR)	2,98 (1,25 - 5,87)	0,00 (0,00 - 0,00)
<p>a: Zahl der Patienten mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt für die neu gewichtete Population nicht berechenbar.</p> <p>Die Daten des ESS-Sets basieren auf den Ergebnissen des PES des Datenschnittes vom 09. August 2024.</p> <p>ESS: Effective Sample Size; IQR: Interquartilsabstand; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Zahl der Patienten mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; PES: Primary Efficacy Set; RR: Rate Ratio; VOC: Vasookklusive Krise.</p>		

Tabelle 4-64 zeigt die Ergebnisse der annualisierten Rate schwerer VOC des indirekten Vergleiches zwischen dem SoC-Arm der SUSTAIN-Studie und des ESS-Sets der gewichteten Exa-Cel-Population der CLIMB-SCD-121-Studie. In der Population, die in der SUSTAIN-Studie mit SoC behandelt wurde, lag der Median der annualisierten Rate schwerer VOC bei 2,98 (Q1-Q3; 1,25 - 5,87). Der Median des ESS-Sets der Exa-Cel-Population lag dagegen bei 0,00 (Q1-Q3; 0,00 - 0,00). Es ergibt sich somit ein deutlicher numerischer Vorteil zugunsten der Behandlung mit Exa-Cel. Die Berechnung einer Rate Ratio war aufgrund der Rate von 0,00 im ESS-Set der CLIMB-SCD-121-Studie mathematisch nicht durchführbar.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere vasookklusive Krisen (VOC); 48-wöchige Rate schwerer VOC unter NCT01179217-SoC vs. CLIMB-SCD-121 – weitere Untersuchungen

Statistik	Standard of Care (NCT01179217-Studie) N = 78	Gewichtete Exa-Cel-Population ESS N = 38
48-wöchige Rate schwerer VOC		
n	78	n.b. ^a
Mean (SD)	3,9 (2,54)	0,327 (0,912)
Rate Ratio [95 %-KI] p-Wert	0,084 [0,035; 0,202] < 0,0001	
<p>a: Zahl der Patienten mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt für die neu gewichtete Population nicht berechenbar.</p> <p>Die Daten des ESS-Sets basieren auf den Ergebnissen des PES des Datenschnittes vom 09. August 2024.</p> <p>ESS: Effective Sample Size; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Zahl der Patienten mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; PES: Primary Efficacy Set; SD: Standardabweichung, engl. standard deviation; VOC: Vasookklusive Krise.</p>		

In Tabelle 4-55 sind die Ergebnisse der 48-wöchigen Rate schwerer VOC des indirekten Vergleiches zwischen dem SoC-Arm der NCT01179217-Studie und des ESS-Sets der gewichteten Exa-Cel-Population der CLIMB-SCD-121-Studie dargestellt. Bei den Patienten innerhalb des SoC-Arms der NCT01179217-Studie lag die mittlere 48-wöchige Rate schwerer VOC bei 3,9 (SD = 2,54). Für die Patienten des ESS-Sets lag diese bei durchschnittlich 0,327 (SD = 0,912). Für den indirekten Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen ergibt sich damit eine statistisch signifikante Rate Ratio von 0,084 ([95 %-KI] = [0,035; 0,202]; $p < 0,0001$) zugunsten der Behandlung mit Exa-Cel. Behandlungsunterschiede dieser Größenordnung (Relatives Risiko > 10, auf dem Niveau von 1 % signifikant) können gemäß IQWiG-Methodenpapier als dramatisch eingestuft werden (18, 151).

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere vasookklusive Krisen (VOC); Freiheit von schweren VOC für mindestens 12 Monate (VF12) in der Studie CLIMB-SCD-121 – weitere Untersuchungen

Studie	
CLIMB-SCD-121	
PES-Population (N = 42)	
VF12 erreicht	
n	37
% [95 %-KI]	88,1 [74,4; 96,0]
Einseitiger p-Wert bei einer Ansprechrate von 50 %	< 0,0001
<p>Die Bewertung der VF12 beginnt 60 Tage nach der letzten EK-Transfusion zur Nachbehandlung von Transplantationspatienten oder zur Behandlung der SCD. Die letzte EK-Transfusion bezieht sich auf die erste EK-Transfusion zur Behandlung von posttransplantären Patienten oder zur Behandlung der SCD. In der Studie CLIMB-SCD-121 beträgt die Gesamtdauer des Auswertungszeitraums 24 Monate nach Exa-Cel-Infusion.</p> <p>Der Prozentsatz der Patienten, die VF12 erreichen, wird relativ zur Anzahl der Patienten aus CLIMB-SCD-121 im PES berechnet. Das zweiseitige 95 %-KI wird mit der exakten Clopper-Pearson-Methode berechnet.</p> <p>Nur schwere VOC, die von einem EAC als der Protokolldefinition für schwere VOC entsprechend eingestuft wurden, sind in der Analyse enthalten.</p> <p>EAC: Endpoint Adjudication Committee; EK: Erythrozytenkonzentrat; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Zahl der Patienten mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; PES: Primary Efficacy Set; SCD: Sichelzellerkrankheit; VF12: Freiheit von schweren VOC für mindestens 12 Monate; VOC: Vasookklusive Krise.</p>	

In Tabelle 4-56 ist der Anteil der Patienten des PES dargestellt, der während des Studienzeitraumes der CLIMB-CSD-121 bereits eine VF12 innerhalb von 24 Monaten Nachbeobachtung nach Exa-Cel-Infusion erreicht hat. Insgesamt erreichten 37 von 42 Patienten (88,1 %; [95 %-KI] = [74,4; 96,0]; $p < 0,0001$) eine Freiheit von schweren VOC für mindestens 12 Monate nach der Behandlung mit Exa-Cel. Der Effekt einer Behandlung mit Exa-Cel ist damit einer Ansprechrate von 50 % statistisch signifikant überlegen ($p < 0,0001$).

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere vasookklusive Krisen (VOC); Freiheit von schweren VOC für mindestens 12 Monate nach Exa-Cel-Infusion (VF12) in den Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131– weitere Untersuchungen

Studien	
CLIMB-SCD-121	
CLIMB-CTX001-131	
PES-Population (N = 42)	
VF12 erreicht	
n	39
% [95 %-KI]	92,9 [80,5; 98,5]
Einseitiger p-Wert bei einer Ansprechrate von 50 %	< 0,0001
Die Bewertung der VF12 beginnt 60 Tage nach der letzten EK-Transfusion zur Nachbehandlung von Transplantationspatienten oder zur Behandlung der SCD. Die letzte EK-Transfusion bezieht sich auf die erste EK-Transfusion zur Behandlung von posttransplantären Patienten oder zur Behandlung der SCD. Die Nachbeobachtungszeiträume nach der CTX001-Infusion in den beiden Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 werden, sofern vorhanden, in diese Analyse einbezogen.	
Der Prozentsatz der Patienten, die VF12 erreichen, wird relativ zur Anzahl der Patienten aus CLIMB-SCD-121 im PES berechnet. Das zweiseitige 95%-KI wird mit der exakten Clopper-Pearson-Methode berechnet.	
Nur schwere VOC, die von einem EAC als der Protokolldefinition für schwere VOC entsprechend eingestuft wurden, sind in der Analyse enthalten.	
EAC: Endpoint Adjudication Committee; EK: Erythrozytenkonzentrat; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Zahl der Patienten mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; PES: Primary Efficacy Set; SCD: Sichelzellerkrankung; VF12: Freiheit von schweren VOC für mindestens 12 Monate; VOC: Vasookklusive Krise.	

In Tabelle 4-57 ist der Anteil der Patienten des PES dargestellt, der während des Studienzeitraumes der CLIMB-CSD-121 und/oder innerhalb der Studie CLIMB-CTX001-131 eine VF12 erreicht hat. Insgesamt erreichten bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts 39 von 42 Patienten (92,9 %; [95 %-KI] = [80,5; 98,5]) eine Freiheit von schweren VOC für mindestens 12 Monate nach der Behandlung mit Exa-Cel. Der Effekt einer Behandlung mit Exa-Cel ist damit einer Ansprechrate von 50 % statistisch signifikant überlegen ($p < 0,0001$).

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere vasookklusive Krisen (VOC); Freiheit von schweren VOC für mindestens 6 Monate (VF6) der HOPE-SoC vs. CLIMB-SCD-121 – weitere Untersuchungen

Statistik	Standard of Care (HOPE-Studie) N = 91	Gewichtete Exa-Cel-Population ESS N = 12
Anzahl an Patienten, die VF6 erreicht haben		
n	28 ^a	n.b. ^a
% [95 %-KI]	30,8 [n.b.; n.b.]	100,0 [n.b.; n.b.]
Risk Ratio [95 %-KI] p-Wert	3,247 [n.b.; n.b.] n.b.	
Anzahl an Patienten, die unter SoC VF6 oder unter Exa-Cel VF12 erreicht haben		
n	28 ^a	n.b. ^a
% [95 %-KI]	30,8 [n.b.; n.b.]	93,671 [82,306; 97,921]
Risk Ratio [95 %-KI] p-Wert	3,041 [2,216; 4,174] <0,0001	
<p>a: Ganzzahlige Werte für die Anzahl der Patienten mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt für die neu gewichtete Population nicht berechenbar.</p> <p>Die Daten des ESS-Sets basieren auf den Ergebnissen des PES des Datenschnittes vom 09. August 2024.</p> <p>Das Matching der Exa-Cel-Population erfolgte anhand der Variablen Geschlecht, Mittelwert des Alters und der Annualisierten Anzahl an Transfusionen im Baseline-Zeitraum.</p> <p>ESS: Effective Sample Size; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Zahl der Patienten mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; n.b.: nicht berechenbar; PES: Primary Efficacy Set; VF6/12: Freiheit von schweren VOC für mindestens 6/12 Monate; VOC: Vasookklusive Krise.</p>		

Tabelle 4-58 zeigt die Ergebnisse der Freiheit von schweren VOC für mindestens 6 Monate des indirekten Vergleiches zwischen dem SoC-Arm der HOPE-Studie und des ESS-Sets der gewichteten Exa-Cel-Population der Studie CLIMB-SCD-121. Unter der Behandlung mit dem SoC der HOPE-Studie erreichten insgesamt 30,8 % der Patienten eine VF6. Unter der Behandlung mit Exa-Cel erreichten im Vergleich dazu alle Patienten eine VF6. Es ergibt sich eine Risk Ratio von 3,247 ([95 %-KI] = [n.b.; n.b.]; p = n.b.) zugunsten der Behandlung mit Exa-Cel.

Vergleicht man den Anteil der Patienten, die unter SoC eine VF6 erreicht haben mit dem Anteil der Patienten, die unter der Behandlung mit Exa-Cel eine VF12 erreicht haben (93,671 %; [95 %-KI] = [82,306; 97,921]), errechnet sich eine vergleichbare, statistisch signifikante Risk Ratio von 3,041 ([95 %-KI] = [2,216; 4,174]; p < 0,0001) zugunsten der Behandlung mit Exa-Cel.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere vasookklusive Krisen (VOC); Freiheit von schweren VOC für mindestens 12 Monate (VF12) der SUSTAIN-SoC vs. CLIMB-SCD-121 – weitere Untersuchungen

Statistik	Standard of Care (SUSTAIN-Studie) N = 65	Gewichtete Exa-Cel-Population ESS N = 20
Anzahl an Patienten, die unter SoC VF6 oder unter Exa-Cel VF12 erreicht haben		
n	65	n.b. ^a
% [95 %-KI]	16,9 [n.b.; n.b.]	91,457 [78,768; 96,864]
Risk Ratio [95 %-KI] p-Wert	5,412 [3,133; 9,348] n.b.	
<p>a: Zahl der Patienten mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt für die neu gewichtete Population nicht berechenbar.</p> <p>Die Daten des ESS-Sets basieren auf den Ergebnissen des PES des Datenschnittes vom 09. August 2024.</p> <p>Das Matching der Exa-Cel-Population erfolgte anhand der Variablen Geschlecht, Mittelwert des Alters und der Annualisierten Anzahl an Transfusionen im Baseline-Zeitraum.</p> <p>ESS: Effective Sample Size; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Zahl der Patienten mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; n.b.: nicht berechenbar; PES: Primary Efficacy Set; VF12: Freiheit von schweren VOC für mindestens 12 Monate; VOC: Vasookklusive Krise.</p>		

Tabelle 4-59 zeigt die Ergebnisse der Freiheit von schweren VOC für mindestens 6 Monate des indirekten Vergleiches zwischen dem SoC-Arm der SUSTAIN-Studie, gegenüber denjenigen Patienten des ESS-Sets der gewichteten Exa-Cel-Population der Studie CLIMB-SCD-121, die nach der Behandlung mit Exa-Cel eine VF12 erreicht haben. Unter SoC erreichten in der SUSTAIN-Studie insgesamt 16,9 % der Patienten ([95 %-KI] = [n.b.; n.b.]) eine VF6. Im ESS-Set der gewichteten Exa-Cel-Population lag der Anteil der Patienten, die eine VF12 erreichten, bei 91,457 % ([95 %-KI] = [78,768; 96,864]). Für den indirekten Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen, wurde eine Risk Ratio von 5,412 ([95 %-KI] = [3,133; 9,348]; p = n.b.) zum Behandlungsvorteil von Exa-Cel berechnet.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere vasoookklusive Krisen (VOC); Dauer der Freiheit von schweren VOC bei Patienten, die VF12 erreichen – weitere Untersuchungen

Studien	MW (SD)	Median
CLIMB-SCD-121	[Monate]	Min; Max
CLIMB-CTX001-131		[Monate]
Patienten, die VF12 erreichten (PES, N = 42)		
n	39	
Dauer der Freiheit von schweren VOC	30,9 (10,1)	30,5 (12,9; 59,6)
<p>Die Bewertung der VF12 beginnt 60 Tage nach der letzten EK-Transfusion zur Nachbehandlung von Transplantationspatienten oder zur Behandlung der SCD. Die letzte EK-Transfusion bezieht sich auf die erste EK-Transfusion zur Behandlung von posttransplantären Patienten oder zur Behandlung der SCD. Die Nachbeobachtungszeiträume nach der CTX001-Infusion in den beiden Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 werden, sofern vorhanden, in diese Analyse einbezogen.</p> <p>Dauer der Freiheit von schweren VOC (Monate) = (Tag vor Beginn der ersten schweren VOC nach Erreichen der VF12 oder des Datenschnittdatums oder des Enddatums der Studie, je nachdem, was früher eintritt - Startdatum der VF12 + 1)/30.</p> <p>Gibt es mehrere VOC-freie Perioden, wird die längste freie Periode in der Übersicht verwendet. Nur schwere VOC, die von einem EAC als der Protokolldefinition für schwere VOC entsprechend eingestuft wurden, sind in der Analyse enthalten.</p> <p>EAC: Endpoint Adjudication Committee; EK: Erythrozytenkonzentrat; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Zahl der Patienten mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; PES: Primary Efficacy Set; SCD: Sichelzellerkrankung; SD: Standardabweichung; VF12: Freiheit von schweren VOC für mindestens 12 Monate; VOC: Vasoookklusive Krise.</p>		

In Tabelle 4-60 ist die durchschnittlich erreichte Dauer der Freiheit von schweren VOC der Patienten, die VF12 erreichen im PES der Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts dargestellt. Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts erreichten die Patienten, die VF12 erreicht haben, nach der Behandlung mit Exa-Cel eine durchschnittliche Freiheit von schweren VOC von 30,9 Monaten (SD = 10,1), mit einem Median von 30,5 Monaten (Min; Max = 12,9; 59,6).

Abbildung 4-7 zeigt die Dauer der Freiheit von schweren VOC im Verhältnis zu der Gesamtbeobachtungszeit für jeden einzelnen Patienten des Full Analysis Sets im Detail.

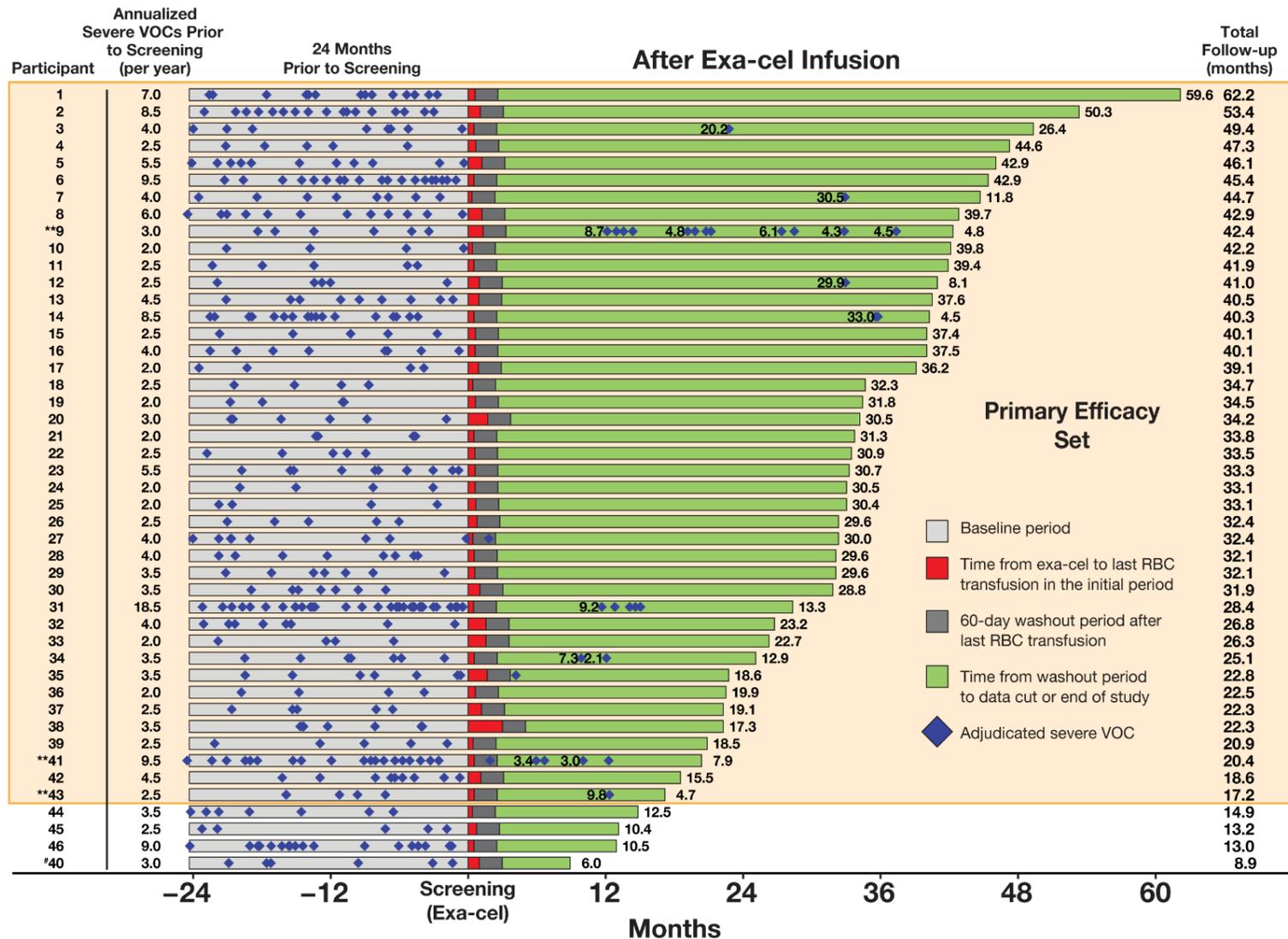


Abbildung 4-7: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere vasookklusive Krisen (VOC) – Darstellung der Dauer der Freiheit von schweren VOC nach Exa-Cel-Infusion (Full Analysis Set; markierter Bereich: Primary Efficacy Set) – weitere Untersuchungen

In Abbildung 4-7 sind die Ergebnisse für den Endpunkt Schwere vasookklusive Krisen (VOC) dargestellt, operationalisiert als Darstellung der Dauer der Freiheit von schweren VOC nach Exa-Cel-Infusion pro Patient für das Full Analysis Set und das Primary Efficacy Set der Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131.

Im PES erreichten 37/42 Patienten (88 %) in der Studie CLIMB-SCD-121 VF12, wobei die Dauer der Freiheit von schweren VOC mindestens 15,5 Monate und maximal 59,6 Monate betrug. Der Mittelwert lag dabei bei 31,9 Monaten (einschließlich der Nachbeobachtung in CLIMB-CTX001-131).

Insgesamt erreichten 5 Patienten VF12 in der Studie CLIMB-SCD-121 nicht. Davon haben 3 Patienten die Studie CLIMB-SCD-121 abgeschlossen und VF12 nicht erreicht: davon erlitt ein Patient 12 schwere VOC zwischen 12,1 Monaten und 37,4 Monaten Nachbeobachtung. Er erreichte jedoch sowohl in der CLIMB-SCD-121-Studie als auch der CLIMB-CTX001-131 eine Freiheit von Hospitalisierungen aufgrund der schweren VOC von mindestens 12 Monaten (HF12). Ein weiterer Patient erlitt 5 schwere VOC zwischen 11,7 Monaten und 15,0 Monaten Nachbeobachtung. Er erreichte jedoch in der CLIMB-CTX001-131 VF12 sowie in beiden Studien HF12. Ein dritter Patient erlitt 2 schwere VOC zwischen 9,9 Monaten und 12,1 Monaten Nachbeobachtung und erreichte auch HF12 in der Studie CLIMB-SCD-121 nicht. In der Studie CLIMB-CTX001-131 erreichte er jedoch sowohl VF12 als auch HF12.

Die zwei übrigen Patienten haben die Studie CLIMB-SCD-121 noch nicht abgeschlossen und damit das Potenzial sowohl VF12 als auch HF12 noch in der Studie CLIMB-SCD-121 zu erreichen. Einer dieser Patienten erlitt nach der Washout-Periode 4 VOC zwischen 5,9 Monaten und 12,3 Monaten Nachbeobachtung. Der andere Patient erlitt 1 VOC nach der Washout-Periode bei 12,3 Monaten Nachbeobachtung, erreichte aber HF12 in der Studie CLIMB-SCD-121.

Für die 3 Patienten die bislang VF12 noch nicht erreicht haben, konnte eine Reduktion der Hospitalisierungsfrequenz von 91 %, 71 % und 100 % erreicht werden.

Von den 37 Patienten, die in der Studie CLIMB-SCD-121 VF12 erreichten, blieben 33 Patienten (89,0 %) bis zum Datenschnitt am 09.August 2024 VOC-frei. Bei 4 Probanden traten nach Erreichen von VF12 VOC auf:

Ein Patient erreichte VF12 und erlitt anschließend nach insgesamt 20,2 Monaten Freiheit eine schwere VOC, ist jedoch seit 26,4 Monaten Nachbeobachtung wiederfrei von schweren VOC. Ein weiterer Patient, der VF12 erreichte, erlitt nach insgesamt 30,5 Monaten ohne schwere VOC eine schwere VOC, ist jedoch seitdem erneut 11,8 Monate frei von VOC. Ein dritter Patient erreichte VF12, erlitt dann nach 29,9 Monaten Freiheit von schweren VOC eine VOC und ist seitdem erneut für 8,1 Monate frei von schweren VOC. Ein vierter Patient erlitt nach dem Erreichen von VF12 2 schwere VOC nach insgesamt 33,0 Monaten Freiheit von schweren VOC, ist jedoch seitdem 4,5 Monate frei von schweren VOC.

Die zusätzlich im FAS eingeschlossenen Patienten sind bereits seit 12,5, 10,4 und 10,5 Monaten frei von schweren VOC. Ein Patient im FAS verstarb durch Atemversagen aufgrund einer COVID-19-Infektion und war zu diesem Zeitpunkt 6,0 Monate VOC-frei.

Erläuterung der nach der Exa-Cel-Infusion aufgetretenen VOC

Um eine objektive Einschätzung der Anzahl aller potentiell auftretenden schweren VOC zu gewährleisten, wurde eine breite und integrative Definition eines VOC-Ereignisses gewählt. Diese Definition umfasste alle akuten Schmerzereignisse, welche ambulant oder stationär mit Opioiden, intravenösen NSAIDs oder EK-Transfusionen, unabhängig von anderen potentiellen Ursachen, behandelt wurden. Schmerzerfahrungen von SCD-Patienten nach einer Stammzelltransplantation sind komplex und es ist bekannt, dass akute Schmerzereignisse in einem kleinen Teil der Patientenpopulationen auch weiterhin nach einer HSZT auftreten können. Die Ereignisse stehen meist im Zusammenhang mit bereits existierenden, chronischen Schmerzsyndromen der Patienten (wie z.B. Schmerzhypersensibilisierung oder neuropathische Schmerzen), Endorganschäden im Zusammenhang mit der SCD (z.B. avaskuläre Knochennekrose; AVN) oder psychosozialen Stressfaktoren und treten häufiger in erwachsenen Patienten auf. Meist treten die Schmerzereignisse im Zusammenhang mit potentiellen Schmerztriggern auf (z.B. Infektionen, die Gabe von Kortikosteroiden oder operativen Eingriffen).

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

Die Therapie mit Exa-Cel führt zu einer Vermeidung von VOC-Ereignissen, jedoch können diese Manifestationen von akuten Schmerzereignissen, bzw. Exazerbationen von chronischen Schmerzen auf Grund der Patientenhistorie und in Konsistenz mit den Schmerzerfahrungen nach einer HSZT, besonders bei erwachsenen Patienten, auftreten. Dies unterstreicht die Wichtigkeit, SCD-Patienten eine wirksame Therapie zu bieten, bevor sie chronische, SCD-bedingte Komplikationen entwickeln. Insgesamt profitieren die Patienten deutlich von der dauerhaften Wirksamkeit der Therapie mit Exa-Cel (152, 153).

4.3.2.3.1.8.3 Hospitalisierungen aufgrund schwerer VOC – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-61: Operationalisierung der Hospitalisierungen aufgrund schwerer VOC – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CLIMB-SCD-121	<p>Hospitalisierungen aufgrund schwerer VOC werden im vorliegenden Dossier operationalisiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Freiheit von Hospitalisierungen aufgrund schwerer VOC für mindestens 12 Monate (HF12). • Für Patienten, die HF12 nicht erreicht haben: Relative Reduktion der annualisierten Hospitalisierungsrate aufgrund schwerer VOC zu Baseline (bis zu 24 Monate, beginnend ab Monat 12 nach der Exa-Cel-Infusion). <p>Die Definition und Erhebung einer schweren VOC gemäß Studienprotokoll erfolgt analog zum Endpunkt „Schwere vasookklusive Krisen“ durch das unabhängige EAC (siehe Abschnitt 4.3.2.3.1.8.2).</p> <p>Hospitalisierungen aufgrund schwerer VOC werden gemäß SAP differenziert nach Vollständigkeit der zugrunde liegenden Daten.</p> <p>Bei schweren VOC mit vollständigen Daten der Hospitalisierung werden folgende Schritte in der angegebenen Reihenfolge durchgeführt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wenn das Datum der Hospitalisierung innerhalb von ± 3 Tagen des Beginns der schweren VOC liegt, wird eine Hospitalisierung aufgrund der schweren VOC angenommen. 2. Wenn eine schwere VOC während des gesamten Hospitalisierungszeitraums vorliegt, wird diese Hospitalisierung als Hospitalisierung aufgrund von schwerer VOC identifiziert. 3. Wenn das Datum der Hospitalisierung innerhalb von ± 7 Tagen des Beginns der schweren VOC liegt, wird eine Hospitalisierung aufgrund der schweren VOC angenommen. 4. Wenn das Datum der Hospitalisierung innerhalb von ± 14 Tagen des Beginns der schweren VOC und der Entlass innerhalb von ± 3 Tagen derselben schweren VOC liegt, wird eine Hospitalisierung aufgrund der schweren VOC angenommen. <p>Bei schweren VOC mit unvollständigen Daten zur Hospitalisierung werden diese eingeschlossen, sofern das Datum der Entlassung innerhalb von ± 3 Tagen vor dem Enddatum der jeweiligen schweren VOC liegt. Fehlt das Datum der Hospitalisierung, wird es basierend auf der Dauer der Hospitalisierung der Patienten imputiert. Wenn sowohl das Datum der Hospitalisierung als auch das Datum der Entlassung fehlt, wird der erste Tag des Monats als Start-Datum angenommen.</p> <p><i>Freiheit von Hospitalisierungen aufgrund von VOC für mindestens 12 Monate (HF12)</i></p> <p>Gemäß Studienprotokoll ist HF12 definiert als Anteil der Patienten, die für mindestens 12 Monate nicht aufgrund schwerer VOC hospitalisiert wurden. Die Erhebung von HF12 beginnt 60 Tage nach der letzten EK-Transfusion im Rahmen der Nachsorge zur Transplantation oder im Rahmen der Behandlung der SCD. In der Studie CLIMB-SCD-121 beträgt die Gesamtdauer des Auswertungszeitraums 24 Monate nach Exa-Cel-Infusion, während der Auswertungszeitraum für die CLIMB-CTX001-131-Studie den Zeitraum bis zum dargestellten Datenschnitt einschließt und insgesamt bis zu 15 Jahre betragen kann.</p> <p>Stirbt ein Patient vor Erreichen von HF12, wird der Patient als Non-Responder gewertet. Bricht ein Patient die Studie ab, oder stirbt aufgrund von Tod durch einen Unfall, Selbstmord oder Mord vor Erreichen von HF12, wird der VOC-freie Status von fortgeführt. Patienten, die nach Monat 12 nach Exa-Cel-Infusion noch supportive Transfusionen, oder Transfusionen zur Behandlung der Sichelzellerkrankheit benötigen, werden als Non-Responder für HF12 angesehen. Patienten, die</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>zwischen Monat 10 und Monat 12 noch EK-Transfusionen benötigen, werden nur dann als Responder betrachtet, wenn sie anschließend 14 Monate lang transfusionsfrei und frei von schweren VOC sind, was bis zu 2 Monate Nachbeobachtung in der Langzeit-Follow-up- CLIMB-CTX001-131 miteinschließen kann.</p> <p>Die Auswertung von HF12 erfolgt deskriptiv unter Angabe der Anzahl und des Anteils der Patienten, die HF12 erreichen. Die Analyse des dargestellten Datenschnittes beruht auf den Daten der PES-Population. Der Anteil der Patienten wird mit dem einseitigen p-Wert (bei einer Ansprechrates von 50 %) und dem zweiseitigen 95 %-igen exakten Clopper-Pearson-KI angegeben.</p> <p><i>Relative Reduktion der annualisierten Hospitalisierungsrate aufgrund schwerer VOC zu Baseline</i></p> <p>Die relative Reduktion der Hospitalisierungen aufgrund schwerer VOC wird für diejenigen Patienten erhoben, die HF12 innerhalb von 24 Monaten nach Exa-Cel-Infusion nicht erreichen. Es werden alle Hospitalisierungen aufgrund schwerer VOC gelistet, beginnend 2 Jahre vor Aufnahme in die Studie bis 2 Jahre nach Infusion mit Exa-Cel.</p> <p>Die relative Veränderung wird in relativen Angaben ($100 \% \times (\text{Post-Baseline-Wert} - \text{Baseline-Wert}) / \text{Baseline-Wert}$) dargestellt. Die Baseline wird berechnet anhand der Hospitalisierungen aufgrund schwerer VOC innerhalb der letzten 2 Jahre vor dem Screening. Wenn eine Hospitalisierung vor dem genannten Zeitraum beginnt, das Enddatum allerdings innerhalb der Baseline liegt, wird die gesamte Dauer dieser Hospitalisierung in der Baseline gezählt und die Baseline-Zeit wird um das Startdatum dieser Hospitalisierung erweitert.</p>
CLIMB-CTX001-131	Der Endpunkt wird analog zur Studie CLIMB-SCD-121 erhoben.
<p>EAC: Endpoint Adjudication Committee; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; NSAID: nicht-steroidale Antirheumatika; PES: Primary Efficacy Set; SAP: statistischer Analyseplan; SCD: Sichelzellerkrankung; SD: Mittelwert; HF12: Freiheit von Hospitalisierungen aufgrund von VOC für mindestens 12 Monate; VOC: Vasookklusive Krise</p>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bei der eingeschlossenen Studie CLIMB-SCD-121 handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Studie, sodass das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als hoch eingestuft wird.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Die Erhebung des Endpunktes Hospitalisierungen aufgrund schwerer VOC erfolgt unverblindet. Die Definition schwerer VOC basiert analog zum Endpunkt „Schwere vasookklusive Krisen“ (siehe Abschnitt 4.3.2.3.1.8.2) auf denselben medizinisch anerkannten Kriterien. Die Einordnung als Hospitalisierung aufgrund schwerer VOC erfolgt objektiv anhand klar definierter Kriterien durch den Prüfarzt. Die Einordnung als schwere VOC erfolgt kontinuierlich durch das unabhängige, externe EAC. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist gewährleistet.

Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP, post-hoc Auswertungen, Studienbericht und Studienregistrierung überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurde nicht von den präspezifizierten Methoden und Definitionen abgewichen.

Die Beschreibung des Endpunktes Hospitalisierungen aufgrund schwerer VOC ist transparent dargestellt und es werden adäquate statistische Verfahren verwendet, sodass keine anderen Aspekte identifiziert werden können, die eine Verzerrung des Endpunktes bedingen würden. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als gering eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt Hospitalisierungen aufgrund schwerer VOC; Freiheit von Hospitalisierungen aufgrund schwerer VOC für mindestens 12 Monate (HF12) in der Studie CLIMB-SCD-121 – weitere Untersuchungen

Studien	
CLIMB-SCD-121	
PES-Population (N = 42)	
HF12 erreicht	
n	40
% [95 %-KI]	95,2 (83,8; 99,4)
Einseitiger p-Wert bei einer Ansprechrate von 50 %	< 0,0001
<p>Die Bewertung der HF12 beginnt 60 Tage nach der letzten EK-Transfusion zur Nachbehandlung von Transplantationspatienten oder zur Behandlung der SCD. Die letzte EK-Transfusion bezieht sich auf die erste EK-Transfusion zur Behandlung von posttransplantären Patienten oder zur Behandlung der SCD. In der Studie CLIMB-SCD-121 beträgt die Gesamtdauer des Auswertungszeitraums 24 Monate nach Exa-Cel-Infusion.</p> <p>Der Prozentsatz der Patienten, die HF12 erreichen, wird relativ zur Anzahl der Patienten aus dem CLIMB-SCD-121 im PES berechnet. Das zweiseitige 95%-KI wird mit der exakten Clopper-Pearson-Methode berechnet.</p> <p>Nur schwere VOC, die von einem EAC als der Protokolldefinition für schwere VOC entsprechend eingestuft wurden, sind in der Analyse enthalten.</p> <p>EAC: Endpoint Adjudication Committee; EK: Erythrozytenkonzentrat; HF12: Freiheit von Hospitalisierungen aufgrund von VOC für mindestens 12 Monate; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Zahl der Patienten mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; PES: Primary Efficacy Set; SCD: Sichelzellerkrankheit; VOC: Vasookklusive Krise.</p>	

Tabelle 4-62 zeigt den Anteil der Patienten, die bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts eine Freiheit von Hospitalisierungen aufgrund schwerer VOC für mindestens 12 Monate in der Studie CLIMB-SCD-121 innerhalb von 24 Monaten Nachbeobachtung nach Exa-Cel-Infusion erreicht haben. Der Anteil der Patienten, die nach einer Behandlung mit Exa-Cel eine HF12 erreicht haben lag zum Zeitpunkt des Datenschnitts bei 95,2 % (40/42 Patienten; [95 %-KI] = [83,8; 99,4]). Der Effekt einer Behandlung mit Exa-Cel ist damit einer

Ansprechrate von 50 % statistisch signifikant überlegen ($p < 0,0001$). In Abbildung 4-8 ist dazu die Dauer der HF im Verhältnis zu der Gesamtbeobachtungszeit für jeden einzelnen Patienten im Full Analysis Set und im Primary Efficacy Set im Detail dargestellt.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt Hospitalisierungen aufgrund schwerer VOC; Freiheit von Hospitalisierungen aufgrund schwerer VOC für mindestens 12 Monate (HF12) in den Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 – weitere Untersuchungen

Studien	
CLIMB-SCD-121	
CLIMB-CTX001-131	
PES-Population (N = 42)	
HF12 erreicht	
n	41
% [95 %-KI]	97,6 (87,4; 99,9)
Einseitiger p-Wert bei einer Ansprechrate von 50 %	< 0,0001
<p>Die Bewertung der HF12 beginnt 60 Tage nach der letzten EK-Transfusion zur Nachbehandlung von Transplantationspatienten oder zur Behandlung der SCD. Die letzte EK-Transfusion bezieht sich auf die erste EK-Transfusion zur Behandlung von posttransplantären Patienten oder zur Behandlung der SCD. Die Nachbeobachtungszeiträume nach der CTX001-Infusion in den beiden Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 werden, sofern vorhanden, in diese Analyse einbezogen.</p> <p>Der Prozentsatz der Patienten, die HF12 erreichen, wird relativ zur Anzahl der Patienten aus dem CLIMB-SCD-121 im PES berechnet. Das zweiseitige 95%-KI wird mit der exakten Clopper-Pearson-Methode berechnet.</p> <p>Nur schwere VOC, die von einem EAC als der Protokolldefinition für schwere VOC entsprechend eingestuft wurden, sind in der Analyse enthalten.</p> <p>EAC: Endpoint Adjudication Committee; EK: Erythrozytenkonzentrat; HF12: Freiheit von Hospitalisierungen aufgrund von VOC für mindestens 12 Monate; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Zahl der Patienten mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; PES: Primary Efficacy Set; SCD: Sichelzellerkrankung; VOC: Vasookklusive Krise.</p>	

Tabelle 4-63 zeigt den Anteil der Patienten, die bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts eine Freiheit von Hospitalisierungen aufgrund schwerer VOC für mindestens 12 Monate in den Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 erreicht haben. Der Anteil der Patienten, die nach einer Behandlung mit Exa-Cel eine HF12 erreicht haben, lag zum Zeitpunkt des Datenschnitts bei 97,6 % (41/42 Patienten; [95 %-KI] = [87,4; 99,9]). Der Effekt einer Behandlung mit Exa-Cel ist damit einer Ansprechrate von 50 % statistisch signifikant überlegen ($p < 0,0001$). In Abbildung 4-8 ist dazu die Dauer der HF im Verhältnis zu der Gesamtbeobachtungszeit für jeden einzelnen Patienten im Full Analysis Set und im Primary Efficacy Set detailliert dargestellt. Für Patienten die HF12 erreicht haben, betrug die mittlere Dauer der Freiheit von Hospitalisierungen 31,5 Monate. Dabei betrug die Dauer der Freiheit von Hospitalisierungen mindestens 12,9 Monate und maximal 59,6 Monate.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt Hospitalisierungen aufgrund schwerer VOC;
Relative Veränderung der annualisierten Hospitalisierungsrate aufgrund schwerer VOC zu
Baseline (Patienten, die HF12 nicht erreicht haben) – weitere Untersuchungen

Studien	
CLIMB-SCD-121	
CLIMB-CTX001-131	
PES-Population (N = 42)	
Relative Reduktion der annualisierten Hospitalisierungsrate aufgrund schwerer VOC zu Baseline in % (bis zu 24 Monate, beginnend ab Monat 12 nach der Exa-Cel-Infusion bei Patienten, die HF12 nicht erreicht haben.)	
n	1
MW (SD)	84,7 (-)
Median	84,7
Min; Max	84,7; 84,7
<p>Die Baseline der annualisierten Rate der stationären Krankenhausaufenthalte für schwere VOC basiert auf den 2 Jahren vor der letzten Untersuchung in CLIMB-SCD-121. Die Auswertung der annualisierten Rate stationärer Krankenhausaufenthalte aufgrund schwerer VOC nach der Infusion von Exa-Cel beginnt 12 Monate nach der Infusion von CTX001. Die Nachbeobachtungszeiträume nach der CTX001-Infusion in den beiden Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 werden, sofern vorhanden, in diese Analyse einbezogen.</p> <p>Relative Reduktion zu Baseline = $100 \% * (\text{Baseline-Wert} - \text{Post-Baseline-Wert}) / \text{Baseline-Wert}$. Annualisierte Rate = Gesamtzahl der Ereignisse/Anzahl der Jahre.</p> <p>Nur schwere VOC, die von einem EAC als der Protokolldefinition für schwere VOC entsprechend eingestuft wurden, sind in der Analyse enthalten.</p> <p>EAC: Endpoint Adjudication Committee; HF12: Freiheit von Hospitalisierungen aufgrund von VOC für mindestens 12 Monate; N: Zahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Zahl der Patienten mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; PES: Primary Efficacy Set; SCD: Sichelzellerkrankheit; VOC: Vasookklusive Krise.</p>	

In Tabelle 4-64 ist die Veränderung der annualisierten Hospitalisierungsrate aufgrund schwerer VOC für die PES Population, welche HF12 in den Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 nicht erreicht haben, dargestellt.

Es erreichte ein Patient während der Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 HF12 nicht. Für diesen Patienten konnte jedoch nach der Behandlung mit Exa-Cel eine relative Reduktion der annualisierten Hospitalisierungsrate von 84,7 % erreicht werden.

In Abbildung 4-8 ist dazu die Dauer der HF im Verhältnis zu der Gesamtbeobachtungszeit für jeden einzelnen Patienten im Full Analysis Set und im Primary Efficacy Set detailliert dargestellt.

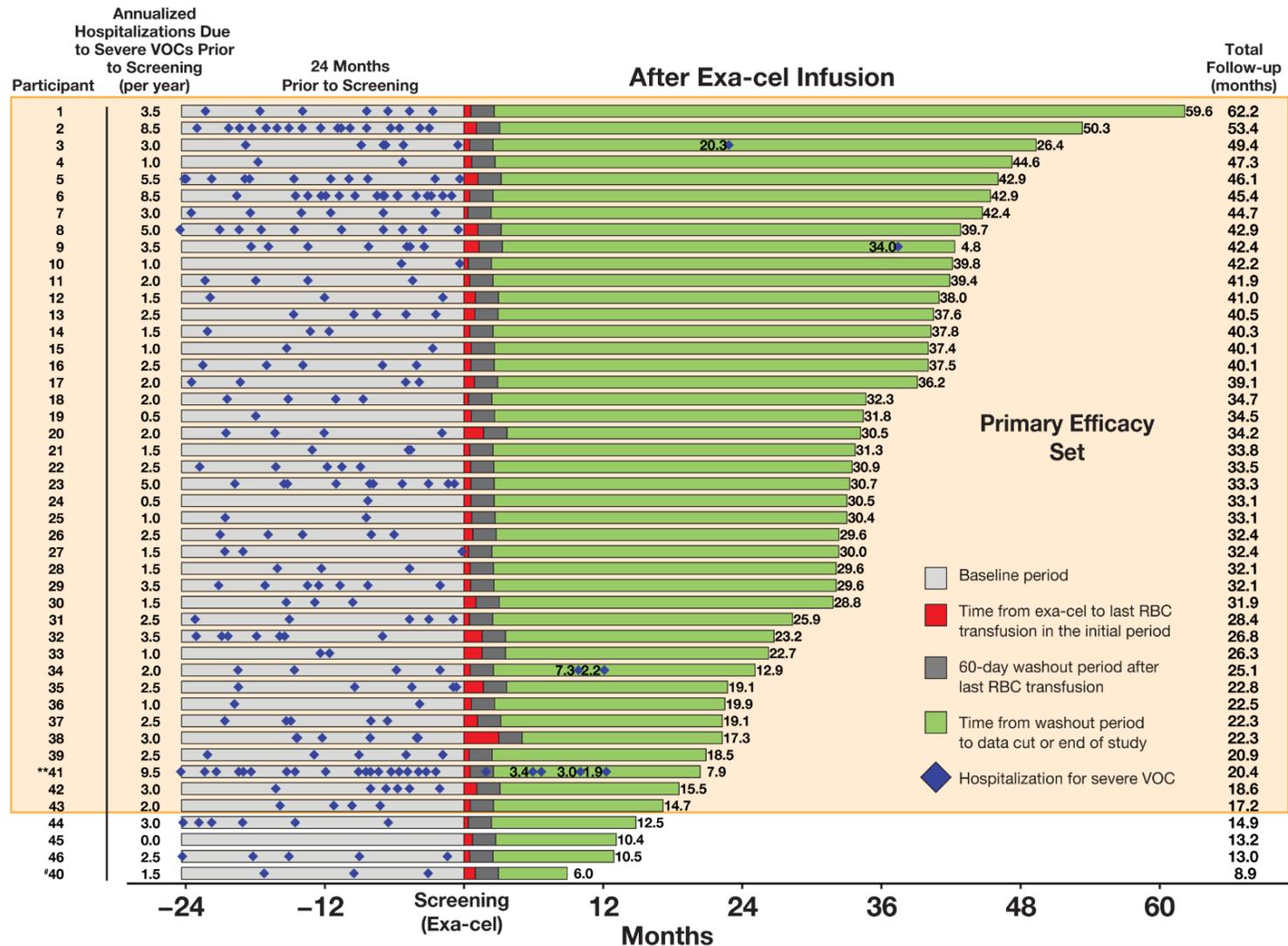


Abbildung 4-8: Ergebnisse für den Endpunkt Hospitalisierungen aufgrund schwerer VOC; Darstellung der Dauer der Freiheit von Hospitalisierung aufgrund schwerer VOC nach Exa-Cel-Infusion (Full Analysis Set; Primary Efficacy Set) – weitere Untersuchungen

In Abbildung 4-8 sind die Ergebnisse für den Endpunkt Hospitalisierungen aufgrund schwerer VOC, operationalisiert als Darstellung der Dauer der Freiheit von Hospitalisierung aufgrund schwerer VOC nach Exa-Cel-Infusion pro Patient für das Full Analysis Set und das Primary Efficacy Set der Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 dargestellt.

Das Auftreten schwerer VOC für einzelne Patienten der Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 und damit im Zusammenhang stehender Hospitalisierungen bzw. die Dauer der Hospitalisierungsfreiheit aufgrund schwerer VOC im Zusammenhang mit der Dauer der Freiheit von schweren VOC sind unter Abbildung 4-7: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere vasookklusive Krisen (VOC) – Darstellung der Dauer der Freiheit von schweren VOC nach Exa-Cel-Infusion (Full Analysis Set; markierter Bereich: Primary Efficacy Set) – weitere Untersuchungen beschrieben.

4.3.2.3.1.8.4 HbF-Konzentration – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-65: Operationalisierung der HbF-Konzentration – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CLIMB-SCD-121	<p><i>HbF-Konzentration im Zeitverlauf</i></p> <p>Der Endpunkt HbF-Konzentration ist operationalisiert als HbF-Konzentration der Patienten über die Zeit. Für die Evaluierung der HbF-Konzentration wird der Anteil des Hämoglobins im peripheren Blut am Gesamt Hb erhoben. Die Analyse der Blutproben wird von einem Zentrallabor durchgeführt.</p> <p>Die erste Erhebung erfolgt zum Zeitpunkt des Screenings und anschließend nach Bestätigung der Eignung der Patienten für die Studie vor Beginn der Mobilisierung. Nach der Infusion von Exa-Cel erfolgt die Erhebung der HbF Konzentration ab Tag 30 (± 4 Tage) alle 30 Tage (± 7 Tage) sowie ab Monat 6 alle 90 Tage (± 14 Tage), und zur Visite bei vorzeitiger Beendigung des Follow-ups.</p> <p>Die HbF-Konzentration (absolute Werte) wird als kontinuierliche Variable über die Zeit anhand der folgenden deskriptiven Statistiken zusammengefasst: Anzahl der Patienten (n), Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median, Minimum (min) und Maximum (max).</p> <p>Wenn nicht anders angegeben, ist die Baseline definiert als die letzte nicht fehlende Messung (planmäßig oder außerplanmäßig), die während des Screenings und vor Beginn der Mobilisierung durchgeführt wurde.</p> <p>Fehlende Daten werden, sofern nicht anders angegeben, nicht imputiert. Alle erhobenen Daten werden für die Analyse herangezogen. Bei Patienten, die in die Langzeit-Nachbeobachtungsstudie (Studie CLIMB-CTX001-131) aufgenommen werden, basiert die Wirksamkeit auf den Daten sowohl der Hauptstudie als auch der Langzeit-Nachbeobachtungsstudie.</p> <p>Während ein Patient regelmäßig transfundiert wird, sollten die Proben für die Zentrallabore unmittelbar vor der Transfusion entnommen werden und müssen innerhalb von 7 Tagen vor der nächsten geplanten Transfusion entnommen werden. Wenn der Patient nach der Verabreichung von Exa-Cel keine regelmäßigen Transfusionen mehr erhält, sollten die Proben unmittelbar vor einer notwendigen Transfusion und mindestens 2 Wochen nach einer vorherigen Transfusion entnommen werden.</p> <p>Die Analyse des dargestellten Datenschnittes beruht auf den Daten der PES-Population.</p> <p><i>F-Zell-Anteil im Zeitverlauf</i></p> <p>Der Endpunkt F-Zell-Anteil im Zeitverlauf ist operationalisiert als F-Zell-Anteil der Patienten über die Zeit. Für die Evaluierung des F-Zell-Anteils wird der Anteil der γ-Globin exprimierenden Erythrozyten im peripheren Blut an der Gesamtzahl der zirkulierenden Erythrozyten erhoben. Die Analyse der Blutproben wird von einem Zentrallabor durchgeführt.</p> <p>Die Veränderung des F-Zell-Anteils zum jeweiligen Zeitpunkt der Visite, sowie die Veränderung zu Baseline (Anteil in %) wird als kontinuierliche Variable über die Zeit anhand der folgenden deskriptiven Statistiken zusammengefasst: Anzahl der Patienten (n), Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median, Minimum (min) und Maximum (max).</p> <p>Die Durchführung der Analysen und Darstellung der Ergebnisse erfolgte, wenn nicht anders angegeben, analog zu der Veränderung der HbF-Konzentration im Zeitverlauf.</p> <p>Die Analyse des dargestellten Datenschnittes beruht auf den Daten der PES-Population.</p>
CLIMB-CTX001-131	Der Endpunkt wird analog zur Studie CLIMB-SCD-121 erhoben.

Studie	Operationalisierung
FAS: Full Analysis Set; HbF: fetales Hämoglobin; n: Anzahl der Patienten; PES: Primary Efficacy Set; SD: Standardabweichung; min: Minimum; max: Maximum	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bei der eingeschlossenen Studie CLIMB-SCD-121 handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Studie, sodass das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als hoch eingestuft wird.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Die Erhebung des Endpunktes HbF-Konzentration erfolgt unverblindet. Allerdings wird die HbF-Konzentration anhand standardisierter Labormethoden im Rahmen der hämatologischen Untersuchung des Blutes und der Bestimmung des Gesamt Hb-Wertes der Studienpatienten in einem Zentrallabor erhoben und basiert auf einer objektiven und quantitativen Methodik. Die Erhebung des Endpunktes HbF-Konzentration ist daher als valide zu bewerten.

Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP, post-hoc Auswertungen, Studienbericht und Studienregistrierung überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurde nicht von den präspezifizierten Methoden und Definitionen abgewichen.

Die Beschreibung des Endpunktes HbF-Konzentration ist transparent dargestellt und es werden adäquate statistische Verfahren verwendet, sodass keine anderen Aspekte identifiziert werden können, die eine Verzerrung des Endpunktes bedingen würden. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als gering eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt HbF-Konzentration; HbF-Konzentration im Zeitverlauf – weitere Untersuchungen

Studien CLIMB-SCD-121 CLIMB-CTX001-131	n	MW (SD) [g/dL]	Median (Min; Max) [g/dL]
PES-Population Studie CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 (N = 42)			
Baseline	41	0,5 (0,4)	0,4 (0,0; 1,5)
Monat 1	41	0,5 (0,5)	0,3 (0,0; 2,1)
Monat 2	42	2,7 (1,2)	2,5 (0,3; 6,2)
Monat 3	42	4,5 (1,4)	4,3 (1,5; 7,9)
Monat 4	42	5,6 (1,5)	5,4 (1,8; 8,6)
Monat 5	41	5,7 (1,4)	5,6 (2,6; 9,1)
Monat 6	40	5,7 (1,3)	5,5 (2,9; 8,8)
Monat 12	40	5,7 (1,2)	5,5 (3,3; 8,2)
Monat 18	41	5,8 (1,4)	5,3 (3,3; 8,9)
Monat 24	34	5,6 (1,4)	5,2 (3,0; 8,4)
Monat 30	28	5,7 (1,5)	5,4 (3,3; 8,8)
Monat 36	17	5,5 (1,2)	5,5 (3,6; 8,0)
Monat 42	11	5,6 (0,9)	5,4 (4,3; 7,4)
Monat 48	3	5,1 (0,2)	5,0 (5,0; 5,4)
Monat 54	1	4,5 (--)	4,5 (4,5; 4,5)
Monat 60	1	5,2 (--)	5,2 (5,2; 5,2)
Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung (planmäßig oder außerplanmäßig), die vor Beginn der Behandlung in CLIMB-SCD-121 erhoben wurde. Die Nachbeobachtungszeiträume nach der CTX001-Infusion in den Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 sind, sofern vorhanden, in dieser Analyse enthalten.			
Die dargestellten Hämoglobinmessungen wurden in Zentrallabors durchgeführt.			
HbF: fetales Hämoglobin; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Zahl der Patienten mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; PES: Primary			

Studien	n	MW (SD) [g/dL]	Median (Min; Max) [g/dL]
CLIMB-SCD-121 CLIMB-CTX001-131			
Efficacy Set; SCD: Sichelzellerkrankheit; SD: Standardabweichung.			

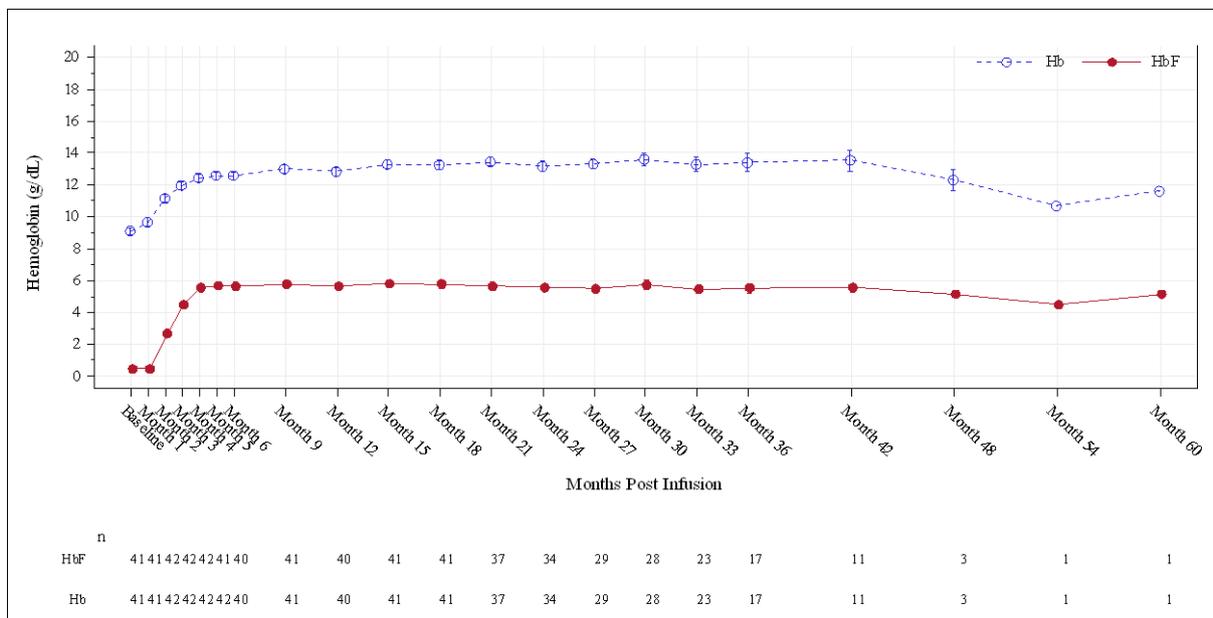


Abbildung 4-9: Ergebnisse für den Endpunkt HbF-Konzentration; Darstellung der HbF-Konzentration und Gesamt Hb-Konzentration im Zeitverlauf – weitere Untersuchungen

Die Tabelle 4-66 zeigt die Ergebnisse für den Endpunkt HbF-Konzentration, operationalisiert als HbF-Konzentration im Zeitverlauf, aus einer integrierten Analyse der Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131. Dargestellt sind die Ergebnisse der PES-Population (N = 42). Zu Baseline (n = 41) lag die HbF-Konzentration im Mittel bei 0,5 g/dL (SD = 0,4; Median = 0,4; Min = 0,0; Max = 1,5). Innerhalb der ersten 6 Monate nach Exa-Cel-Infusion stieg die HbF-Konzentration rasch an. Im Monat 1 (n = 41) lag die HbF-Konzentration im Mittel noch bei 0,5 g/dL (SD = 0,5; Median = 0,3; Min = 0,0; Max = 2,1), im Monat 2 (n = 42) bei 2,7 g/dL (SD = 1,2; Median = 2,5; Min = 0,3; Max = 6,2). Zu Monat 3 (n = 42) lag die HbF-Konzentration bereits bei 4,5 g/dL (SD = 1,4; Median = 4,3; Min = 1,5; Max = 7,9) und im Monat 4 (n = 42) bei 5,6 g/dL (SD = 1,5; Median = 5,4; Min = 1,8; Max = 8,6). Im Monat 5 (n = 41) lag die HbF-Konzentration im Mittel bei 5,7 g/dL (SD = 1,4; Median = 5,6; Min = 2,6; Max = 9,1), im Monat 6 (n = 40) lag die HbF-Konzentration im Mittel erneut bei 5,7 g/dL (SD = 1,3; Median = 5,5; Min = 2,9; Max = 8,8) an. Im Monat 12 (n = 40) lag die HbF-Konzentration weiterhin bei 5,7 g/dL (SD = 1,2; Median = 5,5; Min = 3,3; Max = 8,2). Im Monat 18 (n = 41) stieg die HbF-Konzentration leicht auf 5,8 (SD = 1,4; Median = 5,3; Min = 3,3; Max = 8,9). Im Monat 24 (n = 34) lag die HbF-Konzentration bei 5,6 g/dL (SD = 1,4; Median = 5,2; Min = 3,0; Max = 8,4). Bis Monat 30 (n = 28) lag die HbF-

Konzentration erneut bei 5,7 g/dL (SD = 1,5; Median = 5,4; Min = 3,3; Max = 8,8), im Monat 36 (n = 17) lag die HbF-Konzentration bei 5,5 g/dL (SD = 1,2; Median = 5,5; Min = 3,6; Max = 8,0), im Monat 42 (n = 11) bei 5,6 g/dL (SD = 0,9; Median = 5,4; Min = 4,3; Max = 7,4) und im Monat 48 (n = 3) bei 5,1 g/dL (SD = 0,2; Median = 5,0; Min = 5,0; Max = 5,4). Bis Monat 54 (n = 1) lag der Wert bei 4,5 g/dL (SD = -; Median = 4,5; Min = 4,5; Max = 4,5) und stieg bis Monat 60 (n = 1) auf 5,2 g/dL (SD = -; Median = 5,2; Min = 5,2; Max = 5,2).

Insgesamt zeigt sich für Patienten nach Exa-Cel-Behandlung ein wirkungsvoller, schneller und nachhaltiger Anstieg der mittleren HbF-Konzentration.

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt HbF-Konzentration; F-Zell-Anteil im Zeitverlauf – weitere Untersuchungen

Studien CLIMB-SCD-121 CLIMB-CTX001-131	n	MW (SD) [%]	Median (Min; Max) [%]
Studienteilnehmer Studie CLIMB SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 (N = 42)			
Baseline	42	21,01 (13,58)	19,85 (2,6; 59,4)
Monat 1	42	9,36 (6,60)	6,95 (1,8; 33,5)
Veränderung zu Baseline für Monat 1	42	-11,65 (15,41)	-9,27 (-49,3; 25,6)
Monat 2	40	40,67 (14,39)	43,59 (5,1; 71,3)
Veränderung zu Baseline für Monat 2	40	19,30 (19,61)	20,40 (-28,9; 55,7)
Monat 3	42	70,54 (13,56)	72,00 (25,2; 94,4)
Veränderung zu Baseline für Monat 3	42	49,53 (19,30)	55,45 (1,1; 86,4)
Monat 4	42	88,86 (10,29)	91,10 (38,9; 98,9)
Veränderung zu Baseline für Monat 4	42	67,85 (16,11)	71,80 (26,2; 90,9)
Monat 5	42	94,13 (7,69)	96,75 (58,0; 99,9)
Veränderung zu Baseline für Monat 5	42	73,12 (14,45)	74,55 (36,9; 91,2)
Monat 6	41	95,69 (5,46)	97,30 (67,7; 99,9)
Veränderung zu Baseline für Monat 6	41	74,76 (14,10)	78,00 (37,6; 91,9)
Monat 12	41	96,65 (2,74)	97,30 (89,6; 99,8)

Studien CLIMB-SCD-121 CLIMB-CTX001-131	n	MW (SD) [%]	Median (Min; Max) [%]
Veränderung zu Baseline für Monat 12	41	75,57 (13,69)	78,30 (38,6; 92,3)
Monat 18	41	96,03 (3,63)	97,50 (86,3; 99,7)
Veränderung zu Baseline für Monat 18	41	75,56 (13,42)	78,00 (38,4; 92,5)
Monat 24	34	95,59 (3,74)	96,95 (85,8; 99,6)
Veränderung zu Baseline für Monat 24	34	75,64 (12,65)	77,35 (36,7; 91,3)
Monat 30	29	95,85 (3,78)	97,10 (85,1; 99,7)
Veränderung zu Baseline für Monat 30	29	74,51 (12,99)	75,00 (37,4; 93,4)
Monat 36	17	96,46 (2,10)	97,10 (91,9; 98,8)
Veränderung zu Baseline für Monat 36	17	78,60 (11,22)	81,40 (54,4; 92,0)
Monat 42	11	96,90 (1,80)	97,40 (93,6; 99,5)
Veränderung zu Baseline für Monat 42	11	77,26 (10,61)	78,26 (55,2; 88,2)
Monat 48	3	97,90 (2,21)	98,70 (95,4; 99,6)
Veränderung zu Baseline für Monat 48	3	76,87 (11,44)	78,36 (64,8; 87,5)
Monat 54	1	97,40 (-)	97,40 (97,4; 97,4)
Veränderung zu Baseline für Monat 54	1	63,46 (-)	63,46 (63,5; 63,5)
Monat 60	1	98,10 (-)	98,10 (98,1; 98,1)
Veränderung zu Baseline für Monat 60	1	64,16 (-)	64,16 (64,2; 64,2)
<p>Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung (planmäßig oder außerplanmäßig), die vor Beginn der Behandlung in CLIMB-SCD-121 erhoben wurde. Die Nachbeobachtungszeiträume nach der CTX001-Infusion in den Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 sind, sofern vorhanden, in dieser Analyse enthalten.</p> <p>Die dargestellten Hämoglobinmessungen wurden in Zentrallabors durchgeführt.</p> <p>Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Zahl der Patienten mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; PES: Primary Efficacy Set; SCD: Sichelzellerkrankung; SD: Standardabweichung.</p>			

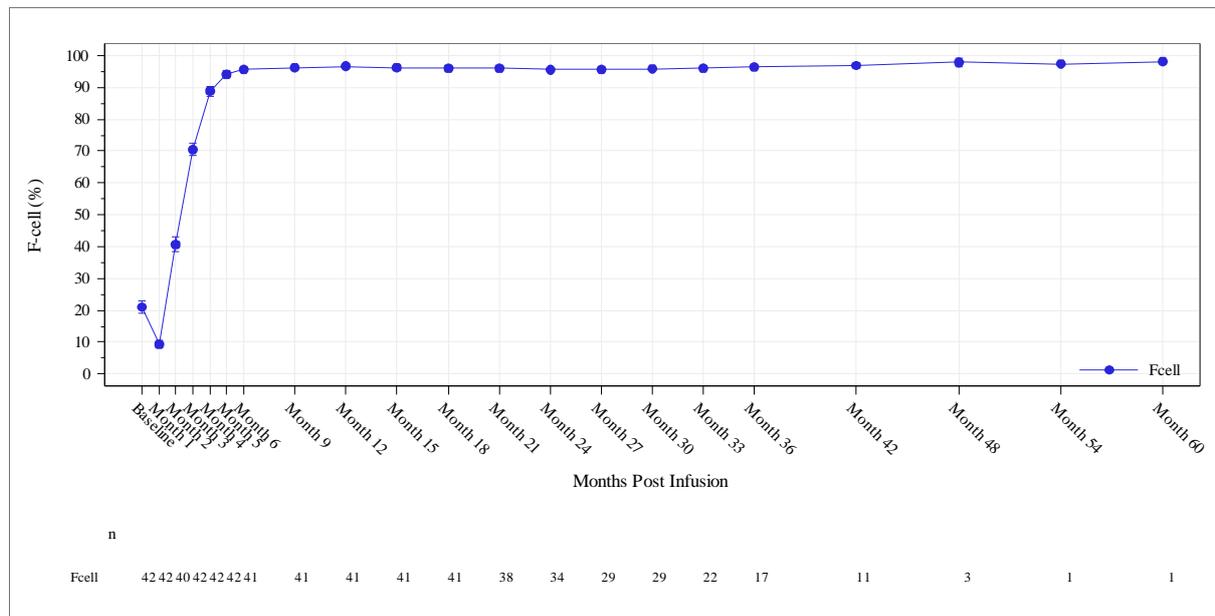


Abbildung 4-10: Ergebnisse für den Endpunkt HbF-Konzentration; Darstellung des F-Zell-Anteils im Zeitverlauf – weitere Untersuchungen

Die Tabelle 4-67 zeigt die Ergebnisse für den Endpunkt HbF-Konzentration, operationalisiert als F-Zell-Anteil im Zeitverlauf, aus einer integrierten Analyse der Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131. Dargestellt sind die Ergebnisse der PES-Population (N = 42). Zu Baseline (n = 42) lag der F-Zell-Anteil im Mittel bei 21,01 % (SD = 13,58; Median = 19,85; Min = 2,6; Max = 59,4). Im Monat 1 (n = 42) sank der F-Zell-Anteil zunächst leicht auf 9,36 % (SD = 6,60; Median = 6,95; Min = 1,8; Max = 33,5) und stieg dann bis Monat 6 stark an. Im Monat 2 (n = 40) lag der F-Zell-Anteil bereits bei 40,67 % (SD = 14,39; Median = 43,59; Min = 5,1; Max = 71,3), im Monat 3 (n = 42) bei 70,54 % (SD = 13,56; Median = 72,0; Min = 25,2; Max = 94,4). Im Monat 4 (n = 42) erhöhte sich der F-Zell-Anteil im Mittel auf 88,68 % (SD = 10,29; Median = 91,10; Min = 38,9; Max = 98,9), im Monat 5 (n = 42) auf 94,13 % (SD = 7,69; Median = 96,75; Min = 58,0; Max = 99,9) und im Monat 6 (n = 41) im Mittel auf 95,69 % (SD = 5,46; Median = 97,30; Min = 67,7; Max = 99,9). Im Monat 12 (n = 41) lag der F-Zell-Anteil im Mittel bei 96,65 % (SD = 2,74; Median = 97,30; Min = 89,6; Max = 99,8). Im Monat 18 (n = 41) lag der F-Zell-Anteil im Mittel bei 96,03 % (SD = 3,63; Median = 97,5; Min = 86,3; Max = 99,7). Im Monat 24 (n = 34) lag der F-Zell-Anteil im Mittel bei 95,59 % (SD = 3,74; Median = 96,95; Min = 85,8; Max = 99,6) und bis Monat 30 (n = 29) lag dieser bei 95,85 % (SD = 3,78; Median = 97,10; Min = 85,1; Max = 99,7). Im Monat 36 (n = 17) stieg der F-Zell-Anteil im Mittel auf 96,46 % (SD = 2,10; Median = 97,10; Min = 91,9; Max = 98,8) und lag im Monat 42 (n = 11) im Mittel bei 96,90 % (SD = 1,80; Median = 97,40; Min = 93,6; Max = 99,5). Bis Monat 48 (n = 3) stieg der F-Zell-Anteil im Mittel erneut auf 97,90 % (SD = 2,21; Median = 98,70; Min = 95,4; Max = 99,6) und lag im Monat 54 (n = 1) bei 97,40 % (SD = -; Median = 97,40; Min = 97,40; Max = 97,40). Bis Monat 60 hielt sich der F-Zell-Anteil im Mittel konstant oberhalb von 98,10 %.

Insgesamt zeigt sich für Patienten nach Exa-Cel-Behandlung ein wirkungsvoller, schneller und nachhaltiger Anstieg des F-Zell-Anteils auf über 98 %. HbF wird nach einer Behandlung mit Exa-Cel somit effektiv in der Gesamtheit der Erythrozyten des Patienten exprimiert.

4.3.2.3.1.8.5 Gesamt Hb-Konzentration – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-68: Operationalisierung der Gesamt Hb-Konzentration – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CLIMB-SCD-121	<p><i>Gesamt Hb-Konzentration im Zeitverlauf</i></p> <p>Der Endpunkt Gesamt Hb-Konzentration ist operationalisiert als Gesamt Hb-Konzentration über die Zeit. Die Analyse der Blutproben wird von einem Zentrallabor durchgeführt.</p> <p>Die erste Erhebung erfolgt zum Zeitpunkt des Screenings, täglich vor Beginn der Mobilisierung und an Tag 1, Tag 2 und Tag 3 während der Mobilisierung und Apherese. Nach der Infusion von Exa-Cel erfolgt die Erhebung des Gesamt Hb-Wertes ab Tag 30 (± 4 Tage) alle 30 Tage (± 7 Tage) sowie ab Monat 6 alle 90 Tage (± 14 Tage), und zur Visite bei vorzeitiger Beendigung des Follow-ups.</p> <p>Der Gesamt Hb wird als kontinuierliche Variable über die Zeit als Anzahl der Patienten (n), Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median, Minimum (min) und Maximum (max) zusammengefasst.</p> <p>Wenn nicht anders angegeben, ist die Baseline definiert als die letzte nicht fehlende Messung (planmäßig oder außerplanmäßig), die während des Screenings und vor Beginn der Mobilisierung durchgeführt wird.</p> <p>Fehlende Daten werden, sofern nicht anders angegeben nicht imputiert. Alle erhobenen Daten werden für die Analyse herangezogen. Bei Patienten Lost-To-Follow-up oder die sterben, basieren die Wirksamkeitsanalysen auf den letzten verfügbaren Daten vor dem Tod oder vor Ausscheiden aus der Studie. Bei Patienten, die in die Langzeit-Nachbeobachtungsstudie (Studie CLIMB-CTX001-131) aufgenommen werden, basiert die Wirksamkeit auf den Daten sowohl der Hauptstudie als auch der Langzeit-Nachbeobachtungsstudie.</p> <p>Während ein Patient regelmäßig transfundiert wird, sollten die Proben für die Zentrallabore unmittelbar vor der Transfusion entnommen werden und müssen innerhalb von 7 Tagen vor der nächsten geplanten Transfusion entnommen werden. Wenn der Patient nach der Verabreichung von Exa-Cel keine regelmäßigen Transfusionen mehr erhält, sollten die Proben unmittelbar vor einer notwendigen Transfusion und mindestens 2 Wochen nach einer vorherigen Transfusion entnommen werden.</p> <p>Die Analyse des dargestellten Datenschnittes beruht auf den Daten der PES-Population.</p>
CLIMB-CTX001-131	Der Endpunkt wird analog zur Studie CLIMB-SCD-121 erhoben.
FAS: Full Analysis Set; Hb: Hämoglobin; max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten; PES: Primary Efficacy Set; SD: Standardabweichung;	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bei der eingeschlossenen Studie CLIMB-SCD-121 handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Studie, sodass das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als hoch eingestuft wird.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Die Erhebung des Endpunktes Gesamt Hb-Konzentration erfolgt unverblindet. Die Gesamt Hb-Konzentration wird anhand standardisierter Labormethoden im Rahmen der hämatologischen Untersuchung des Blutes der Studienpatienten in einem Zentrallabor erhoben und basiert auf einer objektiven und quantitativen Methodik. Die Erhebung des Endpunktes Gesamt Hb-Konzentration ist daher als valide zu bewerten.

Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent in den Studienberichten beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP, Studienbericht und Studienregistrierung überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig.

Die Beschreibung des Endpunktes Gesamt Hb-Konzentration ist transparent dargestellt und es werden adäquate statistische Verfahren verwendet, sodass keine anderen Aspekte identifiziert werden können, die eine Verzerrung des Endpunktes bedingen würden. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als gering eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamt Hb-Konzentration; Veränderung der Hb-Konzentration im Zeitverlauf – weitere Untersuchungen

Studien CLIMB-SCD-121 CLIMB-CTX001-131	n	MW (SD) [g/dL]	Median (Min; Max) [g/dL]
PES-Population Studie CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 (N = 42)			
Baseline	41	9,1 (1,6)	9,3 (5,7; 12,6)
Monat 1	41	9,7 (1,8)	9,4 (6,1; 15,1)
Monat 2	42	11,2 (1,5)	11,1 (7,8; 13,7)
Monat 3	42	12,0 (1,5)	12,0 (8,2; 15,4)
Monat 4	42	12,4 (1,6)	12,4 (9,3; 15,3)
Monat 5	42	12,6 (1,4)	12,4 (9,1; 16,1)
Monat 6	40	12,6 (1,6)	12,2 (9,7; 15,9)
Monat 12	40	12,8 (1,6)	12,8 (9,3; 15,7)
Monat 18	41	13,3 (1,8)	12,7 (11,0; 17,3)
Monat 24	34	13,2 (1,8)	12,8 (10,5; 17,3)
Monat 30	28	13,6 (2,0)	13,2 (10,6; 17,8)
Monat 36	17	13,4 (2,3)	13,2 (9,7; 17,7)
Monat 42	11	13,6 (2,2)	13,9 (10,4; 16,8)
Monat 48	3	12,3 (1,1)	11,8 (11,5; 13,6)
Monat 54	1	10,7 (--)	10,7 (10,7; 10,7)
Monat 60	1	11,6 (--)	11,6 (11,6; 11,6)
Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung (planmäßig oder außerplanmäßig), die vor Beginn der Behandlung in CLIMB-SCD-121 erhoben wurde. Die Nachbeobachtungszeiträume nach der CTX001-Infusion in den Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 sind, sofern vorhanden, in dieser Analyse enthalten.			
Die dargestellten Hämoglobinmessungen wurden in Zentrallabors durchgeführt.			
Hb: Hämoglobin; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Zahl der Patienten mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; PES: Primary			

Studien	n	MW (SD) [g/dL]	Median (Min; Max) [g/dL]
CLIMB-SCD-121 CLIMB-CTX001-131			
Efficacy Set; SCD: Sichelzellerkrankheit; SD: Standardabweichung.			

Die Tabelle 4-69 zeigt die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamt Hb-Konzentration, operationalisiert als Gesamt Hb-Konzentration im Zeitverlauf, aus einer integrierten Analyse der Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131. Eine graphische Darstellung ist zudem Abbildung 4-9 zu entnehmen. Dargestellt sind die Ergebnisse der PES-Population (N = 42). Zu Baseline (n = 41) lag die Hämoglobinkonzentration im Mittel bei 9,1 g/dL (SD = 1,6; Median = 9,3; Min = 5,7; Max = 12,6). Im Monat 1 (n = 41) stieg die Hämoglobinkonzentration im Mittel leicht auf 9,7 g/dL (SD = 1,8; Median = 9,4; Min = 6,1; Max = 15,1). Innerhalb der folgenden 5 Monate stieg die Hämoglobinkonzentration weiter an. Im Monat 2 (n = 42) stieg die Hämoglobinkonzentration im Mittel auf 11,2 g/dL (SD = 1,5; Median = 11,1; Min = 7,8; Max = 13,7), im Monat 3 (n = 42) lag die Hämoglobinkonzentration im Mittel bereits bei 12,0 g/dL (SD = 1,5; Median = 12,0; Min = 8,2; Max = 15,4) und stieg im Monat 4 (n = 42) erneut an auf 12,4 g/dL (SD = 1,6; Median = 12,4; Min = 9,3; Max = 15,3). Im Monat 5 (n = 42) erhöhte sich die Hämoglobinkonzentration im Mittel auf 12,6 g/dL (SD = 1,4; Median = 12,4; Min = 9,1; Max = 16,1) und verblieb im Monat 6 (n = 40) bei 12,6 g/dL (SD = 1,6; Median = 12,2; Min = 9,7; Max = 15,9). Im Monat 12 (n = 40) lag die Hämoglobinkonzentration im Mittel bei 12,8 g/dL (SD = 1,6; Median = 12,8; Min = 9,3; Max = 15,7). Im Monat 18 (n = 41) lag die Hämoglobinkonzentration im Mittel bei 13,3 g/dL (SD = 1,8; Median = 12,7; Min = 11,0; Max = 17,3). Im Monat 24 (n = 34) lag die Hämoglobinkonzentration im Mittel bei 13,2 g/dL (SD = 1,8; Median = 12,8; Min = 10,5; Max = 17,3). Bis Monat 30 (n = 28) stieg die Hämoglobinkonzentration im Mittel auf 13,6 g/dL (SD = 2,0; Median = 13,2; Min = 10,6; Max = 17,8). Im Monat 36 (n = 17) lag die Hämoglobinkonzentration im Mittel bei 13,4 g/dL (SD = 2,3; Median = 13,2; Min = 9,7; Max = 17,7) und im Monat 42 (n = 11) stieg die Hämoglobinkonzentration im Mittel erneut auf 13,6 g/dL (SD = 2,2; Median = 13,9; Min = 10,4; Max = 16,8). Im Monat 48 (n = 3) lag die Hämoglobinkonzentration im Mittel bei 12,3 g/dL (SD = 1,1; Median = 11,8; Min = 11,5; Max = 13,6) und im Monat 54 (n = 1) lag dieser Wert bei 10,7 g/dL (SD = -; Median = 10,7; Min = 10,7; Max = 10,7). Bis Monat 60 verblieb die Hämoglobinkonzentration im Mittel oberhalb von 11,6 g/dL.

Insgesamt zeigt sich für Patienten nach Exa-Cel-Behandlung ein wirkungsvoller, schneller und nachhaltiger Anstieg der mittleren Gesamt Hb-Konzentration.

4.3.2.3.1.8.6 Hämolyseparameter – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-70: Operationalisierung der Hämolyseparameter – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CLIMB-SCD-121	<p>Der Endpunkt Hämolyseparameter ist operationalisiert als Konzentration der folgenden Biomarker:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retikulozyten-Konzentration im Zeitverlauf • Bilirubin-Konzentration (indirekt) im Zeitverlauf • Haptoglobin-Konzentration im Zeitverlauf • Laktatdehydrogenase-Konzentration im Zeitverlauf <p>Die Analyse der Blutproben wird von einem Zentrallabor durchgeführt.</p> <p>Die erste Erhebung erfolgt zum Zeitpunkt des Screenings, täglich vor Beginn der Mobilisierung und an Tag 1, Tag 2 und Tag 3 während der Mobilisierung und Apherese. Nach der Infusion von Exa-Cel erfolgt die Erhebung der Hämolyseparameter ab Tag 30 (± 4 Tage) alle 30 Tage (± 7 Tage) sowie ab Monat 6</p> <p>Die Anzahl der Retikulozyten (absolute Werte und Anteil an der Erythrozyten-Gesamtkonzentration in %; Reduktion zeigt Verbesserung an), die indirekte Bilirubin- (Reduktion zeigt Verbesserung an), Haptoglobin- (Anstieg zeigt Verbesserung an) und Laktatdehydrogenase-Konzentration (Reduktion zeigt Verbesserung an) werden als kontinuierliche Variablen über die Zeit anhand der folgenden deskriptiven Statistiken zusammengefasst: Anzahl der Patienten (n), Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median, Minimum (min) und Maximum (max) sowie absolute Veränderung zu Baseline.</p>
CLIMB-CTX001-131	Der Endpunkt wird analog zur Studie CLIMB-SCD-121 erhoben.
FAS: Full Analysis Set; NRS: Numerical Rating Scale; PES: Primary Efficacy Set; SCD: Sichelzellerkrankheit; VAS: visuelle Analogskala; VOC: Vasookklusive Krise	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bei der eingeschlossenen Studie CLIMB-SCD-121 handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Studie, sodass das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als hoch eingestuft wird.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Die Erhebung des Endpunktes Hämolyseparameter erfolgt unverblindet. Die Hämolyseparameter wird anhand standardisierter Labormethoden im Rahmen der hämatologischen Untersuchung des Blutes der Studienpatienten in einem Zentrallabor erhoben und basiert auf einer objektiven und quantitativen Methodik. Die Erhebung des Endpunktes Hämolyseparameter ist daher als valide zu bewerten.

Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP, post-hoc Auswertungen, Studienbericht und Studienregistrierung überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurde nicht von den präspezifizierten Methoden und Definitionen abgewichen.

Die Beschreibung des Endpunktes Gesamt Hb-Konzentration ist transparent dargestellt und es werden adäquate statistische Verfahren verwendet, sodass keine anderen Aspekte identifiziert werden können, die eine Verzerrung des Endpunktes bedingen würden. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als gering eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt Hämolyseparameter; Hämolyseparameter im Zeitverlauf – weitere Untersuchungen

Studien CLIMB-SCD-121 CLIMB-CTX001-131	n	MW (SD)	Median (Min; Max)
PES-Population (N = 42)			
Retikulozyten [10⁹/L]			
Baseline	42	270,29 (113,88)	251,60 (104,65; 679,60)
Monat 1	42	87,95 (102,43)	41,05 (2,00; 426,24)
Veränderung zu Baseline für Monat 1	42	-182,34 (154,02)	-178,45 (-547,00; 257,88)
Monat 2	42	144,15 (101,63)	124,85 (36,54; 681,60)
Veränderung zu Baseline für Monat 2	42	-126,13 (152,79)	-121,80 (-580,20; 576,95)
Monat 3	42	133,71 (50,90)	128,31 (44,22; 336,00)
Veränderung zu Baseline für Monat 3	42	-136,58 (115,87)	-116,40 (-549,80; 82,24)
Monat 4	42	131,17 (47,69)	124,59 (46,00; 255,30)
Veränderung zu Baseline für Monat 4	42	-139,12 (108,10)	-104,00 (-531,70; 20,20)
Monat 5	42	133,58 (52,46)	125,10 (51,38; 322,32)

Studien CLIMB-SCD-121 CLIMB-CTX001-131	n	MW (SD)	Median (Min; Max)
Veränderung zu Baseline für Monat 5	42	-136,71 (107,86)	-111,55 (-535,80; 42,57)
Monat 6	41	134,08 (56,51)	117,50 (33,57; 293,90)
Veränderung zu Baseline für Monat 6	41	-138,07 (103,76)	-121,73 (-516,50; 18,30)
Monat 12	41	137,68 (60,77)	125,20 (46,26; 413,28)
Veränderung zu Baseline für Monat 12	41	-134,46 (112,26)	-128,02 (-508,10; 39,70)
Monat 18	41	138,98 (66,26)	129,10 (43,38; 459,66)
Veränderung zu Baseline für Monat 18	41	-131,27 (117,30)	-106,10 (-533,70; 65,41)
Monat 24	33	153,50 (77,73)	144,13 (35,55; 467,28)
Veränderung zu Baseline für Monat 24	33	-128,33 (117,87)	-103,00 (-489,90; 75,00)
Monat 30	28	149,96 (80,70)	123,42 (64,00; 483,79)
Veränderung zu Baseline für Monat 30	28	-125,54 (113,44)	-109,18 (-490,20; 89,54)
Monat 36	16	149,63 (44,21)	136,22 (100,00; 244,80)
Veränderung zu Baseline für Monat 36	16	-139,43 (115,42)	-121,42 (-434,80; 13,12)
Monat 42	11	160,60 (69,01)	150,90 (57,19; 266,00)
Veränderung zu Baseline für Monat 42	11	-134,14 (119,87)	-144,74 (-414,94; 42,60)
Monat 48	3	124,33 (96,75)	77,14 (60,23; 235,62)
Veränderung zu Baseline für Monat 48	3	-69,80 (105,96)	-72,57 (-174,35; 37,52)
Monat 54	1	113,77 (-)	113,77 (113,77; 113,77)
Veränderung zu Baseline für Monat 54	1	-137,72 (-)	-137,72 (-137,72; -137,72)
Monat 60	1	108,54 (-)	108,54 (108,54; 108,54)
Veränderung zu Baseline für Monat 60	1	-142,95 (-)	-142,95 (-142,95; -142,95)

Studien CLIMB-SCD-121 CLIMB-CTX001-131	n	MW (SD)	Median (Min; Max)
Retikulozyten [%]			
Baseline	42	9,52 (4,85)	9,08 (2,3; 26,9)
Monat 1	42	2,78 (3,32)	1,20 (0,1; 15,7)
Veränderung zu Baseline für Monat 1	42	-6,74 (5,98)	-5,82 (-22,0; 9,0)
Monat 2	42	4,03 (2,92)	3,49 (0,9; 19,2)
Veränderung zu Baseline für Monat 2	42	-5,49 (5,94)	-5,26 (-24,2; 16,9)
Monat 3	42	3,65 (1,44)	3,40 (1,1; 7,3)
Veränderung zu Baseline für Monat 3	42	-5,87 (4,84)	-4,94 (-23,0; 2,4)
Monat 4	42	3,56 (1,40)	3,25 (1,0; 7,5)
Veränderung zu Baseline für Monat 4	42	-5,96 (4,56)	-5,10 (-22,5; 0,7)
Monat 5	42	3,51 (1,33)	3,39 (1,4; 6,8)
Veränderung zu Baseline für Monat 5	42	-6,01 (4,77)	-4,22 (-22,6; 1,1)
Monat 6	41	3,47 (1,43)	3,20 (0,9; 7,2)
Veränderung zu Baseline für Monat 6	41	-6,04 (4,52)	-4,40 (-22,1; -0,8)
Monat 12	41	3,44 (1,34)	3,31 (0,9; 8,4)
Veränderung zu Baseline für Monat 12	41	-6,07 (4,64)	-4,70 (-21,7; -0,5)
Monat 18	41	3,37 (1,46)	2,90 (0,9; 9,4)
Veränderung zu Baseline für Monat 18	41	-6,15 (4,71)	-4,70 (-22,4; 0,1)
Monat 24	33	3,82 (1,99)	3,20 (0,9; 9,9)
Veränderung zu Baseline für Monat 24	33	-6,14 (4,93)	-5,10 (-21,5; 1,2)
Monat 30	28	3,50 (1,79)	2,93 (1,6; 10,1)

Studien	n	MW (SD)	Median (Min; Max)
CLIMB-SCD-121 CLIMB-CTX001-131			
Veränderung zu Baseline für Monat 30	28	-6,47 (4,56)	-6,07 (-21,9; 0,6)
Monat 36	16	3,59 (0,89)	3,15 (2,9; 6,2)
Veränderung zu Baseline für Monat 36	16	-7,29 (4,76)	-7,10 (-20,6; -0,9)
Monat 42	11	3,64 (1,51)	3,00 (1,9; 6,6)
Veränderung zu Baseline für Monat 42	11	-7,49 (4,98)	-6,40 (-20,3; -1,1)
Monat 48	3	3,24 (2,32)	1,90 (1,9; 5,9)
Veränderung zu Baseline für Monat 48	3	-5,09 (3,73)	-6,10 (-8,2; -1,0)
Monat 54	1	3,10 (-)	3,10 (3,1; 3,1)
Veränderung zu Baseline für Monat 54	1	-7,00 (-)	-7,00 (-7,0; -7,0)
Monat 60	1	2,70 (-)	2,70 (2,7; 2,7)
Veränderung zu Baseline für Monat 60	1	-7,40 (-)	-7,40 (-7,4; -7,4)
Bilirubin indirekt [µmol/L]			
Baseline	42	49,0 (43,8)	29,8 (6,8; 210,3)
Monat 1	37	6,8 (3,5)	7,7 (0,0; 15,4)
Veränderung zu Baseline für Monat 1	37	-45,7 (44,5)	-24,8 (-201,8; -5,1)
Monat 2	35	8,8 (5,7)	6,8 (1,7; 27,4)
Veränderung zu Baseline für Monat 2	35	-45,4 (43,6)	-24,8 (-188,1; -5,1)
Monat 3	37	13,3 (6,7)	12,0 (3,4; 30,8)
Veränderung zu Baseline für Monat 3	37	-39,3 (42,7)	-20,5 (-179,6; 6,8)
Monat 4	36	16,0 (10,0)	13,7 (3,4; 49,6)
Veränderung zu Baseline für Monat 4	36	-37,3 (40,0)	-20,5 (-160,7; 8,6)

Studien CLIMB-SCD-121 CLIMB-CTX001-131	n	MW (SD)	Median (Min; Max)
Monat 5	36	17,8 (12,3)	16,2 (3,4; 54,7)
Veränderung zu Baseline für Monat 5	36	-35,9 (40,8)	-19,7 (-155,6; 20,5)
Monat 6	37	18,2 (13,7)	15,4 (3,4; 68,4)
Veränderung zu Baseline für Monat 6	37	-33,7 (38,9)	-18,8 (-141,9; 17,1)
Monat 12	39	19,4 (18,3)	13,7 (4,3; 100,9)
Veränderung zu Baseline für Monat 12	39	-31,4 (41,1)	-13,7 (-155,6; 39,3)
Monat 18	37	20,5 (16,5)	16,4 (3,4; 83,8)
Veränderung zu Baseline für Monat 18	37	-32,5 (39,7)	-17,1 (-143,6; 30,8)
Monat 24	32	21,6 (16,7)	18,0 (3,4; 78,7)
Veränderung zu Baseline für Monat 24	32	-33,4 (39,6)	-19,7 (-131,7; 39,3)
Monat 30	26	19,2 (11,0)	18,8 (4,3; 49,6)
Veränderung zu Baseline für Monat 30	26	-36,2 (43,7)	-17,1 (-171,0; 13,7)
Monat 36	15	19,6 (13,1)	15,4 (3,4; 44,5)
Veränderung zu Baseline für Monat 36	15	-41,9 (49,0)	-20,5 (-165,9; 17,1)
Monat 42	11	20,8 (14,2)	18,0 (5,1; 44,5)
Veränderung zu Baseline für Monat 42	11	-38,1 (51,7)	-22,2 (-165,9; 4,4)
Monat 48	3	26,8 (23,1)	27,4 (3,4; 49,6)
Veränderung zu Baseline für Monat 48	3	-29,1 (61,2)	-20,5 (-94,1; 27,4)
Monat 54	1	6,8 (-)	6,8 (6,8; 6,8)
Veränderung zu Baseline für Monat 54	1	-17,1 (-)	-17,1 (-17,1; -17,1)
Monat 60	1	18,0 (-)	18,0 (18,0; 18,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studien CLIMB-SCD-121 CLIMB-CTX001-131	n	MW (SD)	Median (Min; Max)
Veränderung zu Baseline für Monat 60	1	-6,0 (-)	-6,0 (-6,0; -6,0)
Haptoglobin [g/L]			
Baseline	41	0,100 (0,160)	0,040 (0,00; 0,88)
Monat 1	41	1,518 (0,875)	1,350 (0,10; 3,77)
Veränderung zu Baseline für Monat 1	40	1,423 (0,909)	1,216 (0,00; 3,77)
Monat 2	0	-	-
Veränderung zu Baseline für Monat 2	0	-	-
Monat 3	41	0,318 (0,342)	0,100 (0,00; 1,11)
Veränderung zu Baseline für Monat 3	40	0,221 (0,369)	0,045 (-0,83; 1,01)
Monat 4	0	-	-
Veränderung zu Baseline für Monat 4	0	-	-
Monat 5	0	-	-
Veränderung zu Baseline für Monat 5	0	-	-
Monat 6	41	0,327 (0,301)	0,200 (0,04; 0,98)
Veränderung zu Baseline für Monat 6	40	0,223 (0,333)	0,120 (-0,83; 0,94)
Monat 12	41	0,383 (0,440)	0,190 (0,04; 1,93)
Veränderung zu Baseline für Monat 12	40	0,284 (0,471)	0,108 (-0,83; 1,83)
Monat 18	41	0,371 (0,481)	0,160 (0,04; 1,87)
Veränderung zu Baseline für Monat 18	40	0,272 (0,523)	0,090 (-0,83; 1,87)
Monat 24	34	0,307 (0,383)	0,100 (0,04; 1,30)
Veränderung zu Baseline für Monat 24	33	0,213 (0,429)	0,040 (-0,83; 1,30)
Monat 30	28	0,322 (0,404)	0,100 (0,04; 1,67)

Studien	n	MW (SD)	Median (Min; Max)
CLIMB-SCD-121 CLIMB-CTX001-131			
Veränderung zu Baseline für Monat 30	27	0,239 (0,390)	0,050 (-0,10; 1,47)
Monat 36	16	0,376 (0,470)	0,150 (0,04; 1,52)
Veränderung zu Baseline für Monat 36	16	0,299 (0,439)	0,050 (0,00; 1,22)
Monat 42	11	0,406 (0,576)	0,135 (0,04; 1,85)
Veränderung zu Baseline für Monat 42	11	0,330 (0,606)	0,050 (-0,07; 1,85)
Monat 48	3	0,467 (0,688)	0,100 (0,04; 1,26)
Veränderung zu Baseline für Monat 48	3	0,400 (0,748)	0,040 (-0,10; 1,26)
Monat 54	1	0,700 (-)	0,700 (0,70; 0,70)
Veränderung zu Baseline für Monat 54	1	0,700 (-)	0,700 (0,70; 0,70)
Monat 60	1	1,280 (-)	1280 (1,28; 1,28)
Veränderung zu Baseline für Monat 60	1	1,280 (-)	1280 (1,28; 1,28)
Laktatdehydrogenase [U/L]			
Baseline	41	488,9 (225,1)	436,0 (168; 1228)
Monat 1	42	235,9 (95,7)	214,5 (106; 559)
Veränderung zu Baseline für Monat 1	41	-251,0 (197,2)	-221,0 (-917; 43)
Monat 2	0	-	-
Veränderung zu Baseline für Monat 2	0	-	-
Monat 3	42	320,9 (250,1)	227,0 (167; 1588)
Veränderung zu Baseline für Monat 3	41	-165,4 (253,3)	-172,0 (-888; 741)
Monat 4	0	-	-
Veränderung zu Baseline für Monat 4	0	-	-

Studien CLIMB-SCD-121 CLIMB-CTX001-131	n	MW (SD)	Median (Min; Max)
Monat 5	0	-	-
Veränderung zu Baseline für Monat 5	0	-	-
Monat 6	41	301,7 (245,8)	235,0 (134; 1563)
Veränderung zu Baseline für Monat 6	40	-184,5 (273,2)	-159,0 (-989; 716)
Monat 12	41	253,0 (148,8)	213,0 (130; 917)
Veränderung zu Baseline für Monat 12	40	-231,5 (228,7)	-196,5 (-1011; 262)
Monat 18	41	226,8 (63,1)	211,0 (131; 413)
Veränderung zu Baseline für Monat 18	40	-257,4 (220,3)	-209,5 (-1017; 103)
Monat 24	33	252,5 (84,3)	236,0 (134; 486)
Veränderung zu Baseline für Monat 24	32	-246,0 (244,8)	-172,0 (-1009; 127)
Monat 30	28	227,8 (71,7)	209,5 (125; 443)
Veränderung zu Baseline für Monat 30	27	-255,3 (205,7)	-244,0 (-718; 44)
Monat 36	15	224,1 (32,7)	215,0 (175; 296)
Veränderung zu Baseline für Monat 36	14	-275,0 (203,7)	-226,0 (-712; 2)
Monat 42	11	207,5 (33,7)	201,0 (170; 288)
Veränderung zu Baseline für Monat 42	10	-294,5 (190,5)	-302,5 (-701; -86)
Monat 48	3	191,0 (50,6)	168,0 (156; 249)
Veränderung zu Baseline für Monat 48	2	-188,5 (88,4)	-188,5 (-251; -126)
Monat 54	1	189,0 (-)	189,0 (189; 189)
Veränderung zu Baseline für Monat 54	1	-93,0 (-)	-93,0 (-93; -93)
Monat 60	1	509,0 (-)	509,0 (509; 509)

Studien	n	MW (SD)	Median (Min; Max)
CLIMB-SCD-121 CLIMB-CTX001-131			
Veränderung zu Baseline für Monat 60	1	227,0 (-)	227,0 (227; 227)
<p>Die Nachbeobachtungszeiträume nach der CTX001-Infusion in den Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 sind, sofern vorhanden, in dieser Analyse enthalten. Gibt es mindestens eine Messung vor der Mobilisierung, wird die Baseline als die letzte Messung vor dem Beginn der Austauschtransfusionen definiert. Andernfalls wird die Baseline als die Messung definiert, die am weitesten von der letzten Austauschtransfusion vor dieser Messung und noch vor Beginn der Mobilisierung entfernt ist.</p> <p>Retikulozyten in der Einheit % = 100% * (Retikulozyten/Erythrozyten).</p> <p>Patienten mit einer Vorgeschichte des Gilbert-Syndroms sind von der Erfassung des indirekten Bilirubins ausgeschlossen. Werte mit "unter der Nachweisgrenze" werden als 0 betrachtet.</p> <p>g: Gramm; L: Liter; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Zahl der Patienten mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; PES: Primary Efficacy Set; SCD: Sichelzellerkrankheit; SD: Standardabweichung; U: Unit.</p>			

Die Tabelle 4-71 zeigt die Ergebnisse für den Endpunkt Hämolyseparameter, operationalisiert als Hämolyseparameter im Zeitverlauf, aus einer integrierten Analyse der Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131. Dargestellt sind die Ergebnisse der PES-Population (N = 42).

Der Mittelwert der Retikulozyten-Konzentration zu Baseline (n = 42) betrug $270,29 \cdot 10^9/L$ (SD = 113,88; Median = 251,60; Min = 104,65; Max = 679,60). Im Monat 1 (n = 42) lag die Retikulozyten-Konzentration im Mittel bei $87,95 \cdot 10^9/L$ (SD = 102,43; Median = 41,05; Min = 2,00; Max = 426,24). Im Monat 2 (n = 42) lag die Retikulozyten-Konzentration im Mittel bei $144,15 \cdot 10^9/L$ (SD = 101,63; Median = 124,85; Min = 36,54; Max = 681,60). Im Monat 3 (n = 42) lag die Retikulozyten-Konzentration im Mittel bei $133,71 \cdot 10^9/L$ (SD = 50,90; Median = 128,31; Min = 44,22; Max = 336,00). Im Monat 4 (n = 42) lag die Retikulozyten-Konzentration im Mittel bei $131,17 \cdot 10^9/L$ (SD = 47,69; Median = 124,59; Min = 46,00; Max = 255,30). Im Monat 5 (n = 42) lag die Retikulozyten-Konzentration im Mittel bei $133,58 \cdot 10^9/L$ (SD = 52,46; Median = 125,10; Min = 51,38; Max = 322,32). Im Monat 6 (n = 41) lag die Retikulozyten-Konzentration im Mittel bei $134,08 \cdot 10^9/L$ (SD = 56,51; Median = 117,50; Min = 33,57; Max = 293,90). Im Monat 12 (n = 41) lag die Retikulozyten-Konzentration im Mittel bei $137,68 \cdot 10^9/L$ (SD = 60,77; Median = 125,20; Min = 46,26; Max = 413,28). Im Monat 18 (n = 41) lag die Retikulozyten-Konzentration im Mittel bei $138,98 \cdot 10^9/L$ (SD = 66,26; Median = 129,10; Min = 43,38; Max = 459,66). Im Monat 24 (n = 33) lag die Retikulozyten-Konzentration im Mittel bei $153,50 \cdot 10^9/L$ (SD = 77,73; Median = 144,13; Min = 35,55; Max = 467,28). Im Monat 30 (n = 28) lag die Retikulozyten-Konzentration im Mittel bei $149,96 \cdot 10^9/L$ (SD = 80,70; Median = 123,42; Min = 64,00; Max = 483,78). Im Monat 36 (n = 16) lag die Retikulozyten-Konzentration im Mittel bei $149,63 \cdot 10^9/L$ (SD = 44,21; Median = 136,22; Min = 100,00; Max = 244,80). Im Monat 42 (n = 11) lag die Retikulozyten-Konzentration im Mittel bei $160,60 \cdot 10^9/L$ (SD = 69,01; Median = 150,90; Min = 57,19; Max = 266,00). Im Monat 48 (n = 3) lag die Retikulozyten-Konzentration im Mittel bei $124,33 \cdot 10^9/L$ (SD = 96,75;

Median = 77,14; Min = 60,23; Max = 235,62). Im Monat 54 (n = 1) lag die Retikulozyten-Konzentration im Mittel bei $113,77 \cdot 10^9/L$ (SD = -; Median = 113,77; Min = 113,17; Max = 133,77) und im Monat 60 (n = 1) lag dieser Wert bei $108,54 \cdot 10^9/L$ (SD = -; Median = 108,54; Min = 108,54; Max = 108,54).

Der Mittelwert der Retikulozyten [%] zu Baseline (n = 42) betrug 9,52 % (SD = 4,85; Median = 9,08; Min = 2,3; Max = 26,9). Im Monat 1 (n = 42) lag der Anteil der Retikulozyten im Verhältnis zu Erythrozyten im Mittel bei 2,78 % (SD = 3,32; Median = 1,20; Min = 0,1; Max = 15,7). Im Monat 2 (n = 42) lag der Anteil der Retikulozyten im Verhältnis zu Erythrozyten im Mittel bei 4,03 % (SD = 2,92; Median = 3,49; Min = 0,9; Max = 19,2). Im Monat 3 (n = 42) lag der Anteil der Retikulozyten im Verhältnis zu Erythrozyten im Mittel bei 3,65 % (SD = 1,44; Median = 3,40; Min = 1,1; Max = 7,3). Im Monat 4 (n = 42) lag der Anteil der Retikulozyten im Verhältnis zu Erythrozyten im Mittel bei 3,56 % (SD = 1,40; Median = 3,25; Min = 1,0; Max = 7,5). Im Monat 5 (n = 42) lag der Anteil der Retikulozyten im Verhältnis zu Erythrozyten im Mittel bei 3,51 % (SD = 1,33; Median = 3,39; Min = 1,4; Max = 6,8). Im Monat 6 (n = 41) lag der Anteil der Retikulozyten im Verhältnis zu Erythrozyten im Mittel bei 3,47 % (SD = 1,43; Median = 3,20; Min = 0,9; Max = 7,2). Im Monat 12 (n = 41) lag der Anteil der Retikulozyten im Verhältnis zu Erythrozyten im Mittel bei 3,44 % (SD = 1,34; Median = 3,31; Min = 0,9; Max = 8,4). Im Monat 18 (n = 41) lag der Anteil der Retikulozyten im Verhältnis zu Erythrozyten im Mittel bei 3,37 % (SD = 1,46; Median = 2,90; Min = 0,9; Max = 9,4). Im Monat 24 (n = 33) lag der Anteil der Retikulozyten im Verhältnis zu Erythrozyten im Mittel bei 3,82 % (SD = 1,99; Median = 3,2; Min = 0,9; Max = 9,9). Im Monat 30 (n = 28) lag der Anteil der Retikulozyten im Verhältnis zu Erythrozyten im Mittel bei 3,50 % (SD = 1,79; Median = 2,93; Min = 1,6; Max = 10,1). Im Monat 36 (n = 16) lag der Anteil der Retikulozyten im Verhältnis zu Erythrozyten im Mittel bei 3,59 % (SD = 0,89; Median = 3,15; Min = 2,9; Max = 6,2). Im Monat 42 (n = 11) lag der Anteil der Retikulozyten im Verhältnis zu Erythrozyten im Mittel bei 3,64 % (SD = 1,51; Median = 3,0; Min = 1,9; Max = 6,6). Im Monat 54 (n = 1) lag der Anteil der Retikulozyten im Verhältnis zu Erythrozyten im Mittel bei 3,10 % (SD = -; Median = 3,10; Min = 3,10; Max = 3,10) um im Monat 60 (n = 1) lag dieser Wert im Mittel bei 2,70 % (SD = -; Median = 2,70; Min = 2,70; Max = 2,70).

Insgesamt zeigt sich für Patienten nach Exa-Cel-Behandlung eine wirkungsvolle, schnelle und nachhaltige Reduktion im Hämolyseparameter Retikulozyten-Konzentration bzw. -Anteil.

Zu Baseline (n = 42) lag die Konzentration des indirekten Bilirubins im Mittel bei $49,0 \mu\text{mol/L}$ (SD = 43,8; Median = 29,8; Min = 6,8; Max = 210,3). Im Monat 1 (n = 37) lag die Konzentration des indirekten Bilirubins im Mittel bei $6,8 \mu\text{mol/L}$ (SD = 3,5; Median = 7,7; Min = 0,0; Max = 15,4). Im Monat 2 (n = 37) lag die Konzentration des indirekten Bilirubins im Mittel bei $8,8 \mu\text{mol/L}$ (SD = 5,7; Median = 6,8; Min = 1,7; Max = 27,4). Im Monat 3 (n = 37) lag die Konzentration des indirekten Bilirubins im Mittel bei $13,3 \mu\text{mol/L}$ (SD = 6,7; Median = 12,0; Min = 3,4; Max = 30,8). Im Monat 4 (n = 36) lag die Konzentration des indirekten Bilirubins im Mittel bei $16,0 \mu\text{mol/L}$ (SD = 10,0; Median = 13,7; Min = 3,4; Max = 49,6). Im Monat 5 (n = 36) lag die Konzentration des indirekten Bilirubins im Mittel bei

17,8 µmol/L (SD = 12,3; Median = 16,2; Min = 3,4; Max = 54,7). Im Monat 6 (n = 37) lag die Konzentration des indirekten Bilirubins im Mittel bei 18,2 µmol/L (SD = 13,7; Median = 15,4; Min = 3,4; Max = 68,4). Im Monat 12 (n = 39) lag die Konzentration des indirekten Bilirubins im Mittel bei 19,4 µmol/L (SD = 18,3; Median = 13,7; Min = 4,3; Max = 100,9). Im Monat 18 (n = 37) lag die Konzentration des indirekten Bilirubins im Mittel bei 20,5 µmol/L (SD = 16,5; Median = 16,4; Min = 3,4; Max = 83,8). Im Monat 24 (n = 32) lag die Konzentration des indirekten Bilirubins im Mittel bei 21,6 µmol/L (SD = 16,7; Median = 18,0; Min = 3,4; Max = 78,7). Im Monat 30 (n = 26) lag die Konzentration des indirekten Bilirubins im Mittel bei 19,2 µmol/L (SD = 11,0; Median = 18,8; Min = 4,3; Max = 49,6). Im Monat 36 (n = 15) lag die Konzentration des indirekten Bilirubins im Mittel bei 19,6 µmol/L (SD = 13,1; Median = 15,4; Min = 3,4; Max = 44,5). Im Monat 42 (n = 11) lag die Konzentration des indirekten Bilirubins im Mittel bei 20,8 µmol/L (SD = 14,2; Median = 18,0; Min = 5,1; Max = 44,5). Im Monat 54 (n = 1) lag die Konzentration des indirekten Bilirubins im Mittel bei 6,8 µmol/L (SD = -; Median = 6,8; Min = 6,8; Max = 6,8) und im Monat 60 (n = 1) lag dieser Wert im Mittel bei 18,0 µmol/L (SD = -; Median = 18,0; Min = 18,0; Max = 18,0).

Insgesamt zeigt sich für Patienten nach Exa-Cel-Behandlung eine wirkungsvolle, schnelle und nachhaltige Reduktion im Hämolyseparameter Konzentration des indirekten Bilirubins.

Der Haptoglobin-Wert zu Baseline (n = 41) betrug 0,100 g/L (SD = 0,160; Median = 0,040; Min = 0,00; Max = 0,88). Im Monat 1 (n = 41) lag der Haptoglobin-Wert im Mittel bei 1,518 g/L (SD = 0,875; Median = 1,350; Min = 0,10; Max = 3,77). Im Monat 2 (n = 0) wurden keine Daten erhoben. Im Monat 3 (n = 41) betrug der Haptoglobin-Wert im Mittel 0,318 g/L (SD = 0,342; Median = 0,100; Min = 0,00; Max = 1,11). Im Monat 4 (n = 0) wurden keine Daten erhoben. Im Monat 5 (n = 0) wurden keine Daten erhoben. Im Monat 6 (n = 41) lag der Haptoglobin-Wert im Mittel bei 0,327 g/L (SD = 0,301; Median = 0,200; Min = 0,04; Max = 0,98). Im Monat 12 (n = 41) betrug der Haptoglobin-Wert im Mittel 0,383 g/L (SD = 0,440; Median = 0,190; Min = 0,04; Max = 1,93). Im Monat 18 (n = 41) lag der Haptoglobin-Wert im Mittel bei 0,371 g/L (SD = 0,481; Median = 0,160; Min = 0,04; Max = 1,87). Im Monat 24 (n = 34) betrug der Haptoglobin-Wert im Mittel 0,307 g/L (SD = 0,383; Median = 0,100; Min = 0,04; Max = 1,30). Im Monat 30 (n = 28) lag der Haptoglobin-Wert im Mittel bei 0,322 g/L (SD = 0,404; Median = 0,100; Min = 0,04; Max = 1,67). Im Monat 36 (n = 16) betrug der Haptoglobin-Wert im Mittel 0,376 g/L (SD = 0,470; Median = 0,150; Min = 0,04; Max = 1,52). Im Monat 42 (n = 11) lag der Haptoglobin-Wert im Mittel bei 0,406 g/L (SD = 0,576; Median = 0,135; Min = 0,04; Max = 1,85). Im Monat 48 (n = 3) lag der Haptoglobin-Wert im Mittel bei 0,467 g/L (SD = 0,688; Median = 0,100; Min = 0,04; Max = 1,26). Im Monat 54 (n = 1) lag der Haptoglobin-Wert im Mittel bei 0,700 g/L (SD = -; Median = 0,700; Min = 0,700; Max = 0,700) und im Monat 60 (n = 1) lag dieser Wert im Mittel bei 1,280 (SD = -; Median = 1,280; Min = 1,280; Max = 1,280).

Insgesamt zeigt sich für Patienten nach Exa-Cel-Behandlung eine wirkungsvolle, schnelle und nachhaltige Reduktion im Hämolyseparameter Konzentration des Haptoglobins.

Zu Baseline (n = 41) lag der Laktatdehydrogenase-Wert im Mittel bei 488,9 U/L (SD = 255,1; Median = 436,0; Min = 168; Max = 1228). Im Monat 1 (n = 42) lag der Laktatdehydrogenase-Wert im Mittel bei 235,9 U/L (SD = 95,7; Median = 214,5; Min = 106; Max = 559). Im Monat 2 (n = 0) wurden keine Daten erhoben. Im Monat 3 (n = 42) lag der Laktatdehydrogenase-Wert im Mittel bei 320,9 U/L (SD = 250,1; Median = 227,0; Min = 167; Max = 1588). Im Monat 4 (n = 0) wurden keine Daten erhoben. Im Monat 5 (n = 0) wurden keine Daten erhoben. Im Monat 6 (n = 41) lag der Laktatdehydrogenase-Wert im Mittel bei 301,7 U/L (SD = 245,8; Median = 235,0; Min = 134; Max = 1563). Im Monat 12 (n = 41) lag der Laktatdehydrogenase-Wert im Mittel bei 253,0 U/L (SD = 148,8; Median = 213,0; Min = 130; Max = 917). Im Monat 18 (n = 41) lag der Laktatdehydrogenase-Wert im Mittel bei 226,8 U/L (SD = 63,1; Median = 211,0; Min = 131; Max = 413). Im Monat 24 (n = 33) lag der Laktatdehydrogenase-Wert im Mittel bei 252,5 U/L (SD = 84,3; Median = 236; Min = 134; Max = 468). Im Monat 30 (n = 28) lag der Laktatdehydrogenase-Wert im Mittel bei 227,8 U/L (SD = 71,1; Median = 209,5; Min = 125; Max = 443). Im Monat 36 (n = 15) lag der Laktatdehydrogenase-Wert im Mittel bei 224,1 U/L (SD = 32,7; Median = 215,0; Min = 175; Max = 296). Im Monat 42 (n = 11) lag der Laktatdehydrogenase-Wert im Mittel bei 207,5 U/L (SD = 33,7; Median = 201,0; Min = 170; Max = 288). Im Monat 48 (n = 3) lag der Laktatdehydrogenase-Wert im Mittel bei 191,0 U/L (SD = 50,6; Median = 168,0; Min = 156; Max = 249). Im Monat 54 (n = 1) lag der Laktatdehydrogenase-Wert im Mittel bei 189,0 U/L (SD = -; Median = 189,0; Min = 189,0; Max = 189,0) und im Monat 60 (n = 1) lag dieser Wert im Mittel bei 509,0 U/L (SD = -; Median = 509,0; Min = 509,0; Max = 509,0).

Insgesamt zeigt sich für Patienten nach Exa-Cel-Behandlung eine wirkungsvolle, schnelle und nachhaltige Reduktion im Hämolyseparameter Konzentration der Laktatdehydrogenase.

4.3.2.3.1.8.7 Schmerz (Pain-NRS) – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-72: Operationalisierung des Schmerzes – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CLIMB-SCD-121	<p>Der Endpunkt Schmerz (Pain-NRS, Numerical Rating Scale) wird operationalisiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schmerz im Zeitverlauf anhand der Pain-NRS • Anteil der Patienten mit einer 15 % Verbesserung/ Verschlechterung auf der Pain-NRS <p>Das Ausmaß des Schmerzes der Patienten wird mithilfe des 11-Punkte Pain-NRS-Fragebogens gemessen. Die Pain-NRS ist ein generisches Instrument zur Messung der Schmerzintensität bei jugendlichen und erwachsenen Patienten. Es handelt sich dabei um eine eindimensionale numerische visuelle Analogskala (VAS), auf der die Patienten die Intensität des Schmerzes mit Werten von 0 bis 10 bewerten können. 10 repräsentiert dabei den schlimmstmöglichen Schmerz.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><i>Schmerz im Zeitverlauf anhand der Pain-NRS</i></p> <p>Der Schmerz der Patienten anhand der 11-Punkte Pain-NRS wird zu Baseline und ab Tag 90 zu jeder Visite erhoben.</p> <p>Die Ergebnisse werden tabellarisch anhand deskriptiver Statistik (Anzahl der Patienten (n), Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median, Minimum (min) und Maximum (max) sowie absolute Veränderung zu Baseline) für jeden relevanten Erhebungszeitpunkt.</p> <p>Die Veränderung des Schmerzes zur wird in absoluten (Post-Baseline-Wert - Baseline Wert) Angaben dargestellt.</p> <p>Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung (planmäßig oder außerplanmäßig), die vor Beginn der Mobilisierung in CLIMB-SCD-121 erhoben wurde. Unvollständige/fehlende Daten werden nicht imputiert. Bei Patienten, die als Lost-To-Follow-up gelten oder sterben, basieren die Analysen auf den verfügbaren Daten vor dem Tod oder dem Lost-To-Follow-up. Ein Monat ist definiert als 30 Tage.</p> <p>Die Analyse des dargestellten Datenschnittes beruht auf den Daten der PES-Population.</p> <p><i>Anteil der Patienten mit einer 15 % Verbesserung/ Verschlechterung auf der Pain-NRS</i></p> <p>Die Anzahl und der Anteil an Respondern mit einer 15 %-igen Verbesserung und Verschlechterung der Pain-NRS-Werte im Vergleich zu Baseline werden zu jedem Erhebungszeitpunkt analysiert. Dabei werden die mittlere Veränderung im Zeitverlauf einschließlich Standardabweichung (SD) dargestellt.</p>
CLIMB-CTX001-131	Der Endpunkt wird analog zur Studie CLIMB-SCD-121 erhoben.
FAS: Full Analysis Set; NRS: Numerical Rating Scale; PES: Primary Efficacy Set; SCD: Sichelzellerkrankheit; VAS: visuelle Analogskala; VOC: Vasookklusive Krise	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bei der eingeschlossenen Studie CLIMB-SCD-121 handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Studie, sodass das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als hoch eingestuft wird.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Bei dem Pain-NRS Fragebogen handelt es sich um ein verlässliches, etabliertes und validiertes Instrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (54, 55, 59-62). Die Validität des Instruments wurde bereits in mehreren Nutzenbewertungsverfahren bestätigt (52). Um ein mögliches verzerrtes Antwortverhalten zu minimieren, sollten PROs in der Studie vor Beginn anderer Maßnahmen ausgefüllt werden.

Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP, post-hoc Auswertungen, Studienbericht und

Studienregistrierung überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurde nicht von den präspezifizierten Methoden und Definitionen abgewichen.

Die Beschreibung des Endpunktes Schmerz anhand des Pain-NRS Fragebogens ist transparent dargestellt und es werden adäquate statistische Verfahren verwendet, sodass keine anderen Aspekte identifiziert werden können, die eine Verzerrung des Endpunktes bedingen würden. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als gering eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt Schmerz (Pain-NRS); Schmerz im Zeitverlauf anhand Pain-NRS – weitere Untersuchungen

Studien CLIMB-SCD-121 CLIMB-CTX001-131	n	MW (SD)	Median (Min; Max)
PES-Population ≥ 18 und ≤ 35 Jahre (N = 30)			
Baseline	30	2,8 (2,5)	2,5 (0,0; 8,0)
Monat 3	27	2,1 (2,6)	1,0 (0,0; 8,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 3	27	-0,5 (2,4)	0,0 (-5,0; 5,0)
Monat 4	30	1,9 (2,2)	0,5 (0,0; 6,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 4	30	-0,9 (2,1)	0,0 (-6,0; 2,0)
Monat 5	30	1,8 (2,5)	0,0 (0,0; 8,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 5	30	-1,0 (2,2)	0,0 (-6,0; 5,0)
Monat 6	27	2,1 (2,7)	0,0 (0,0; 9,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 6	27	-0,9 (3,3)	0,0 (-6,0; 7,0)
Monat 12	30	1,5 (1,9)	1,0 (0,0; 7,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 12	30	-1,3 (2,3)	-0,5 (-6,0; 2,0)
Monat 18	29	0,7 (1,6)	0,0 (0,0; 6,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 18	29	-2,1 (2,5)	-1,0 (-7,0; 0,0)
Monat 24	26	1,2 (1,8)	0,0 (0,0; 5,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 24	26	-1,6 (2,2)	-1,0 (-6,0; 4,0)
Monat 30	20	0,8 (2,0)	0,0 (0,0; 8,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 30	20	-2,1 (2,6)	-2,0 (-6,0; 4,0)
Monat 36	16	1,3 (1,8)	0,0 (0,0; 5,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 36	16	-1,8 (2,1)	-1,5 (-6,0; 0,0)

Studien	n	MW (SD)	Median (Min; Max)
CLIMB-SCD-121 CLIMB-CTX001-131			
Monat 42	11	0,8 (1,9)	0,0 (0,0; 6,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 42	11	-2,8 (2,2)	-2,0 (-6,0; 0,0)
Monat 48	2	1,0 (1,4)	1,0 (0,0; 2,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 48	2	-1,5 (2,1)	-1,5 (-3,0; 0,0)
Monat 54	1	0,0 (--)	0,0 (0,0; 0,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 54	1	0,0 (--)	0,0 (0,0; 0,0)
Monat 60	1	0,0 (--)	0,0 (0,0; 0,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 60	1	0,0 (--)	0,0 (0,0; 0,0)
PES-Population ≥ 12 und < 18 Jahre (N = 12)			
Baseline	12	2,1 (2,2)	1,5 (0,0; 6,0)
Monat 3	12	1,3 (1,9)	0,0 (0,0; 6,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 3	12	-0,8 (1,7)	0,0 (-4,0; 2,0)
Monat 4	12	1,3 (1,8)	0,5 (0,0; 6,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 4	12	-0,8 (1,2)	0,0 (-3,0; 0,0)
Monat 5	12	1,1 (1,9)	0,0 (0,0; 6,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 5	12	-1,0 (1,5)	0,0 (-4,0; 0,0)
Monat 6	11	1,1 (1,9)	0,0 (0,0; 6,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 6	11	-1,1 (2,1)	0,0 (-5,0; 2,0)
Monat 12	12	1,4 (2,4)	0,0 (0,0; 8,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 12	12	-0,7 (1,2)	-1,0 (-2,0; 2,0)
Monat 18	12	1,1 (2,2)	0,0 (0,0; 7,0)

Studien CLIMB-SCD-121 CLIMB-CTX001-131	n	MW (SD)	Median (Min; Max)
Veränderung zu Baseline für Monat 18	12	-1,0 (1,5)	-0,5 (-4,0; 1,0)
Monat 24	8	1,0 (1,8)	0,0 (0,0; 5,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 24	8	-0,9 (0,6)	-1,0 (-2,0; 0,0)
Monat 30	6	0,0 (0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 30	6	-1,3 (1,2)	-1,5 (-3,0; 0,0)
Monat 33	4	0,0 (0,0)	0,0 (0,0; 0,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 33	4	-1,3 (1,0)	-1,5 (-2,0; 0,0)
<p>Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung (planmäßig oder außerplanmäßig), die vor Beginn der Behandlung in CLIMB-SCD-121 erhoben wurde. Die Nachbeobachtungszeiträume nach der CTX001-Infusion in den Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 sind, sofern vorhanden, in dieser Analyse enthalten.</p> <p>Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Zahl der Patienten mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; NRS: Pain 11-Point Numerical Rating Scale; PES: Primary Efficacy Set; SCD: Sichelzellerkrankheit; SD: Standardabweichung.</p>			

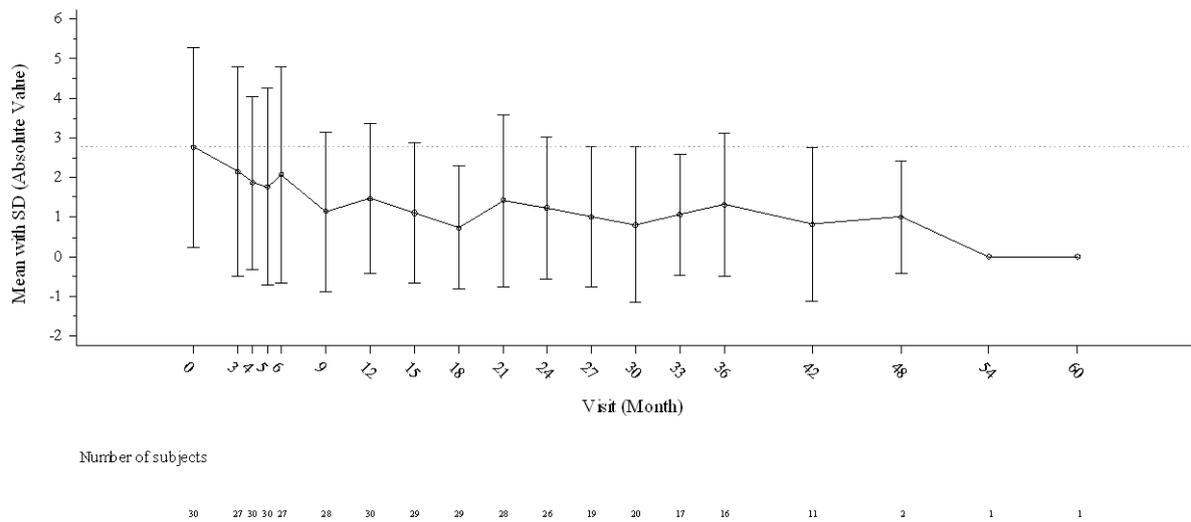


Abbildung 4-11: Ergebnisse für den Endpunkt Schmerz (Pain-NRS); Darstellung der Veränderung des Pain-NRS-Scores im Zeitverlauf für PES-Population $\geq 18 - \leq 35$ Jahre – weitere Untersuchungen

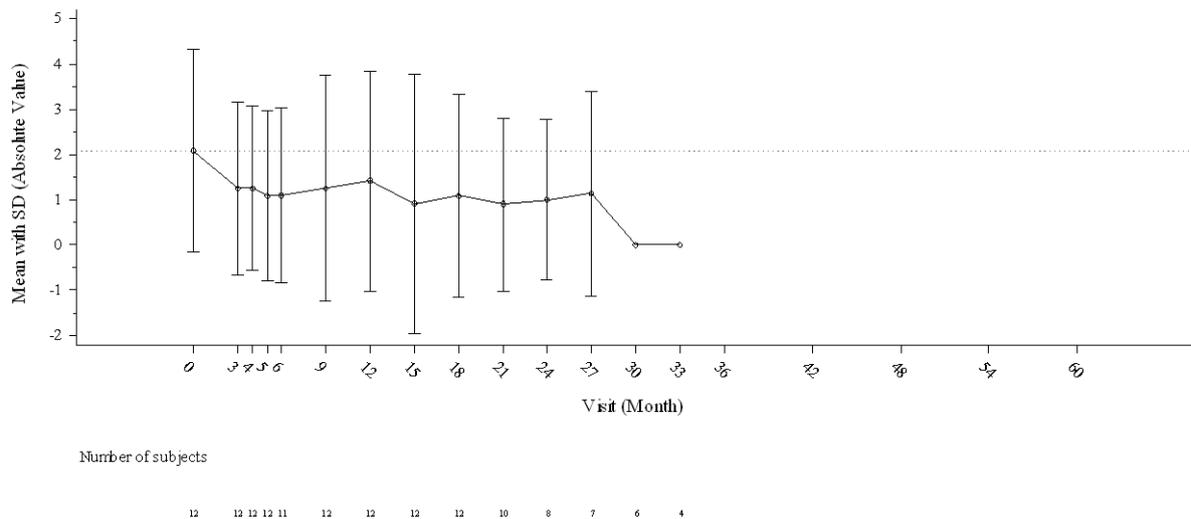


Abbildung 4-12: Ergebnisse für den Endpunkt Schmerz (Pain-NRS); Darstellung der Veränderung des Pain-NRS-Scores zu Baseline für PES-Population $\geq 12 - \leq 18$ Jahre – weitere Untersuchungen

Die Tabelle 4-75 zeigt die Ergebnisse für den Endpunkt Schmerz (Pain-NRS), operationalisiert als Schmerz im Zeitverlauf anhand Pain-NRS, aus einer integrierten Analyse der Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131. Dargestellt sind die Ergebnisse der PES-Population im Alter von $\geq 18 - \leq 35$ Jahren ($N = 30$) und der PES-Population im Alter von $12 < 18$ Jahren (patientenberichtet) ($N = 12$). Für die PES-Population im Alter von $\geq 18 - \leq 35$ Jahren ($N = 30$) lag der Wert zu Baseline ($n = 30$) im Mittel bei 2,8 (SD = 2,5; Median = 2,5; Min = 0,0; Max = 8,0). Im Monat 3 ($n = 27$) lag der Pain-NRS-Score im Mittel bei 2,1 (SD = 2,6; Median = 1,0; Min = 0,0; Max = 8,0) und sank im Monat 4 ($n = 30$) auf 1,9 (SD = 2,2; Median = 0,5; Min = 0,0; Max = 6,0). Im Monat 5 ($n = 30$) lag der Pain-NRS-Score im Mittel auf 1,8 (SD = 2,5; Median = 0,0; Min = 0,0; Max = 8,0) und stieg im Monat 6 ($n = 27$) leicht auf 2,1 (SD = 2,7; Median = 0,0; Min = 0,0; Max = 9,0). Im Monat 12 ($n = 30$) sank der Mittelwert auf 1,5 (SD = 1,9; Median = 1,0; Min = 0,0; Max = 7,0), im Monat 18 ($n = 29$) lag der Mittelwert bei 0,7 (SD = 1,6; Median = 0,0; Min = 0,0; Max = 6,0) und im Monat 24 ($n = 26$) lag der Mittelwert bei 1,2 (SD = 1,8; Median = 0,0; Min = 0,0; Max = 5,0). Im Monat 30 ($n = 20$) lag der Pain-NRS-Score im Mittel bei 0,8 (SD = 2,0; Median = 0,0; Min = 0,0; Max = 8,0). Im Monat 36 ($n = 16$) lag der Pain-NRS-Score im Mittel bei 1,3 (SD = 1,8; Median = 0,0; Min = 0,0; Max = 5,0). Im Monat 42 ($n = 11$) sank der Pain-NRS-Score im Mittel auf 0,8 (SD = 1,9; Median = 0,0; Min = 0,0; Max = 6,0) und im Monat 48 ($n = 2$) lag der Pain-NRS-Score im Mittel bei 1,0 (SD = 1,4; Median = 1,0; Min = 0,0; Max = 2,0). Im Monat 54 ($n = 1$) sank der Pain-NRS-Score im Mittel auf 0,0 (SD = -; Median = 0,0; Min = 0,0; Max = 0,0). und blieb im Monat 60 konstant ($n = 1$) bei 0,0. Für die PES-Population im Alter von $12 - 18$ Jahren (patientenberichtet) ($N = 12$) lag der Wert zu Baseline ($n = 12$) im Mittel bei 2,1 (SD = 2,2; Median = 1,5; Min = 0,0; Max = 6,0). Im Monat 3 ($n = 12$) lag der Pain-NRS-Score im Mittel bei 1,3 (SD = 1,9; Median = 0,0; Min = 0,0; Max = 6,0), im blieb konstant im Monat 4 ($n = 12$) 1,3 (SD = 1,8; Median = 0,5; Min = 0,0; Max = 6,0). Im Monat 5 ($n = 12$) lag der Pain-NRS-Score im Mittel bei 1,1 (SD = 1,9; Median = 0,0; Min = 0,0; Max = 6,0) und blieb konstant im Monat 6 ($n = 11$) bei 1,1 (SD = 1,9; Median = 0; Min = 0,0; Max = 6,0). Im Monat 12 ($n = 12$) lag der Mittelwert bei 1,4 (SD = 2,4; Median = 0,0; Min = 0,0; Max = 8,0), im Monat 18 ($n = 12$) lag der Mittelwert bei 1,1 (SD = 2,2; Median = 0,0; Min = 0,0; Max = 7,0). Im Monat 24 ($n = 8$) lag der Mittelwert bei 1,0 (SD = 1,8; Median = 0,0; Min = 0,0; Max = 5,0) und sank im Monat 30 ($n = 6$) im Mittel auf den niedrigsten Wert bei 0,0 (SD = 0,0; Median = 0,0; Min = 0,0; Max = 0,0). Im Monat 33 ($n = 6$) blieb der Wert im Mittel konstant bei 0,0.

Zusätzlich wurde für den gezeigten Endpunkt Schmerz (Pain-NRS), operationalisiert als Schmerz gemessen anhand der Pain-NRS, der Anteil an Patienten bestimmt, für den eine 15 %-Verbesserung bzw. -Verschlechterung auf der verwendeten Skala gezeigt werden konnte. Die entsprechenden Tabellen sind in Anhang 4-G zu finden.

Für die PES-Population im Alter von $\geq 18 - \leq 35$ Jahren ($N = 30$) zeigten zu Monat 12 13/30 Patienten (43,3 %) eine Verbesserung des Schmerz-Scores um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline, zu Monat 24 waren es 12/26 Patienten (46,2 %) und zu Monat 36 zeigte bei sich bei 8/16 Patienten (50 %) eine Verbesserung um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline. Eine Verschlechterung des Schmerzes um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline

zeigten zu Monat 12 3/30 Patienten (10 %), zu Monat 24 wurde bei 1/26 Patienten (3,8 %) eine Verschlechterung festgestellt und zu Monat 36 verschlechterte sich der Schmerzscore bei keinen der Patienten um mehr als 15 % im Verhältnis zur Baseline.

Für die PES-Population im Alter von ≥ 12 -< 18 Jahren (N = 12) wurden zu Monat 12 bei 3/12 Patienten (25 %) eine Verbesserung des Schmerz Scores um mindestens 15 % gegenüber der Baseline beobachtet und auch zu Monat 24 gab es bei 1/8 Patienten (30 %) eine Verbesserung des Schmerz Scores um mindestens 15 % gegenüber der Baseline. Zu Monat 36 wurden keine Daten erfasst. Eine Verschlechterung des Schmerzes um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zeigten zu Monat 12 1/12 Patienten (8,3 %). Zu Monat 24 wurde bei keinem Patienten eine Verschlechterung des Schmerz Scores um mindestens 15 % gegenüber der Baseline dokumentiert. Zu Monat 36 wurden keine Daten erfasst

Insgesamt zeigt sich für Patienten nach Exa-Cel-Behandlung eine wirkungsvolle, schnelle und nachhaltige Reduktion des Schmerzes gemessen anhand des Pain-NRS.

4.3.2.3.1.8.8 Gesundheitszustand (EQ-5D) – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-74: Operationalisierung des Gesundheitszustandes (EQ-5D) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CLIMB-SCD-121	<p>Der Gesundheitszustand der Patienten wird mithilfe des EuroQol 5-Dimension-Fragebogens (EQ-5D) gemessen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesundheitszustand im Zeitverlauf anhand der visuellen Analogskala (VAS) • Anteil der Patienten mit einer 15 % Verbesserung/ Verschlechterung auf der VAS <p>Bei erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) werden der EQ-5D-5L (Euro Quality of Life 5-Dimension-Fragebogen mit 5 Antwortmöglichkeiten; Version 2.1, April 2015) und bei jugendlichen Patienten (< 18 Jahre) die adaptierten Versionen des EQ-5D-5L zur Selbstaussfüllung (EQ-5D-Youth-Version; EQ-5D-Y; Version 2.0, September 2020) und zur Ausfüllung durch die Eltern (EQ-5D-Y-Proxy-Version) verwendet.</p> <p>Der EQ-5D ist ein generisches Messinstrument zur patientenberichteten Erhebung des Gesundheitszustandes. Es ist aus zwei Komponenten zusammengesetzt, einem deskriptiven Teil (EQ-5D) bestehend aus 5 Dimensionen (Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Aktivitäten, Schmerz/Unwohlsein, Angstzustände/Depression) mit je 5 Antwortmöglichkeiten (EQ-5D-5L) bzw. 3 Antwortmöglichkeiten (EQ-5D-Y) und einer VAS zum Gesundheitszustand. Die visuelle Analogskala EQ VAS erfasst den patientenberichteten Gesundheitszustand der Patienten auf einer 100-Punkte-Skala, die von „die beste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können“ bis „die schlechteste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können“ reicht. Dabei steht 0 für den schlechtesten Gesundheitszustand und 100 für den bestmöglichen Gesundheitszustand. Die in der Jugendversion verwendete VAS ist identisch mit der VAS, die im EQ-5D-5L verwendet wird. Die Ergebnisse des deskriptiven Teils werden in diesem Dossier nicht präsentiert.</p> <p><i>Gesundheitszustand im Zeitverlauf gemessen anhand der EQ-5D-5L VAS/ EQ-5D-Y VAS</i></p> <p>Der EQ-5D-L bzw. -Y wird von den Patienten zu Baseline und an Tag 90 sowie ab Monat 6 alle 6 Monate (± 14 Tage) und zur Visite bei vorzeitiger Beendigung des Follow-ups.</p> <p>Die Ergebnisse zur VAS werden tabellarisch anhand deskriptiver Statistik dargestellt. (Anzahl der Patienten (n), Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median, Minimum (min) und Maximum (max) sowie absolute Veränderung zu Baseline) für jeden relevanten Erhebungszeitpunkt einschließlich ETF (vorzeitige Beendigung der Nachbeobachtung) präsentiert.</p> <p>Die Veränderung zu Baseline wird in absoluten (Post-Baseline-Wert - Baseline Wert) Angaben dargestellt.</p> <p>Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung (planmäßig oder außerplanmäßig), die vor Beginn der Mobilisierung in CLIMB-SCD-121 erhoben wurde. Unvollständige/fehlende Daten werden nicht imputiert. Bei Patienten, die als Lost-To-Follow-up gelten oder sterben, basieren die Analysen auf den verfügbaren Daten vor dem Tod oder dem Lost-To-Follow-up. Ein Monat ist definiert als 30 Tage.</p> <p>Die Analyse des dargestellten Datenschnittes beruht auf den Daten der PES-Population.</p> <p><i>Anteil der Patienten mit einer 15 % Verbesserung/Verschlechterung auf der EQ-5D-5L VAS/ EQ-5D-Y VAS</i></p> <p>Die Anzahl und der Anteil an Respondern mit einer 15 %-igen Verbesserung und Verschlechterung des EQ-5D VAS-Werte im Vergleich zu Baseline werden zu jedem Erhebungszeitpunkt analysiert. Dabei werden die mittlere Veränderung im Zeitverlauf einschließlich Standardabweichung (SD) dargestellt.</p>

Studie	Operationalisierung
CLIMB-CTX001-131	Der Endpunkt wird analog zur Studie CLIMB-SCD-121 erhoben.
EQ-5D: Euro Quality of Life 5-Dimension-Fragebogen; EQ-5D-5L: Euro Quality of Life 5-Dimension-Fragebogen mit 5 Antwortmöglichkeiten; EQ-5D-Y: Euro Quality of Life 5-Dimension-Fragebogen - Youth Version - mit 3 Antwortmöglichkeiten; ETF: vorzeitige Beendigung der Nachbeobachtung (engl. early termination follow-up); FAS: Full Analysis Set; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der Patienten; PES: Primary Efficacy Set; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bei der eingeschlossenen Studie CLIMB-SCD-121 handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Studie, sodass das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als hoch eingestuft wird.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Die Erhebung des Endpunktes Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS erfolgt unverblindet. Das Erhebungsinstrument EQ-5D VAS ist ein verlässliches Messinstrument und ist als valides generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustands weitverbreitet (64). Die EQ-5D VAS wurde für zahlreiche Indikationen, mehrere Länder und unterschiedliche Patientengruppen validiert (64-68). Untersucht wurden die Konstruktvalidität, die Kriteriumsvalidität, die Test / Retest-Reliabilität und die Responsivität. Daher kann das Erhebungsinstrument EQ-5D VAS als validiert angesehen werden (69-71). Als generisches, patientenberichtetes Instrument wird die EQ-5D VAS vom G-BA als valider Endpunkt zur Messung des allgemeinen Gesundheitszustandes angesehen und wurde mehrfach zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen(63, 72-74). Um ein mögliches verzerrtes Antwortverhalten zu minimieren, sollen PROs in der Studie vor Beginn aller anderen Maßnahmen ausgefüllt werden.

Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP, post-hoc Auswertungen, Studienbericht und Studienregistrierung überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurde nicht von den präspezifizierten Methoden und Definitionen abgewichen.

Die Beschreibung des Endpunktes Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS ist transparent dargestellt und es werden adäquate statistische Verfahren verwendet, sodass keine anderen Aspekte identifiziert werden können, die eine Verzerrung des Endpunktes bedingen würden. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als gering eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die

Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D); Gesundheitszustand (EQ-5D) im Zeitverlauf anhand der visuellen Analogskala (VAS) – weitere Untersuchungen

Studien CLIMB-SCD-121 CLIMB-CTX001-131	n	MW (SD)	Median (Min; Max)
PES-Population ≥ 18 und ≤ 35 Jahre (EQ-5D-5L VAS) (N = 30)			
Baseline	30	70,8 (22,2)	76,5 (5,0; 100,0)
Monat 3	30	81,6 (15,1)	85,0 (45,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 3	30	10,8 (28,3)	7,5 (-40,0; 85,0)
Monat 6	27	87,3 (12,6)	90,0 (60,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 6	27	17,7 (26,5)	17,0 (-30,0; 90,0)
Monat 12	29	86,8 (12,1)	90,0 (50,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 12	29	17,0 (24,0)	14,0 (-45,0; 90,0)
Monat 18	28	91,1 (11,5)	95,0 (60,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 18	28	21,6 (23,8)	14,5 (-6,0; 95,0)
Monat 24	26	88,6 (11,7)	90,0 (60,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 24	26	20,8 (21,7)	15,5 (0,0; 95,0)
Monat 36	17	87,9 (10,1)	90,0 (70,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 36	17	24,4 (20,6)	20,0 (0,0; 85,0)
Monat 48	3	94,3 (8,1)	99,0 (85,0; 99,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 48	3	34,3 (13,1)	30,0 (24,0; 49,0)
Monat 60	1	100,0 (-)	100,0 (100,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 60	1	25,0 (-)	25,0 (25,0; 25,0)

Studien	n	MW (SD)	Median (Min; Max)
CLIMB-SCD-121 CLIMB-CTX001-131			
PES-Population ≥ 12 und < 18 Jahre (EQ-5D-Youth VAS, patientenberichtet) (N = 12)			
Baseline	12	78,6 (20,1)	87,5 (30,0; 100,0)
Monat 3	11	83,9 (12,4)	80,0 (60,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 3	11	5,5 (11,9)	0,0 (-10,0; 30,0)
Monat 6	11	82,5 (24,3)	90,0 (30,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 6	11	4,1 (34,9)	5,0 (-60,0; 60,0)
Monat 12	9	91,7 (9,7)	95,0 (70,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 12	9	15,8 (20,3)	10,0 (0,0; 60,0)
Monat 18	10	88,9 (12,4)	92,5 (65,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 18	10	11,6 (24,9)	7,5 (-25,0; 55,0)
Monat 24	7	91,4 (10,2)	97,0 (75,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 24	7	10,7 (24,4)	7,0 (-15,0; 60,0)
<p>Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung (planmäßig oder außerplanmäßig), die vor Beginn der Behandlung in Studie 111 erhoben wurde. Die Nachbeobachtungszeiträume nach der CTX001-Infusion in den Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 sind, sofern vorhanden, in dieser Analyse enthalten.</p> <p>EQ-5D-5L: EuroQol Quality of Life Scale; EQ-5D-Youth: EuroQol Quality of Life Scale for Children and Adolescents; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Zahl der Patienten mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; PES: Primary Efficacy Set; SCD: Sichelzellerkrankheit; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle analog Skala.</p>			

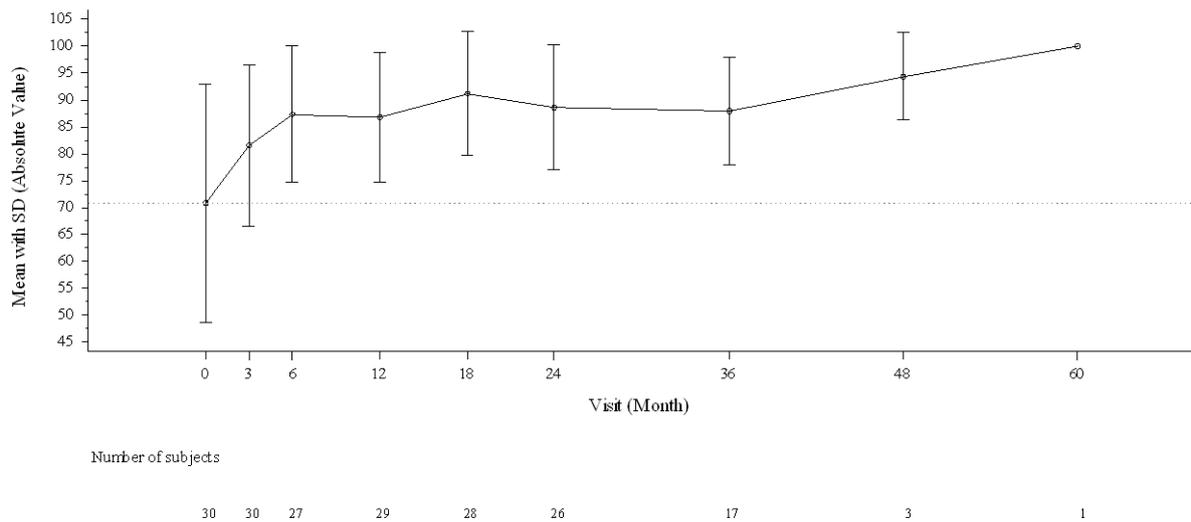


Abbildung 4-13: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D); Darstellung der Veränderung des Gesundheitszustandes (EQ-5D) im Zeitverlauf anhand der visuellen Analogskala (VAS) für PES-Population $\geq 18 - \leq 35$ Jahre – weitere Untersuchungen

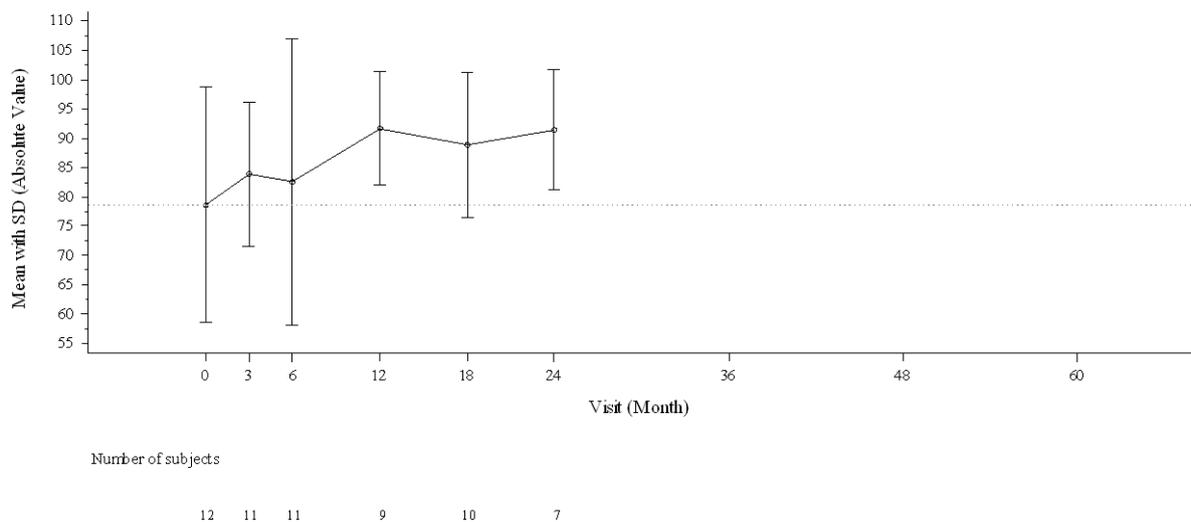


Abbildung 4-14: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D); Darstellung der Veränderung des Gesundheitszustandes (EQ-5D) im Zeitverlauf anhand der visuellen Analogskala (VAS) für PES-Population $\geq 12 - < 18$ Jahre – weitere Untersuchungen

Die Tabelle 4-75 zeigt die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D), operationalisiert als Gesundheitszustand (EQ-5D) im Zeitverlauf anhand der visuellen Analogskala (VAS), aus einer integrierten Analyse der Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-

CTX001-131. Dargestellt sind die Ergebnisse der PES-Population im Alter von $\geq 18 - \leq 35$ Jahren (EQ-5D-5L VAS) (N = 30) und der PES-Population im Alter von $\geq 12 - < 18$ Jahren (EQ-5D-Youth VAS, patientenberichtet) (N = 12). Für beide Populationen ist ein Anstieg des Gesamt-Scores zu verzeichnen.

Für die PES-Population im Alter von $\geq 18 - 35$ Jahren (EQ-5D-5L VAS) (N = 30) lag der Wert zu Baseline (n = 30) im Mittel bei 70,8 (SD = 22,2; Median = 76,5; Min = 5,0; Max = 100,0). Im Monat 3 (n = 30) lag der Gesamt-Score im Mittel bei 81,6 (SD = 15,1; Median = 85,0; Min = 45,0; Max = 100,0), im Monat 6 (n = 27) bei 87,3 (SD = 12,6; Median = 90,0; Min = 60,0; Max = 100,0). Im Monat 12 (n = 29) sank der Gesamt-Score im Mittel auf 86,8 (SD = 12,1; Median = 90,0; Min = 50,0; Max = 100,0) und lag im Monat 18 (n = 34) bei 91,1 (SD = 11,5; Median = 95,0; Min = 60,0; Max = 100,0). Im Monat 24 (n = 26) lag der Mittelwert bei 88,6 (SD = 11,5; Median = 95,0; Min = 60,0; Max = 100,0), im Monat 36 (n = 17) lag der Mittelwert bei 87,9 (SD = 10,1; Median = 90,0; Min = 70,0; Max = 100,0). Im Monat 48 (n = 3) erhöhte sich der Gesamt-Score im Mittel auf 94,3 (SD = 8,1; Median = 99,0; Min = 85,0; Max = 100,0) und erreichte seinen höchsten Mittelwert im Monat 60 (n = 1) bei 100,0 (SD = -; Median = 100,0; Min = 100,0; Max = 100,0). Für die PES-Population im Alter von $12 - < 18$ Jahren (EQ-5D-Youth VAS, patientenberichtet) (N = 12) lag der Wert zu Baseline (n = 12) im Mittel bei 78,6 (SD = 20,1; Median = 87,5; Min = 30,0; Max = 100,0). Im Monat 3 (n = 11) lag der Gesamt-Score im Mittel bei 83,9 (SD = 12,4; Median = 80,0; Min = 60,0; Max = 100,0), im Monat 6 (n = 11) bei 82,5 (SD = 24,3; Median = 90,0; Min = 30,0; Max = 100,0). Im Monat 12 (n = 9) stieg der Gesamt-Score im Mittel auf 91,7 (SD = 9,7; Median = 95,0; Min = 70,0; Max = 100,0) an und lag im Monat 18 (n = 10) bei 88,9 (SD = 12,4; Median = 92,5; Min = 65,0; Max = 100,0). Im Monat 24 (n = 7) stieg der Mittelwert auf 91,4 (SD = 10,2; Median = 97,0; Min = 75,0; Max = 100,0).

Zusätzlich wurde für den gezeigten Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS), operationalisiert als Gesundheitszustand gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS), der Anteil an Patienten bestimmt, für den eine 15 %-Verbesserung bzw. -Verschlechterung auf der verwendeten Skala gezeigt werden konnte. Die entsprechenden Tabellen sind in Anhang 4-G zu finden.

Für die PES-Population im Alter von $\geq 18 - \leq 35$ Jahren (N = 30) zeigten zu Monat 12 11/29 Patienten (37,9 %) eine Verbesserung des Gesundheitszustandes um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline, zu Monat 24 waren es 13/26 Patienten (50,0 %) und zu Monat 36 zeigte bei sich bei 9/17 Patienten (52,9 %) eine Verbesserung des Gesundheitszustandes um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline. Eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zeigte zu Monat 12 1/29 Patienten (3,4 %) auf. Zu Monat 24 wurde bei keinem Patienten eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes um mehr als 15 % im Verhältnis zur Baseline festgestellt und auch zu Monat 36 verschlechterte sich der Schmerzscore bei keinem Patienten um mehr als 15 % im Verhältnis zur Baseline.

Für die PES-Population im Alter von $\geq 12 - < 18$ Jahren (N = 12) wurden zu Monat 12 bei 3/9 Patienten (33,3 %) eine Verbesserung des Gesundheitszustandes um mindestens 15 % im Vergleich zur Baseline erfasst. Zu Monat 24 zeigten 2/7 Patienten eine Verbesserung des

Gesundheitszustandes um mindestens 15 % im Vergleich zur Baseline. Zu Monat 36 wurden keine Daten erfasst. Eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline wurde zu keinem Zeitpunkt dokumentiert

Insgesamt zeigt sich sowohl für Patienten $\geq 12 - < 18$ Jahre als auch für Patienten $\geq 18 - \leq 35$ Jahre nach Exa-Cel-Behandlung eine wirkungsvolle, schnelle und nachhaltige Verbesserung des Gesundheitszustandes (EQ-5D) zu Baseline, gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS).

4.3.2.3.1.8.9 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

4.3.2.3.1.8.10 PedsQL (Teen-Version) – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-76: Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des PedsQL (Teen-Version und Eltern-Proxy-Version) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CLIMB-SCD-121	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird mithilfe des patientenberichteten Pediatric Quality of Life Inventory – Fragebogens (PedsQL) wie folgt operationalisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesundheitsbezogene Lebensqualität im Zeitverlauf anhand des PedsQL (Teen-Version) • Anteil der Patienten mit einer 15 % Verbesserung/ Verschlechterung auf der PedsQL-Skala <p>Patienten im Alter von 12 - < 18 Jahren erhalten den PedsQL (Teen-Version) zum Selbstauffüllen. Für Patienten, die nicht selbst in der Lage sind, den Fragebogen auszufüllen, wird eine Version zur stellvertretenden Ausfüllung durch die Eltern (Eltern-Proxy-Version) zur Verfügung gestellt. Patienten, die während des Studienzeitraums das Alter von 18 Jahren erreichen, sollen während der gesamten Studie den PedsQL (oder die Eltern-Proxy-Version) ausfüllen. Die weitere Erfassung der Lebensqualität über den FACT-BMT für Erwachsene wurde von diesen Patienten nicht durchgeführt.</p> <p>Der PedsQL ist ein standardisiertes, generisches Messinstrument zur patientenberichteten Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei pädiatrischen Patienten mit chronischen Erkrankungen. Mit Hilfe des Fragebogens wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten anhand einer 5-Punkte-Likert-Skala systematisch bewertet. Die Teen-Version des PedsQL erfasst die Lebensqualität anhand von insgesamt 23 Items, welche vier Funktionsskalen zugeordnet werden: Physische Funktionsfähigkeit, emotionale Funktionsfähigkeit, soziale Funktionsfähigkeit und schulische Funktionsfähigkeit, welche in mehreren zusammenfassenden Skalenwerten zusammengerechnet werden: Psychosoziale Gesundheit (15 Items) und den Gesamtskalenwert (23 Items) (76).</p> <p>Die Befragten geben an, inwieweit die einzelnen Aspekte der Items (etwa soziale Interaktion oder Sorgen) im letzten Monat ein Problem darstellten, indem sie die am besten passende Antwort auf einer 5-stufigen Likert-Skala von 0 (nie ein Problem) bis 4 (fast immer ein Problem) auswählen. Die Antworten werden in einen Gesamtscore zwischen 0 und 100 umgerechnet, wobei in der transformierten Skala höhere Werte eine bessere Lebensqualität widerspiegeln.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Die Ergebnisse werden für die jeweiligen Subskalen, die zusammengefassten Skalenwerten und den Gesamtskalenwert dargestellt. Die Analyse des dargestellten Datenschnittes beruht auf den Daten der PES-Population.</p> <p><i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität im Zeitverlauf anhand des PedsQL</i></p> <p>Der PedsQL wird von den Patienten zu Baseline und an Tag 90 sowie ab Monat 6 alle 6 Monate (± 14 Tage) und zur Visite bei vorzeitiger Beendigung des Follow-ups ausgefüllt.</p> <p>Die Ergebnisse werden tabellarisch als kontinuierliche Variable über die Zeit anhand als Anzahl der Patienten (n), Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median, Minimum (min) und Maximum (max) sowie absolute Veränderung zu Baseline zusammengefasst.</p> <p>Die Veränderung zu Baseline wird in absoluten (Post-Baseline-Wert - Baseline Wert) Angaben dargestellt.</p> <p>Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung (planmäßig oder außerplanmäßig), die vor Beginn der Mobilisierung in CLIMB-SCD-121 erhoben wurde. Unvollständige/fehlende Daten werden nicht imputiert. Bei Patienten, die als Lost-To-Follow-up gelten oder sterben, basieren die Analysen auf den verfügbaren Daten vor dem Tod oder dem Lost-To-Follow-up. Ein Monat ist definiert als 30 Tage.</p> <p><i>Anteil der Patienten mit einer 15 % Verbesserung/ Verschlechterung auf der PedsQL-Skala</i></p> <p>Die Anzahl und der Anteil an Respondern mit einer 15 %-igen Verbesserung oder Verschlechterung der PedsQL Werte im Vergleich zu Baseline werden zu jedem Erhebungszeitpunkt analysiert. Dabei werden die mittlere Veränderung im Zeitverlauf einschließlich Standardabweichung (SD) dargestellt.</p>
CLIMB-CTX001-131	Der Endpunkt wird analog zur Studie CLIMB-SCD-121 erhoben.
	<p>ETF: vorzeitige Beendigung der Nachbeobachtung (engl. early termination follow-up); FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy- Bone Marrow Transplantation; FAS: Full Analysis Set; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der Patienten; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PES: Primary Efficacy Set; SD: Standardabweichung;</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bei der eingeschlossenen Studie CLIMB-SCD-121 handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Studie, sodass das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als hoch eingestuft wird.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Der PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory), ist ein generischer, patientenberichteter Fragebogen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei pädiatrischen Patienten. Patienten, die nicht in der Lage sind, den Fragebogen auszufüllen, wird eine Version zur stellvertretenden Ausfüllung durch die Eltern (Eltern-Proxy-Version) zur Verfügung gestellt. Die in der Studie eingesetzten Module (Teen-Version) entsprechen den zum Zeitpunkt der Planung der Studie gültigen Versionen (16). Um ein mögliches verzerrtes Antwortverhalten

zu minimieren, sollten PROs in der Studie vor Beginn aller anderen Maßnahmen ausgefüllt werden.

Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP, post-hoc Auswertungen, Studienbericht und Studienregistrierung überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurde nicht von den präspezifizierten Methoden und Definitionen abgewichen.

Die Beschreibung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels PedsQL ist transparent dargestellt und es werden adäquate statistische Verfahren verwendet, sodass keine anderen Aspekte identifiziert werden können, die eine Verzerrung des Endpunktes bedingen würden. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als gering eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des PedsQL (Teen-Version und Eltern-Proxy-Version); Gesundheitsbezogene Lebensqualität im Zeitverlauf anhand des PedsQL – weitere Untersuchungen

Studien CLIMB-SCD-121 CLIMB-CTX001-131	n	MW (SD)	Median (Min; Max)
PES-Population ≥ 12 - < 18 Jahre (patientenberichtet) (N = 12)			
Physisch			
Baseline	11	54,8 (24,1)	59,4 (9,4; 100,0)
Monat 3	11	68,5 (23,6)	65,6 (31,3; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 3	11	13,6 (24,6)	0,0 (-15,6; 53,1)
Monat 6	11	81,0 (20,7)	87,5 (37,5; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 6	11	26,1 (26,4)	18,8 (0,0; 71,9)
Monat 12	10	90,9 (11,5)	93,8 (65,6; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 12	9	35,4 (26,6)	28,1 (0,0; 78,1)
Monat 18	12	79,9 (14,4)	81,3 (56,3; 100,0)

Studien CLIMB-SCD-121 CLIMB-CTX001-131	n	MW (SD)	Median (Min; Max)
Veränderung zu Baseline für Monat 18	11	23,6 (25,8)	21,9 (-6,3; 78,1)
Monat 24	6	85,9 (15,5)	90,6 (56,3; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 24	6	37,5 (23,3)	31,3 (15,6; 78,1)
Emotional			
Baseline	11	65,9 (20,7)	65,0 (25,0; 95,0)
Monat 3	11	75,0 (19,4)	70,0 (50,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 3	11	9,1 (11,6)	5,0 (-5,0; 30,0)
Monat 6	11	84,1 (18,5)	90,0 (45,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 6	11	18,2 (19,3)	10,0 (-5,0; 55,0)
Monat 12	10	83,5 (12,5)	75,0 (70,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 12	9	19,4 (17,2)	10,0 (0,0; 50,0)
Monat 18	12	76,3 (26,9)	82,5 (10,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 18	11	10,9 (22,8)	10,0 (-40,0; 50,0)
Monat 24	6	87,5 (10,8)	85,0 (75,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 24	6	16,7 (20,2)	15,0 (-10,0; 50,0)
Schule			
Baseline	11	45,5 (16,9)	40,0 (15,0; 75,0)
Monat 3	9	71,1 (16,0)	75,0 (45,0; 90,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 3	9	21,7 (17,0)	25,0 (0,0; 50,0)
Monat 6	9	76,7 (19,7)	75,0 (45,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 6	9	27,2 (22,8)	35,0 (-10,0; 50,0)

Studien CLIMB-SCD-121 CLIMB-CTX001-131	n	MW (SD)	Median (Min; Max)
Monat 12	9	68,3 (24,5)	65,0 (25,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 12	8	23,1 (24,3)	27,5 (-15,0; 50,0)
Monat 18	11	67,3 (23,0)	70,0 (10,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 18	10	19,5 (27,3)	20,0 (-30,0; 50,0)
Monat 24	6	84,2 (14,6)	87,5 (60,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 24	6	45,0 (20,0; 8,2)	52,5 (20,0; 65,0)
Sozial			
Baseline	11	73,6 (17,6)	70,0 (45,0; 100,0)
Monat 3	11	83,6 (14,8)	85,0 (55,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 3	11	10,0 (17,7)	15,0 (-10,0; 50,0)
Monat 6	11	90,5 (12,9)	100,0 (65,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 6	11	16,8 (18,6)	15,0 (0,0; 55,0)
Monat 12	10	90,5 (16,9)	97,5 (45,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 12	9	15,0 (17,5)	15,0 (-5,0; 55,0)
Monat 18	12	85,8 (15,6)	87,5 (50,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 18	11	12,3 (19,3)	15,0 (-15,0; 55,0)
Monat 24	6	95,0 (8,4)	100,0 (80,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 24	6	18,3 (18,9)	15,0 (0,0; 55,0)
Psychosozial			
Baseline	11	61,7 (13,2)	56,7 (48,3; 81,7)
Monat 3	11	77,0 (13,3)	80,0 (50,0; 95,0)

Studien CLIMB-SCD-121 CLIMB-CTX001-131	n	MW (SD)	Median (Min; Max)
Veränderung zu Baseline für Monat 3	11	15,3 (12,6)	18,3 (-1,7; 36,7)
Monat 6	11	83,4 (13,7)	81,7 (56,7; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 6	11	21,7 (15,9)	23,3 (-1,7; 51,7)
Monat 12	10	81,4 (13,9)	84,2 (56,7; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 12	9	21,0 (13,9)	23,3 (-3,3; 36,7)
Monat 18	12	75,8 (19,4)	81,7 (23,3; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 18	11	14,5 (18,2)	16,7 (-28,3; 40,0)
Monat 24	6	88,9 (7,1)	87,5 (80,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 24	6	26,7 (15,7)	26,7 (3,3; 45,0)
Total			
Baseline	11	59,3 (15,6)	56,5 (34,8; 88,0)
Monat 3	11	73,7 (14,3)	72,8 (50,0; 94,6)
Veränderung zu Baseline für Monat 3	11	14,5 (15,3)	16,3 (-6,5; 42,4)
Monat 6	11	82,3 (13,7)	83,7 (63,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 6	11	23,0 (18,2)	21,7 (-1,1; 57,6)
Monat 12	10	84,7 (10,1)	85,3 (70,7; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 12	9	26,0 (15,3)	27,7 (-2,2; 50,0)
Monat 18	12	77,3 (15,8)	82,1 (38,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 18	11	17,7 (19,2)	18,5 (-18,5; 50,0)
Monat 24	6	87,9 (9,5)	88,6 (71,7; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 24	6	30,4 (16,8)	27,2 (9,8; 54,3)

Studien	n	MW (SD)	Median (Min; Max)
CLIMB-SCD-121 CLIMB-CTX001-131			

Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung (planmäßig oder außerplanmäßig), die vor Beginn der Behandlung in Studie 111 erhoben wurde. Die Nachbeobachtungszeiträume nach der CTX001-Infusion in den Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 sind, sofern vorhanden, in dieser Analyse enthalten.

Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Zahl der Patienten mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PES: Primary Efficacy Set; SCD: Sichelzellerkrankheit; SD: Standardabweichung.

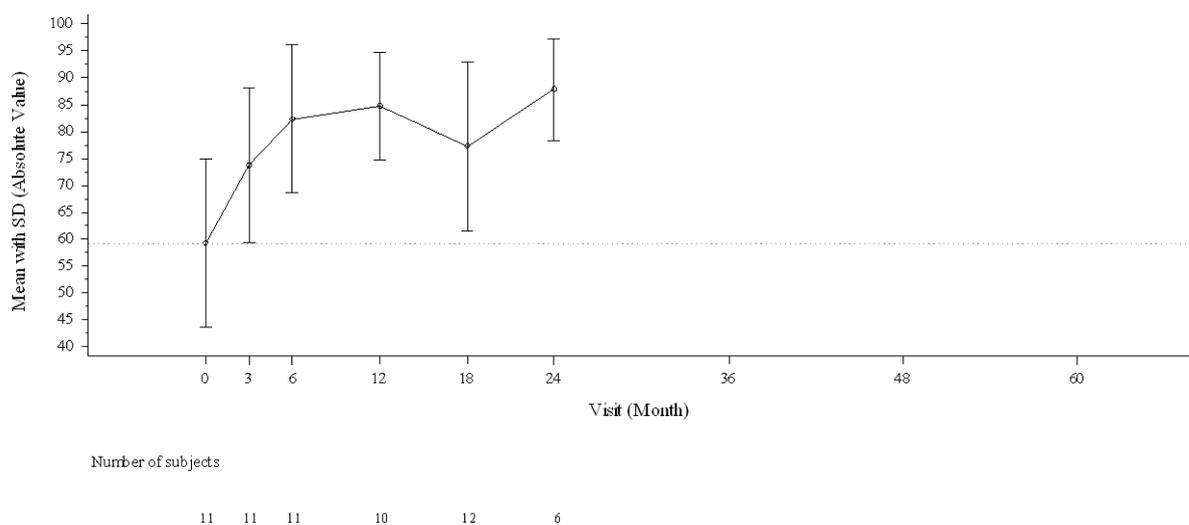


Abbildung 4-15: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des PedsQL (Teen-Version und Eltern-Proxy-Version); Darstellung der Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität im Zeitverlauf anhand des PedsQL– weitere Untersuchungen

Die Tabelle 4-77 zeigt die Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, operationalisiert als gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des PedsQL, aus einer integrierten Analyse der Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131. Dargestellt sind die Ergebnisse der PES-Population im Alter von ≥ 12 - < 18 Jahren (patientenberichtet) (N = 12). Im Folgenden wird der PedsQL-Total-Score beschrieben, welcher sich aus den Ergebnissen der Subskalen zusammensetzt. Zu Baseline (n = 11) lag der Mittelwert bei 59,3 (SD = 15,6; Median = 56,5; Min = 34,8; Max = 88,0). Im Monat 3 (n = 11) lag der Mittelwert bei 73,7 (SD = 14,3; Median = 72,8; Min = 50,0; Max = 94,6) und stieg im Monat 6 (n = 11) auf 82,3 (SD = 13,7; Median = 83,7; Min = 63,0; Max = 100,0) an. Im Monat 12 (n = 17) lag

der Mittelwert bereits bei 84,7 (SD = 10,1; Median = 85,3; Min= 70,7; Max = 100,0) und stieg im Monat 24 (n = 6) auf 87,9 (SD = 9,5; Median = 88,6; Min = 71,7; Max = 100,0).

Zusätzlich wurde für den gezeigten Endpunkt den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, operationalisiert als gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des PedsQL-Total-Scores, der Anteil an Patienten bestimmt, für den eine 15 %-Verbesserung bzw. -Verschlechterung auf der verwendeten Skala gezeigt werden konnte. Die entsprechenden Tabellen sind in Anhang 4-G zu finden.

Für die PES-Population im Alter von ≥ 12 - < 18 Jahren (N = 12) zeigten zu Monat 12 7/9 Patienten (77,8 %) eine Verbesserung des PedsQL-Total-Scores um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline und zu Monat 24 waren es 5/6 Patienten (83,3 %). Zu Monat 36 wurden keine Daten erfasst. Eine Verschlechterung des PedsQL-Total-Scores um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline wurde in keinem der betrachteten Zeiträume dokumentiert.

Insgesamt zeigt sich für Patienten nach Exa-Cel-Behandlung eine wirkungsvolle, schnelle und nachhaltige Verbesserung Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des PedsQL-Total-Scores, wobei die Verbesserung hauptsächlich in Verbesserungen in den Subskalen Physisch und Psychosozial begründet liegt.

4.3.2.3.1.8.11 PedsQL-Sichelzell-Modul – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-78: Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des PedsQL-Sichelzell-Moduls – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CLIMB-SCD-121	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird mithilfe des SCD-spezifischen patientenberichteten Pediatric Quality of Life Inventory – Fragebogens (PedsQL-Sichelzell-Modul) wie folgt operationalisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesundheitsbezogene Lebensqualität im Zeitverlauf anhand des PedsQL-Sichelzell-Moduls • Anteil der Patienten mit einer 15 % Verbesserung/Verschlechterung im PedsQL-Sichelzell-Modul <p>Das PedsQL-Sichelzell-Modul (PedsQL-SCD; Teen-Version) ist ein krankheitsspezifisches, patientenberichtetes Modul des PedsQL, das Patienten im Alter von 12 - < 18 Jahren anstelle des ASCQ-Me (nur bei Erwachsenen validiert) ausfüllen. Patienten, die während des Studienzeitraums das Alter von 18 Jahren erreichen, sollen weiterhin während der gesamten Studie das PedsQL-Sichelzell-Modul anstelle des ASCQ-Me ausfüllen.</p> <p>Das PedsQL-Sichelzell-Modul misst die vom Patienten selbst berichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand einer 5-Punkte-Likert-Skala in insgesamt 43 Items, welche 9 Funktionen zugeordnet werden: Schmerz und Verletzung, Schmerzauswirkungen, Schmerzbewältigung und -kontrolle, Sorgen I, Sorgen II, Emotionen, Behandlung, Kommunikation I und Kommunikation II (76). Für Patienten, die nicht selbst in der Lage sind, den Fragebogen auszufüllen, wird eine Version zur stellvertretenden Ausfüllung durch die Eltern zur Verfügung gestellt.</p> <p>Nach dem Ausfüllen des PedsQL-Sichelzell-Moduls werden die Befragten gebeten anzugeben, inwieweit die einzelnen Punkte im letzten Monat ein Problem darstellten, indem sie die am besten passende Antwort auf einer 5-stufigen Skala von 0 (nie ein Problem) bis 4 (fast immer ein Problem) auswählen. Die Antworten werden in einen Wert zwischen 0 und 100 umgerechnet, wobei höhere Werte in der transformierten Skala eine bessere Lebensqualität widerspiegeln. Die Ergebnisse werden für die jeweiligen Subskalen und den Gesamtskalenwert dargestellt.</p> <p>Die Analyse des dargestellten Datenschnittes beruht auf den Daten der PES-Population.</p> <p><i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität im Zeitverlauf anhand des PedsQL-Sichelzell-Moduls</i></p> <p>Das PedsQL-Sichelzell-Modul wird von den Patienten zu Baseline und an Tag 90 sowie ab Monat 6 alle 6 Monate (± 14 Tage) und zur Visite bei vorzeitiger Beendigung des Follow-ups ausgefüllt.</p> <p>Die Ergebnisse werden tabellarisch als kontinuierliche Variable über die Zeit anhand als Anzahl der Patienten (n), Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median, Minimum (min) und Maximum (max) sowie absolute Veränderung zu Baseline zusammengefasst.</p> <p>Die Veränderung zu Baseline wird in absoluten (Post-Baseline-Wert - Baseline Wert) Angaben dargestellt.</p> <p>Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung (planmäßig oder außerplanmäßig), die vor Beginn der Mobilisierung in CLIMB-SCD-121 erhoben wurde. Unvollständige/fehlende Daten werden nicht imputiert. Bei Patienten, die als Lost-To-Follow-up gelten oder sterben,</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>basieren die Analysen auf den verfügbaren Daten vor dem Tod oder dem Lost-To-Follow-up. Ein Monat ist definiert als 30 Tage.</p> <p><i>Anteil der Patienten mit einer 15 % Verbesserung/Verschlechterung im PedsQL-Sichelzell-Modul</i></p> <p>Die Anzahl und der Anteil an Respondern mit einer 15 %-igen Verbesserung oder Verschlechterung der PedsQL-Sichelzell-Modul Werte im Vergleich zu Baseline werden zu jedem Erhebungszeitpunkt analysiert. Dabei werden die mittlere Veränderung im Zeitverlauf einschließlich Standardabweichung (SD) dargestellt.</p>
CLIMB-CTX001-131	Der Endpunkt wird analog zur Studie CLIMB-SCD-121 erhoben.
	<p>ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System; ETF: vorzeitige Beendigung der Nachbeobachtung (engl. early termination follow-up); FAS: Full Analysis Set; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der Patienten; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PES: Primary Efficacy Set; SD: Standardabweichung;</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bei der eingeschlossenen Studie CLIMB-SCD-121 handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Studie, sodass das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als hoch eingestuft wird.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Das SCD-Modul des PedsQL ist ein SCD-spezifischer, patientenberichteter Fragebogen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei pädiatrischen SCD-Patienten. Das in der Studie eingesetzte Modul entspricht der zum Zeitpunkt der Planung der Studie gültigen Version (16). Um ein mögliches verzerrtes Antwortverhalten zu minimieren, sollen PROs in der Studie vor Beginn aller anderen Maßnahmen ausgefüllt werden.

Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP, post-hoc Auswertungen, Studienbericht und Studienregistrierung überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurde nicht von den präspezifizierten Methoden und Definitionen abgewichen.

Die Beschreibung der SCD-spezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels PedsQL-Sichelzell-Modul ist transparent dargestellt und es werden adäquate statistische Verfahren verwendet, sodass keine anderen Aspekte identifiziert werden können, die eine Verzerrung des Endpunktes bedingen würden. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als gering eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des PedsQL-Sichelzell-Moduls; Gesundheitsbezogene Lebensqualität im Zeitverlauf anhand des PedsQL-Sichelzell-Moduls – weitere Untersuchungen

Studien CLIMB-SCD-121 CLIMB-CTX001-131	n	MW (SD)	Median (Min; Max)
PES-Population ≥ 12 - < 18 Jahre (patientenberichtet) (N = 12)			
Schmerz und Verletzung			
Baseline	11	53,3 (15,8)	58,3 (30,6; 75,0)
Monat 3	11	65,9 (22,1)	63,9 (25,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 3	11	12,6 (23,5)	11,1 (-22,2; 61,1)
Monat 6	11	76,8 (21,3)	75,0 (44,4; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 6	11	23,5 (23,5)	16,7 (-2,8; 69,4)
Monat 12	10	81,5 (23,5)	87,8 (25,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 12	9	25,4 (25,3)	30,6 (-22,2; 61,1)
Monat 18	10	71,1 (25,3)	65,3 (22,2; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 18	10	15,8 (22,8)	13,9 (-25,0; 61,1)
Monat 24	7	79,8 (18,7)	77,8 (47,2; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 24	6	29,6 (20,1)	30,6 (0,0; 61,1)
Schmerzauswirkungen			
Baseline	11	32,7 (21,5)	27,5 (5,0; 67,5)
Monat 3	11	60,2 (23,5)	57,5 (16,7; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 3	11	27,4 (28,6)	20,3 (-2,5; 85,0)

Studien CLIMB-SCD-121 CLIMB-CTX001-131	n	MW (SD)	Median (Min; Max)
Monat 6	11	77,0 (21,2)	80,0 (30,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 6	11	44,2 (29,9)	52,5 (0,0; 85,0)
Monat 12	10	70,2 (22,8)	67,2 (25,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 12	9	34,4 (34,7)	32,5 (-12,5; 85,0)
Monat 18	10	73,9 (18,3)	75,0 (43,8; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 18	10	38,4 (31,6)	31,3 (-8,8; 85,0)
Monat 24	7	82,5 (16,8)	80,0 (62,5; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 24	6	61,7 (22,9)	65,0 (22,5; 85,0)
Schmerzbewältigung und -kontrolle			
Baseline	11	54,5 (25,8)	50,0 (12,5; 100,0)
Monat 3	11	77,3 (14,6)	75,0 (50,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 3	11	22,7 (22,2)	25,0 (0,0; 62,5)
Monat 6	11	79,5 (21,8)	75,0 (50,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 6	11	25,0 (23,7)	12,5 (0,0; 62,5)
Monat 12	10	80,0 (19,7)	75,0 (50,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 12	9	20,8 (30,0)	12,5 (-25,0; 62,5)
Monat 18	10	77,5 (24,9)	75,0 (25,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 18	10	21,3 (35,9)	18,8 (-25,0; 87,5)
Monat 24	7	83,9 (21,3)	100,0 (50,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 24	6	37,5 (30,6)	37,5 (0,0; 87,5)
Sorgen I			

Studien CLIMB-SCD-121 CLIMB-CTX001-131	n	MW (SD)	Median (Min; Max)
Baseline	11	57,3 (15,1)	55,0 (40,0; 85,0)
Monat 3	11	79,5 (16,2)	80,0 (55,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 3	11	22,3 (22,2)	15,0 (0,0; 55,0)
Monat 6	11	86,8 (15,0)	90,0 (55,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 6	11	29,5 (19,2)	35,0 (-5,0; 50,0)
Monat 12	10	74,0 (20,9)	70,0 (35,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 12	9	17,8 (19,2)	15,0 (-15,0; 45,0)
Monat 18	10	82,0 (12,5)	82,5 (60,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 18	10	23,5 (15,3)	25,0 (5,0; 45,0)
Monat 24	7	86,4 (17,5)	90,0 (55,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 24	6	30,0 (16,1)	27,5 (5,0; 50,0)
Sorgen II			
Baseline	11	77,3 (20,0)	75,0 (50,0; 100,0)
Monat 3	11	92,0 (11,6)	100,0 (75,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 3	11	14,8 (17,5)	12,5 (0,0; 50,0)
Monat 6	11	92,0 (14,0)	100,0 (62,5; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 6	11	14,8 (17,5)	12,5 (0,0; 50,0)
Monat 12	10	93,8 (10,6)	100,0 (75,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 12	9	13,9 (21,1)	0,0 (-12,5; 50,0)
Monat 18	10	93,8 (8,8)	100,0 (75,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 18	10	16,3 (20,5)	12,5 (-12,5; 50,0)

Studien CLIMB-SCD-121 CLIMB-CTX001-131	n	MW (SD)	Median (Min; Max)
Monat 24	7	100,0 (0,0)	100,0 (100,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 24	6	18,8 (22,0)	12,5 (0,0; 50,0)
Emotionen			
Baseline	11	46,6 (31,2)	37,5 (0,0; 100,0)
Monat 3	11	61,4 (33,3)	75,0 (0,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 3	11	14,8 (29,5)	0,0 (-25,0; 87,5)
Monat 6	11	69,3 (26,4)	75,0 (25,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 6	11	22,7 (23,6)	12,5 (0,0; 62,5)
Monat 12	10	70,0 (29,6)	68,8 (0,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 12	9	23,6 (23,8)	25,0 (-12,5; 50,0)
Monat 18	10	77,5 (25,5)	75,0 (12,5; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 18	10	26,3 (30,9)	25,0 (-12,5; 87,5)
Monat 24	7	76,8 (31,0)	75,0 (12,5; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 24	6	29,2 (34,2)	18,8 (0,0; 87,5)
Behandlung			
Baseline	11	64,6 (16,0)	67,9 (32,1; 85,7)
Monat 3	11	77,9 (18,1)	78,6 (42,9; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 3	11	13,3 (14,5)	10,7 (0,0; 50,0)
Monat 6	11	84,7 (16,1)	92,9 (50,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 6	11	20,1 (14,0)	17,9 (0,0; 50,0)
Monat 12	10	78,9 (15,3)	82,1 (57,1; 100,0)

Studien	n	MW (SD)	Median (Min; Max)
CLIMB-SCD-121 CLIMB-CTX001-131			
Veränderung zu Baseline für Monat 12	9	14,7 (17,6)	7,1 (-7,1; 50,0)
Monat 18	10	81,4 (17,2)	83,9 (53,6; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 18	10	18,2 (16,4)	21,4 (-7,1; 50,0)
Monat 24	7	88,3 (10,7)	89,3 (71,4; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 24	6	22,0 (19,9)	25,0 (-7,1; 50,0)
Kommunikation I			
Baseline	11	68,9 (22,1)	75,0 (25,0; 100,0)
Monat 3	11	80,3 (24,2)	91,7 (25,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 3	11	11,4 (14,1)	8,3 (0,0; 41,7)
Monat 6	11	82,6 (30,6)	100,0 (0,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 6	11	13,6 (19,8)	8,3 (-25,0; 41,7)
Monat 12	10	83,3 (17,1)	83,3 (58,3; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 12	9	14,8 (21,6)	25,0 (-16,7; 41,7)
Monat 18	10	80,8 (23,3)	87,5 (25,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 18	10	14,2 (15,2)	12,5 (0,0; 41,7)
Monat 24	7	88,1 (15,9)	100,0 (66,7; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 24	6	16,7 (24,7)	25,0 (-25,0; 41,7)
Kommunikation II			
Baseline	11	47,7 (30,5)	50,0 (0,0; 91,7)
Monat 3	11	77,3 (19,0)	75,0 (41,7; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 3	11	29,5 (37,0)	25,0 (0,0; 100,0)

Studien CLIMB-SCD-121 CLIMB-CTX001-131	n	MW (SD)	Median (Min; Max)
Monat 6	11	78,8 (23,7)	83,3 (25,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 6	11	31,1 (36,3)	16,7 (-16,7; 100,0)
Monat 12	10	68,3 (26,9)	66,7 (8,3; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 12	9	23,1 (40,3)	8,3 (-16,7; 100,0)
Monat 18	10	72,5 (15,7)	75,0 (41,7; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 18	10	25,0 (36,4)	16,7 (-16,7; 100,0)
Monat 24	7	67,9 (36,8)	66,7 (0,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 24	6	27,8 (58,4)	16,7 (-50,0; 100,0)
Total			
Baseline	11	52,4 (14,1)	46,5 (37,2; 73,3)
Monat 3	11	71,6 (15,1)	67,4 (51,7; 99,4)
Veränderung zu Baseline für Monat 3	11	19,2 (19,9)	14,5 (-2,0; 57,6)
Monat 6	11	80,3 (14,5)	77,4 (60,7; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 6	11	27,9 (19,3)	30,2 (-0,6; 54,7)
Monat 12	10	76,7 (13,6)	74,1 (61,6; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 12	9	23,1 (19,4)	25,6 (-2,0; 52,9)
Monat 18	10	77,2 (16,3)	82,0 (49,4; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 18	10	23,7 (19,7)	18,6 (-8,4; 55,2)
Monat 24	7	83,3 (14,3)	82,6 (64,5; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 24	6	34,7 (19,0)	29,7 (12,8; 61,0)

Studien	n	MW (SD)	Median (Min; Max)
CLIMB-SCD-121			
CLIMB-CTX001-131			

Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung (planmäßig oder außerplanmäßig), die vor Beginn der Behandlung in CLIMB-SCD-121 erhoben wurde. Die Nachbeobachtungszeiträume nach der CTX001-Infusion in den Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 sind, sofern vorhanden, in dieser Analyse enthalten.

Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Zahl der Patienten mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PES: Primary Efficacy Set; SCD: Sichelzellerkrankung; SD: Standardabweichung.

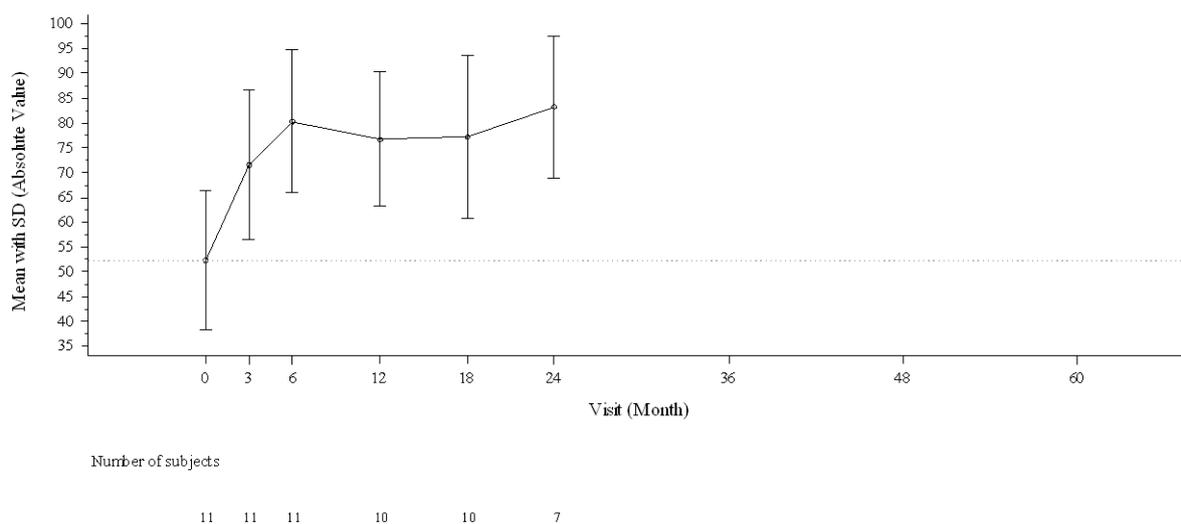


Abbildung 4-16: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des PedsQL-Sichelzell-Moduls; Darstellung der Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität im Zeitverlauf anhand des PedsQL-Sichelzell-Moduls – weitere Untersuchungen

Die Tabelle 4-79 zeigt die Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, operationalisiert als gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des PedsQL-Sichelzell-Moduls, aus einer integrierten Analyse der Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131. Dargestellt sind die Ergebnisse der PES-Population im Alter von ≥ 12 - < 18 Jahren (patientenberichtet) (N = 12). Im Folgenden wird der Total-Score beschrieben, welcher sich aus den Ergebnissen der Subskalen zusammensetzt.

Zu Baseline (n = 11) lag der Mittelwert bei 59,3 (SD = 15,6; Median = 56,5; Min = 34,8; Max = 88,0). Im Monat 3 (n = 11) lag der Mittelwert bei 73,7 (SD = 14,3; Median = 72,8; Min = 50,0; Max = 94,6) und stieg im Monat 6 (n = 11) auf 82,3 (SD = 13,7; Median = 83,7; Min = 63,0; Max = 100,0) an. Im Monat 12 (n = 10) lag der Mittelwert bei 84,7 (SD = 10,1; Median = 85,3; Min = 70,7; Max = 100,0), im Monat 18 (n = 10) bei 77,3 (SD = 15,8; Median = 82,1; Min = 38,0; Max = 100,0). Im Monat 24 (n = 6) lag der Mittelwert bei 87,9

(SD = 9,5; Median = 88,6; Min = 71,7; Max = 100,0), stieg im Monat 24 (n = 14) auf 88,1 (SD = 12,4; Median = 91,8; Min = 57,9; Max = 100,0).

Zusätzlich wurde für den gezeigten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, operationalisiert als gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des PedsQL-Sichelzell-Modul Total Scores, der Anteil an Patienten bestimmt, für den eine 15 %-Verbesserung bzw. -Verschlechterung auf der verwendeten Skala gezeigt werden konnte. Die entsprechenden Tabellen sind in Anhang 4-G zu finden.

Für die PES-Population im Alter von ≥ 12 - < 18 Jahren (N = 12) zeigten zu Monat 12 der Studie 6/9 Patienten (66,7 %) eine Verbesserung des PedsQL-Sichelzell-Modul Total Scores um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline, zu Monat 24 waren es 5/6 Patienten (83,3 %) und zu Monat 36 wurden keine Daten erfasst. Eine Verschlechterung des PedsQL-Sichelzell-Modul Total Scores um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zeigten keine Patienten zu den betrachteten Zeitpunkten.

Insgesamt zeigt sich für Patienten nach Exa-Cel-Behandlung eine wirkungsvolle, schnelle und nachhaltige Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des PedsQL-Sichelzell-Modul Total Scores, wobei sich insbesondere eine Verbesserung in den schmerzbezogenen Subskalen zeigt.

4.3.2.3.1.8.12 FACT-BMT – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-80: Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des FACT-BMT – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CLIMB-SCD-121	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird bei erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) anhand des Functional Assessment of Cancer Therapy - Bone Marrow Transplantation (FACT-BMT; Version 4.0) im Zeitverlauf erfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesundheitsbezogene Lebensqualität im Zeitverlauf gemessen anhand des FACT-BMT • Anteil der Patienten mit einer 15 % Verbesserung/Verschlechterung anhand des FACT-BMT <p>Der FACT-BMT ist ein validierter, standardisierter, patientenberichteter Fragebogen zur Messung der Lebensqualität bei Patienten, die eine Knochenmarkstransplantation erhalten haben. Der FACT-BMT setzt sich aus dem FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy-General) und der zusätzlichen Subskala BMTS (Bone Marrow Transplantation Subscale), welcher behandlungsspezifische Aspekte der Knochenmarkstransplantation bewertet, zusammen. Der FACT-BMT setzt sich aus insgesamt 50 Items in den 4 Kategorien physisches Wohlbefinden, soziales/familiäres Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden, funktionales Wohlbefinden und der BMTS zusammen, welche in den drei Gesamtscores FACT-G, FACT-BMT Trial Outcome Index (TOI) und dem FACT-BMT Gesamtskalenwert zusammengefasst werden.</p> <p>Der Fragebogen wird auf einer 5-Punkte-Likert-Skala durch den Studienteilnehmer selbst bewertet und auf eine Gesamtskala von 0 bis 200 transformiert, wobei ein höherer Wert einen besseren Gesundheitszustand des Patienten abbildet.</p> <p>Die Analyse des dargestellten Datenschnittes beruht auf den Daten der PES-Population.</p> <p><i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität im Zeitverlauf gemessen anhand des FACT-BMT</i></p> <p>Der FACT-BMT wird von den Patienten zu Baseline und an Tag 90 sowie ab Monat 6 alle 6 Monate (± 14 Tage) und zur Visite bei vorzeitiger Beendigung des Follow-ups ausgefüllt.</p> <p>Die Ergebnisse werden tabellarisch als kontinuierliche Variable über die Zeit anhand als Anzahl der Patienten (n), Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median, Minimum (min) und Maximum (max) sowie absolute Veränderung zu Baseline zusammengefasst.</p> <p>Die Veränderung zu Baseline wird in absoluten (Post-Baseline-Wert - Baseline Wert) Angaben dargestellt.</p> <p>Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung (planmäßig oder außerplanmäßig), die vor Beginn der Mobilisierung in CLIMB-SCD-121 erhoben wurde. Unvollständige/fehlende Daten werden nicht imputiert. Bei Patienten, die als Lost-To-Follow-up gelten oder sterben, basieren die Analysen auf den verfügbaren Daten vor dem Tod oder dem Lost-To-Follow-up. Ein Monat ist definiert als 30 Tage.</p> <p><i>Anteil der Patienten mit einer 15 % Verbesserung/Verschlechterung anhand des FACT-BMT</i></p> <p>Die Anzahl und der Anteil an Respondern mit einer 15 %-igen Verbesserung oder Verschlechterung der FACT-BMT-Werte im Vergleich zu Baseline werden zu jedem Erhebungszeitpunkt analysiert. Dabei werden die mittlere Veränderung im Zeitverlauf einschließlich Standardabweichung (SD) dargestellt.</p>
CLIMB-CTX001-131	Der Endpunkt wird analog zur Studie CLIMB-SCD-121 erhoben.

Studie	Operationalisierung
	FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy - Bone Marrow Transplantation; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FAS: Full Analysis Set; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der Patienten; PES: Primary Efficacy Set; SD: Standardabweichung

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bei der eingeschlossenen Studie CLIMB-SCD-121 handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Studie, sodass das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als hoch eingestuft wird.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Das Erhebungsinstrument FACT-BMT ist ein verlässliches Messinstrument und ist als valides generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität weitverbreitet (99, 100). Der FACT-BMT ist ein patientenberichtetes Instrument, einfach in der Handhabung und für verschiedene Länder und unterschiedliche Patientengruppen validiert (99, 101, 102). In einer Validierungsstudie konnte eine angemessene Korrelation mit dem EORT-QLQC30-Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität demonstriert werden (103).

Der FACT-BMT wurde bereits in zahlreichen anderen Indikationen, unter anderem bei anderen Verfahren im Bereich Hämoglobinopathien, wie beispielsweise der β -Thalassämie eingesetzt, sodass das Erhebungsinstrument FACT-BMT als validiert angesehen werden (100, 104). Der FACT-BMT wurde speziell für die Erhebung der Lebensqualität für Patienten nach Stammzelltransplantation entwickelt und wird in diesem Rahmen regelmäßig auch in anderen hämatologischen Indikationen verwendet (Chronische Myeloische Leukämie (100), chronische Graft versus Host disease (105)). Der G-BA hat das Instrument FACT-G bereits in Nutzenbewertungsverfahren anerkannt und sie für die Ableitung des Zusatznutzen herangezogen (106). Um ein mögliches verzerrtes Antwortverhalten zu minimieren, sollen PROs in der Studie vor Beginn aller anderer Maßnahmen ausgefüllt werden.

Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP, post-hoc Auswertungen, Studienbericht und Studienregistrierung überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurde nicht von den präspezifizierten Methoden und Definitionen abgewichen.

Die Beschreibung des Endpunktes gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-BMT ist transparent dargestellt und es werden adäquate statistische Verfahren verwendet, sodass keine anderen Aspekte identifiziert werden können, die eine Verzerrung des

Endpunktes bedingen würden. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als gering eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-BMT; Gesundheitsbezogene Lebensqualität im Zeitverlauf gemessen anhand des FACT-BMT – weitere Untersuchungen

Studien CLIMB-SCD-121 CLIMB-CTX001-131	n	MW (SD)	Median (Min; Max)
PES-Population $\geq 18 \leq 35$ Jahre (N = 30)			
Physisch			
Baseline	30	18,8 (7,1)	21,0 (5,0; 28,0)
Monat 3	30	21,3 (5,8)	22,7 (9,0; 28,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 3	30	2,5 (7,5)	2,5 (-12,0; 21,0)
Monat 6	27	23,6 (4,0)	24,0 (15,0; 28,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 6	27	5,1 (6,7)	4,0 (-7,5; 20,0)
Monat 12	30	24,4 (3,9)	25,0 (14,0; 28,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 12	30	5,6 (6,5)	4,5 (-5,0; 22,0)
Monat 18	28	24,7 (4,8)	26,0 (7,0; 28,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 18	28	6,2 (7,0)	4,0 (-3,0; 22,0)
Monat 24	26	24,2 (3,7)	25,0 (13,0; 28,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 24	26	6,3 (6,9)	4,5 (-3,0; 21,0)
Monat 36	17	24,4 (3,7)	26,0 (15,0; 28,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 36	17	7,9 (6,4)	7,0 (-1,0; 22,0)
Monat 48	3	23,3 (3,2)	22,0 (21,0; 27,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 48	3	13,0 (7,9)	10,0 (7,0; 22,0)
Monat 60	1	28,0 (-)	28,0 (28,0; 28,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 60	1	23,0 (-)	23,0 (23,0; 23,0)

Studien CLIMB-SCD-121 CLIMB-CTX001-131	n	MW (SD)	Median (Min; Max)
Sozial/Familie			
Baseline	30	21,4 (7,0)	23,1 (0,0; 28,0)
Monat 3	30	22,6 (4,9)	23,5 (9,8; 28,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 3	30	1,3 (8,6)	0,0 (-14,7; 28,0)
Monat 6	27	22,9 (4,9)	24,0 (11,0; 28,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 6	27	1,9 (6,9)	0,0 (-8,0; 28,0)
Monat 12	30	23,4 (5,0)	24,8 (8,0; 28,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 12	30	2,0 (6,6)	0,5 (-5,8; 27,0)
Monat 18	28	22,9 (6,0)	25,0 (7,0; 28,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 18	28	1,9 (7,6)	0,2 (-9,7; 28,0)
Monat 24	26	23,4 (5,3)	24,5 (7,0; 28,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 24	26	1,7 (6,3)	1,0 (-12,0; 22,2)
Monat 36	17	21,8 (5,7)	22,0 (6,0; 28,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 36	17	2,3 (7,3)	3,0 (-13,0; 15,2)
Monat 48	3	24,7 (3,1)	24,0 (22,0; 28,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 48	3	8,3 (11,0)	2,0 (1,8; 21,0)
Monat 60	1	28,0 (-)	28,0 (28,0; 28,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 60	1	21,0 (-)	21,0 (21,0; 21,0)
Emotional			
Baseline	30	15,9 (5,0)	17,0 (4,0; 24,0)
Monat 3	30	20,4 (3,2)	20,5 (15,0; 24,0)

Studien	n	MW (SD)	Median (Min; Max)
CLIMB-SCD-121 CLIMB-CTX001-131			
Veränderung zu Baseline für Monat 3	30	4,5 (6,1)	4,0 (-7,0; 20,0)
Monat 6	27	20,7 (2,8)	20,0 (14,0; 24,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 6	27	4,6 (5,0)	4,0 (-4,0; 14,0)
Monat 12	30	21,5 (2,5)	22,0 (15,0; 24,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 12	30	5,6 (5,1)	4,5 (-2,0; 19,0)
Monat 18	28	20,6 (3,8)	21,5 (9,0; 24,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 18	28	5,0 (5,4)	4,0 (-5,0; 17,0)
Monat 24	26	20,8 (3,7)	21,0 (10,0; 24,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 24	26	5,7 (5,3)	6,0 (-4,0; 17,0)
Monat 36	17	19,4 (5,3)	21,0 (6,0; 24,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 36	17	4,6 (7,5)	5,0 (-14,0; 20,0)
Monat 48	3	21,7 (3,2)	23,0 (18,0; 24,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 48	3	10,0 (11,1)	12,0 (-2,0; 20,0)
Monat 60	1	24,0 (-)	24,0 (24,0; 24,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 60	1	20,0 (-)	20,0 (20,0; 20,0)
Funktional			
Baseline	30	18,8 (5,8)	19,0 (6,0; 28,0)
Monat 3	30	19,0 (6,1)	18,0 (9,0; 28,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 3	30	0,3 (8,0)	1,0 (-14,0; 18,0)
Monat 6	27	20,8 (5,6)	20,0 (9,0; 28,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 6	27	2,2 (5,5)	1,0 (-6,0; 17,0)

Studien	n	MW (SD)	Median (Min; Max)
CLIMB-SCD-121 CLIMB-CTX001-131			
Monat 12	30	21,9 (4,7)	22,5 (15,0; 28,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 12	30	3,1 (4,8)	2,0 (-6,0; 14,0)
Monat 18	28	21,6 (5,5)	22,5 (7,0; 28,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 18	28	3,1 (6,4)	2,0 (-8,0; 18,0)
Monat 24	26	21,1 (5,6)	22,0 (6,0; 28,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 24	26	2,8 (6,6)	3,0 (-12,0; 18,0)
Monat 36	17	21,1 (5,5)	23,0 (9,0; 28,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 36	17	4,4 (7,3)	5,0 (-9,0; 22,0)
Monat 48	3	21,3 (4,9)	19,0 (18,0; 27,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 48	3	9,7 (11,0)	9,0 (-1,0; 21,0)
Monat 60	1	26,0 (-)	26,0 (26,0; 26,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 60	1	20,0 (-)	20,0 (20,0; 20,0)
Knochenmarktransplantation (BMT)			
Baseline	30	28,1 (4,4)	27,0 (21,0; 38,0)
Monat 3	30	27,8 (5,6)	27,0 (18,0; 39,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 3	30	-0,2 (5,2)	0,0 (-11,0; 12,0)
Monat 6	27	30,6 (5,6)	31,0 (14,0; 39,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 6	27	2,7 (5,9)	4,0 (-13,0; 12,0)
Monat 12	30	32,2 (4,7)	32,0 (23,0; 40,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 12	30	4,1 (4,3)	4,0 (-6,0; 13,0)
Monat 18	28	32,4 (6,5)	34,5 (15,0; 40,0)

Studien	n	MW (SD)	Median (Min; Max)
CLIMB-SCD-121 CLIMB-CTX001-131			
Veränderung zu Baseline für Monat 18	28	4,4 (5,0)	5,5 (-7,0; 14,0)
Monat 24	26	30,5 (6,0)	31,5 (18,0; 39,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 24	26	2,8 (6,1)	4,4 (-14,0; 13,0)
Monat 36	17	29,7 (6,7)	32,0 (18,0; 38,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 36	17	3,6 (6,7)	5,0 (-4,0; 14,0)
Monat 48	3	31,0 (8,5)	30,0 (23,0; 40,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 48	3	6,3 (6,7)	3,0 (2,0; 14,0)
Monat 60	1	39,0 (-)	39,0 (39,0; 39,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 60	1	13,0 (-)	13,0 (13,0; 13,0)
FACT-G Total			
Baseline	30	74,8 (19,9)	76,1 (22,0; 103,7)
Monat 3	30	83,4 (15,6)	83,4 (50,7; 107,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 3	30	8,6 (26,1)	8,4 (-36,7; 75,0)
Monat 6	27	87,9 (14,3)	91,0 (58,0; 107,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 6	27	13,7 (18,9)	10,8 (-17,8; 50,0)
Monat 12	30	91,2 (12,1)	90,0 (66,0; 108,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 12	30	16,3 (17,2)	11,4 (-7,8; 66,0)
Monat 18	28	89,8 (16,7)	93,5 (38,3; 106,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 18	28	16,2 (20,6)	10,5 (-20,7; 68,0)
Monat 24	26	89,5 (15,2)	93,0 (53,0; 107,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 24	26	16,5 (19,6)	12,5 (-13,0; 55,2)

Studien	n	MW (SD)	Median (Min; Max)
CLIMB-SCD-121 CLIMB-CTX001-131			
Monat 36	17	86,7 (17,3)	93,0 (46,0; 107,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 36	17	19,2 (24,1)	24,0 (-20,2; 78,0)
Monat 48	3	91,0 (13,1)	85,0 (82,0; 106,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 48	3	40,9 (39,7)	33,0 (5,8; 84,0)
Monat 60	1	106,0 (-)	106,0 (106,0; 106,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 60	1	84,0 (-)	84,0 (84,0; 84,0)
FACT-BMT Trial Outcome Index			
Baseline	30	65,6 (15,1)	67,5 (37,0; 90,0)
Monat 3	30	68,2 (15,1)	68,7 (42,0; 92,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 3	30	2,5 (18,8)	2,0 (-32,0; 44,0)
Monat 6	27	74,9 (13,4)	75,0 (47,3; 95,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 6	27	10,0 (16,0)	12,0 (-21,7; 43,0)
Monat 12	30	78,5 (11,4)	78,5 (55,0; 94,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 12	30	12,8 (12,7)	11,7 (-14,0; 44,0)
Monat 18	28	78,7 (15,1)	82,0 (35,0; 94,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 18	28	13,7 (15,6)	11,5 (-13,0; 47,0)
Monat 24	26	75,8 (13,8)	77,0 (37,0; 94,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 24	26	11,9 (15,7)	15,0 (-17,0; 42,0)
Monat 36	17	75,1 (14,2)	76,3 (49,0; 93,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 36	17	15,9 (17,5)	13,0 (-14,0; 54,0)
Monat 48	3	75,7 (16,3)	70,0 (63,0; 94,0)

Studien	n	MW (SD)	Median (Min; Max)
CLIMB-SCD-121 CLIMB-CTX001-131			
Veränderung zu Baseline für Monat 48	3	29,0 (25,2)	22,0 (8,0; 57,0)
Monat 60	1	93,0 (-)	93,0 (93,0; 93,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 60	1	56,0 (-)	56,0 (56,0; 56,0)
FACT-BMT Total			
Baseline	30	102,9 (22,5)	106,0 (48,0; 134,9)
Monat 3	30	111,2 (20,0)	109,5 (68,7; 143,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 3	30	8,3 (29,6)	7,9 (-41,9; 81,0)
Monat 6	27	118,5 (18,9)	122,5 (83,0; 146,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 6	27	16,4 (23,1)	16,0 (-23,8; 62,0)
Monat 12	30	123,4 (16,3)	121,5 (93,0; 146,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 12	30	20,5 (19,6)	16,5 (-10,8; 73,0)
Monat 18	28	122,2 (22,5)	129,0 (53,3; 145,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 18	28	20,6 (23,7)	16,5 (-27,7; 74,0)
Monat 24	26	119,9 (20,0)	123,0 (74,0; 146,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 24	26	19,3 (22,5)	18,0 (-21,0; 58,0)
Monat 36	17	116,4 (23,4)	120,3 (64,0; 144,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 36	17	22,8 (28,5)	24,0 (-20,2; 88,0)
Monat 48	3	122,0 (21,4)	115,0 (105,0; 146,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 48	3	47,3 (46,1)	36,0 (7,8; 98,0)
Monat 60	1	145,0 (-)	145,0 (145,0; 145,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 60	1	97,0 (-)	97,0 (97,0; 97,0)

Studien	n	MW (SD)	Median (Min; Max)
CLIMB-SCD-121 CLIMB-CTX001-131			
<p>Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung (planmäßig oder außerplanmäßig), die vor Beginn der Behandlung in CLIMB-SCD-121 erhoben wurde. Die Nachbeobachtungszeiträume nach der CTX001-Infusion in den Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 sind, sofern vorhanden, in dieser Analyse enthalten.</p> <p>FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy - Bone Marrow Transplantation; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – Genera; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Zahl der Patienten mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; PES: Primary Efficacy Set; SCD: Sichelzellkrankheit; SD: Standardabweichung.</p>			

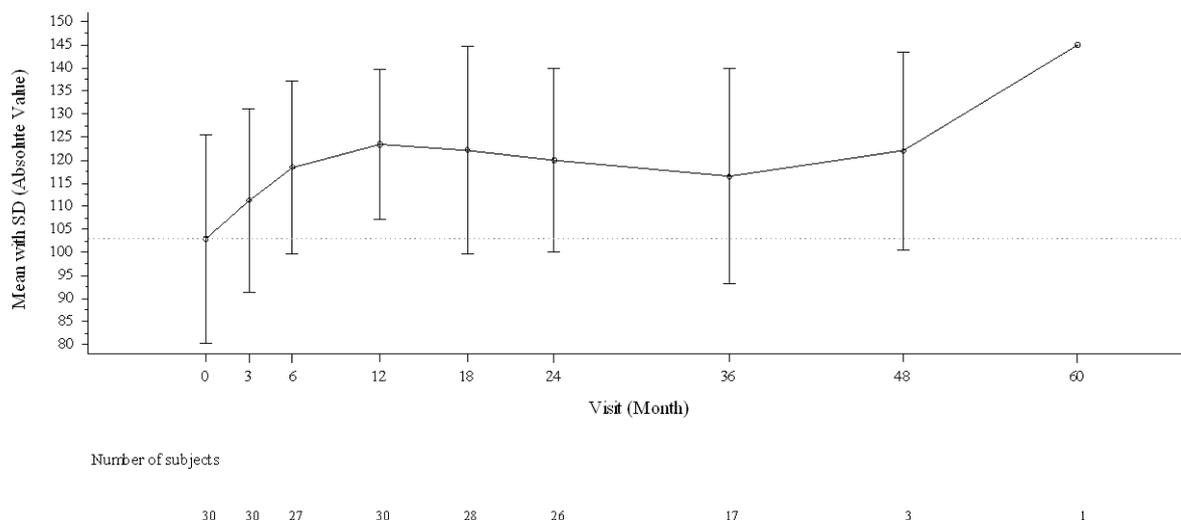


Abbildung 4-17: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-BMT; Darstellung der Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des FACT-BMT für die PES-Population $\geq 18 - \leq 35$ Jahre – weitere Untersuchungen

Die Tabelle 4-81 zeigt die Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, operationalisiert als gesundheitsbezogene Lebensqualität im Zeitverlauf gemessen anhand des FACT-BMT, aus einer integrierten Analyse der Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131. Dargestellt sind die Ergebnisse der PES-Population im Alter von $\geq 18 - \leq 35$ Jahren (N = 30). Im Folgenden werden der FACT-G Total Score und der FACT-BMT Total Score beschrieben, welche sich aus den einzelnen Ergebnissen der Subskalen zusammensetzen.

Zu Baseline (n = 30) lag der Mittelwert des FACT-G Total Scores bei 74,8 (SD = 19,9; Median = 76,1; Min = 22,0; Max = 103,7). Im Monat 3 (n = 30) lag der Mittelwert des FACT-G Total Scores bei 83,4 (SD = 15,6; Median = 83,4; Min = 50,7; Max = 107,0). Im Monat 6 (n = 27) lag der Mittelwert des FACT-G Total Scores bei 87,9 (SD = 14,3; Median = 91,0; Min = 58,0; Max = 107,0). Im Monat 12 (n = 30) erhöhte sich der Mittelwert des FACT-G Total Scores auf 91,2 (SD = 12,1; Median = 90,0; Min = 66,0; Max = 108,0). Im Monat 18 (n = 28) lag der Mittelwert des FACT-G Total Scores bei 89,8 (SD = 16,7; Median = 93,5; Min = 38,3; Max = 106,0). Im Monat 24 (n = 26) lag der Mittelwert des FACT-G Total Scores bei 89,5 (SD = 15,2; Median = 93,0; Min = 53,0; Max = 107,0). Im Monat 36 (n = 17) lag der Wert des FACT-G Total Scores im Mittel bei 86,7 (SD = 17,3; Median = 93,0; Min = 46,0; Max = 107,0). Im Monat 48 (n = 3) stieg der Mittelwert des FACT-G Total Scores auf 91,0 (SD = 13,1; Median = 85,0; Min = 82,0; Max = 106,0) und lag im Monat 60 (n = 1) bei 106,0 (SD = -; Median = 106,0; Min = 106,0; Max = 106,0).

Der FACT-BMT Total Score setzt sich aus allen Subskalen des Fragebogens zusammen. Zu Baseline: (n = 30) lag der Mittelwert des FACT-BMT Total Scores bei 102,9 (SD = 22,5; Median = 106,0; Min = 48,0; Max = 134,9). Im Monat 3 (n = 30) lag der Mittelwert des FACT-BMT Total Scores bei 111,2 (SD = 20,0; Median = 109,5; Min = 68,7; Max = 143,0). Im Monat 6 (n = 27) lag der Mittelwert des FACT-BMT Total Scores bei 118,5 (SD = 18,9; Median = 122,5; Min = 83,0; Max = 146,0). Im Monat 12 (n = 30) lag der Mittelwert des FACT-BMT Total Scores bei 123,4 (SD = 16,3; Median = 121,5; Min = 93,0; Max = 146,0). Im Monat 18 (n = 28) lag der Mittelwert des FACT-BMT Total Scores bei 122,2 (SD = 22,5; Median = 129,0; Min = 53,3; Max = 145,0). Im Monat 24 (n = 26) lag der Mittelwert des FACT-BMT Total Scores bei 119,9 (SD = 20,0; Median = 123,0; Min = 74,0; Max = 146,0). Im Monat 36 (n = 17) lag der Mittelwert des FACT-BMT Total Scores bei 116,4 (SD = 23,4; Median = 120,3; Min = 64,0; Max = 144,0). Im Monat 48 (n = 3) lag der MW des FACT-BMT Total Scores bei 123,8 (SD = 15,6; Median = 130,2; Min = 88,0; Max = 139,0). Im Monat 48 (n = 3) lag der Mittelwert des FACT-BMT Total Scores bei 122,0 (SD = 21,4; Median = 115,0; Min = 105,0; Max = 146,0) und stieg im Monat 60 (n = 1) auf 145,0 (SD = -; Median = 145,0; Min = 145,0; Max = 145,0).

Zusätzlich wurde für den gezeigten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, operationalisiert als gesundheitsbezogene Lebensqualität zu Baseline gemessen anhand des FACT-BMT, der Anteil an Patienten bestimmt, für den eine 15 %-Verbesserung bzw. -Verschlechterung auf der verwendeten Skala gezeigt werden konnte. Die entsprechenden Tabellen sind in Anhang 4-G zu finden.

Für die PES-Population im Alter von ≥ 18 - ≤ 35 Jahren (N = 30) zeigten zu Monat 12 13/30 Patienten (43,3 %) eine Verbesserung des FACT-G Total Scores um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline, zu Monat 24 waren es 11/26 Patienten (42,3 %) und Monat 36 zeigte bei 9/17 Patienten (52,9 %) eine Verbesserung des FACT-G Total Scores um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline.

Im FACT-BMT Total Score zeigten zu Monat 12 11/30 Patienten (36,7%) eine Verbesserung um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline, bis Monat 24 waren es 12/26 Patienten

(46,2 %) und zu Monat 36 waren es erneut 9/17 Patienten (52,9%) Eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des FACT-G Total Scores um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zeigten zu Monat 12 und zu Monat 24 jeweils keine Patienten. Bis Monat 36 zeigte 1/17 Patienten (5,9 %) eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des FACT-G Total Scores um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline. Im FACT-BMT Total Score wurde zu keinem der betrachteten Zeitpunkte eine Verschlechterung um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline gemessen.

Insgesamt zeigt sich für Patienten nach Exa-Cel-Behandlung eine wirkungsvolle, schnelle und nachhaltige Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des FACT-G Total Scores und des FACT-BMT Total Scores.

4.3.2.3.1.8.13 ASCQ-Me – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-82: Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des ASCQ-Me Fragebogens – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CLIMB-SCD-121	<p>Die krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität wird für erwachsene Patienten anhand des Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System (ASCQ-Me) wie folgt erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Zeitverlauf gemessen anhand des ASCQ-Me • Anteil der Patienten mit einer 15 % Verbesserung/Verschlechterung anhand des ASCQ-Me <p>Der ASCQ-Me ist ein patientenberichteter SCD-spezifischer Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, welcher körperliche, geistige und soziale Gesundheit zusammen mit dem Schweregrad der Erkrankung bei erwachsenen SCD-Patienten erfasst.</p> <p>Der Fragebogen umfasst die folgende 7 Kategorien: emotionale Belastung, Beeinträchtigung durch Schmerzen, Beeinträchtigung durch Schmerzkrisen - Häufigkeit, Beeinträchtigung durch Schmerzkrisen - Schweregrad, Beeinträchtigung des Schlafs, Beeinträchtigung des Soziallebens und Beeinträchtigung durch Steifigkeit. Ein niedrigere Score zeigt in den Domänen Beeinträchtigung durch Schmerzkrisen - Häufigkeit und Beeinträchtigung durch Schmerzkrisen – Schweregrad eine Verbesserung, während diese in allen übrigen Domänen durch eine höhere Punktzahl gekennzeichnet ist.</p> <p>Die ASCQ-Me-Domänen werden anhand eines T-Score-Maßes mit einem Mittelwert von 50 für die Referenzpopulation und einer SD von 10 bewertet. Die Referenzpopulation besteht aus 556 SCD-Patienten, die die ASCQ-Me-Fragen während des Feldtests beantwortet haben. Die Ergebnisse können unter Berücksichtigung der Richtung des Punktwerts und der Differenz zwischen dem angegebenen Wert und dem Mittelwert von 50 in der Referenzpopulation (SD 10) interpretiert werden. Ein niedrigerer Score zeigt in den Domänen Beeinträchtigung durch Schmerzkrisen - Häufigkeit und Beeinträchtigung durch Schmerzkrisen – Schweregrad eine Verbesserung an, während diese in allen übrigen Domänen durch eine höhere Punktzahl gekennzeichnet ist.</p> <p>Die Analyse des dargestellten Datenschnittes beruht auf den Daten der PES-Population.</p> <p><i>Gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Zeitverlauf anhand des ASCQ-Me</i></p> <p>Der ASCQ-Me wird von den Patienten zu Baseline und an Tag 90 sowie ab Monat 6 alle 6 Monate (± 14 Tage) und zur Visite bei vorzeitiger Beendigung des Follow-ups ausgefüllt.</p> <p>Die Ergebnisse werden tabellarisch als kontinuierliche Variable über die Zeit anhand als Anzahl der Patienten (n), Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median, Minimum (min) und Maximum (max) sowie absolute Veränderung zu Baseline zusammengefasst.</p> <p>Die Veränderung zu Baseline wird in absoluten (Post-Baseline-Wert - Baseline Wert) Angaben dargestellt.</p> <p>Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung (planmäßig oder außerplanmäßig), die vor Beginn der Mobilisierung in CLIMB-SCD-121 erhoben wurde. Unvollständige/fehlende Daten werden nicht imputiert. Bei Patienten, die als Lost-To-Follow-up gelten oder sterben, basieren die Analysen auf den verfügbaren Daten vor dem Tod oder dem Lost-To-Follow-up. Ein Monat ist definiert als 30 Tage.</p> <p><i>Anteil der Patienten mit einer 15 % Verbesserung/ Verschlechterung</i></p> <p>Die Anzahl und der Anteil an Respondern mit einer 15 %-igen Verbesserung oder Verschlechterung der PedsQL-Sichelzellularwert-Modul Werte im Vergleich zu Baseline werden zu</p>

Studie	Operationalisierung
	jedem Erhebungszeitpunkt analysiert. Dabei werden die mittlere Veränderung im Zeitverlauf einschließlich Standardabweichung (SD) dargestellt.
CLIMB-CTX001-131	Der Endpunkt wird analog zur Studie CLIMB-SCD-121 erhoben.
ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System; FAS: Full Analysis Set; MID: Minimale bedeutsame Veränderung; PES: Primary Efficacy Set; SCD: Sichelzellerkrankheit;	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bei der eingeschlossenen Studie CLIMB-SCD-121 handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Studie, sodass das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als hoch eingestuft wird.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Bei dem ASCQ-Me Fragebogen handelt es sich um ein standardisiertes, etabliertes und validiertes Instrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei SCD-Patienten (110-114). Die Validität und Reliabilität des ASCQ-Me wurde gegenüber anderen patientenberichteten Fragebögen, wie der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) und der Medical Outcome Survey Short Form 36 (SF-36), einem vom G-BA regelhaft empfohlenen Fragebogen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bestätigt (2, 111). Um ein mögliches verzerrtes Antwortverhalten zu minimieren, sollen PROs in der Studie vor Beginn aller anderer Maßnahmen ausgefüllt werden.

Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP, post-hoc Auswertungen, Studienbericht und Studienregistrierung überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurde nicht von den präspezifizierten Methoden und Definitionen abgewichen.

Die Beschreibung des Endpunktes gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des ASCQ-Me Fragebogens ist transparent dargestellt und es werden adäquate statistische Verfahren verwendet, sodass keine anderen Aspekte identifiziert werden können, die eine Verzerrung des Endpunktes bedingen würden. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als gering eingestuft.

Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des ASCQ-Me Fragebogens; Gesundheitsbezogene Lebensqualität im Zeitverlauf gemessen anhand des ASCQ-Me Fragebogens – weitere Untersuchungen

Studien	n	MW (SD)	Median (Min; Max)
CLIMB-SCD-121 CLIMB-CTX001-131			
PES-Population ≥ 18 und ≤ 35 Jahre (N = 30)			
Häufigkeit der Schmerzepisoden - Standardisierter Score			
Baseline	30	52,8 (6,2)	51,8 (40,2; 63,5)
Monat 3	29	39,5 (11,0)	40,2 (20,8; 63,5)
Veränderung zu Baseline für Monat 3	29	-13,3 (10,8)	-11,7 (-31,1; 7,8)
Monat 6	27	36,4 (9,4)	28,5 (28,5; 51,8)
Veränderung zu Baseline für Monat 6	27	-16,1 (9,7)	-15,5 (-31,1; 0,0)
Monat 12	30	33,6 (8,2)	28,5 (28,5; 55,7)
Veränderung zu Baseline für Monat 12	30	-19,2 (8,2)	-19,4 (-31,1; 0,0)
Monat 18	28	32,3 (8,0)	28,5 (24,6; 55,7)
Veränderung zu Baseline für Monat 18	28	-20,8 (9,6)	-23,3 (-35,0; 3,9)
Monat 24	26	31,5 (6,6)	28,5 (28,5; 51,8)
Veränderung zu Baseline für Monat 24	26	-21,7 (8,5)	-23,3 (-35,0; 0,0)
Monat 36	17	31,7 (6,2)	28,5 (24,6; 44,1)
Veränderung zu Baseline für Monat 36	17	-21,0 (8,0)	-23,3 (-35,0; -3,9)
Monat 48	3	28,5 (0,0)	28,5 (28,5; 28,5)
Veränderung zu Baseline für Monat 48	3	-23,3 (3,9)	-23,3 (-27,2; -19,4)
Monat 60	1	28,5 (-)	28,5 (28,5; 28,5)
Veränderung zu Baseline für Monat 60	1	-23,3 (-)	-23,3 (-23,3; -23,3)

Studien CLIMB-SCD-121 CLIMB-CTX001-131	n	MW (SD)	Median (Min; Max)
Schweregrad der Schmerzepisoden - Standardisierter Score			
Baseline	30	51,5 (9,0)	52,3 (31,2; 66,3)
Monat 3	28	46,6 (13,0)	50,0 (14,9; 61,7)
Veränderung zu Baseline für Monat 3	28	-5,4 (12,1)	-2,3 (-35,1; 14,0)
Monat 6	27	50,3 (11,9)	50,0 (19,5; 64,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 6	27	-1,4 (11,6)	-2,3 (-21,1; 25,7)
Monat 12	30	48,4 (12,0)	50,0 (19,5; 66,3)
Veränderung zu Baseline für Monat 12	30	-3,1 (11,8)	-2,3 (-28,1; 16,4)
Monat 18	28	50,0 (12,5)	53,5 (19,5; 64,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 18	28	-1,5 (10,4)	-2,3 (-28,1; 23,4)
Monat 24	26	52,2 (10,2)	54,6 (28,9; 64,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 24	26	-0,2 (13,5)	-1,2 (-37,4; 28,1)
Monat 36	17	48,7 (12,2)	50,0 (26,6; 64,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 36	17	-5,1 (14,3)	-2,3 (-25,7; 23,4)
Monat 48	3	59,3 (4,7)	59,3 (54,6; 64,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 48	3	0,0 (2,3)	0,0 (-2,3; 2,3)
Monat 60	1	66,3 (-)	66,3 (66,3; 66,3)
Veränderung zu Baseline für Monat 60	1	2,3 (-)	2,3 (2,3; 2,3)
Emotional – Standardisierter Score			
Baseline	29	52,5 (8,5)	55,2 (26,8; 65,6)
Monat 3	29	55,0 (7,8)	57,3 (35,3; 65,6)

Studien CLIMB-SCD-121 CLIMB-CTX001-131	n	MW (SD)	Median (Min; Max)
Veränderung zu Baseline für Monat 3	28	2,3 (9,5)	0,9 (-21,9; 18,2)
Monat 6	27	59,5 (6,4)	60,5 (42,5; 65,6)
Veränderung zu Baseline für Monat 6	26	7,6 (10,2)	5,3 (-14,1; 33,7)
Monat 12	30	61,3 (5,9)	65,6 (44,9; 65,6)
Veränderung zu Baseline für Monat 12	29	8,6 (9,1)	8,3 (-5,3; 38,8)
Monat 18	28	60,5 (7,7)	65,6 (38,5; 65,6)
Veränderung zu Baseline für Monat 18	27	8,3 (8,6)	8,3 (-8,9; 28,4)
Monat 24	26	60,3 (7,3)	65,6 (43,7; 65,6)
Veränderung zu Baseline für Monat 24	25	9,5 (9,3)	8,3 (-3,7; 38,8)
Monat 36	16	58,2 (7,0)	60,5 (44,9; 65,6)
Veränderung zu Baseline für Monat 36	15	8,5 (7,8)	9,0 (-4,0; 23,3)
Monat 48	2	63,1 (3,6)	63,1 (60,5; 65,6)
Veränderung zu Baseline für Monat 48	2	14,2 (7,4)	14,2 (9,0; 19,4)
Monat 60	1	65,6 (-)	65,6 (65,6; 65,6)
Veränderung zu Baseline für Monat 60	1	19,4 (-)	19,4 19,4; 19,4
Schmerz – Standardisierter Score			
Baseline	29	53,8 (9,9)	54,0 (34,9; 63,8)
Monat 3	28	55,9 (8,3)	56,9 (34,9; 63,8)
Veränderung zu Baseline für Monat 3	27	3,0 (8,6)	0,0 (-11,3; 27,1)
Monat 6	27	57,8 (7,5)	63,8 (36,7; 63,8)
Veränderung zu Baseline für Monat 6	26	4,6 (9,0)	3,0 (-11,3; 27,1)

Studien CLIMB-SCD-121 CLIMB-CTX001-131	n	MW (SD)	Median (Min; Max)
Monat 12	30	58,8 (6,6)	63,8 (44,4; 63,8)
Veränderung zu Baseline für Monat 12	29	4,8 (8,6)	4,1 (-8,0; 27,1)
Monat 18	28	60,8 (6,3)	63,8 (39,9; 63,8)
Veränderung zu Baseline für Monat 18	27	7,6 (9,9)	5,8 (-12,6; 27,1)
Monat 24	26	60,1 (6,1)	63,8 (44,4; 63,8)
Veränderung zu Baseline für Monat 24	25	8,2 (9,2)	8,0 (-13,9; 27,1)
Monat 36	17	59,6 (6,4)	63,8 (45,7; 63,8)
Veränderung zu Baseline für Monat 36	16	8,1 (7,9)	5,8 (0,0; 27,1)
Monat 48	3	56,9 (6,4)	55,8 (51,2; 63,8)
Veränderung zu Baseline für Monat 48	2	0,9 (1,3)	0,9 (0,0; 1,8)
Monat 60	1	63,8 (-)	63,8 (63,8; 63,8)
Veränderung zu Baseline für Monat 60	1	0,0 (-)	0,0 (0,0; 0,0)
Soziale Funktionalität – Standardisierter Score			
Baseline	29	50,8 (11,2)	50,5 (32,5; 69,8)
Monat 3	29	53,1 (13,4)	55,8 (26,0; 69,8)
Veränderung zu Baseline für Monat 3	28	1,8 (15,0)	2,9 (-23,0; 29,6)
Monat 6	27	59,3 (9,3)	59,8 (34,7; 69,8)
Veränderung zu Baseline für Monat 6	26	9,3 (11,8)	5,8 (-9,2; 37,3)
Monat 12	29	63,6 (7,6)	64,9 (42,1; 69,8)
Veränderung zu Baseline für Monat 12	28	12,1 (10,8)	9,0 (-4,9; 35,1)
Monat 18	28	62,1 (10,8)	69,8 (34,7; 69,8)

Studien CLIMB-SCD-121 CLIMB-CTX001-131	n	MW (SD)	Median (Min; Max)
Veränderung zu Baseline für Monat 18	27	11,1 (14,6)	12,1 (-33,0; 35,1)
Monat 24	26	63,3 (10,0)	69,8 (26,0; 69,8)
Veränderung zu Baseline für Monat 24	25	13,7 (13,4)	15,8 (-19,6; 37,3)
Monat 36	17	62,9 (7,5)	64,9 (50,5; 69,8)
Veränderung zu Baseline für Monat 36	16	16,5 (9,8)	17,9 (-5,5; 31,1)
Monat 48	3	59,9 (8,6)	55,8 (54,0; 69,8)
Veränderung zu Baseline für Monat 48	2	24,2 (9,8)	24,2 (17,2; 31,1)
Monat 60	1	69,8 (-)	69,8 (69,8; 69,8)
Veränderung zu Baseline für Monat 60	1	31,1 (-)	31,1 (31,1; 31,1)
Steifigkeit – Standardisierter Score			
Baseline	29	53,6 (8,6)	54,7 (38,4; 65,4)
Monat 3	29	54,2 (11,1)	57,0 (31,5; 65,4)
Veränderung zu Baseline für Monat 3	28	0,8 (7,7)	0,0 (-17,1; 17,3)
Monat 6	27	53,7 (10,9)	54,7 (29,0; 65,4)
Veränderung zu Baseline für Monat 6	26	-0,1 (10,1)	0,0 (-25,5; 17,3)
Monat 12	30	57,3 (8,2)	57,0 (41,3; 65,4)
Veränderung zu Baseline für Monat 12	29	4,0 (10,0)	5,5 (-17,3; 20,0)
Monat 18	28	57,5 (9,1)	59,9 (33,5; 65,4)
Veränderung zu Baseline für Monat 18	27	3,6 (9,1)	2,9 (-17,1; 20,0)
Monat 24	26	59,0 (7,8)	62,7 (38,4; 65,4)
Veränderung zu Baseline für Monat 24	25	6,3 (9,6)	8,3 (-18,6; 22,7)

Studien CLIMB-SCD-121 CLIMB-CTX001-131	n	MW (SD)	Median (Min; Max)
Monat 36	17	56,0 (9,6)	57,0 (33,5; 65,4)
Veränderung zu Baseline für Monat 36	16	5,1 (10,9)	5,8 (-23,5; 22,7)
Monat 48	3	56,9 (10,3)	59,9 (45,4; 65,4)
Veränderung zu Baseline für Monat 48	2	12,8 (6,2)	12,8 (8,4; 17,2)
Monat 60	1	65,4 (-)	65,4 (65,4; 65,4)
Veränderung zu Baseline für Monat 60	1	8,4 (-)	8,4 (8,4; 8,4)
Schlaf – Standardisierter Score			
Baseline	29	48,8 (9,2)	48,2 (27,9; 69,1)
Monat 3	29	50,6 (11,1)	49,7 (27,9; 69,1)
Veränderung zu Baseline für Monat 3	28	1,6 (9,4)	1,0 (-20,9; 21,8)
Monat 6	27	52,5 (9,1)	51,1 (32,3; 69,1)
Veränderung zu Baseline für Monat 6	26	3,6 (10,8)	1,5 (-15,0; 28,8)
Monat 12	30	52,7 (8,7)	52,5 (39,5; 69,1)
Veränderung zu Baseline für Monat 12	29	4,0 (7,1)	1,7 (-6,2; 18,0)
Monat 18	28	51,6 (9,5)	53,9 (27,9; 64,4)
Veränderung zu Baseline für Monat 18	27	2,9 (9,2)	1,7 (-13,5; 22,4)
Monat 24	26	52,1 (10,1)	53,9 (27,9; 69,1)
Veränderung zu Baseline für Monat 24	25	4,7 (8,2)	4,7 (-15,0; 18,7)
Monat 36	17	50,4 (11,0)	51,1 (27,9; 64,4)
Veränderung zu Baseline für Monat 36	16	5,7 (8,3)	4,5 (-7,2; 24,9)
Monat 48	3	45,2 (13,0)	45,0 (32,3; 58,2)

Studien	n	MW (SD)	Median (Min; Max)
CLIMB-SCD-121 CLIMB-CTX001-131			
Veränderung zu Baseline für Monat 48	2	8,0 (15,2)	8,0 (-2,8; 18,7)
Monat 60	1	58,2 (-)	58,2 (58,2; 58,2)
Veränderung zu Baseline für Monat 60	1	18,7 (-)	18,7 (18,7; 18,7)

Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung (planmäßig oder außerplanmäßig), die vor Beginn der Behandlung in CLIMB-SCD-121 erhoben wurde. Die Nachbeobachtungszeiträume nach der CTX001-Infusion in den Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 sind, sofern vorhanden, in dieser Analyse enthalten.

ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Zahl der Patienten mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; PES: Primary Efficacy Set; SCD: Sichelzellerkrankung; SD: Standardabweichung.

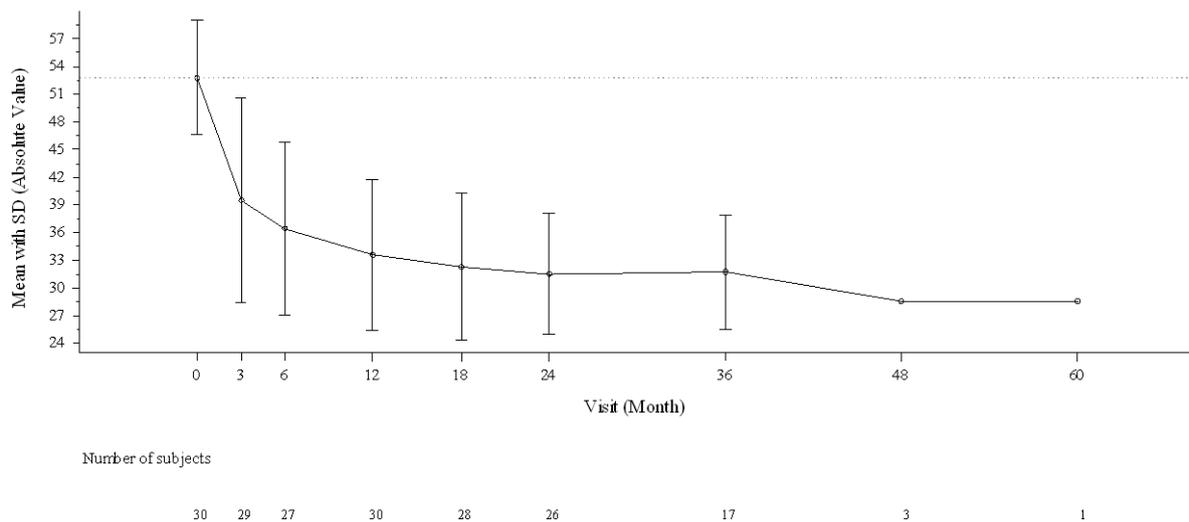


Abbildung 4-18: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des ASCQ-Me Fragebogens; Darstellung der Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Zeitverlauf gemessen anhand des ASCQ-Me Fragebogens - Häufigkeit der Schmerzepisoden (Reduktion = Verbesserung) - Standardisierter Score – weitere Untersuchungen

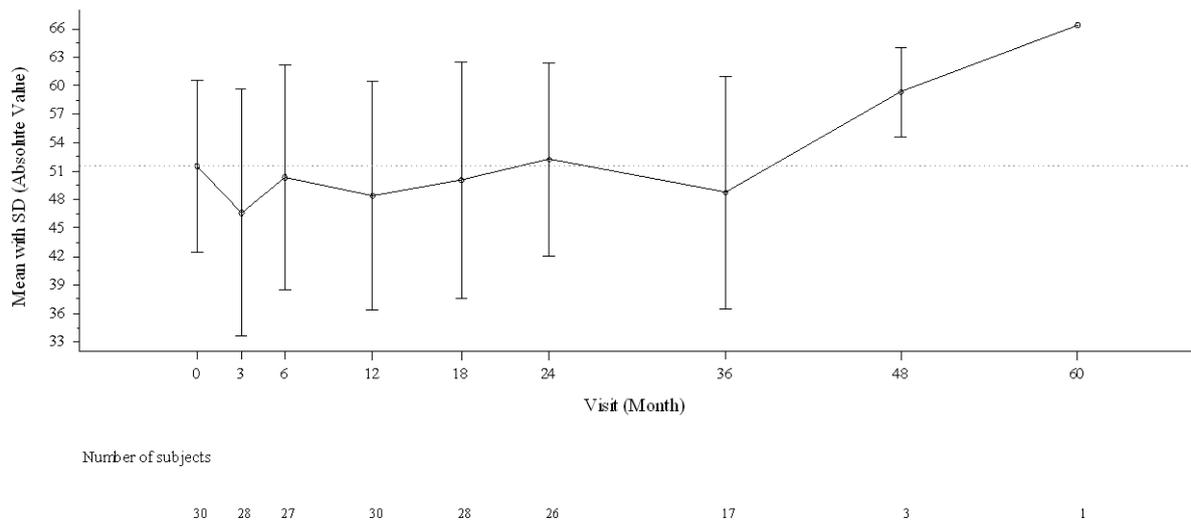


Abbildung 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des ASCQ-Me Fragebogens; Darstellung der Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Zeitverlauf gemessen anhand des ASCQ-Me Fragebogens – Schweregrad der Schmerzepisoden (Reduktion = Verbesserung) - Standardisierter Score – weitere Untersuchungen

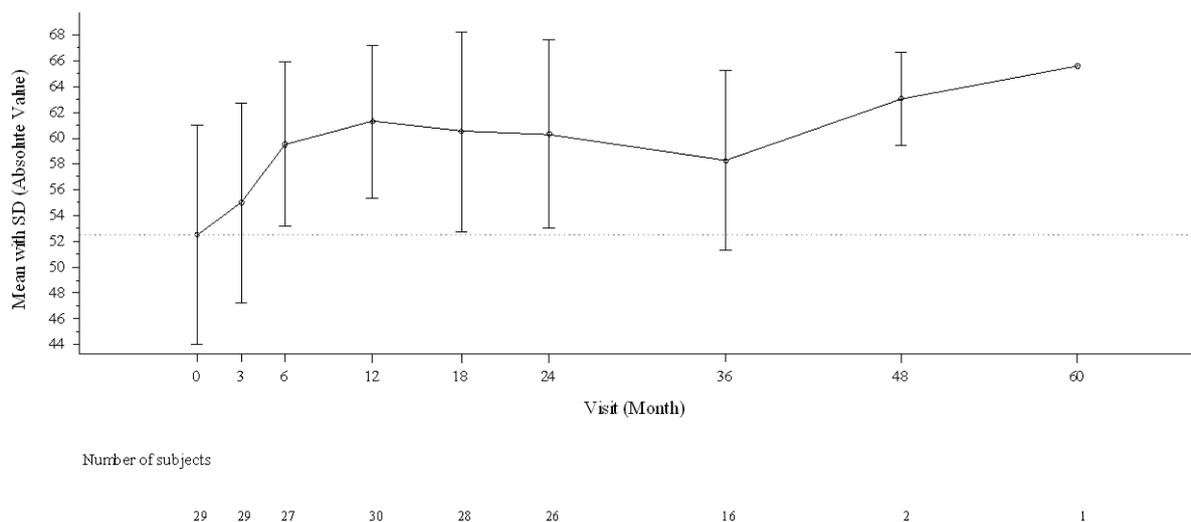


Abbildung 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des ASCQ-Me Fragebogens; Darstellung der Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Zeitverlauf gemessen anhand des ASCQ-Me Fragebogens – Emotional – Standardisierter Score (Anstieg = Verbesserung) – weitere Untersuchungen

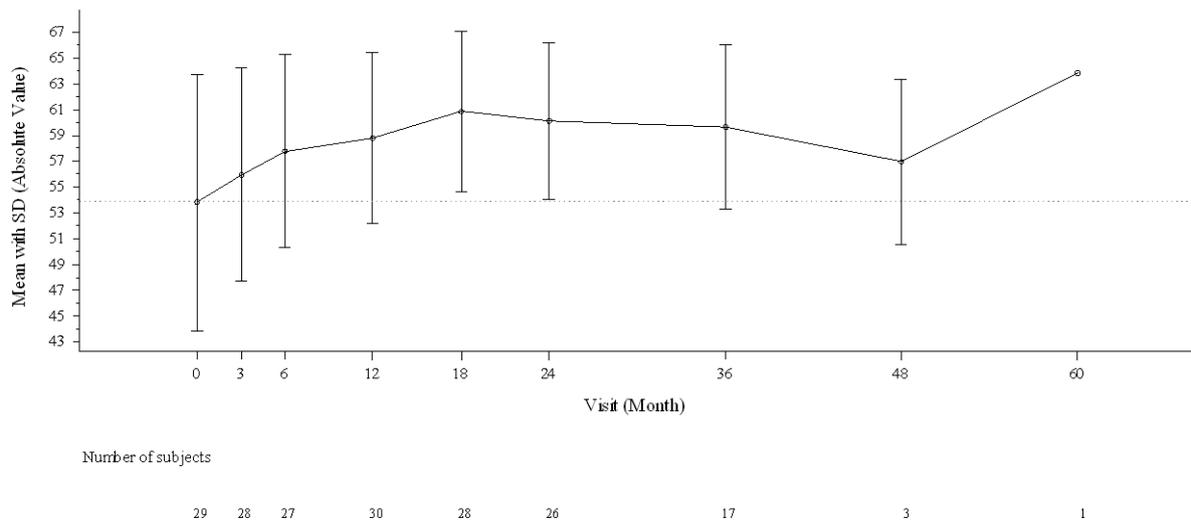


Abbildung 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des ASCQ-Me Fragebogens; Darstellung der Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Zeitverlauf gemessen anhand des ASCQ-Me Fragebogens – Schmerz - Standardisierter Score (Anstieg = Verbesserung) – weitere Untersuchungen

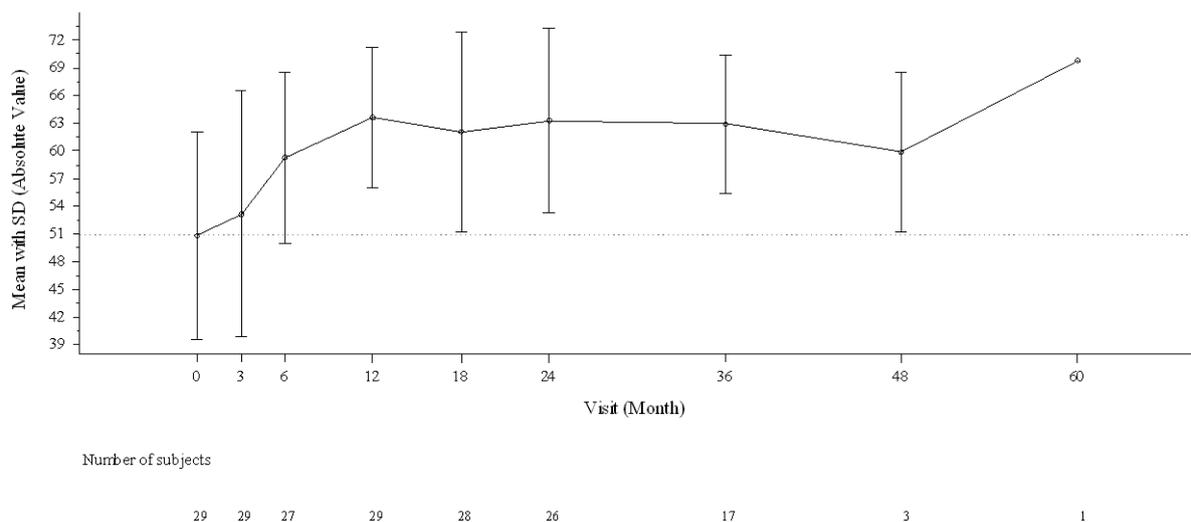


Abbildung 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des ASCQ-Me Fragebogens; Darstellung der Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Zeitverlauf gemessen anhand des ASCQ-Me Fragebogens – Soziale Funktionalität - Standardisierter Score (Anstieg = Verbesserung) – weitere Untersuchungen

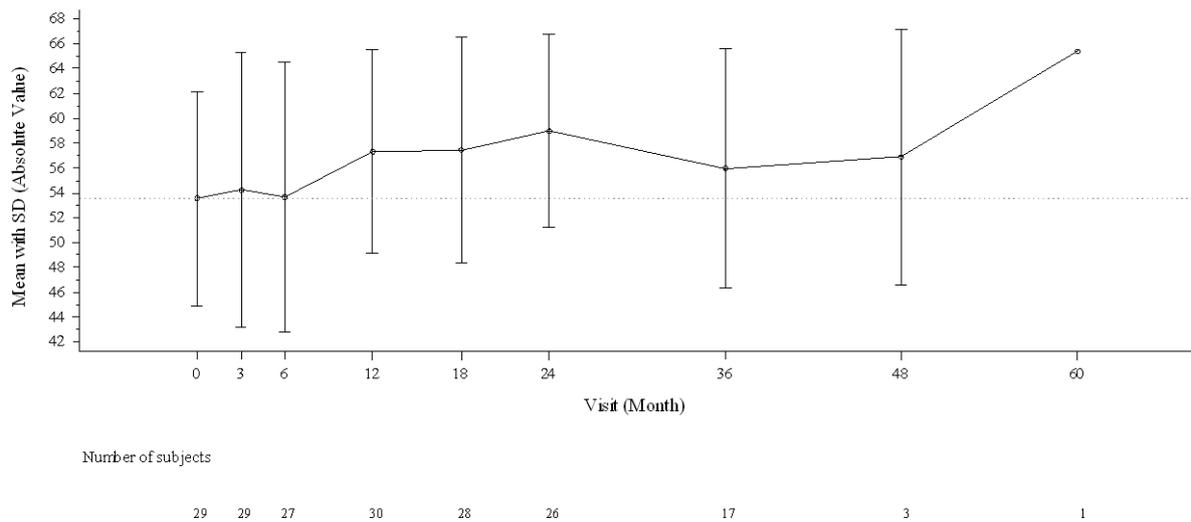


Abbildung 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des ASCQ-Me Fragebogens; Darstellung der Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Zeitverlauf gemessen anhand des ASCQ-Me Fragebogens – Steifigkeit - Standardisierter Score (Anstieg = Verbesserung)– weitere Untersuchungen

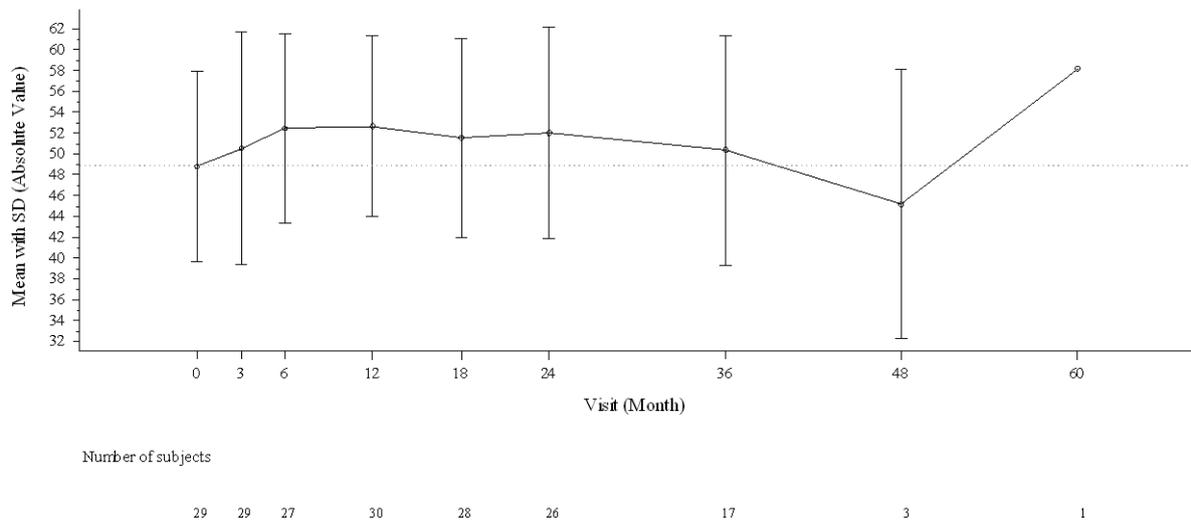


Abbildung 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des ASCQ-Me Fragebogens; Darstellung der Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Zeitverlauf gemessen anhand des ASCQ-Me Fragebogens – Schlaf - Standardisierter Score (Anstieg = Verbesserung) – weitere Untersuchungen

Die Tabelle 4-83 zeigt die Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, operationalisiert als gesundheitsbezogene Lebensqualität im Zeitverlauf gemessen anhand des ASCQ-Me Fragebogens, aus einer integrierten Analyse der Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131. Dargestellt sind die Ergebnisse der PES-Population im Alter von $\geq 18 - \leq 35$ Jahren (N = 30).

Die Häufigkeit der Schmerzepisoden wurde anhand eines standardisierten Scores gemessen. Zu Baseline (n = 30) lag der Score für die Häufigkeit der Schmerzepisoden bei 52,8 (SD = 6,2; Median = 51,8; Min = 40,2; Max = 63,5). Im Monat 3 (n = 29) lag der Score für die Häufigkeit der Schmerzepisoden bei 39,5 (SD = 11,0; Median = 40,2; Min = 20,8; Max = 63,5). Im Monat 6 (n = 27) lag der Score für die Häufigkeit der Schmerzepisoden bei 36,4 (SD = 9,4; Median = 28,5; Min = 28,5; Max = 51,8). Im Monat 12 (n = 30) lag der Score für die Häufigkeit der Schmerzepisoden bei 33,6 (SD = 8,2; Median = 28,5; Min = 28,5; Max = 55,7). Im Monat 18 (n = 28) sank der Score für die Häufigkeit der Schmerzepisoden auf 32,3 (SD = 8,0; Median = 28,5; Min = 24,6; Max = 55,7) und reduzierte sich im Monat 24 (n = 26) auf 31,5 (SD = 6,6; Median = 28,5; Min = 28,5; Max = 51,8). Im Monat 36 (n = 17) lag der Score für die Häufigkeit der Schmerzepisoden bei 31,7 (SD = 6,2; Median = 28,5; Min = 24,6; Max = 44,1). Bis Monat 48 (n = 3) sank der Score für die Häufigkeit der Schmerzepisoden auf seinen niedrigsten Wert bei 28,5 (SD = 0,0; Median = 28,5; Min = 28,5; Max = 28,5). Bis Monat 60 (n = 1) blieb der Wert konstant bei 28,5. Es zeigt sich somit für Patienten nach der Behandlung mit Exa-Cel eine Verbesserung in der mittleren Häufigkeit der Schmerzepisoden.

Der Schweregrad der Schmerzepisoden wurde ebenfalls anhand eines standardisierten Scores gemessen. Zu Baseline (n = 30) lag der Score für den Schweregrad der Schmerzepisoden im Mittel bei 51,5 (SD = 9,0; Median = 52,3; Min = 31,2; Max = 66,3). Im Monat 3 (n = 28) lag der Score für den Schweregrad der Schmerzepisoden im Mittel bei 46,6 (SD = 13,0; Median = 50; Min = 14,9; Max = 61,7). Im Monat 6 (n = 27) lag der Score für den Schweregrad der Schmerzepisoden im Mittel bei 50,3 (SD = 11,9; Median = 50,0; Min = 19,5; Max = 64,0). Im Monat 12 (n = 30) lag der Score für den Schweregrad der Schmerzepisoden im Mittel bei 48,8 (SD = 12,0; Median = 50,0; Min = 19,5; Max = 66,3). Im Monat 18 (n = 28) lag der Score für den Schweregrad der Schmerzepisoden bei 50,0 (SD = 12,5; Median = 53,5; Min = 19,5; Max = 64,0) und im Monat 24 (n = 26) lag dieser bei 52,2 (SD = 10,2; Median = 54,6; Min = 28,9; Max = 64,0). Im Monat 36 (n = 17) sank der Score für den Schweregrad der Schmerzepisoden im Mittel auf 48,7 (SD = 12,2; Median = 50,0; Min = 26,6; Max = 64,0). Im Monat 48 (n = 3) wurde ein Score für den Schweregrad der Schmerzperioden im Mittel von 59,3 (SD = 4,7; Median = 59,3; Min = 54,6; Max = 64,0) dokumentiert, dieser lag im Monat 60 (n = 1) bei 2,3 (SD = -; Median = 2,3; Min = 2,3; Max = 2,3). Es zeigt sich somit für Patienten nach der Behandlung mit Exa-Cel eine Verbesserung im mittleren Schweregrad der Schmerzepisoden.

Die emotionale Belastung wurde ebenfalls anhand eines standardisierten Scores gemessen. Zu Baseline (n = 29) lag der Score für die emotionale Belastung im Mittel bei 52,5 (SD = 8,5; Median = 55,2; Min = 26,8; Max = 65,6). Im Monat 3 (n = 29) lag der Score für die emotionale

Belastung im Mittel bei 55,0 (SD = 7,8; Median = 57,3; Min = 35,3; Max = 65,6). Im Monat 6 (n = 27) lag der Score für die emotionale Belastung im Mittel bei 59,5 (SD = 6,4; Median = 60,5; Min = 42,5; Max = 65,6). Im Monat 12 (n = 30) lag der Score für die emotionale Belastung im Mittel bei 61,3 (SD = 5,9; Median = 65,6; Min = 44,9; Max = 65,6). Im Monat 18 (n = 28) lag der Score für die emotionale Belastung im Mittel bei 60,5 (SD = 7,7; Median = 65,6; Min = 38,5; Max = 65,6) und im Monat 24 (n = 26) lag dieser im Mittel bei 60,3 (SD = 7,3; Median = 65,6; Min = 43,7; Max = 65,6). Bis Monat 36 (n = 16) sank der Score für die emotionale Belastung im Mittel auf 58,2 (SD = 7,0; Median = 60,5; Min = 44,9; Max = 65,6) und lag im Monat 48 (n = 2) bei 63,1 (SD = 3,6; Median = 63,1; Min = 60,5; Max = 65,6) Im Monat 60 (n = 1) lag der Score für die emotionale Belastung im Mittel bei 65,6 (SD = -; Median = 65,6; Min = 65,6; Max = 65,6). Es zeigt sich für Patienten somit nach der Behandlung mit Exa-Cel eine Verbesserung in der mittleren emotionalen Belastung.

Die Beeinträchtigung durch Schmerzen wurde ebenfalls anhand eines standardisierten Scores gemessen. Zu Baseline (n = 29) lag der Score für die Beeinträchtigung durch Schmerzen im Mittel bei 53,8 (SD = 9,9; Median = 54,0; Min = 34,9; Max = 63,8). Im Monat 3 (n = 28) lag der Score für die Beeinträchtigung durch Schmerzen im Mittel bei 55,9 (SD = 8,3; Median = 56,9; Min = 34,9; Max = 63,8). Im Monat 6 (n = 27) lag der Score für die Beeinträchtigung durch Schmerzen im Mittel bei 57,8 (SD = 7,5; Median = 63,8; Min = 36,7; Max = 63,8). Im Monat 12 (n = 30) lag der Score für die Beeinträchtigung durch Schmerzen im Mittel bei 58,8 (SD = 6,6; Median = 63,8; Min = 44,4; Max = 63,8). Im Monat 18 (n = 28) lag der Score für die Beeinträchtigung durch Schmerzen im Mittel bei 60,8 (SD = 6,3; Median = 63,8; Min = 39,9; Max = 63,8). Im Monat 24 (n = 26) lag der Score für die Beeinträchtigung durch Schmerzen im Mittel bei 60,1 (SD = 6,1; Median = 63,8; Min = 44,4; Max = 63,8). Im Monat 36 (n = 26) sank der Score für die Beeinträchtigung durch Schmerzen im Mittel auf 59,6 (SD = 6,4; Median = 63,8; Min = 45,7; Max = 63,8) und lag im Monat 48 (n = 3) bei 56,9 (SD = 6,4; Median = 55,8; Min = 51,2; Max = 63,8). Im Monat 60 (n = 1) lag der Score für die Beeinträchtigung durch Schmerzen im Mittel bei 63,8 (SD = -; Median = 63,8; Min = 63,8; Max = 63,8). Es zeigt sich somit für Patienten nach der Behandlung mit Exa-Cel eine Verbesserung in der mittleren Beeinträchtigung durch Schmerzen.

Die Beeinträchtigung des Soziallebens wurde ebenfalls anhand eines standardisierten Scores gemessen. Zu Baseline (n = 29) lag der Score für die Beeinträchtigung des Soziallebens im Mittel bei 50,8 (SD = 11,2; Median = 50,5; Min = 32,5; Max = 69,8). Im Monat 3 (n = 29) lag der Score für die Beeinträchtigung des Soziallebens im Mittel bei 53,1 (SD = 13,4; Median = 58,8; Min = 26,0; Max = 69,8). Im Monat 6 (n = 27) lag der Score für die Beeinträchtigung des Soziallebens im Mittel bei 59,3 (SD = 9,3; Median = 59,8; Min = 34,7; Max = 69,8). Im Monat 12 (n = 29) lag der Score für die Beeinträchtigung des Soziallebens im Mittel bei 63,6 (SD = 7,6; Median = 64,9; Min = 42,1; Max = 69,8). Im Monat 18 (n = 28) lag der Score für die Beeinträchtigung des Soziallebens im Mittel bei 62,1 (SD = 10,8; Median = 69,8; Min = 34,7; Max = 69,8). Im Monat 24 (n = 26) lag der Score für die Beeinträchtigung des Soziallebens im Mittel bei 63,3 (SD = 10,0; Median = 69,8; Min = 26,0; Max = 69,8). Im Monat 36 (n = 17) lag der Score für die Beeinträchtigung des Soziallebens im Mittel bei 62,9 (SD = 7,5; Median = 64,9; Min = 50,5; Max = 69,8), bis Monat 48 (n = 3) sinkt

dieser Wert auf 59,9 (SD = 8,6; Median = 55,8; Min = 54,0; Max = 69,8). Im Monat 60 (n = 1) lag der Score für die Beeinträchtigung des Soziallebens im Mittel bei 69,8 (SD = -; Median = 69,8; Min = 69,8; Max = 69,8). Es zeigt sich somit für Patienten nach der Behandlung mit Exa-Cel eine Verbesserung in der mittleren Beeinträchtigung des Soziallebens.

Die Beeinträchtigung durch Steifigkeit wurde ebenfalls anhand eines standardisierten Scores gemessen. Zu Baseline (n = 29) lag der Score für die Beeinträchtigung durch Steifigkeit im Mittel bei 53,6 (SD = 8,6; Median = 54,7; Min = 38,4; Max = 65,4). Im Monat 3 (n = 29) lag der Score für die Beeinträchtigung durch Steifigkeit im Mittel bei 54,2 (SD = 11,1; Median = 57,0; Min = 31,5; Max = 65,4). Im Monat 6 (n = 27) lag der Score für die Beeinträchtigung durch Steifigkeit im Mittel bei 53,7 (SD = 10,9; Median = 54,7; Min = 29,0; Max = 65,4). Im Monat 12 (n = 30) lag der Score für die Beeinträchtigung durch Steifigkeit im Mittel bei 57,3 (SD = 8,2; Median = 57,0; Min = 41,3; Max = 65,4). Im Monat 18 (n = 28) lag der Score für die Beeinträchtigung durch Steifigkeit im Mittel bei 57,5 (SD = 9,1; Median = 59,9; Min = 33,5; Max = 65,4). Im Monat 24 (n = 26) lag der Score für die Beeinträchtigung durch Steifigkeit im Mittel bei 59,0 (SD = 7,8; Median = 62,7; Min = 38,4; Max = 65,4). Im Monat 36 (n = 17) sank der Score für die Beeinträchtigung durch Steifigkeit im Mittel auf 56,0 (SD = 9,6; Median = 57,0; Min = 33,5; Max = 65,4). Im Monat 48 (n = 3) lag der Score für die Beeinträchtigung durch Steifigkeit im Mittel bei 56,9 (SD = 10,3; Median = 59,9; Min = 45,4; Max = 65,4) und im Monat 60 (n = 1) lag dieser bei 65,4 (SD = -; Median = 65,4; Min = 65,4; Max = 65,4). Es zeigt sich somit für Patienten nach der Behandlung mit Exa-Cel eine Verbesserung in der mittleren Beeinträchtigung durch Steifigkeit.

Die Beeinträchtigung des Schlafs wurde ebenfalls anhand eines standardisierten Scores gemessen. Zu Baseline (n = 29) lag der Score für die Beeinträchtigung des Schlafs im Mittel bei 48,8 (SD = 9,2; Median = 48,2; Min = 27,9; Max = 61,9). Im Monat 3 (n = 29) lag der Score für die Beeinträchtigung des Schlafs im Mittel bei 50,6 (SD = 11,1; Median = 49,7; Min = 27,9; Max = 69,1). Im Monat 6 (n = 27) lag der Score für die Beeinträchtigung des Schlafs im Mittel bei 52,5 (SD = 9,1; Median = 51,1; Min = 32,3; Max = 69,1). Im Monat 12 (n = 30) lag der Score für die Beeinträchtigung des Schlafs im Mittel bei 52,7 (SD = 8,7; Median = 52,5; Min = 39,5; Max = 69,1). Im Monat 18 (n = 28) lag der Score für die Beeinträchtigung des Schlafs im Mittel bei 51,6 (SD = 9,5; Median = 53,9; Min = 27,9; Max = 64,4). Im Monat 24 (n = 26) lag der Score für die Beeinträchtigung des Schlafs im Mittel bei 52,1 (SD = 10,1; Median = 53,9; Min = 27,9; Max = 59,9). Im Monat 36 (n = 17) sank der Score für die Beeinträchtigung des Schlafs im Mittel auf 50,4 (SD = 11,0; Median = 51,1; Min = 27,9; Max = 64,4) und im Monat 48 (n = 3) sank dieser Wert im Mittel weiter auf 45,2 (SD = 13,0; Median = 45,0; Min = 32,3; Max = 58,2). Im Monat 60 (n = 1) lag der Score für die Beeinträchtigung des Schlafs im Mittel bei 58,2 (SD = -; Median = 58,2; Min = 58,2; Max = 58,2). Es zeigt sich somit für Patienten nach der Behandlung mit Exa-Cel eine Verbesserung in der mittleren Beeinträchtigung des Schlafs.

Zusätzlich wurde für den gezeigten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, operationalisiert als gesundheitsbezogene Lebensqualität zu Baseline gemessen anhand des ASCQ-Me, der Anteil an Patienten bestimmt, für den eine 15 %-Verbesserung bzw. -

Verschlechterung auf den verwendeten Subskalen gezeigt werden konnte. Im weiteren Verlauf werden nur Veränderungen für diejenigen Zeitpunkte der jeweiligen Subskalen beschrieben, die mindestens einen Patienten umfassten. Die entsprechenden Tabellen sind in Anhang 4-G zu finden.

Für die Subskala Häufigkeit der Schmerzepisoden zeigte sich zu Monat 12 eine 15 %-Verbesserung im Vergleich zu Baseline bei 28/30 Patienten (73,3 %), zu Monat 24 waren es ebenfalls 22/26 Patienten (84,6 %) und zu Monat 36 zeigten sich Verbesserungen der Häufigkeit der Schmerzepisoden bei 13/17 Patienten (76,5 %) im Vergleich zu Baseline um mindestens 15 %.

In der Subskala Schweregrad der Schmerzepisoden zeigte sich zu Monat 12 eine 15 %-Verbesserung im Vergleich zu Baseline bei 5/30 Patienten (16,7 %), zu Monat 24 waren es 2/26 Patienten (7,7 %) und zu Monat 36 zeigten sich Verbesserungen des Schweregrades der Schmerzepisoden bei 5/17 Patienten (29,4 %) im Vergleich zu Baseline um mindestens 15 %.

Eine 15 %-Verbesserung gegenüber der Baseline zeigte sich ebenfalls für die Subskala Emotional. Zu Monat 12 zeigten 5/29 Patienten (17,2 %) eine Verbesserung, zu Monat 24 waren es weiterhin 5/25 Patienten (20,0 %) und zu Monat 36 zeigte sich bei 2/15 Patienten (13,3 %) eine Verbesserung von mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline.

Für die Subskala Schmerz zeigte sich zu Monat 12 bei 4/29 Patienten (13,8 %), zu Monat 24 bei 5/25 Patienten (20,0 %) und zu Monat 36 bei 3/16 Patienten (18,8 %) eine Verbesserung um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline.

Zu Monat 12 zeigte sich bereits bei 11/28 Patienten (39,3 %) eine Verbesserung um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline auf der Subskala Soziale Funktionalität. Zu Monat 24 stieg die Anzahl auf 13/25 Patienten (52,0 %) und lag zu Monat 36 bei 9/16 Patienten (56,3 %).

Für die Subskala Steifigkeit zeigte sich zu Monat 12 bei 4/29 Patienten (13,8 %) eine Verbesserung um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline. Bis Monat 24 blieb die Verbesserung der Steifigkeit konstant bei 4/25 Patienten (16,0 %). Zu Monat 36 zeigten sich bei 2/16 Patienten (12,5 %) Verbesserungen in der Subskala Steifigkeit um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline.

In der Subskala Schlaf zeigte sich zu Monat 12 bei 2/29 Patienten (6,9 %) eine Verbesserung um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline. Zu Monat 24 blieb die Anzahl konstant bei 2/25 Patienten (8,0 %) und verblieb dort auch zu Monat 36 mit 2/16 Patienten (12,5 %).

Eine 15 %-Verschlechterung im Vergleich zu Baseline zeigte sich bei wenigen Patienten in den Subskalen Schweregrad der Schmerzepisoden, Soziale Funktionalität und Steifigkeit.

Zu Monat 12 zeigte sich in der Subskala Schweregrad der Schmerzepisoden bei 3/30 Patienten (10,0 %) eine Verschlechterung um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline, zu Monat 24 waren es weiterhin 3/26 Patienten (11,5 %) und zu Monat 36 2/17 Patienten (11,8 %).

In der Subskala Soziale Funktionalität zeigte sich eine Verschlechterung um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline lediglich zu Monat 24 bei 1/25 Patienten (4,0 %).

Für die Subskala Steifigkeit zeigte sich zu Monat 12 eine Verschlechterung um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline bei 2/29 Patienten (6,9 %), zu Monat 24 war es reduzierte sich die Zahl auf 1/25 Patienten (4,0 %) und zu Monat 36 blieb dieser Wert konstant bei 1/16 Patienten (6,3 %).

Insgesamt zeigt sich für Patienten nach Exa-Cel-Behandlung eine wirkungsvolle, schnelle und nachhaltige Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des ASCQ-Me in allen erhobenen Subskalen.

4.3.2.3.1.8.14 Mortalität**4.3.2.3.1.8.15 Gesamtmortalität – weitere Untersuchungen**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-84: Operationalisierung der Gesamtmortalität – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CLIMB-SCD-121	Die Gesamtmortalität der Patienten wird im Rahmen der Sicherheitsendpunkte erhoben. Dabei wird der Tod jeglicher Ursache als Ereignis gewertet. Jedes unerwünschte Ereignis, das zum Tod des Patienten führt, wird in die Bewertung miteingeschlossen. Die Erhebung erfolgt kontinuierlich nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zum Ereignis oder dem Studienende. Die Analyse basiert auf dem Safety Analysis Set. Die Auswertung erfolgt laut Studienprotokoll deskriptiv. Es wird jeweils zu jedem Studienzeitpunkt die Anzahl und der Anteil der Patienten mit einem Todesfall einschließlich Daten zu unerwünschten Ereignissen bei einzelnen Patienten für Todesfälle (einschließlich SOC & PT; dies entspricht CTCAE-Grad 5) dargestellt.
CLIMB-CTX001-131	Der Endpunkt wird analog zur Studie CLIMB-SCD-121 erhoben.
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Terms; SOC: System Organ Class	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bei der eingeschlossenen Studie CLIMB-SCD-121 handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Studie, sodass das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als hoch eingestuft wird.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Die Erhebung der Mortalität erfolgt unverblindet, es handelt sich hierbei allerdings um einen objektiven Parameter.

Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP, post-hoc Auswertungen, Studienbericht und Studienregistrierung überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurde nicht von den präspezifizierten Methoden und Definitionen abgewichen.

Die Beschreibung der Mortalität ist transparent dargestellt und es werden adäquate statistische Verfahren verwendet, sodass keine anderen Aspekte identifiziert werden können, die eine Verzerrung des Endpunktes bedingen würden.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität; Gesamtdaten aus den Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 – weitere Untersuchungen

Studie	CLIMB-SCD-121	CLIMB-CTX001-131
Gesamtmortalität, n	1	0
SCD: Sichelzellerkrankheit.		

In Tabelle 4-85 sind die Ergebnisse für die Gesamtmortalität der Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 dargestellt. Während des Beobachtungszeitraums der Studie CLIMB-SCD-121 ist ein Patient verstorben. Die Patient Narratives für diesen Todesfall sind ausführlich und im Detail in Abschnitt 4.3.2.3.1.8.16 und 4.3.2.3.1.8.17 beschrieben.

4.3.2.3.1.8.16 Transplantations-bezogene Mortalität – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-86: Operationalisierung der Transplantations-bezogenen Mortalität – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CLIMB-SCD-121	<p>Transplantations-bezogene Mortalität (TRM) wurde definiert als Tod im Zusammenhang mit Busulfan und/oder der Exa-Cel-Infusion nach Beurteilung des Prüfarztes. Wenn für ein SUE ein zumindest möglicher Zusammenhang mit dem Transplantationsverfahren bestand, wurde der Tod als transplantationsbedingt (TRM) eingestuft. Ob ein Zusammenhang zwischen Tod und Transplantationsverfahren bestand wird durch den Prüfarzt beurteilt.</p> <p>TRM wurde kontinuierlich im Rahmen der Sicherheitsendpunkte bis zum Eintritt des Ereignisses oder dem Studienende erhoben, zur Analyse wurde das Safety Set herangezogen.</p> <p>TRM wurde jeweils nach 100 Tagen bzw. nach 12 Monaten ausgewertet. Die Anzahl und der Anteil der Patienten mit TRM wird anhand der Clopper-Pearson-Methode mit dem exakten zweiseitigen 95 %-KI berechnet für die Patienten, die innerhalb von 100 Tagen nach der Exa-Cel-Infusion verstorben sind sowie für die Patienten, die innerhalb von 12 Monaten nach der Exa-Cel-Infusion verstorben sind. Zur Analyse wird die Safety Analysis Set-Population herangezogen.</p>
CLIMB-CTX001-131	Der Endpunkt wird nicht erhoben.
KI: Konfidenzintervall; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TRM: transplantationsbedingte Mortalität (engl. Transplant-related mortality)	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bei der eingeschlossenen Studie CLIMB-SCD-121 handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Studie, sodass das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als hoch eingestuft wird.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Die Erhebung der Mortalität erfolgt unverblindet, es handelt sich hierbei allerdings um einen objektiven Parameter. Ob ein Zusammenhang zwischen dem Todesfall und dem Transplantationsverfahren bestand, wurde objektiv durch den erfahrenen Prüfarzt beurteilt. Sobald zumindest ein Verdacht auf einen potenziellen Zusammenhang zwischen dem Todesfall und dem Transplantationsverfahren besteht, wurde der Todesfall als Transplantations-bezogen gewertet. Da die Bewertung der TRM durch den Prüfarzt unabhängig von subjektiver Einschätzung und auf Basis von einheitlichen, wissenschaftlich anerkannten Kriterien erfolgt, ist die Erhebung des Endpunkts als valide zu bewerten.

Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent in den Studienberichten beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP, Studienbericht und Studienregistrierung überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig.

Die Beschreibung des Endpunkts ist transparent dargestellt und es werden adäquate statistische Verfahren verwendet, sodass keine anderen Aspekte identifiziert werden können, die eine Verzerrung des Endpunktes bedingen würden.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt transplantationsbedingte Mortalität; Gesamtdaten aus den Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 – weitere Untersuchungen

Studie	CLIMB-SCD-121
Safety Analysis Set (N = 58)	
Transplantationsbezogene Mortalität (n)	1
Transplantationsbedingte Mortalität ist definiert als Todesfälle, die durch UE verursacht werden, die nach Einschätzung der Prüfer mit der Busulfan- und/oder CTX001-Infusion in Zusammenhang stehen oder stehen könnten. Zum Tod führende UE mit fehlendem Zusammenhang zu Busulfan/Exa-Cel werden als mit Busulfan/Exa-Cel zusammenhängend betrachtet.	
KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Zahl der Patienten mit Angabe/Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; SCD: Sichelzellerkrankheit; UE: Unerwünschte Ereignisse	

Die Ergebnisse für den Endpunkt transplantationsbedingte Mortalität ist in Tabelle 4-87 für die Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 dargestellt. Ein Patient erlitt während der Beobachtungszeit eine Infektion mit COVID-19, welche zu einer schwerwiegenden Pneumonie, Hypoxie und anschließendem Atemwegsversagen führte, an welchem der Patient verstarb. Alle schwerwiegenden Ereignisse wurden als im direkten Zusammenhang mit der COVID-Infektion und potenziell im Zusammenhang mit der Behandlung mit Busulfan und Vorerkrankung der Lunge bewertet. Schädigungen der Lunge und Infektionen sind bekannte Risiken der Behandlung mit Busulfan ($\geq 1/100$ - $\geq 1/10$ Patienten) (154). Keine der assoziierten UE wurden als im Zusammenhang mit Exa-Cel stehend bewertet.

4.3.2.3.1.8.17 Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse (UE)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-88: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse (UE)– weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CLIMB-SCD-121	<p>Der Endpunkt wird im vorliegenden Dossier operationalisiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten <ul style="list-style-type: none"> ○ Anzahl der Patienten mit UE ○ Anzahl der Patienten mit SUE ○ Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad ≥ 3) ○ Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten ○ Anzahl der Patienten mit UE, die zum Tod führten • Anzahl der Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT <ul style="list-style-type: none"> ○ Häufige UE nach SOC und PT (SOC/PT, die bei ≥ 10 % der Patienten in mindestens einem Arm oder bei ≥ 10 Patienten insgesamt und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens einem Arm auftraten) ○ Häufige SUE nach SOC und PT (alle SOC/PT die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Arm auftraten) ○ Häufige schwere UE (Grad ≥ 3) nach SOC und PT (alle SOC/PT die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Arm auftraten) <p>Ein UE wurde definiert als jegliche unerwünschte medizinische Erscheinung bei einem Patienten während der Studie, unabhängig davon, ob das Ereignis in kausalem Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation stand. Ein UE ist somit jedes unvorteilhafte und unerwünschte Anzeichen (einschließlich abnormer Laborparameter), Symptom und jede Erkrankung, die im zeitlichen Zusammenhang mit dem Gebrauch der Studienmedikation steht. UE schließen zudem jede Verschlechterung einer bereits bestehenden Vorerkrankung ein. Der Schweregrad eines UE wurde beurteilt und der Zusammenhang mit der Studienmedikation untersucht.</p> <p>Die Erhebung erfolgte kontinuierlich über den gesamten Studienzeitraum, beginnend mit dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung, zur Analyse wurde das Safety Set herangezogen.</p> <p>Für alle UEs wurden die Ergebnisse für verschiedene Zeiträume analysiert und in jeweils einer Tabelle zusammengefasst. Diese Zeiträume sind im SAP vordefiniert, Zeitraum F wurde post-hoc hinzugefügt und war nicht im EMA-Einreichungsdossier enthalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A: Aufnahme in die Studie bis zum Tag vor dem ersten Mobilisierungszyklus • B: Beginn des ersten Mobilisierungszyklus bis einen Tag vor Beginn der Busulfan-Konditionierung • C: Beginn der Busulfan-Konditionierung bis zum Engraftment neutrophiler Granulozyten • D: Tag nach dem Engraftment neutrophiler Granulozyten bis zur Untersuchung im Monat 24 (Untersuchung zum Ende der Studie) • E: Aufnahme in die Studie bis zum Tag vor der Exa-Cel-Infusion • F: Tag der Exa-Cel-Infusion bis zum Ende der Studie • G: Insgesamt <p>Unvollständige/fehlende Daten wurden, sofern nicht anders angegeben, nicht imputiert. Bei lost-to-follow up Patienten oder Patienten die starben, basieren die Sicherheits- und Wirksamkeitsanalysen auf den verfügbaren Daten vor dem Tod oder dem Ausscheiden.</p>

Studie	Operationalisierung
CLIMB- CTX001- 131	<p>Alle Sicherheitsanalysen werden auf der Grundlage der jeweiligen Mutterstudien pro Indikation durchgeführt.</p> <p>Die Erhebung erfolgt analog zur Erhebung in den jeweiligen Mutterstudien.</p> <p>Im Rahmen der Sicherheitserhebungen werden zusätzlich eine Evaluierung hinsichtlich neuer Krebserkrankungen und neuer oder sich verschlimmernder hämatologischer Erkrankungen (z.B. immunvermittelte Zytopenien, aplastische Anämie, primäre Immundefekte) durchgeführt.</p> <p>Alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUEs) werden bis zu 5 Jahre nach der Exa-Cel-Infusion betrachtet.</p> <p>Es wird nur eine deskriptive Analyse der Sicherheit durchgeführt; statistische Tests werden nicht durchgeführt. Für die Analyse wurden die UEs für definierte Zeiträume zusammengefasst (d.h. vor der Exa-Cel-Infusion, nach der Exa-Cel-Infusion bis ≤ 2 Jahre nach der Infusion, von $> 2-\leq 5$ Jahre nach der Infusion, von > 5 bis zu 15 Jahre nach der Infusion).</p>
<p>EMA: European Medicines Agency; PT: Preferred Term; SAP: statistischer Analyseplan; SCD: Sichelzellerkrankung; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP, post-hoc Auswertungen, Studienbericht und Studienregistrierung überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Es wurde nicht von den präspezifizierten Methoden und Definitionen abgewichen.

Die Beschreibung des Endpunkts ist transparent dargestellt und es werden adäquate statistische Verfahren verwendet, sodass keine anderen Aspekte identifiziert werden können, die eine Verzerrung des Endpunktes bedingen würden.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE); Gesamtraten der Unerwünschten Ereignisse der Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131– weitere Untersuchungen

	Aufnahme bis < Mob^a	Mob bis < Kond^b	Kond bis NE^c	> NE bis M24^d	Aufnahme bis < Exa-Cel^e	Exa-Cel bis M24^f	Aufnahme bis M24^g	M24 bis M180^h
	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Patienten in der Analysepopulation	58	58	46	46	58	46	58	34
Patienten, die Exa-Cel erhalten haben	-	-	46	46	-	46	46	-
Patienten, die Busulfan erhalten haben	-	-	46	46	43	46	46	-
Patienten mit jeglichen UE	36 (62,1)	56 (96,6)	46 (100,0)	44 (95,7)	57 (98,3)	46 (100,0)	58 (100,0)	5 (14,7)
Patienten mit jeglichen UE, die im Zusammenhang oder möglicherweise im Zusammenhang mit Exa-Cel stehen	-	-	2 (4,3)	11 (23,9)	-	13 (28,3)	13 (28,3)	0
Patienten mit jeglichen UE, die im Zusammenhang oder möglicherweise im Zusammenhang mit Busulfan stehen	-	-	46 (100,0)	37 (80,4)	35 (76,1)	46 (100,0)	46 (100,0)	-
Patienten mit schweren UE (Grad ≥ 3)	13 (22,4)	29 (50,0)	45 (97,8)	33 (71,7)	37 (63,8)	46 (100,0)	53 (91,4)	-
Patienten mit SUE	12 (20,7)	25 (43,1)	4 (8,7)	20 (43,5)	31 (53,4)	20 (43,5)	38 (65,5)	5 (15,7)
Patienten mit SUE, die im Zusammenhang oder möglicherweise im Zusammenhang mit Exa-Cel stehen	-	-	0	0	-	0	0	0
Patienten mit SUE, die im Zusammenhang oder	-	-	3 (6,5)	2 (4,3)	0	5 (10,9)	5 (10,9)	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Aufnahme bis < Mob^a	Mob bis < Kond^b	Kond bis NE^c	> NE bis M24^d	Aufnahme bis < Exa-Cel^e	Exa-Cel bis M24^f	Aufnahme bis M24^g	M24 bis M180^h
	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
möglicherweise im Zusammenhang mit Busulfan stehen								
Patienten mit UE, die zum Studienabbruch führten	0	0	0	0	0	0	0	-
Patienten mit UE, die zum Tod führten	0	0	0	1 (2,2)	0	1 (2,2)	1 (1,7)	-
Patienten mit UE nach Schweregrad								
Grad 1	3 (5,2)	7 (12,1)	0	2 (4,3)	4 (6,9)	0	1 (1,7)	-
Grad 2	20 (34,5)	20 (34,5)	1 (2,2)	9 (19,6)	16 (27,6)	0	4 (6,9)	-
Grad 3	13 (22,4)	22 (37,9)	16 (34,8)	28 (60,9)	29 (50,0)	15 (32,6)	20 (34,5)	-
Grad 4	0	7 (12,1)	29 (63,0)	4 (8,7)	8 (13,8)	30 (65,2)	32 (55,2)	-
Grad 5	0	0	0	1 (2,2)	0	1 (2,2)	1 (1,7)	-
Keine Angabe	0	0	0	0	0	0	0	-
Patienten mit UE nach Zusammenhang mit einer Studienmedikationen								
Nicht im Zusammenhang	-	20 (34,5)	0	6 (13,0)	10 (17,2)	0	3 (5,2)	-
Wahrscheinlich nicht im Zusammenhang	-	4 (6,9)	0	1 (2,2)	1 (1,7)	0	1 (1,7)	-
Möglicherweise im Zusammenhang	-	18 (31,0)	5 (10,9)	10 (21,7)	15 (25,9)	5 (10,9)	9 (15,5)	-
Im Zusammenhang	-	14 (24,1)	41 (89,1)	27 (58,7)	31 (53,4)	41 (89,1)	45 (77,6)	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Aufnahme bis < Mob^a	Mob bis < Kond^b	Kond bis NE^c	> NE bis M24^d	Aufnahme bis < Exa-Cel^e	Exa-Cel bis M24^f	Aufnahme bis M24^g	M24 bis M180^h
	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Patienten mit UE nach Zusammenhang mit Exa-Cel								
Nicht im Zusammenhang	-	-	41 (89,1)	29 (63,0)	-	29 (63,0)	28 (60,9)	6 (17,6)
Wahrscheinlich nicht im Zusammenhang	-	-	3 (6,5)	4 (8,7)	-	4 (8,7)	5 (10,9)	0
Möglicherweise im Zusammenhang	-	-	2 (4,3)	2 (4,3)	-	4 (8,7)	4 (8,7)	0
Im Zusammenhang	-	-	0	9 (19,6)	-	9 (19,6)	9 (19,6)	0
Patienten mit UE nach Zusammenhang mit Busulfan								
Nicht im Zusammenhang	-	-	0	6 (13,0)	10 (21,7)	0	0	-
Wahrscheinlich nicht im Zusammenhang	-	-	0	1 (2,2)	0	0	0	-
Möglicherweise im Zusammenhang	-	-	5 (10,9)	12 (26,1)	12 (26,1)	5 (10,9)	5 (10,9)	-
Im Zusammenhang	-	-	41 (89,1)	25 (54,3)	23 (50,0)	41 (89,1)	41 (89,1)	-
Patienten mit UE nach Zusammenhang mit Plerixafor								
Nicht im Zusammenhang	-	20 (34,5)	46 (100,0)	43 (93,5)	21 (36,2)	45 (97,8)	21 (36,2)	-
Wahrscheinlich nicht im Zusammenhang	-	4 (6,9)	0	1 (2,2)	4 (6,9)	1 (2,2)	5 (8,6)	-
Möglicherweise im Zusammenhang	-	18 (31,0)	0	0	18 (31,0)	0	18 (31,0)	-
Im Zusammenhang	-	14 (24,1)	0	0	14 (24,1)	0	14 (24,1)	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Aufnahme bis < Mob^a	Mob bis < Kond^b	Kond bis NE^c	> NE bis M24^d	Aufnahme bis < Exa-Cel^e	Exa-Cel bis M24^f	Aufnahme bis M24^g	M24 bis M180^h
	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)

- a: Aufnahme bis < Mob: Aufnahme in die Studie bis einen Tag vor dem ersten Mobilisierungszyklus.
- b: Mob bis < Kond: Beginn des Mobilisierungszyklus bis einen Tag vor Beginn der Busulfan-Konditionierung.
- c: Kond bis NE: Beginn der Busulfan-Konditionierung bis zum Engraftment neutrophiler Granulozyten.
- d: > NE bis M24: Tag nach dem Engraftment neutrophiler Granulozyten bis zur Untersuchung im Monat 24 (Untersuchung zum Ende der Studie).
- e: Aufnahme bis < Exa-Cel: Aufnahme in die Studie bis zum Tag vor der Exa-Cel-Infusion.
- f: Exa-Cel bis M24: Tag der Exa-Cel-Infusion bis zum Ende der Studie.
- g: Aufnahme bis M24: Aufnahme bis zur Untersuchung im Monat 24 (oder Untersuchung zum Ende der Studie).
- h: Monat 24 bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit.

Die UE wurden mit Hilfe der MedDRA Version 27.0 codiert.

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

Wenn ein Patient nur ein einziges unerwünschtes Ereignis mit dazu noch fehlenden Schweregrad erlitten hat, wurde der Patient der Schweregrad-Kategorie „Keine Angabe“ zugeordnet.

Kond: Konditionierung; Mob: Mobilisierung; MXX: Monat XX; N: Zahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Zahl der Patienten mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; NE: Engraftment der neutrophilen Granulozyten; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Um eine transparente Darstellung des Sicherheitsprofils von Exa-Cel zu gewährleisten, wurden die aufgetretenen UE den einzelnen Vorbehandlungs- und Behandlungsschritten zeitlich zugeordnet.

Von der Aufnahme in die Studie bis zur Exa-Cel-Infusion (58 Patienten) trat bei 57 Patienten (98,3 %) mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) auf. Nach der Exa-Cel-Infusion bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts wurde bei allen 46 Patienten (100,0 %) mindestens ein UE verzeichnet. Von diesen 46 Patienten, hatten 13 Patienten (28,3 %) mindestens ein UE, das im Zusammenhang oder möglicherweise im Zusammenhang mit der Exa-Cel-Infusion stand. Für eine differenzierte Betrachtung des Sicherheitsprofils von Exa-Cel wurde zudem u.a. der Zusammenhang eines UE zu Busulfan von den Prüfern eingeschätzt. Alle 46 Patienten (100,0 %) zeigten mindestens ein UE, das im Zusammenhang oder möglicherweise im Zusammenhang mit Busulfan stand.

Von der Aufnahme in die Studie bis zur Exa-Cel-Infusion waren 35 Patienten (76,1 %) von mindestens einem UE betroffen, das im Zusammenhang oder möglicherweise im Zusammenhang mit Busulfan stand. Zwischen dem Beginn des Mobilisierungszyklus und der Konditionierungsphase trat bei 56 der 58 Patienten (96,6 %) mindestens ein UE auf. Davon hatten 14 Patienten (24,1 %) mindestens ein UE, welches im Zusammenhang und 18 Patienten (31,0 %) mindestens ein UE, das möglicherweise im Zusammenhang mit Plerixafor, dem Agens für die Mobilisierung vor der Apherese, stand. Ab dem Start der Konditionierung mit Busulfan bis hin zum bestätigten Einsetzen des Engraftment neutrophiler Granulozyten, wurde bei allen 46 Patienten mindestens ein UE festgestellt. Davon trat bei 41 Patienten (89,1 %) mindestens ein UE, das im Zusammenhang und bei 5 Patienten (10,9 %) mindestens ein UE, das möglicherweise im Zusammenhang mit Busulfan stand, auf. Im Zeitraum bis zur Exa-Cel-Infusion trat mindestens ein schwereres UE (Grad ≥ 3) bei 37 Patienten (63,8 %) auf, nach der Exa-Cel-Infusion bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts war dies bei 46 Patienten (100,0 %) der Fall.

Im Zeitraum von der Aufnahme in die Studie bis zur Exa-Cel-Infusion traten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) bei 31 Patienten (53,4 %) auf, von dort an bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren nur noch 20 Patienten (43,5 %) von mindestens einem SUE betroffen. Keines dieser SUE stand dabei in Verbindung mit der Exa-Cel-Infusion. Bei 5 Patienten (10,9 %) mit mindestens einem SUE wurde davon ausgegangen, dass diese im Zusammenhang oder möglicherweise im Zusammenhang mit Busulfan standen.

Keines der oben dargestellten schweren und schwerwiegenden UE führte zu einem Studienabbruch.

Ein Patient erlitt während der Beobachtungszeit eine Infektion mit COVID-19, welche zu einer schwerwiegenden Pneumonie, Hypoxie und anschließendem Atemwegsversagen führte, an welchem der Patient verstarb. Alle schwerwiegenden Ereignisse wurden als im direkten Zusammenhang mit der COVID-Infektion und potentiell im Zusammenhang mit Busulfan und Vorerkrankung der Lunge bewertet. Schädigungen der Lunge und Infektionen sind bekannte Risiken der Behandlung mit Busulfan ($\geq 1/100$ – $\geq 1/10$ Patienten) (154). Keine der UE wurden als im Zusammenhang mit Exa-Cel bewertet.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE); Gesamtzahl der Unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT der Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131– weitere Untersuchungen

	Aufnahme bis < Mob^a	Mob bis < Kond^b	Kond bis NE^c	> NE bis M24^d	Aufnahme bis < Exa-Cel^e	Exa-Cel bis M24^f	Aufnahme bis M24^g	M24 bis M180^h
	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Patienten in der Analysepopulation	58	58	46	46	58	46	58	34
Patienten mit jeglichen UE	36 (62,1)	56 (96,6)	46 (100,0)	44 (95,7)	57 (98,3)	46 (100,0)	58 (100,0)	6 (17,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5 (8,6)	40 (69,0)	44 (95,7)	36 (78,3)	48 (82,8)	43 (93,5)	53 (91,4)	0
Übelkeit	2 (3,4)	31 (53,4)	38 (82,6)	26 (56,5)	44 (75,9)	32 (69,6)	47 (81,0)	0
Erbrechen	2 (3,4)	13 (22,4)	24 (52,2)	23 (50,0)	23 (39,7)	27 (58,7)	34 (58,6)	0
Abdominalschmerz	1 (1,7)	15 (25,9)	22 (47,8)	16 (34,8)	20 (34,5)	24 (52,2)	33 (56,9)	0
Obstipation	0	11 (19,0)	19 (41,3)	15 (32,6)	18 (31,0)	21 (45,7)	30 (51,7)	0
Stomatitis	0	0	29 (63,0)	0	0	29 (63,0)	29 (50,0)	0
Diarrhoe	0	7 (12,1)	13 (28,3)	13 (28,3)	8 (13,8)	20 (43,5)	26 (44,8)	0
Schmerzen Oberbauch	0	2 (3,4)	7 (15,2)	6 (13,0)	2 (3,4)	12 (26,1)	14 (24,1)	0
Gastritis	0	1 (1,7)	6 (13,0)	5 (10,9)	1 (1,7)	11 (23,9)	12 (20,7)	0
Dyspepsie	0	3 (5,2)	5 (10,9)	2 (4,3)	4 (6,9)	5 (10,9)	8 (13,8)	0
Gastroösophageale Refluxerkrankung	0	0	3 (6,5)	6 (13,0)	0	8 (17,4)	8 (13,8)	0
Parästhesie oral	1 (1,7)	6 (10,3)	0	1 (2,2)	7 (12,1)	1 (2,2)	8 (13,8)	0
Hämatochezie	0	0	0	0	0	5 (10,9)	5 (8,6)	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (8,6)	25 (43,1)	40 (87,0)	33 (71,7)	31 (53,4)	45 (97,8)	50 (86,2)	1 (2,9)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Aufnahme bis < Mob^a	Mob bis < Kond^b	Kond bis NE^c	> NE bis M24^d	Aufnahme bis < Exa-Cel^e	Exa-Cel bis M24^f	Aufnahme bis M24^g	M24 bis M180^h
	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Fieber	1 (1,7)	6 (10,3)	15 (32,6)	13 (28,3)	7 (12,1)	20 (43,5)	24 (41,4)	0
Fatigue	0	6 (10,3)	9 (19,6)	9 (19,6)	7 (12,1)	16 (34,8)	19 (32,8)	0
Schmerz	0	9 (15,5)	10 (21,7)	10 (21,7)	12 (20,7)	12 (26,1)	19 (32,8)	1 (2,9)
Schleimhautentzündung	0	0	17 (37,0)	0	0	17 (37,0)	17 (29,3)	0
Ödem peripher	0	2 (3,4)	6 (13,0)	8 (17,4)	3 (5,2)	13 (28,3)	14 (24,1)	0
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	0	4 (6,9)	6 (13,0)	5 (10,9)	5 (8,6)	9 (19,6)	10 (17,2)	0
Arzneimittelentzugssyndrom	0	0	2 (4,3)	8 (17,4)	0	9 (19,6)	9 (15,5)	0
Brustschmerz	0	2 (3,4)	1 (2,2)	6 (13,0)	2 (3,4)	6 (13,0)	7 (12,1)	0
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	22 (37,9)	29 (50,0)	17 (37,0)	21 (45,7)	38 (65,5)	28 (60,9)	47 (81,0)	0
Schmerzen an der Stelle eines Gefäßzugangs	17 (29,3)	21 (36,2)	6 (13,0)	0	29 (50,0)	2 (4,3)	31 (53,4)	0
Schmerzen während eines Eingriffes	10 (17,2)	5 (8,6)	0	9 (19,6)	13 (22,4)	9 (19,6)	15 (25,9)	0
Reaktion auf Transfusion	1 (1,7)	2 (3,4)	3 (6,5)	0	3 (5,2)	3 (6,5)	6 (10,3)	-
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (3,4)	6 (10,3)	39 (84,8)	17 (37,0)	9 (15,5)	44 (95,7)	46 (79,3)	0
Febrile Neutropenie	0	0	25 (54,3)	0	0	25 (54,3)	25 (43,1)	0
Anämie	0	3 (5,2)	14 (30,4)	6 (13,0)	3 (5,2)	17 (37,0)	19 (32,8)	0
Neutropenie	0	0	13 (28,3)	3 (6,5)	0	14 (30,4)	14 (24,1)	0
Thrombozytopenie	0	1 (1,7)	11 (23,9)	3 (6,5)	2 (3,4)	13 (28,3)	14 (24,1)	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Aufnahme bis < Mob^a	Mob bis < Kond^b	Kond bis NE^c	> NE bis M24^d	Aufnahme bis < Exa-Cel^e	Exa-Cel bis M24^f	Aufnahme bis M24^g	M24 bis M180^h
	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Lymphopenie	0	0	0	5 (10,9)	0	5 (10,9)	5 (8,6)	0
Erkrankungen des Nervensystems	3 (5,2)	28 (48,3)	26 (56,5)	26 (56,5)	35 (60,3)	33 (71,7)	46 (79,3)	0
Kopfschmerzen	0	12 (20,7)	16 (34,8)	16 (34,8)	18 (31,0)	25 (54,3)	33 (56,9)	0
Parästhesie	0	17 (29,3)	0	6 (13,0)	17 (29,3)	6 (13,0)	20 (34,5)	0
Schwindelgefühl	1 (1,7)	4 (6,9)	4 (8,7)	10 (21,7)	5 (8,6)	11 (23,9)	14 (24,1)	0
Untersuchungen	1 (1,7)	13 (22,4)	38 (82,6)	29 (63,0)	21 (36,2)	41 (89,1)	45 (77,6)	0
Thrombozytenzahl erniedrigt	0	4 (6,9)	21 (45,7)	3 (6,5)	4 (6,9)	21 (45,7)	21 (36,2)	0
Neutrophilenzahl erniedrigt	0	0	17 (37,0)	1 (2,2)	0	17 (37,0)	17 (29,3)	0
Alaninaminotransferase erhöht	0	0	6 (13,0)	10 (21,7)	4 (6,9)	11 (23,9)	13 (22,4)	0
Aspartataminotransferase erhöht	0	0	6 (13,0)	9 (19,6)	4 (6,9)	11 (23,9)	13 (22,4)	0
CD4 Lymphozyten erniedrigt	0	0	0	9 (19,6)	0	9 (19,6)	9 (15,5)	0
Bilirubin im Blut erhöht	0	0	6 (13,0)	3 (6,5)	5 (8,6)	4 (8,7)	9 (15,5)	0
Gewicht verringert	0	0	3 (6,5)	5 (10,9)	0	8 (17,4)	8 (13,8)	0
Internat. normalised ratio erhöht	0	0	7 (15,2)	2 (4,3)	0	8 (17,4)	8 (13,8)	0
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	0	0	1 (2,2)	6 (13,0)	1 (1,7)	6 (13,0)	7 (12,1)	0
Leukozytenzahl erniedrigt	0	0	6 (13,0)	0	0	6 (13,0)	6 (10,3)	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (3,4)	31 (53,4)	35 (76,1)	19 (41,3)	34 (58,6)	34 (73,9)	43 (74,1)	0
Appetit vermindert	1 (1,7)	2 (3,4)	22 (47,8)	5 (10,9)	6 (10,3)	21 (45,7)	25 (43,1)	0
Hypomagnesiämie	0	20 (34,5)	5 (10,9)	5 (10,9)	20 (34,5)	9 (19,6)	24 (41,4)	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Aufnahme bis < Mob^a	Mob bis < Kond^b	Kond bis NE^c	> NE bis M24^d	Aufnahme bis < Exa-Cel^e	Exa-Cel bis M24^f	Aufnahme bis M24^g	M24 bis M180^h
	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Hypokalzämie	1 (1,7)	20 (34,5)	1 (2,2)	0	20 (34,5)	1 (2,2)	21 (36,2)	0
Hypokaliämie	0	12 (20,7)	14 (30,4)	5 (10,9)	14 (24,1)	15 (32,6)	21 (36,2)	0
Hyperphosphatämie	0	2 (3,4)	7 (15,2)	1 (2,2)	2 (3,4)	7 (15,2)	9 (15,5)	0
Eisenüberladung	0	1 (1,7)	0	5 (10,9)	1 (1,7)	5 (10,9)	6 (10,3)	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	2 (3,4)	14 (24,1)	30 (65,2)	24 (52,2)	19 (32,8)	35 (76,1)	43 (74,1)	0
Pruritus	1 (1,7)	12 (20,7)	25 (54,3)	3 (6,5)	14 (24,1)	23 (50,0)	34 (58,6)	0
Hauthyperpigmentierung	0	0	4 (8,7)	13 (28,3)	0	16 (34,8)	16 (27,6)	0
Exfoliation der Haut	0	0	1 (2,2)	9 (19,6)	0	10 (21,7)	10 (17,2)	0
Alopezie	0	0	6 (13,0)	2 (4,3)	0	8 (17,4)	8 (13,8)	0
Trockene Haut	0	0	4 (8,7)	4 (8,7)	2 (3,4)	6 (13,0)	8 (13,8)	0
Ausschlag	0	0	0	0	1 (1,7)	5 (10,9)	5 (8,6)	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7 (12,1)	17 (29,3)	13 (28,3)	29 (63,0)	21 (36,2)	33 (71,7)	40 (69,0)	2 (5,9)
COVID-19	1 (1,7)	6 (10,3)	0	12 (26,1)	6 (10,3)	12 (26,1)	17 (29,3)	0
Orale Candidose	0	0	2 (4,3)	8 (17,4)	0	10 (21,7)	10 (17,2)	0
Infektion der oberen Atemwege	1 (1,7)	0	0	8 (17,4)	1 (1,7)	8 (17,4)	8 (13,8)	0
Pneumonie	1 (1,7)	0	1 (2,2)	4 (8,7)	1 (1,7)	5 (10,9)	6 (10,3)	1 (2,9)
Erkrankungen des Muskel- Skelett-Systems und des Bindegewebes	2 (3,4)	23 (39,7)	25 (54,3)	27 (58,7)	30 (51,7)	31 (67,4)	39 (67,2)	3 (8,8)
Schmerz in einer Extremität	0	9 (15,5)	18 (39,1)	10 (21,7)	13 (22,4)	20 (43,5)	26 (44,8)	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Aufnahme bis < Mob^a	Mob bis < Kond^b	Kond bis NE^c	> NE bis M24^d	Aufnahme bis < Exa-Cel^e	Exa-Cel bis M24^f	Aufnahme bis M24^g	M24 bis M180^h
	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Arthralgie	0	10 (17,2)	11 (23,9)	17 (37,0)	10 (17,2)	20 (43,5)	23 (39,7)	1 (2,9)
Rückenschmerzen	2 (3,4)	8 (13,8)	11 (23,9)	14 (30,4)	15 (25,9)	16 (34,8)	22 (37,9)	1 (2,9)
Knochenschmerzen	0	5 (8,6)	2 (4,3)	4 (8,7)	5 (8,6)	6 (13,0)	11 (19,0)	0
Nackenschmerzen	0	4 (6,9)	9 (19,6)	1 (2,2)	5 (8,6)	10 (21,7)	10 (17,2)	0
Myalgie	0	2 (3,4)	0	4 (8,7)	2 (3,4)	4 (8,7)	6 (10,3)	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums	2 (3,4)	13 (22,4)	20 (43,5)	17 (37,0)	17 (29,3)	26 (56,5)	36 (62,1)	1 (2,9)
Husten	0	4 (6,9)	4 (8,7)	6 (13,0)	6 (10,3)	8 (17,4)	13 (22,4)	0
Schmerzen im Oropharynx	0	2 (3,4)	8 (17,4)	5 (10,9)	3 (5,2)	9 (19,6)	12 (20,7)	0
Epistaxis	0	3 (5,2)	8 (17,4)	4 (8,7)	3 (5,2)	10 (21,7)	11 (19,0)	0
Dyspnoe	0	2 (3,4)	1 (2,2)	3 (6,5)	2 (3,4)	4 (8,7)	6 (10,3)	0
Psychiatrische Erkrankungen	0	6 (10,3)	11 (23,9)	11 (23,9)	9 (15,5)	18 (39,1)	23 (39,7)	1 (2,9)
Angst	0	4 (6,9)	6 (13,0)	4 (8,7)	5 (8,6)	9 (19,6)	13 (22,4)	0
Schlaflosigkeit	0	1 (1,7)	4 (8,7)	5 (10,9)	2 (3,4)	7 (15,2)	8 (13,8)	0
Depression	0	2 (3,4)	0	4 (8,7)	2 (3,4)	4 (8,7)	6 (10,3)	0
Gefäßerkrankungen	3 (5,2)	7 (12,1)	6 (13,0)	16 (34,8)	10 (17,2)	17 (37,0)	23 (39,7)	0
Hypertonie	0	1 (1,7)	4 (8,7)	6 (13,0)	3 (5,2)	7 (15,2)	10 (17,2)	0
Hypotonie	3 (5,2)	5 (8,6)	1 (2,2)	3 (6,5)	6 (10,3)	3 (6,5)	8 (13,8)	0
Hitzewallung	0	0	0	5 (10,9)	0	5 (10,9)	5 (8,6)	0
Erkrankungen der Geschlechts- organe und der Brustdrüse	0	2 (3,4)	17 (37,0)	12 (26,1)	5 (8,6)	20 (43,5)	21 (36,2)	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Aufnahme bis < Mob^a	Mob bis < Kond^b	Kond bis NE^c	> NE bis M24^d	Aufnahme bis < Exa-Cel^e	Exa-Cel bis M24^f	Aufnahme bis M24^g	M24 bis M180^h
	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Amenorrhoe	0	0	1 (2,2)	5 (10,9)	1 (1,7)	5 (10,9)	6 (10,3)	0
Augenerkrankungen	0	2 (3,4)	7 (15,2)	14 (30,4)	3 (5,2)	19 (41,3)	20 (34,5)	0
Sehen verschwommen	0	0	2 (4,3)	4 (8,7)	0	6 (13,0)	6 (10,3)	0
Leber- und Gallenerkrankungen	2 (3,4)	2 (3,4)	7 (15,2)	11 (23,9)	6 (10,3)	13 (28,3)	17 (29,3)	0
Cholelithiasis	1 (1,7)	1 (1,7)	2 (4,3)	8 (17,4)	2 (3,4)	9 (19,6)	11 (19,0)	0
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0	1 (1,7)	12 (26,1)	4 (8,7)	2 (3,4)	14 (30,4)	15 (25,9)	0
Dysurie	0	0	6 (13,0)	3 (6,5)	0	8 (17,4)	8 (13,8)	0
Herzkrankungen	0	3 (5,2)	6 (13,0)	8 (17,4)	4 (6,9)	10 (21,7)	12 (20,7)	0
Tachykardie	0	2 (3,4)	4 (8,7)	6 (13,0)	2 (3,4)	9 (19,6)	10 (17,2)	0
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0	1 (1,7)	2 (4,3)	5 (10,9)	1 (1,7)	7 (15,2)	8 (13,8)	0
Erkrankungen des Immunsystems	0	4 (6,9)	0	3 (6,5)	4 (6,9)	3 (6,5)	6 (10,3)	0

a: Aufnahme bis < Mob: Aufnahme in die Studie bis einen Tag vor dem ersten Mobilisierungszyklus.
 b: Mob bis < Kond: Beginn des Mobilisierungszyklus bis einen Tag vor Beginn der Busulfan-Konditionierung.
 c: Kond bis NE: Beginn der Busulfan-Konditionierung bis zum Engraftment neutrophiler Granulozyten.
 d: > NE bis M24: Tag nach dem Engraftment neutrophiler Granulozyten bis zur Untersuchung im Monat 24 (Untersuchung zum Ende der Studie).
 e: Aufnahme bis < Exa-Cel: Aufnahme in die Studie bis zum Tag vor der Exa-Cel-Infusion.
 f: Exa-Cel bis M24: Tag der Exa-Cel-Infusion bis zum Ende der Studie.
 g: Aufnahme bis M24: Aufnahme bis zur Untersuchung im Monat 24 (oder Untersuchung zum Ende der Studie).
 h: Monat 24 bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit.
 Die UE wurden mit Hilfe der MedDRA Version 27.0 codiert.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Aufnahme bis < Mob^a	Mob bis < Kond^b	Kond bis NE^c	> NE bis M24^d	Aufnahme bis < Exa-Cel^e	Exa-Cel bis M24^f	Aufnahme bis M24^g	M24 bis M180^h
	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<p>Bei der Zusammenfassung der Anzahl und des Anteils der Patienten für jedes Studienintervall wird ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie und eines Studienintervalls nur einmal in dieser Kategorie und diesem Studienintervall gezählt.</p> <p>Die Tabelle ist in absteigender Reihenfolge der Häufigkeit der Spalte Gesamt nach SOC und nach PT innerhalb jeder SOC sortiert.</p> <p>Kond: Konditionierung; M: Monat; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; Mob: Mobilisierung; N: Anzahl der Patienten in der Studienpopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Engraftment der neutrophilen Granulozyten; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis.</p>								

Bei der Darstellung nach SOC und PT wurden aufgetretene UE ebenfalls den einzelnen Vorbehandlungs- und Behandlungsschritten zugeordnet, um eine transparente Darstellung und entsprechend korrekte Interpretation der Daten zu ermöglichen.

Im Zeitraum von der Aufnahme in die Studie bis zur Exa-Cel-Infusion zeigten 48 von 58 (82,8 %) der Patienten mindestens ein UE, das der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ zugeordnet werden konnte. Im Zeitraum von der Exa-Cel-Infusion bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts hatten 43 von 46 (93,5 %) Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis in dieser SOC. Als häufigster PT in dieser SOC trat über den gesamten Beobachtungszeitraum bei 47 Patienten (81,0 %) mindestens ein Ereignis der PT „Übelkeit“ auf. Mindestens ein UE der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ erlebten 31 von 58 (53,4 %) der Patienten zwischen der Aufnahme in die Studie und der Exa-Cel-Infusion, nach der Exa-Cel-Infusion bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren es 45 von 46 (97,8 %) der Patienten. In dieser SOC trat über den gesamten Beobachtungsverlauf bei 24 Patienten (41,1 %) mindestens ein Ereignis auf, das dem PT „Fieber“ zugeordnet werden konnte. In der SOC „Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ waren 38 von 58 Patienten (65,5 %) ab Studienaufnahme bis Exa-Cel-Infusion von mindestens einem UE betroffen, bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren es 28 von 46 (60,9 %). In dieser SOC trat über den gesamten Beobachtungszeitraum bei 31 Patienten (53,4 %) mindestens ein Ereignis des PT „Schmerzen an der Stelle eines Gefäßzugangs“ auf.

Keine der genannten UE führte zum Studienabbruch.

In Anbetracht des innovativen Wirkmechanismus von Exa-Cel liegt ein besonderes Augenmerk auf das Auftreten von Malignitäten und neuer oder sich verschlimmernder hämatologischer Erkrankungen (z.B. immunvermittelte Zytopenien, aplastische Anämie, primäre Immundefekte). Bei keinem der Patienten trat ein solches Ereignis auf.

Aus Gründen der Transparenz werden im Folgenden die UE nach SOC und PT über die Anforderungen der Nutzenbewertung hinaus jeweils nach Schweregrad dargestellt. Die Ergebnisse entsprechen dem bereits beschriebenen Sicherheitsprofil von Exa-Cel und werden nicht weiter beschrieben. Keines der UE führte zu einem Studienabbruch.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE); Gesamtzahl der Unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT und Schweregrad der Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131– weitere Untersuchungen

	Aufnahme bis < Mob^a	Mob bis < Kond^b	Kond bis NE^c	> NE bis M24^d	Aufnahme bis < Exa-Cel^e	Exa-Cel bis M24^f	Aufnahme bis M24^g	M24 bis M180^h
	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Patienten in der Analysepopulation	58	58	46	46	58	46	58	34
Patienten mit jeglichen UE	36 (62,1)	56 (96,6)	46 (100,0)	44 (95,7)	57 (98,3)	46 (100,0)	58 (100,0)	6 (17,6)
Grad 1	3 (5,2)	7 (12,1)	0	2 (4,3)	4 (6,9)	0	1 (1,7)	0
Grad 2	20 (34,5)	20 (34,5)	1 (2,2)	9 (19,6)	16 (27,6)	0	4 (6,9)	0
Grad 3	13 (22,4)	22 (37,9)	16 (34,8)	28 (60,9)	29 (50,0)	15 (32,6)	20 (34,5)	6 (17,6)
Grad 4	0	7 (12,1)	29 (63,0)	5 (10,9)	8 (13,8)	31 (67,4)	33 (56,9)	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5 (8,6)	40 (69,0)	44 (95,7)	36 (78,3)	48 (82,8)	43 (93,5)	53 (91,4)	0
Grad 1	3 (5,2)	19 (32,8)	4 (8,7)	7 (15,2)	12 (20,7)	5 (10,9)	11 (19,0)	0
Grad 2	2 (3,4)	15 (25,9)	12 (26,1)	19 (41,3)	27 (46,6)	8 (17,4)	10 (17,2)	0
Grad 3	0	6 (10,3)	28 (60,9)	10 (21,7)	9 (15,5)	30 (65,2)	32 (55,2)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Übelkeit	2 (3,4)	31 (53,4)	38 (82,6)	26 (56,5)	44 (75,9)	32 (69,6)	47 (81,0)	0
Grad 1	1 (1,7)	19 (32,8)	7 (15,2)	12 (26,1)	13 (22,4)	10 (21,7)	11 (19,0)	0
Grad 2	1 (1,7)	12 (20,7)	24 (52,2)	13 (28,3)	28 (48,3)	18 (39,1)	29 (50,0)	0
Grad 3	0	0	7 (15,2)	1 (2,2)	3 (5,2)	4 (8,7)	7 (12,1)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Erbrechen	2 (3,4)	13 (22,4)	24 (53,2)	23 (50,0)	23 (39,7)	27 (58,7)	34 (58,6)	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Aufnahme bis < Mob^a	Mob bis < Kond^b	Kond bis NE^c	> NE bis M24^d	Aufnahme bis < Exa-Cel^e	Exa-Cel bis M24^f	Aufnahme bis M24^g	M24 bis M180^h
	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Grad 1	1 (1,7)	6 (10,3)	10 (21,7)	12 (26,1)	9 (15,5)	12 (26,1)	13 (22,4)	0
Grad 2	1 (1,7)	7 (12,1)	12 (26,1)	10 (21,7)	14 (24,1)	12 (26,1)	18 (31,0)	0
Grad 3	0	0	2 (4,3)	1 (2,2)	0	3 (6,5)	3 (5,2)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Abdominalschmerz	1 (1,7)	15 (25,9)	22 (47,8)	16 (34,8)	20 (34,5)	24 (52,2)	33 (56,9)	0
Grad 1	1 (1,7)	6 (10,3)	5 (10,9)	5 (10,9)	8 (13,8)	8 (17,4)	11 (19,0)	0
Grad 2	0	5 (8,6)	16 (34,8)	7 (15,2)	8 (13,8)	11 (23,9)	15 (25,9)	0
Grad 3	0	4 (6,9)	1 (2,2)	4 (8,7)	4 (6,9)	5 (10,9)	7 (12,1)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Obstipation	0	11 (19,0)	19 (41,3)	15 (32,6)	18 (31,0)	21 (45,7)	30 (51,7)	0
Grad 1	0	6 (10,3)	9 (19,6)	4 (8,7)	7 (12,1)	9 (19,6)	13 (22,4)	0
Grad 2	0	5 (8,6)	10 (21,7)	7 (15,2)	11 (19,0)	8 (17,4)	13 (22,4)	0
Grad 3	0	0	0	4 (8,7)	0	4 (8,7)	4 (6,9)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Stomatitis	0	0	29 (63,0)	0	0	29 (63,0)	29 (50,0)	0
Grad 1	0	0	1 (2,2)	0	0	1 (2,2)	1 (1,7)	0
Grad 2	0	0	3 (6,5)	0	0	3 (6,5)	3 (5,2)	0
Grad 3	0	0	25 (54,3)	0	0	25 (54,3)	25 (43,1)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Diarrhoe	0	7 (12,1)	13 (28,3)	13 (28,3)	8 (13,8)	20 (43,5)	26 (44,8)	0
Grad 1	0	5 (8,6)	10 (21,7)	7 (15,2)	6 (10,3)	12 (26,1)	16 (27,6)	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Aufnahme bis < Mob ^a	Mob bis < Kond ^b	Kond bis NE ^c	> NE bis M24 ^d	Aufnahme bis < Exa-Cel ^e	Exa-Cel bis M24 ^f	Aufnahme bis M24 ^g	M24 bis M180 ^h
	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Grad 2	0	2 (3,4)	3 (6,5)	3 (6,5)	2 (3,4)	5 (10,9)	7 (12,1)	0
Grad 3	0	0	0	3 (6,5)	0	3 (6,5)	3 (5,2)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Schmerzen Oberbauch	0	2 (3,4)	7 (15,2)	6 (13,0)	2 (3,4)	12 (26,1)	14 (24,1)	0
Grad 1	0	1 (1,7)	4 (8,7)	4 (8,7)	1 (1,7)	8 (17,4)	9 (15,5)	0
Grad 2	0	0	2 (4,3)	0	0	1 (2,2)	1 (1,7)	0
Grad 3	0	1 (1,7)	1 (2,2)	2 (4,3)	1 (1,7)	3 (6,5)	4 (6,9)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Gastritis	0	1 (1,7)	6 (13,0)	5 (10,9)	1 (1,7)	11 (23,9)	12 (20,7)	0
Grad 1	0	0	0	2 (4,3)	0	2 (4,3)	2 (3,4)	0
Grad 2	0	1 (1,7)	6 (13,0)	3 (6,5)	1 (1,7)	9 (19,6)	10 (17,2)	0
Grad 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Dyspepsie	0	3 (5,2)	5 (10,9)	2 (4,3)	4 (6,9)	5 (10,9)	8 (13,8)	0
Grad 1	0	1 (1,7)	1 (2,2)	0	1 (1,7)	1 (2,2)	2 (3,4)	0
Grad 2	0	2 (3,4)	4 (8,7)	2 (4,3)	3 (5,2)	4 (8,7)	6 (10,3)	0
Grad 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Gastroösophageale Refluxkrankheit	0	0	3 (6,5)	6 (13,0)	0	8 (17,4)	8 (13,8)	0
Grad 1	0	0	1 (2,2)	2 (4,3)	0	2 (4,3)	2 (3,4)	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Aufnahme bis < Mob^a	Mob bis < Kond^b	Kond bis NE^c	> NE bis M24^d	Aufnahme bis < Exa-Cel^e	Exa-Cel bis M24^f	Aufnahme bis M24^g	M24 bis M180^h
	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Grad 2	0	0	2 (4,3)	4 (8,7)	0	6 (13,0)	6 (10,3)	0
Grad 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Parästhesie oral	1 (1,7)	6 (10,3)	0	1 (2,2)	7 (12,1)	1 (2,2)	8 (13,8)	0
Grad 1	1 (1,7)	3 (5,2)	0	1 (2,2)	4 (6,9)	1 (2,2)	5 (8,6)	0
Grad 2	0	3 (5,2)	0	0	3 (5,2)	0	3 (5,2)	0
Grad 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Hämatochezie	0	0	0	0	0	5 (10,9)	5 (8,6)	0
Grad 1	0	0	0	0	0	4 (8,7)	4 (6,9)	0
Grad 2	0	0	0	0	0	1 (2,2)	1 (1,7)	0
Grad 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (8,6)	25 (43,1)	40 (87,0)	33 (71,1)	31 (53,4)	45 (97,8)	50 (86,2)	1 (2,9)
Grad 1	2 (3,4)	9 (15,5)	5 (10,9)	8 (17,4)	9 (15,5)	7 (15,2)	3 (5,2)	0
Grad 2	1 (1,7)	13 (22,4)	15 (32,6)	21 (45,7)	16 (27,6)	18 (39,1)	23 (39,7)	0
Grad 3	2 (3,4)	3 (5,2)	20 (43,5)	4 (8,7)	6 (10,3)	20 (43,5)	24 (41,4)	1 (2,9)
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Fieber	1 (1,7)	6 (10,3)	15 (32,6)	13 (28,3)	7 (12,1)	20 (43,5)	24 (41,4)	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Aufnahme bis < Mob^a	Mob bis < Kond^b	Kond bis NE^c	> NE bis M24^d	Aufnahme bis < Exa-Cel^e	Exa-Cel bis M24^f	Aufnahme bis M24^g	M24 bis M180^h
	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Grad 1	0	4 (6,9)	7 (15,2)	4 (8,7)	3 (5,2)	6 (13,0)	8 (13,8)	0
Grad 2	1 (1,7)	2 (3,4)	7 (15,2)	9 (19,6)	3 (5,2)	14 (30,4)	15 (25,9)	0
Grad 3	0	0	1 (2,2)	0	1 (1,7)	0	1 (1,7)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Fatigue	0	6 (10,3)	9 (19,6)	9 (19,6)	7 (12,1)	16 (34,8)	19 (32,8)	0
Grad 1	0	5 (8,6)	3 (6,5)	7 (15,2)	5 (8,6)	9 (19,6)	10 (17,2)	0
Grad 2	0	1 (1,7)	5 (10,9)	1 (2,2)	2 (3,4)	5 (10,9)	7 (12,1)	0
Grad 3	0	0	1 (2,2)	1 (2,2)	0	2 (4,3)	2 (3,4)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Schmerz	0	9 (15,5)	10 (21,7)	10 (21,7)	12 (20,7)	12 (26,1)	19 (32,8)	1 (2,9)
Grad 1	0	1 (1,7)	1 (2,2)	1 (2,2)	1 (1,7)	1 (2,2)	0	0
Grad 2	0	7 (12,1)	6 (13,0)	7 (15,2)	9 (15,5)	8 (17,4)	14 (24,1)	0
Grad 3	0	1 (1,7)	3 (6,5)	2 (4,3)	2 (3,4)	3 (6,5)	5 (8,6)	1 (2,9)
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Schleimhautentzündung	0	0	17 (37,0)	0	0	17 (37,0)	17 (29,3)	0
Grad 1	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 2	0	0	2 (4,3)	0	0	2 (4,3)	2 (3,4)	0
Grad 3	0	0	15 (32,6)	0	0	15 (32,6)	15 (25,9)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Ödem peripher	0	2 (3,4)	6 (13,0)	8 (17,4)	3 (5,2)	13 (28,3)	14 (24,1)	0
Grad 1	0	1 (1,7)	3 (6,5)	5 (10,9)	1 (1,7)	8 (17,4)	8 (13,8)	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Aufnahme bis < Mob ^a	Mob bis < Kond ^b	Kond bis NE ^c	> NE bis M24 ^d	Aufnahme bis < Exa-Cel ^e	Exa-Cel bis M24 ^f	Aufnahme bis M24 ^g	M24 bis M180 ^h
	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Grad 2	0	1 (1,7)	3 (6,5)	3 (6,5)	2 (3,4)	5 (10,9)	6 (10,3)	0
Grad 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	0	4 (6,9)	6 (13,0)	5 (10,9)	5 (8,6)	9 (19,6)	10 (17,2)	0
Grad 1	0	0	3 (6,5)	3 (6,5)	1 (1,7)	4 (8,7)	2 (3,4)	0
Grad 2	0	4 (6,9)	0	1 (2,2)	4 (6,9)	1 (2,2)	4 (6,9)	0
Grad 3	0	0	3 (6,5)	1 (2,2)	0	4 (8,7)	4 (6,9)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Arzneimittelentzugssyndrom	0	0	2 (4,3)	8 (17,4)	0	9 (19,6)	9 (15,5)	0
Grad 1	0	0	1 (2,2)	2 (4,3)	0	2 (4,3)	2 (3,4)	0
Grad 2	0	0	1 (2,2)	6 (13,0)	0	7 (15,2)	7 (12,1)	0
Grad 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Brustschmerz	0	2 (3,4)	1 (2,2)	6 (13,0)	2 (3,4)	6 (13,0)	7 (12,1)	0
Grad 1	0	1 (1,7)	0	2 (4,3)	1 (1,7)	2 (4,3)	3 (5,2)	0
Grad 2	0	0	1 (2,2)	4 (8,7)	0	4 (8,7)	3 (5,2)	0
Grad 3	0	1 (1,7)	0	0	1 (1,7)	0	1 (1,7)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	22 (37,9)	29 (50,0)	17 (37,0)	21 (45,7)	38 (65,5)	28 (60,9)	47 (81,0)	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Aufnahme bis < Mob^a	Mob bis < Kond^b	Kond bis NE^c	> NE bis M24^d	Aufnahme bis < Exa-Cel^e	Exa-Cel bis M24^f	Aufnahme bis M24^g	M24 bis M180^h
	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Grad 1	4 (6,9)	6 (10,3)	10 (21,7)	8 (17,4)	7 (12,1)	11 (23,9)	7 (12,1)	0
Grad 2	16 (27,6)	17 (29,3)	7 (15,2)	7 (15,2)	23 (39,7)	11 (23,9)	27 (46,6)	0
Grad 3	2 (3,4)	5 (8,6)	0	5 (10,9)	7 (12,1)	5 (10,9)	11 (19,0)	0
Grad 4	0	1 (1,7)	0	1 (2,2)	1 (1,7)	1 (2,2)	2 (3,4)	0
Schmerzen an der Stelle eines Gefäßzugangs	17 (29,3)	21 (36,2)	6 (13,0)	0	29 (50,0)	2 (4,3)	31 (53,4)	0
Grad 1	4 (6,9)	4 (6,9)	4 (8,7)	0	7 (12,1)	2 (4,3)	9 (15,5)	0
Grad 2	12 (20,7)	16 (27,6)	2 (4,3)	0	20 (34,5)	0	20 (34,5)	0
Grad 3	1 (1,7)	1 (1,7)	0	0	2 (3,4)	0	2 (3,4)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Schmerzen während eines Eingriffes	10 (17,2)	5 (8,6)	0	9 (19,6)	13 (22,4)	9 (19,6)	15 (25,9)	0
Grad 1	3 (5,2)	1 (1,7)	0	5 (10,9)	3 (5,2)	5 (10,9)	3 (5,2)	0
Grad 2	6 (10,3)	3 (5,2)	0	3 (6,5)	8 (13,8)	3 (6,5)	9 (15,5)	0
Grad 3	1 (1,7)	1 (1,7)	0	1 (2,2)	2 (3,4)	1 (2,2)	3 (5,2)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Reaktion auf Transfusion	1 (1,7)	2 (3,4)	3 (6,5)	0	3 (5,2)	3 (6,5)	6 (10,3)	0
Grad 1	0	0	1 (2,2)	0	0	1 (2,2)	1 (1,7)	0
Grad 2	0	2 (3,4)	2 (4,3)	0	2 (3,4)	2 (4,3)	4 (6,9)	0
Grad 3	1 (1,7)	0	0	0	1 (1,7)	0	1 (1,7)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Aufnahme bis < Mob^a	Mob bis < Kond^b	Kond bis NE^c	> NE bis M24^d	Aufnahme bis < Exa-Cel^e	Exa-Cel bis M24^f	Aufnahme bis M24^g	M24 bis M180^h
	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (3,4)	6 (10,3)	39 (84,8)	17 (37,0)	9 (15,5)	44 (95,7)	46 (79,3)	0
Grad 1	0	0	1 (2,2)	2 (4,3)	2 (3,4)	3 (6,5)	3 (5,2)	0
Grad 2	0	1 (1,7)	2 (4,3)	8 (17,4)	1 (1,7)	4 (8,7)	5 (8,6)	0
Grad 3	2 (3,4)	5 (8,6)	25 (54,3)	7 (15,2)	6 (10,3)	26 (56,5)	27 (46,6)	0
Grad 4	0	0	11 (23,9)	0	0	11 (23,9)	11 (19,0)	0
Febrile Neutropenie	0	0	25 (54,3)	0	0	25 (54,3)	25 (43,1)	0
Grad 1	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 2	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 3	0	0	25 (54,3)	0	0	25 (54,3)	25 (43,1)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Anämie	0	3 (5,2)	14 (30,4)	6 (13,0)	3 (5,2)	17 (37,0)	19 (32,8)	0
Grad 1	0	0	0	3 (6,5)	0	3 (6,5)	3 (5,2)	0
Grad 2	0	0	1 (2,2)	1 (2,2)	0	2 (4,3)	2 (3,4)	0
Grad 3	0	3 (5,2)	13 (28,3)	2 (4,3)	3 (5,2)	12 (26,1)	14 (24,1)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Neutropenie	0	0	13 (28,3)	3 (6,5)	0	14 (30,4)	14 (24,1)	0
Grad 1	0	0	0	1 (2,2)	0	0	0	0
Grad 2	0	0	2 (4,3)	1 (2,2)	0	3 (6,5)	3 (5,2)	0
Grad 3	0	0	3 (6,5)	1 (2,2)	0	3 (6,5)	3 (5,2)	0
Grad 4	0	0	8 (17,4)	0	0	8 (17,4)	8 (13,8)	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Aufnahme bis < Mob^a	Mob bis < Kond^b	Kond bis NE^c	> NE bis M24^d	Aufnahme bis < Exa-Cel^e	Exa-Cel bis M24^f	Aufnahme bis M24^g	M24 bis M180^h
	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Thrombozytopenie	0	1 (1,7)	11 (23,9)	3 (6,5)	2 (3,4)	13 (28,3)	14 (24,1)	0
Grad 1	0	0	0	0	1 (1,7)	0	0	0
Grad 2	0	1 (1,7)	0	1 (2,2)	1 (1,7)	1 (2,2)	2 (3,4)	0
Grad 3	0	0	3 (6,5)	2 (4,3)	0	4 (8,7)	4 (6,9)	0
Grad 4	0	0	8 (17,4)	0	0	8 (17,4)	8 (13,8)	0
Lymphopenie	0	0	0	5 (10,9)	0	5 (10,9)	5 (8,6)	0
Grad 1	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 2	0	0	0	5 (10,9)	0	5 (10,9)	5 (8,6)	0
Grad 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Erkrankungen des Nervensystems	3 (5,2)	28 (48,3)	26 (56,5)	26 (56,5)	35 (60,3)	33 (71,7)	46 (79,3)	0
Grad 1	1 (1,7)	13 (22,4)	6 (13,0)	11 (23,9)	16 (27,6)	9 (19,6)	11 (19,0)	0
Grad 2	1 (1,7)	11 (19,0)	15 (32,6)	11 (23,9)	13 (22,4)	16 (34,8)	23 (39,7)	0
Grad 3	1 (1,7)	4 (6,9)	5 (10,9)	4 (8,7)	6 (10,3)	8 (17,4)	12 (20,7)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Kopfschmerzen	0	12 (20,7)	16 (34,8)	16 (34,8)	18 (31,0)	25 (54,3)	33 (56,9)	0
Grad 1	0	6 (10,3)	3 (6,5)	8 (17,4)	10 (17,2)	9 (19,6)	14 (24,1)	0
Grad 2	0	5 (8,6)	9 (19,6)	6 (13,0)	6 (10,3)	11 (23,9)	14 (24,1)	0
Grad 3	0	1 (1,7)	4 (8,7)	2 (4,3)	2 (3,4)	5 (10,9)	5 (8,6)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Aufnahme bis < Mob^a	Mob bis < Kond^b	Kond bis NE^c	> NE bis M24^d	Aufnahme bis < Exa-Cel^e	Exa-Cel bis M24^f	Aufnahme bis M24^g	M24 bis M180^h
	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Parästhesie	0	17 (29,3)	0	6 (13,0)	17 (29,3)	6 (13,0)	20 (34,5)	0
Grad 1	0	10 (17,2)	0	6 (13,0)	10 (17,2)	6 (13,0)	13 (22,4)	0
Grad 2	0	7 (12,1)	0	0	7 (12,1)	0	7 (12,1)	0
Grad 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Schwindelgefühl	1 (1,7)	4 (6,9)	4 (8,7)	10 (21,7)	5 (8,6)	11 (23,9)	14 (24,1)	0
Grad 1	1 (1,7)	3 (5,2)	3 (6,5)	7 (15,2)	4 (6,9)	8 (17,4)	10 (17,2)	0
Grad 2	0	1 (1,7)	1 (2,2)	2 (4,3)	1 (1,7)	2 (4,3)	3 (5,2)	0
Grad 3	0	0	0	1 (2,2)	0	1 (2,2)	1 (1,7)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Untersuchungen	1 (1,7)	13 (22,4)	38 (82,6)	29 (63,0)	21 (36,2)	41 (89,1)	45 (77,6)	0
Grad 1	0	2 (3,4)	8 (17,4)	6 (13,0)	6 (10,3)	9 (19,6)	8 (13,8)	0
Grad 2	1 (1,7)	6 (10,3)	5 (10,9)	11 (23,9)	8 (13,8)	6 (13,0)	10 (17,2)	0
Grad 3	0	5 (8,6)	7 (15,2)	9 (19,6)	6 (10,3)	6 (13,0)	7 (12,1)	0
Grad 4	0	0	18 (39,1)	3 (6,5)	1 (1,7)	20 (43,5)	20 (34,5)	0
Thrombozytenzahl vermindert	0	4 (6,9)	21 (45,7)	3 (6,5)	4 (6,9)	21 (45,7)	21 (36,2)	0
Grad 1	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 2	0	1 (1,7)	0	0	1 (1,7)	0	0	0
Grad 3	0	3 (5,2)	12 (26,1)	2 (4,3)	3 (5,2)	11 (23,9)	11 (19,0)	0
Grad 4	0	0	9 (19,6)	1 (2,2)	0	10 (21,7)	10 (17,2)	0
Neutrophilenzahl erniedrigt	0	0	17 (37,0)	1 (2,2)	0	17 (37,0)	17 (29,3)	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Aufnahme bis < Mob^a	Mob bis < Kond^b	Kond bis NE^c	> NE bis M24^d	Aufnahme bis < Exa-Cel^e	Exa-Cel bis M24^f	Aufnahme bis M24^g	M24 bis M180^h
	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Grad 1	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 2	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 3	0	0	1 (2,2)	1 (2,2)	0	1 (2,2)	1 (1,7)	0
Grad 4	0	0	16 (34,8)	0	0	16 (34,8)	16 (27,6)	0
Alaninaminotransferase erhöht	0	0	6 (13,0)	10 (21,7)	4 (6,9)	11 (23,9)	13 (22,4)	0
Grad 1	0	0	5 (10,9)	6 (13,0)	3 (5,2)	7 (15,2)	8 (13,8)	0
Grad 2	0	0	1 (2,2)	1 (2,2)	1 (1,7)	1 (2,2)	2 (3,4)	0
Grad 3	0	0	0	3 (6,5)	0	3 (6,5)	3 (5,2)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Aspartataminotransferase erhöht	0	0	6 (13,0)	9 (19,6)	4 (6,9)	11 (23,9)	13 (22,4)	0
Grad 1	0	0	4 (8,7)	5 (10,9)	3 (5,2)	6 (13,0)	7 (12,1)	0
Grad 2	0	0	2 (4,3)	2 (4,3)	1 (1,7)	3 (6,5)	4 (6,9)	0
Grad 3	0	0	0	2 (4,3)	0	2 (4,3)	2 (3,4)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
CD4 Lymphozyten erniedrigt	0	0	0	9 (19,6)	0	9 (19,6)	9 (15,5)	0
Grad 1	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 2	0	0	0	4 (8,7)	0	4 (8,7)	4 (6,9)	0
Grad 3	0	0	0	5 (10,9)	0	5 (10,9)	5 (8,6)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Bilirubin im Blut erhöht	0	0	6 (13,0)	3 (6,5)	5 (8,6)	4 (8,7)	9 (15,5)	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Aufnahme bis < Mob^a	Mob bis < Kond^b	Kond bis NE^c	> NE bis M24^d	Aufnahme bis < Exa-Cel^e	Exa-Cel bis M24^f	Aufnahme bis M24^g	M24 bis M180^h
	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Grad 1	0	0	2 (4,3)	1 (2,2)	2 (3,4)	1 (2,2)	3 (5,2)	0
Grad 2	0	0	2 (4,3)	1 (2,2)	1 (1,7)	2 (4,3)	3 (5,2)	0
Grad 3	0	0	1 (2,2)	1 (2,2)	1 (1,7)	1 (2,2)	2 (3,4)	0
Grad 4	0	0	1 (2,2)	0	1 (1,7)	0	1 (1,7)	0
Gewicht verringert	0	0	3 (6,5)	5 (10,9)	0	8 (17,4)	8 (13,8)	0
Grad 1	0	0	0	3 (6,5)	0	3 (6,5)	3 (5,2)	0
Grad 2	0	0	0	2 (4,3)	0	2 (4,3)	2 (3,4)	0
Grad 3	0	0	3 (6,5)	0	0	3 (6,5)	3 (5,2)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
International normalised ratio erhöht	0	0	7 (15,2)	2 (4,3)	0	8 (17,4)	8 (13,8)	0
Grad 1	0	0	1 (2,2)	0	0	0	0	0
Grad 2	0	0	4 (8,7)	2 (4,3)	0	6 (13,0)	6 (10,3)	0
Grad 3	0	0	2 (4,3)	0	0	2 (4,3)	2 (3,4)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	0	0	1 (2,2)	6 (13,0)	1 (1,7)	6 (13,0)	7 (12,1)	0
Grad 1	0	0	0	3 (6,5)	0	3 (6,5)	3 (5,2)	0
Grad 2	0	0	0	3 (6,5)	0	3 (6,5)	3 (5,2)	0
Grad 3	0	0	1 (2,2)	0	1 (1,7)	0	1 (1,7)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Aufnahme bis < Mob^a	Mob bis < Kond^b	Kond bis NE^c	> NE bis M24^d	Aufnahme bis < Exa-Cel^e	Exa-Cel bis M24^f	Aufnahme bis M24^g	M24 bis M180^h
	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Leukozytenzahl erniedrigt	0	0	6 (13,0)	0	0	6 (13,0)	6 (10,3)	0
Grad 1	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 2	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 3	0	0	1 (2,2)	0	0	1 (2,2)	1 (1,7)	0
Grad 4	0	0	5 (10,9)	0	0	5 (10,9)	5 (8,6)	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (3,4)	31 (53,4)	35 (76,1)	19 (41,3)	34 (58,6)	34 (73,9)	43 (74,1)	0
Grad 1	2 (3,4)	16 (27,6)	8 (17,4)	3 (6,5)	17 (29,3)	5 (10,9)	8 (13,8)	0
Grad 2	0	11 (19,0)	6 (13,0)	10 (21,7)	12 (20,7)	6 (13,0)	9 (15,5)	0
Grad 3	0	0	20 (43,5)	5 (10,9)	1 (1,7)	21 (45,7)	20 (34,5)	0
Grad 4	0	4 (6,9)	1 (2,2)	1 (2,2)	4 (6,9)	2 (4,3)	6 (10,3)	0
Appetit vermindert	1 (1,7)	2 (3,4)	22 (47,8)	5 (10,9)	6 (10,3)	21 (45,7)	25 (43,1)	0
Grad 1	1 (1,7)	1 (1,7)	0	1 (2,2)	2 (3,4)	1 (2,2)	2 (3,4)	0
Grad 2	0	1 (1,7)	3 (6,5)	4 (8,7)	3 (5,2)	2 (4,3)	4 (6,9)	0
Grad 3	0	0	19 (41,3)	0	1 (1,7)	18 (39,1)	19 (32,8)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypomagnesiämie	0	20 (34,5)	5 (10,9)	5 (10,9)	20 (34,5)	9 (19,6)	24 (41,4)	0
Grad 1	0	15 (25,9)	5 (10,9)	5 (10,9)	15 (25,9)	9 (19,6)	19 (32,8)	0
Grad 2	0	5 (8,6)	0	0	5 (8,6)	0	5 (8,6)	0
Grad 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Aufnahme bis < Mob^a	Mob bis < Kond^b	Kond bis NE^c	> NE bis M24^d	Aufnahme bis < Exa-Cel^e	Exa-Cel bis M24^f	Aufnahme bis M24^g	M24 bis M180^h
	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Hypokalzämie	1 (1,7)	20 (34,5)	1 (2,2)	0	20 (34,5)	1 (2,2)	21 (36,2)	0
Grad 1	1 (1,7)	12 (20,7)	0	0	12 (20,7)	0	12 (20,7)	0
Grad 2	0	4 (6,9)	0	0	4 (6,9)	0	4 (6,9)	0
Grad 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 4	0	4 (6,9)	1 (2,2)	0	4 (6,9)	1 (2,2)	5 (8,6)	0
Hypokaliämie	0	12 (20,7)	14 (30,4)	5 (10,9)	14 (24,1)	15 (32,6)	21 (36,2)	0
Grad 1	0	7 (12,1)	9 (19,6)	2 (4,3)	9 (15,5)	8 (17,4)	11 (19,0)	0
Grad 2	0	4 (6,9)	4 (8,7)	2 (4,3)	4 (6,9)	5 (10,9)	8 (13,8)	0
Grad 3	0	1 (1,7)	1 (2,2)	1 (2,2)	1 (1,7)	2 (4,3)	2 (3,4)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Hyperphosphatämie	0	2 (3,4)	7 (15,2)	1 (2,2)	2 (3,4)	7 (15,2)	9 (15,5)	0
Grad 1	0	2 (3,4)	3 (6,5)	1 (2,2)	2 (3,4)	3 (6,5)	5 (8,6)	0
Grad 2	0	0	4 (8,7)	0	0	4 (8,7)	4 (6,9)	0
Grad 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Eisenüberladung	0	1 (1,7)	0	5 (10,9)	1 (1,7)	5 (10,9)	6 (10,3)	0
Grad 1	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 2	0	0	0	1 (2,2)	0	1 (2,2)	1 (1,7)	0
Grad 3	0	1 (1,7)	0	4 (8,7)	1 (1,7)	4 (8,7)	5 (8,6)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Aufnahme bis < Mob^a	Mob bis < Kond^b	Kond bis NE^c	> NE bis M24^d	Aufnahme bis < Exa-Cel^e	Exa-Cel bis M24^f	Aufnahme bis M24^g	M24 bis M180^h
	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	2 (3,4)	14 (24,1)	30 (65,2)	24 (52,2)	19 (32,8)	35 (76,1)	43 (74,1)	0
Grad 1	0	3 (5,2)	10 (21,7)	7 (15,2)	6 (10,3)	8 (17,4)	10 (17,2)	0
Grad 2	2 (3,4)	11 (19,0)	15 (32,6)	16 (34,8)	13 (22,4)	21 (45,7)	27 (46,6)	0
Grad 3	0	0	5 (10,9)	0	0	5 (10,9)	5 (8,6)	0
Grad 4	0	0	0	1 (2,2)	0	1 (2,2)	1 (1,7)	0
Pruritus	1 (1,7)	12 (20,7)	25 (54,3)	3 (6,5)	14 (24,1)	23 (50,0)	34 (58,6)	0
Grad 1	0	3 (5,2)	7 (15,2)	1 (2,2)	4 (6,9)	5 (10,9)	9 (15,5)	0
Grad 2	1 (1,7)	9 (15,5)	13 (28,3)	2 (4,3)	10 (17,2)	13 (28,3)	20 (34,5)	0
Grad 3	0	0	5 (10,9)	0	0	5 (10,9)	5 (8,6)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Hauthyperpigmentierung	0	0	4 (8,7)	13 (28,3)	0	16 (34,8)	16 (27,6)	0
Grad 1	0	0	2 (4,3)	4 (8,7)	0	6 (13,0)	6 (10,3)	0
Grad 2	0	0	2 (4,3)	9 (19,6)	0	10 (21,7)	10 (17,2)	0
Grad 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Exfolierung der Haut	0	0	1 (2,2)	9 (19,6)	0	10 (21,7)	10 (17,2)	0
Grad 1	0	0	1 (2,2)	8 (17,4)	0	9 (19,6)	9 (15,5)	0
Grad 2	0	0	0	1 (2,2)	0	1 (2,2)	1 (1,7)	0
Grad 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Aufnahme bis < Mob^a	Mob bis < Kond^b	Kond bis NE^c	> NE bis M24^d	Aufnahme bis < Exa-Cel^e	Exa-Cel bis M24^f	Aufnahme bis M24^g	M24 bis M180^h
	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Alopezie	0	0	6 (13,0)	2 (4,3)	0	8 (17,4)	8 (13,8)	0
Grad 1	0	0	4 (8,7)	1 (2,2)	0	5 (10,9)	5 (8,6)	0
Grad 2	0	0	2 (4,3)	1 (2,2)	0	3 (6,5)	3 (5,2)	0
Grad 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Trockene Haut	0	0	4 (8,7)	4 (8,7)	2 (3,4)	6 (13,0)	8 (13,8)	0
Grad 1	0	0	1 (2,2)	2 (4,3)	1 (1,7)	2 (4,3)	3 (5,2)	0
Grad 2	0	0	3 (6,5)	2 (4,3)	1 (1,7)	4 (8,7)	5 (8,6)	0
Grad 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Ausschlag	0	0	0	0	1 (1,7)	5 (10,9)	5 (8,6)	0
Grad 1	0	0	0	0	1 (1,7)	3 (6,5)	3 (5,2)	0
Grad 2	0	0	0	0	0	2 (4,3)	2 (3,4)	0
Grad 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7 (12,1)	17 (29,3)	13 (28,3)	29 (63,0)	21 (36,2)	33 (71,7)	40 (69,0)	2 (5,9)
Grad 1	0	3 (5,2)	3 (6,5)	5 (10,9)	3 (5,2)	6 (13,0)	3 (5,2)	0
Grad 2	3 (5,2)	5 (8,6)	5 (10,9)	17 (37,0)	6 (10,3)	17 (37,0)	17 (29,3)	0
Grad 3	4 (6,9)	8 (13,8)	5 (10,9)	6 (13,0)	11 (19,0)	9 (19,6)	18 (31,0)	2 (5,9)
Grad 4	0	1 (1,7)	0	1 (2,2)	1 (1,7)	1 (2,2)	2 (3,4)	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Aufnahme bis < Mob^a	Mob bis < Kond^b	Kond bis NE^c	> NE bis M24^d	Aufnahme bis < Exa-Cel^e	Exa-Cel bis M24^f	Aufnahme bis M24^g	M24 bis M180^h
	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
COVID-19	1 (1,7)	6 (10,3)	0	12 (26,1)	6 (10,3)	12 (26,1)	17 (29,3)	0
Grad 1	0	4 (6,9)	0	2 (4,3)	4 (6,9)	2 (4,3)	5 (8,6)	0
Grad 2	1 (1,7)	2 (3,4)	0	8 (17,4)	2 (3,4)	8 (17,4)	10 (17,2)	0
Grad 3	0	0	0	2 (4,3)	0	2 (4,3)	2 (3,4)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Orale Candidose	0	0	2 (4,3)	8 (17,4)	0	10 (21,7)	10 (17,2)	0
Grad 1	0	0	1 (2,2)	2 (4,3)	0	3 (6,5)	3 (5,2)	0
Grad 2	0	0	1 (2,2)	6 (13,0)	0	7 (15,2)	7 (12,1)	0
Grad 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Infektion der oberen Atemwege	1 (1,7)	0	0	8 (17,4)	1 (1,7)	8 (17,4)	8 (13,8)	0
Grad 1	0	0	0	3 (6,5)	0	3 (6,5)	2 (3,4)	0
Grad 2	0	0	0	5 (10,9)	0	5 (10,9)	5 (8,6)	0
Grad 3	1 (1,7)	0	0	0	1 (1,7)	0	1 (1,7)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Pneumonie	1 (1,7)	0	1 (2,2)	4 (8,7)	1 (1,7)	5 (10,9)	6 (10,3)	1 (2,9)
Grad 1	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 2	0	0	0	1 (2,2)	0	1 (2,2)	1 (1,7)	0
Grad 3	1 (1,7)	0	1 (2,2)	3 (6,5)	1 (1,7)	4 (8,7)	5 (8,6)	1 (2,9)
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Aufnahme bis < Mob^a	Mob bis < Kond^b	Kond bis NE^c	> NE bis M24^d	Aufnahme bis < Exa-Cel^e	Exa-Cel bis M24^f	Aufnahme bis M24^g	M24 bis M180^h
	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Erkrankungen des Muskel- Skelett-Systems und des Bindegewebes	2 (3,4)	23 (39,7)	25 (54,3)	27 (58,7)	30 (51,7)	31 (67,4)	39 (67,2)	3 (8,8)
Grad 1	1 (1,7)	9 (15,5)	6 (13,0)	3 (6,5)	9 (15,5)	3 (6,5)	5 (8,6)	0
Grad 2	0	7 (12,1)	16 (34,8)	16 (34,8)	12 (20,7)	18 (39,1)	21 (36,2)	0
Grad 3	1 (1,7)	7 (12,1)	3 (6,5)	8 (17,4)	9 (15,5)	10 (21,7)	13 (22,4)	3 (8,8)
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Schmerz in einer Extremität	0	9 (15,5)	18 (39,1)	10 (21,7)	13 (22,4)	20 (43,5)	26 (44,8)	0
Grad 1	0	2 (3,4)	6 (13,0)	0	3 (5,2)	3 (6,5)	4 (6,9)	0
Grad 2	0	6 (10,3)	11 (23,9)	9 (19,6)	8 (13,8)	15 (32,6)	20 (34,5)	0
Grad 3	0	1 (1,7)	1 (2,2)	1 (2,2)	2 (3,4)	2 (4,3)	2 (3,4)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Arthralgie	0	10 (17,2)	11 (23,9)	17 (37,0)	10 (17,2)	20 (43,5)	23 (39,7)	1 (2,9)
Grad 1	0	5 (8,6)	3 (6,5)	6 (13,0)	5 (8,6)	6 (13,0)	6 (10,3)	0
Grad 2	0	4 (6,9)	7 (15,2)	8 (17,4)	4 (6,9)	11 (23,9)	14 (24,1)	1 (2,9)
Grad 3	0	1 (1,7)	1 (2,2)	3 (6,5)	1 (1,7)	3 (6,5)	3 (5,2)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Rückenschmerzen	2 (3,4)	8 (13,8)	11 (23,9)	14 (30,4)	15 (25,9)	16 (34,8)	22 (37,9)	1 (2,9)
Grad 1	1 (1,7)	0	2 (4,3)	1 (2,2)	2 (3,4)	1 (2,2)	3 (5,2)	0
Grad 2	0	3 (5,2)	7 (15,2)	9 (19,6)	7 (12,1)	10 (21,7)	12 (20,7)	1 (2,9)
Grad 3	1 (1,7)	5 (8,6)	2 (4,3)	4 (8,7)	6 (10,3)	5 (10,9)	7 (12,1)	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Aufnahme bis < Mob^a	Mob bis < Kond^b	Kond bis NE^c	> NE bis M24^d	Aufnahme bis < Exa-Cel^e	Exa-Cel bis M24^f	Aufnahme bis M24^g	M24 bis M180^h
	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Knochen­schmerzen	0	5 (8,6)	2 (4,3)	4 (8,7)	5 (8,6)	6 (13,0)	11 (19,0)	0
Grad 1	0	1 (1,7)	0	1 (2,2)	1 (1,7)	1 (2,2)	2 (3,4)	0
Grad 2	0	1 (1,7)	2 (4,3)	3 (6,5)	1 (1,7)	5 (10,9)	6 (10,3)	0
Grad 3	0	3 (5,2)	0	0	3 (5,2)	0	3 (5,2)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Nackenschmerzen	0	4 (6,9)	9 (19,6)	1 (2,2)	5 (8,6)	10 (21,7)	10 (17,2)	0
Grad 1	0	1 (1,7)	0	1 (2,2)	1 (1,7)	1 (2,2)	1 (1,7)	0
Grad 2	0	2 (3,4)	7 (15,2)	0	2 (3,4)	7 (15,2)	7 (12,1)	0
Grad 3	0	1 (1,7)	2 (4,3)	0	2 (3,4)	2 (4,3)	2 (3,4)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Myalgie	0	2 (3,4)	0	4 (8,7)	2 (3,4)	4 (8,7)	6 (10,3)	0
Grad 1	0	1 (1,7)	0	2 (4,3)	1 (1,7)	2 (4,3)	3 (5,2)	0
Grad 2	0	1 (1,7)	0	2 (4,3)	1 (1,7)	2 (4,3)	3 (5,2)	0
Grad 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums	2 (3,4)	13 (22,4)	20 (43,5)	17 (37,0)	17 (29,3)	26 (56,5)	36 (62,1)	1 (2,9)
Grad 1	0	5 (8,6)	4 (8,7)	7 (15,2)	5 (8,6)	7 (15,2)	10 (17,2)	0
Grad 2	0	6 (10,3)	10 (21,7)	6 (13,0)	8 (13,8)	12 (26,1)	15 (25,9)	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Aufnahme bis < Mob^a	Mob bis < Kond^b	Kond bis NE^c	> NE bis M24^d	Aufnahme bis < Exa-Cel^e	Exa-Cel bis M24^f	Aufnahme bis M24^g	M24 bis M180^h
	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Grad 3	2 (3,4)	2 (3,4)	6 (13,0)	4 (8,7)	4 (6,9)	7 (15,2)	11 (19,0)	1 (2,9)
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Husten	0	4 (6,9)	4 (8,7)	6 (13,0)	6 (10,3)	8 (17,4)	13 (22,4)	0
Grad 1	0	3 (5,2)	3 (6,5)	5 (10,9)	4 (6,9)	6 (13,0)	10 (17,2)	0
Grad 2	0	1 (1,7)	1 (2,2)	1 (2,2)	2 (3,4)	2 (4,3)	3 (5,2)	0
Grad 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Schmerzen im Oropharynx	0	2 (3,4)	8 (17,4)	5 (10,9)	3 (5,2)	9 (19,6)	12 (20,7)	0
Grad 1	0	1 (1,7)	1 (2,2)	3 (6,5)	2 (3,4)	1 (2,2)	3 (5,2)	0
Grad 2	0	1 (1,7)	5 (10,9)	1 (2,2)	1 (1,7)	5 (10,9)	6 (10,3)	0
Grad 3	0	0	2 (4,3)	1 (2,2)	0	3 (6,5)	3 (5,2)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Epistaxis	0	3 (5,2)	8 (17,4)	4 (8,7)	3 (5,2)	10 (21,7)	11 (19,0)	0
Grad 1	0	2 (3,4)	1 (2,2)	3 (6,5)	2 (3,4)	3 (6,5)	4 (6,9)	0
Grad 2	0	1 (1,7)	5 (10,9)	0	1 (1,7)	5 (10,9)	5 (8,6)	0
Grad 3	0	0	2 (4,3)	1 (2,2)	0	2 (4,3)	2 (3,4)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Dyspnoe	0	2 (3,4)	1 (2,2)	3 (6,5)	2 (3,4)	4 (8,7)	6 (10,3)	0
Grad 1	0	0	1 (2,2)	2 (4,3)	0	3 (6,5)	3 (5,2)	0
Grad 2	0	2 (3,4)	0	0	2 (3,4)	0	2 (3,4)	0
Grad 3	0	0	0	1 (2,2)	0	1 (2,2)	1 (1,7)	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Aufnahme bis < Mob^a	Mob bis < Kond^b	Kond bis NE^c	> NE bis M24^d	Aufnahme bis < Exa-Cel^e	Exa-Cel bis M24^f	Aufnahme bis M24^g	M24 bis M180^h
	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Psychiatrische Erkrankungen	0	6 (10,3)	11 (23,9)	11 (23,9)	9 (15,5)	18 (39,1)	23 (39,7)	1 (2,9)
Grad 1	0	2 (3,4)	5 (10,9)	5 (10,9)	3 (5,2)	9 (19,6)	9 (15,5)	0
Grad 2	0	1 (1,7)	6 (13,0)	4 (8,7)	3 (5,2)	7 (15,2)	9 (15,5)	0
Grad 3	0	2 (3,4)	0	2 (4,3)	2 (3,4)	2 (4,3)	4 (6,9)	1 (2,9)
Grad 4	0	1 (1,7)	0	0	1 (1,7)	0	1 (1,7)	0
Angst	0	4 (6,9)	6 (13,0)	4 (8,7)	5 (8,6)	9 (19,6)	13 (22,4)	0
Grad 1	0	1 (1,7)	2 (4,3)	1 (2,2)	1 (1,7)	3 (6,5)	4 (6,9)	0
Grad 2	0	1 (1,7)	4 (8,7)	2 (4,3)	2 (3,4)	5 (10,9)	6 (10,3)	0
Grad 3	0	2 (3,4)	0	1 (2,2)	2 (3,4)	1 (2,2)	3 (5,2)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Schlaflosigkeit	0	1 (1,7)	4 (8,7)	5 (10,9)	2 (3,4)	7 (15,2)	8 (13,8)	0
Grad 1	0	1 (1,7)	1 (2,2)	4 (8,7)	1 (1,7)	5 (10,9)	5 (8,6)	0
Grad 2	0	0	3 (6,5)	1 (2,2)	1 (1,7)	2 (4,3)	3 (5,2)	0
Grad 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Depression	0	2 (3,4)	0	4 (8,7)	2 (3,4)	4 (8,7)	6 (10,3)	0
Grad 1	0	0	0	1 (2,2)	0	1 (2,2)	1 (1,7)	0
Grad 2	0	1 (1,7)	0	2 (4,3)	1 (1,7)	2 (4,3)	3 (5,2)	0
Grad 3	0	0	0	1 (2,2)	0	1 (2,2)	1 (1,7)	0
Grad 4	0	1 (1,7)	0	0	1 (1,7)	0	1 (1,7)	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Aufnahme bis < Mob^a	Mob bis < Kond^b	Kond bis NE^c	> NE bis M24^d	Aufnahme bis < Exa-Cel^e	Exa-Cel bis M24^f	Aufnahme bis M24^g	M24 bis M180^h
	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Gefäßerkrankungen	3 (5,2)	7 (12,1)	6 (13,0)	16 (34,8)	10 (17,2)	17 (37,0)	23 (39,7)	0
Grad 1	1 (1,7)	1 (1,7)	2 (4,3)	7 (15,2)	2 (3,4)	5 (10,9)	5 (8,6)	0
Grad 2	1 (1,7)	3 (5,2)	1 (2,2)	7 (15,2)	4 (6,9)	8 (17,4)	10 (17,2)	0
Grad 3	1 (1,7)	3 (5,2)	3 (6,5)	2 (4,3)	4 (6,9)	4 (8,7)	8 (13,8)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypertonie	0	1 (1,7)	4 (8,7)	6 (13,0)	3 (5,2)	7 (15,2)	10 (17,2)	0
Grad 1	0	0	1 (2,2)	1 (2,2)	1 (1,7)	0	1 (1,7)	0
Grad 2	0	1 (1,7)	2 (4,3)	3 (6,5)	1 (1,7)	5 (10,9)	6 (10,3)	0
Grad 3	0	0	1 (2,2)	2 (4,3)	1 (1,7)	2 (4,3)	3 (5,2)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypotonie	3 (5,2)	5 (8,6)	1 (2,2)	3 (6,5)	6 (10,3)	3 (6,5)	8 (13,8)	0
Grad 1	1 (1,7)	1 (1,7)	1 (2,2)	1 (2,2)	1 (1,7)	1 (2,2)	1 (1,7)	0
Grad 2	1 (1,7)	1 (1,7)	0	1 (2,2)	2 (3,4)	1 (2,2)	3 (5,2)	0
Grad 3	1 (1,7)	3 (5,2)	0	1 (2,2)	3 (5,2)	1 (2,2)	4 (6,9)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Hitzewallung	0	0	0	5 (10,9)	0	5 (10,9)	5 (8,6)	0
Grad 1	0	0	0	5 (10,9)	0	5 (10,9)	5 (8,6)	0
Grad 2	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Aufnahme bis < Mob^a	Mob bis < Kond^b	Kond bis NE^c	> NE bis M24^d	Aufnahme bis < Exa-Cel^e	Exa-Cel bis M24^f	Aufnahme bis M24^g	M24 bis M180^h
	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	0	2 (3,4)	17 (37,0)	12 (26,1)	5 (8,6)	20 (43,5)	21 (36,2)	0
Grad 1	0	1 (1,7)	7 (15,2)	4 (8,7)	2 (3,4)	7 (15,2)	7 (12,1)	0
Grad 2	0	1 (1,7)	8 (17,4)	8 (17,4)	3 (5,2)	11 (23,9)	12 (20,7)	0
Grad 3	0	0	2 (4,3)	0	0	2 (4,3)	2 (3,4)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Amenorrhoe	0	0	1 (2,2)	5 (10,9)	1 (1,7)	5 (10,9)	6 (10,3)	0
Grad 1	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 2	0	0	1 (2,2)	5 (10,9)	1 (1,7)	5 (10,9)	6 (10,3)	0
Grad 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Augenerkrankungen	0	2 (3,4)	7 (15,2)	14 (30,4)	3 (5,2)	19 (41,3)	20 (34,5)	0
Grad 1	0	2 (3,4)	3 (6,5)	7 (15,2)	3 (5,2)	9 (19,6)	10 (17,2)	0
Grad 2	0	0	4 (8,7)	5 (10,9)	0	8 (17,4)	8 (13,8)	0
Grad 3	0	0	0	2 (4,3)	0	2 (4,3)	2 (3,4)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Sehen verschwommen	0	0	2 (4,3)	4 (8,7)	0	6 (13,0)	6 (10,3)	0
Grad 1	0	0	1 (2,2)	2 (4,3)	0	3 (6,5)	3 (5,2)	0
Grad 2	0	0	1 (2,2)	1 (2,2)	0	2 (4,3)	2 (3,4)	0
Grad 3	0	0	0	1 (2,2)	0	1 (2,2)	1 (1,7)	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Aufnahme bis < Mob ^a	Mob bis < Kond ^b	Kond bis NE ^c	> NE bis M24 ^d	Aufnahme bis < Exa-Cel ^e	Exa-Cel bis M24 ^f	Aufnahme bis M24 ^g	M24 bis M180 ^h
	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Leber- und Gallenerkrankungen	2 (3,4)	2 (3,4)	7 (15,2)	11 (23,9)	6 (10,3)	13 (28,3)	17 (29,3)	0
Grad 1	0	0	1 (2,2)	2 (4,3)	0	2 (4,3)	2 (3,4)	0
Grad 2	0	0	4 (8,7)	2 (4,3)	2 (3,4)	3 (6,5)	3 (5,2)	0
Grad 3	2 (3,4)	1 (1,7)	2 (4,3)	7 (15,2)	3 (5,2)	8 (17,4)	11 (19,0)	0
Grad 4	0	1 (1,7)	0	0	1 (1,7)	0	1 (1,7)	0
Cholelithiasis	1 (1,7)	1 (1,7)	2 (4,3)	8 (17,4)	2 (3,4)	9 (19,6)	11 (19,0)	0
Grad 1	0	0	1 (2,2)	2 (4,3)	0	3 (6,5)	3 (5,2)	0
Grad 2	0	0	0	1 (2,2)	0	1 (2,2)	1 (1,7)	0
Grad 3	1 (1,7)	1 (1,7)	1 (2,2)	5 (10,9)	2 (3,4)	5 (10,9)	7 (12,1)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0	1 (1,7)	12 (26,1)	4 (8,7)	2 (3,4)	14 (30,4)	15 (25,9)	0
Grad 1	0	0	8 (17,4)	3 (6,5)	1 (1,7)	9 (19,6)	9 (15,5)	0
Grad 2	0	1 (1,7)	4 (8,7)	0	1 (1,7)	4 (8,7)	5 (8,6)	0
Grad 3	0	0	0	1 (2,2)	0	1 (2,2)	1 (1,7)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Dysurie	0	0	6 (13,0)	3 (6,5)	0	8 (17,4)	8 (13,8)	0
Grad 1	0	0	6 (13,0)	3 (6,5)	0	8 (17,4)	8 (13,8)	0
Grad 2	0	0	0	0	0	0	0	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Aufnahme bis < Mob^a	Mob bis < Kond^b	Kond bis NE^c	> NE bis M24^d	Aufnahme bis < Exa-Cel^e	Exa-Cel bis M24^f	Aufnahme bis M24^g	M24 bis M180^h
	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Grad 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Herzerkrankungen	0	3 (5,2)	6 (13,0)	8 (17,4)	4 (6,9)	10 (21,7)	12 (20,7)	0
Grad 1	0	1 (1,7)	3 (6,5)	4 (8,7)	2 (3,4)	3 (6,5)	5 (8,6)	0
Grad 2	0	2 (3,4)	3 (6,5)	1 (2,2)	2 (3,4)	4 (8,7)	4 (6,9)	0
Grad 3	0	0	0	3 (6,5)	0	3 (6,5)	3 (5,2)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Tachykardie	0	2 (3,4)	4 (8,7)	6 (13,0)	2 (3,4)	9 (19,6)	10 (17,2)	0
Grad 1	0	1 (1,7)	1 (2,2)	4 (8,7)	1 (1,7)	4 (8,7)	5 (8,6)	0
Grad 2	0	1 (1,7)	3 (6,5)	1 (2,2)	1 (1,7)	4 (8,7)	4 (6,9)	0
Grad 3	0	0	0	1 (2,2)	0	1 (2,2)	1 (1,7)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0	1 (1,7)	2 (4,3)	5 (10,9)	1 (1,7)	7 (15,2)	8 (13,8)	0
Grad 1	0	1 (1,7)	1 (2,2)	4 (8,7)	1 (1,7)	5 (10,9)	6 (10,3)	0
Grad 2	0	0	1 (2,2)	1 (2,2)	0	2 (4,3)	2 (3,4)	0
Grad 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Erkrankungen des Immunsystems	0	4 (6,9)	0	3 (6,5)	4 (6,9)	3 (6,5)	6 (10,3)	0
Grad 1	0	0	0	2 (4,3)	0	2 (4,3)	2 (3,4)	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Aufnahme bis < Mob^a	Mob bis < Kond^b	Kond bis NE^c	> NE bis M24^d	Aufnahme bis < Exa-Cel^e	Exa-Cel bis M24^f	Aufnahme bis M24^g	M24 bis M180^h
	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Grad 2	0	3 (5,2)	0	1 (2,2)	3 (5,2)	1 (2,2)	3 (5,2)	0
Grad 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 4	0	1 (1,7)	0	0	1 (1,7)	0	1 (1,7)	0

- a: Aufnahme bis < Mob: Aufnahme in die Studie bis einen Tag vor dem ersten Mobilisierungszyklus.
- b: Mob bis < Kond: Beginn des Mobilisierungszyklus bis einen Tag vor Beginn der Busulfan-Konditionierung.
- c: Kond bis NE: Beginn der Busulfan-Konditionierung bis zum Engraftment neutrophiler Granulozyten.
- d: > NE bis M24: Tag nach dem Engraftment neutrophiler Granulozyten bis zur Untersuchung im Monat 24 (Untersuchung zum Ende der Studie).
- e: Aufnahme bis < Exa-Cel: Aufnahme in die Studie bis zum Tag vor der Exa-Cel-Infusion.
- f: Exa-Cel bis M24: Tag der Exa-Cel-Infusion bis zum Ende der Studie.
- g: Aufnahme bis M24: Aufnahme bis zur Untersuchung im Monat 24 (oder Untersuchung zum Ende der Studie).
- h: Monat 24 bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit.

Die UE wurden mit Hilfe der MedDRA Version 27.0 codiert.

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

Die Tabelle ist in absteigender Reihenfolge der Häufigkeit der Spalte Aufnahme bis MXX nach SOC und nach PT innerhalb jeder SOC sortiert.

Kond: Konditionierung; M: Monat; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; Mob: Mobilisierung; N: Anzahl der Patienten in der Studienpopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Engraftment der neutrophilen Granulozyten; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3); Gesamtzahl der Unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT der Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131– weitere Untersuchungen

	Aufnahme bis < Mob^a	Mob bis < Kond^b	Kond bis NE^c	> NE bis M24^d	Aufnahme bis < Exa-Cel^e	Exa-Cel bis M24^f	Aufnahme bis M24^g	M24 bis M180^h
	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Patienten in der Analysepopulation	58	58	46	46	58	46	58	34
Patienten mit schweren UE (Grad ≥ 3)	13 (22,4)	29 (50,0)	45 (97,8)	33 (71,7))	37 (63,8)	46 (100,0)	53 (91,4)	6 (17,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (3,4)	5 (8,6)	36 (78,3)	7 (15,2)	6 (10,3)	37 (80,4)	38 (65,5)	0
Febrile Neutropenie	0	0	25 (54,3)	0	0	25 (54,3)	25 (43,1)	0
Anämie	0	3 (5,2)	13 (28,3)	2 (4,3)	3 (5,2)	12 (26,1)	14 (24,1)	0
Thrombozytopenie	0	0	11 (23,9)	2 (4,3)	0	12 (26,1)	12 (20,7)	0
Neutropenie	0	0	11 (23,9)	1 (2,2)	0	11 (23,9)	11 (19,0)	0
Leukopenie			3 (6,5)	1 (2,2)	0	3 (6,5)	3 (5,2)	0
Sichelzellanämie mit Krise	2 (3,4)	2 (3,4)	0	0	3 (5,2)	0	3 (5,2)	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0	6 (10,3)	28 (60,9)	10 (21,7)	9 (15,5)	30 (65,2)	32 (55,2)	0
Stomatitis	0	0	25 (54,3)	0	0	25 (54,3)	25 (43,1)	0
Abdominalschmerz	0	4 (6,9)	1 (2,2)	4 (8,7)	4 (6,9)	5 (10,9)	7 (12,1)	0
Übelkeit	0	0	7 (15,2)	1 (2,2)	3 (5,2)	4 (8,7)	7 (12,1)	0
Schmerzen Oberbauch	0	1 (1,7)	1 (2,2)	2 (4,3)	1 (1,7)	3 (6,5)	4 (6,9)	0
Obstipation	0	0	0	4 (8,7)	0	4 (8,7)	4 (6,9)	0
Diarrhoe	0	0	0	3 (6,5)	0	3 (6,5)	3 (5,2)	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Aufnahme bis < Mob^a	Mob bis < Kond^b	Kond bis NE^c	> NE bis M24^d	Aufnahme bis < Exa-Cel^e	Exa-Cel bis M24^f	Aufnahme bis M24^g	M24 bis M180^h
	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Erbrechen	0	0	2 (4,3)	1 (2,2)	0	3 (6,5)	3 (5,2)	0
Untersuchungen	0	5 (8,6)	25 (54,3)	12 (26,1)	7 (12,1)	26 (56,5)	27 (46,6)	0
Thrombozytenzahl vermindert	0	3 (5,2)	21 (45,7)	3 (6,5)	3 (5,2)	21 (45,7)	21 (36,2)	0
Neutrophilenzahl erniedrigt	0	0	17 (37,0)	1 (2,2)	0	17 (37,0)	17 (29,3)	0
Leukozytenzahl erniedrigt	0	0	6 (13,0)	0	0	6 (13,0)	6 (10,3)	0
CD4 Lymphozyten erniedrigt	0	0	0	5 (10,9)	0	5 (10,9)	5 (8,6)	0
Bilirubin im Blut erhöht	0	0	2 (4,3)	1 (2,2)	2 (3,4)	1 (2,2)	3 (5,2)	0
Gewicht verringert	0	0	3 (6,5)	0	0	3 (6,5)	3 (5,2)	0
Alaninaminotransferase erhöht	0	0	0	3 (6,5)	0	3 (6,5)	3 (5,2)	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0	4 (6,9)	21 (45,7)	6 (13,0)	5 (8,6)	23 (50,0)	26 (44,8)	0
Appetit vermindert	0	0	19 (41,3)	0	1 (1,7)	18 (39,1)	19 (32,8)	0
Hypokalzämie	0	4 (6,9)	1 (2,2)	0	4 (6,9)	1 (2,2)	5 (8,6)	0
Eisenüberschuss	0	1 (1,7)	0	4 (8,7)	1 (1,7)	4 (8,7)	5 (8,6)	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (3,4)	3 (5,2)	20 (43,5)	4 (8,7)	6 (10,3)	20 (43,5)	24 (41,4)	1 (2,9)
Schleimhautentzündung	0	0	15 (32,6)	0	0	15 (25,9)	15 (25,9)	0
Schmerz	0	1 (1,7)	3 (6,5)	2 (4,3)	2 (3,4)	3 (6,5)	5 (8,6)	1 (2,9)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	0	0	3 (6,5)	1 (2,2)	0	4 (8,7)	4 (6,9)	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Aufnahme bis < Mob^a	Mob bis < Kond^b	Kond bis NE^c	> NE bis M24^d	Aufnahme bis < Exa-Cel^e	Exa-Cel bis M24^f	Aufnahme bis M24^g	M24 bis M180^h
	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (6,9)	9 (15,5)	5 (10,9)	7 (15,2)	12 (20,7)	10 (21,7)	20 (34,5)	2 (5,9)
Pneumonie	1 (1,7)	0	1 (2,2)	3 (6,5)	1 (1,7)	4 (8,7)	5 (8,6)	1 (2,9)
Infektion am Gefäßzugang	0	3 (5,2)	0	1 (2,2)	3 (5,2)	1 (2,2)	4 (6,9)	0
Sepsis	0	1 (1,7)	1 (2,2)	1 (2,2)	1 (1,7)	2 (4,3)	3 (5,2)	0
Staphylokokken-Bakteriämie	0	2 (3,4)	1 (2,2)	0	2 (3,4)	1 (2,2)	3 (5,2)	0
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (3,4)	6 (10,3)	0	6 (13,0)	8 (13,8)	6 (13,0)	13 (22,4)	0
Schmerzen während eines Eingriffes	1 (1,7)	1 (1,7)	0	1 (2,2)	2 (3,4)	1 (2,2)	3 (5,2)	0
Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes	1 (1,7)	7 (12,1)	3 (6,5)	8 (17,4)	9 (15,5)	10 (21,7)	13 (22,4)	3 (8,8)
Rückenschmerzen	1 (1,7)	5 (8,6)	2 (4,3)	4 (8,7)	6 (10,3)	5 (10,9)	7 (12,1)	0
Arthralgie	0	1 (1,7)	1 (2,2)	3 (6,5)	1 (1,7)	3 (6,5)	3 (5,2)	0
Knochenschmerzen	0	3 (5,2)	0	0	3 (5,2)	0	3 (5,2)	0
Osteonekrose	0	1 (1,7)	0	2 (4,3)	1 (1,7)	2 (4,3)	3 (5,2)	1 (2,9)
Flankenschmerz	0	0	0	0	0	0	0	1 (2,9)
Leber- und Gallenerkrankungen	2 (3,4)	2 (3,4)	2 (4,3)	7 (15,2)	4 (6,9)	8 (17,4)	12 (20,7)	0
Cholelithiasis	1 (1,7)	1 (1,7)	1 (2,2)	5 (10,9)	2 (3,4)	5 (10,9)	7 (12,1)	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Aufnahme bis < Mob^a	Mob bis < Kond^b	Kond bis NE^c	> NE bis M24^d	Aufnahme bis < Exa-Cel^e	Exa-Cel bis M24^f	Aufnahme bis M24^g	M24 bis M180^h
	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (1,7)	4 (6,9)	5 (10,9)	4 (8,7)	6 (10,3)	8 (17,4)	12 (20,7)	0
Kopfschmerzen	0	1 (1,7)	4 (8,7)	2 (4,3)	2 (3,4)	5 (10,9)	5 (8,6)	0
Migräne	0	1 (1,7)	0	2 (4,3)	1 (1,7)	2 (4,3)	3 (5,2)	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums	2 (3,4)	2 (3,4)	6 (13,0)	4 (8,7)	4 (6,9)	7 (15,2)	11 (19,0)	1 (2,9)
Schmerzen im Oropharynx	0	0	2 (4,3)	1 (2,2)	0	3 (6,5)	3 (5,2)	0
Lungenembolie	0	0	0	0	0	0	0	1 (2,9)
Gefäßerkrankungen	1 (1,7)	3 (5,2)	3 (6,5)	2 (4,3)	4 (6,9)	4 (8,7)	8 (13,8)	0
Hypotonie	1 (1,7)	3 (5,2)	0	1 (2,2)	3 (5,2)	1 (2,2)	4 (6,9)	0
Tiefe Venenthrombose	0	0	2 (4,3)	1 (2,2)	0	3 (6,5)	3 (5,2)	0
Hypertonie	0	0	1 (2,2)	2 (4,3)	1 (1,7)	2 (4,3)	3 (5,2)	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0	0	5 (10,9)	1 (2,2)	0	6 (13,0)	6 (10,3)	0
Pruritus	0	0	5 (10,9)	0	0	5 (10,9)	5 (8,6)	0
Psychiatrische Erkrankungen	0	3 (5,2)	0	2 (4,3)	3 (5,2)	2 (4,3)	5 (8,6)	1 (2,9)
Angst	0	2 (3,4)	0	1 (2,2)	2 (3,4)	1 (2,2)	3 (5,2)	0
Herzerkrankungen	0	0	0	3 (6,5)	0	3 (6,5)	3 (5,2)	0

a: Aufnahme bis < Mob: Aufnahme in die Studie bis einen Tag vor dem ersten Mobilisierungszyklus.

b: Mob bis < Kond: Beginn des Mobilisierungszyklus bis einen Tag vor Beginn der Busulfan-Konditionierung.

c: Kond bis NE: Beginn der Busulfan-Konditionierung bis zum Engraftment neutrophiler Granulozyten .

d: > NE bis M24: Tag nach dem Engraftment neutrophiler Granulozyten bis zur Untersuchung im Monat 24 (Untersuchung zum Ende der Studie).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Aufnahme bis < Mob^a	Mob bis < Kond^b	Kond bis NE^c	> NE bis M24^d	Aufnahme bis < Exa-Cel^e	Exa-Cel bis M24^f	Aufnahme bis M24^g	M24 bis M180^h
	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)

e: Aufnahme bis < Exa-Cel: Aufnahme in die Studie bis zum Tag vor der Exa-Cel-Infusion.

f: Exa-Cel bis M24: Tag der Exa-Cel-Infusion bis zum Ende der Studie.

g: Aufnahme bis M24: Aufnahme bis zur Untersuchung im Monat 24 (oder Untersuchung zum Ende der Studie).

h: Monat 24 bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit.

Die UE wurden mit Hilfe der MedDRA Version 27.0 codiert.

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

Die Tabelle ist in absteigender Reihenfolge der Häufigkeit der Spalte Aufnahme bis M24 nach SOC und nach PT innerhalb jeder SOC sortiert.

Kond: Konditionierung; M: Monat; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; Mob: Mobilisierung; N: Anzahl der Patienten in der Studienpopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Engraftment der neutrophilen Granulozyten; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Im Folgenden werden die drei häufigsten SOC und PT mit mindestens einem schweren UE beschrieben.

Schwere UE (Grad ≥ 3) traten bei Patienten am häufigsten in der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ auf. Bei 6 von 58 Patienten (10,3 %) traten diese vor der Exa-Cel-Infusion und bei 37 von 46 Patienten (80,4 %) nach der Exa-Cel-Infusion auf. Dabei erlitten über den gesamten Beobachtungszeitraum 25 Patienten (43,1 %) innerhalb dieser SOC mindestens ein UE des PT „Febrile Neutropenie“.

Mindestens ein UE der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ trat bei 9 von 58 Patienten (15,5 %) bis zur Exa-Cel-Infusion und bei 30 von 46 Patienten (65,2 %) nach der Exa-Cel-Infusion bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts auf. Innerhalb dieser SOC kam es bei 25 Patienten (43,1 %) über den gesamten Beobachtungszeitraum zu mindestens einem UE des PT „Stomatitis“.

Von der Aufnahme in die Studie bis hin zur Exa-Cel-Infusion litten 7 von 58 (12,1 %) unter mindestens einem schweren UE aus der SOC „Untersuchungen“, nach der Exa-Cel-Infusion bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren es 26 von 46 (56,5 %). Die am häufigsten auftretenden UE dieser SOC konnten bei 21 Patienten (36,2 %) innerhalb des PT „Thrombozytenzahl vermindert“ festgestellt werden.

Keines der schweren UE führte zum Studienabbruch.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignissen (SUE); Gesamtzahl der Unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT der Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131– weitere Untersuchungen

	Aufnahme bis < Mob^a	Mob bis < Kond^b	Kond bis NE^c	> NE bis M24^d	Aufnahme bis < Exa-Cel^e	Exa-Cel bis M24^f	Aufnahme bis M24^g	M24 bis M180^h
	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Patienten in der Analysepopulation	58	58	46	46	58	46	58	34
Patienten mit SUE	12 (20,7)	25 (43,1)	4 (8,7)	20 (43,5)	31 (53,4)	20 (43,5)	38 (65,5)	5 (14,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (10,3)	11 (19,0)	2 (4,3)	8 (17,4)	15 (25,9)	10 (21,7)	22 (37,9)	2(5,9)
Pneumonie	1 (1,7)	0	1 (2,2)	3 (6,5)	1 (1,7)	4 (8,7)	5 (8,6)	1 (2,9)
Sepsis	0	1 (1,7)	1 (2,2)	1 (2,2)	1 (1,7)	2 (4,3)	3 (5,2)	0
Infektion am Gefäßzugang	0	3 (5,2)	0	0	3 (5,2)	0	3 (5,2)	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (3,4)	5 (8,6)	1 (2,2)	5 (10,9)	7 (12,1)	6 (13,0)	11 (19,0)	1 (2,9)
Fieber	1 (1,7)	1 (1,7)	0	4 (8,7)	2 (3,4)	4 (8,7)	5 (8,6)	0
Schmerz	0	1 (1,7)	0	2 (4,3)	1 (1,7)	2 (4,3)	3 (5,2)	1 (2,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0	5 (8,6)	0	7 (15,2)	5 (8,6)	7 (15,2)	9 (15,5)	0
Abdominalschmerz	0	4 (6,9)	0	3 (6,5)	4 (6,9)	3 (6,5)	5 (8,6)	0
Schmerzen Oberbauch	0	1 (1,7)	0	2 (4,3)	1 (1,7)	2 (4,3)	3 (5,2)	0
Obstipation	0	0	0	3 (6,5)	0	3 (6,5)	3 (5,2)	0
Leber- und Gallenerkrankungen	2 (3,4)	1 (1,7)	0	5 (10,9)	3 (5,2)	5 (10,9)	8 (13,8)	0
Cholelithiasis	1 (1,7)	1 (1,7)	0	4 (8,7)	2 (3,4)	4 (8,7)	6 (10,3)	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Aufnahme bis < Mob^a	Mob bis < Kond^b	Kond bis NE^c	> NE bis M24^d	Aufnahme bis < Exa-Cel^e	Exa-Cel bis M24^f	Aufnahme bis M24^g	M24 bis M180^h
	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes	1 (1,7)	6 (10,3)	0	3 (6,5)	7 (12,1)	3 (6,5)	8 (13,8)	2 (5,9)
Rückenschmerzen	1 (1,7)	3 (5,2)	0	2 (4,3)	4 (6,9)	2 (4,3)	6 (10,3)	1 (2,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums	2 (3,4)	2 (3,4)	1 (2,2)	3 (6,5)	4 (6,9)	4 (8,7)	8 (13,8)	1 (2,9)
Lungenembolie	-	-	-	-	-	-	1 (2,9)	1 (2,9)
Erkrankungen des Nervensystems	0	5 (8,6)	0	1 (2,2)	5 (8,6)	1 (2,2)	6 (10,3)	0
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (1,7)	5 (8,6)	0	2 (4,3)	6 (10,3)	2 (4,3)	7 (12,1)	0
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (3,4)	2 (3,4)	1 (2,2)	1 (2,2)	3 (5,2)	2 (4,3)	5 (8,6)	0
Sichelzellanämie mit Krise	2 (3,4)	2 (3,4)	0	0	3 (5,2)	0	3 (5,2)	0
Psychiatrische Erkrankungen	0	3 (5,2)	0	1 (2,2)	3 (5,2)	1 (2,2)	4 (6,9)	1 (2,9)
Angst	0	2 (3,4)	0	1 (2,2)	2 (3,4)	1 (2,2)	3 (5,2)	0
Gefäßerkrankungen	1 (1,7)	3 (5,2)	1 (2,2)	0	3 (5,2)	1 (2,2)	4 (6,9)	0

a: Aufnahme bis < Mob: Aufnahme in die Studie bis einen Tag vor dem ersten Mobilisierungszyklus.
 b: Mob bis < Kond: Beginn des Mobilisierungszyklus bis einen Tag vor Beginn der Busulfan-Konditionierung.
 c: Kond bis NE: Beginn der Busulfan-Konditionierung bis zum Engraftment neutrophiler Granulozyten.
 d: > NE bis M24: Tag nach dem Engraftment neutrophiler Granulozyten bis zur Untersuchung im Monat 24 (Untersuchung zum Ende der Studie).
 e: Aufnahme bis < Exa-Cel: Aufnahme in die Studie bis zum Tag vor der Exa-Cel-Infusion.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Aufnahme bis < Mob^a	Mob bis < Kond^b	Kond bis NE^c	> NE bis M24^d	Aufnahme bis < Exa-Cel^e	Exa-Cel bis M24^f	Aufnahme bis M24^g	M24 bis M180^h
	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58	N = 58
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)

f: Exa-Cel bis M24: Tag der Exa-Cel-Infusion bis zum Ende der Studie.

g: Monat 24 bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit.

h: Aufnahme bis M24: Aufnahme bis zur Untersuchung im Monat 24 (oder Untersuchung zum Ende der Studie).

Die UE wurden mit Hilfe der MedDRA Version 27.0 codiert.

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

Die Tabelle ist in absteigender Reihenfolge der Häufigkeit der Spalte Aufnahme bis M24 nach SOC und nach PT innerhalb jeder SOC sortiert.

Kond: Konditionierung; M: Monat; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; Mob: Mobilisierung; N: Anzahl der Patienten in der Studienpopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Engraftment der neutrophilen Granulozyten; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class. SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Im Folgenden werden die drei häufigsten SOC und PT mit mindestens einem SUE beschrieben.

Von der Studienaufnahme bis zur Exa-Cel-Infusion erlitten 15 von 58 Patienten (25,9 %) mindestens ein SUE in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, nach der Exa-Cel-Infusion waren es insgesamt 10 von 46 Patienten (21,7 %). Über den gesamten Beobachtungszeitraum erlitten 5 Patienten (8,6 %) mindestens ein SUE dieser SOC, das dem PT „Pneumonie“ zugeordnet werden konnte.

Am zweithäufigsten trat bei Patienten mindestens ein schwerwiegendes UE der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ auf. Hier hatten bis zur Exa-Cel-Infusion 7 von 58 Patienten (12,1 %) mindestens ein SUE, nach der Infusion bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren es 6 von 46 Patienten (13,0 %). In dieser SOC zeigten 5 Patienten (8,6 %) mindestens ein SUE des PT „Fieber“.

Die dritthäufigsten SUE traten in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ auf. Hier zeigten 5 von 58 Patienten (8,6 %) mindestens ein SUE vor Exa-Cel-Infusion, nach der Exa-Cel-Infusion waren es 7 von 46 Patienten (15,2 %). Bei 5 Patienten (8,6 %) trat in dieser SOC über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg mindestens ein SUE auf, das dem PT „Abdominalschmerz“ zugeordnet werden konnte.

Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Unerwünschte Ereignissen, die zum Studienabbruch führten; Gesamtzahl der Unerwünschten Ereignisse, die zum Studienabbruch führten nach SOC und PT der Studien CLIMB-SCD-111 und CLIMB-CTX001-131– weitere Untersuchungen

	Abbruch von Plerixafor	Abbruch von Busulfan	Abbruch von Exa-Cel
	N = 59	N = 59	N = 59
	n (%)	n (%)	n (%)
Patienten in der Analysepopulation	58	46	46
Patienten mit UE, die zum Studienabbruch führten	0	0	0

Die UE wurden mit Hilfe der MedDRA Version 26.0 codiert.

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

Die Tabelle ist in absteigender Reihenfolge der Häufigkeit der Spalte Abbruch von Exa-Cel nach SOC und nach PT innerhalb jeder SOC sortiert.

Kond: Konditionierung; M: Monat; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; Mob: Mobilisierung; N: Anzahl der Patienten in der Studienpopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Engraftment der neutrophilen Granulozyten; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Bei keinem Studienteilnehmer führte ein unerwünschtes Ereignis zum Studienabbruch.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.1.8.18 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend

4.3.2.3.1.9 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-95: Studienpool – Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Registereinträge	Publikationen	Studienunterlagen und Analysen
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel			
CLIMB-SCD-121	NCT03745287 (123) CTIS2024-516067-83-00 (124) EUCTR2018-001320-19-BE (125) 2018-001320-19 (126)	ja(143)	Studienbericht: (16) Zusatzanalysen: Siehe Anhang 4-G Indirekter Vergleich: Siehe Anhang 4-G
CLIMB-CTX001-131	NCT04208529(127) 2018-002935-88 (131) CTIS2024-512654-19-00(128) EUCTR2018-002935-88-GB(129) EUCTR2018-002935-88-DE(130)	ja(143)	Studienbericht: (144) Zusatzanalysen: Siehe Anhang 4-G Indirekter Vergleich: Siehe Anhang 4-G
Studien für die indirekten Vergleiche			
HOPE-Studie	NCT03036813 (133) EUCTR2016-003370-40-GB (134) 2016-003370-40 (135)	ja(145, 146)	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2022-05-15-D-813) (137) Indirekter Vergleich: Siehe Anhang 4-G
SUSTAIN-Studie	NCT01895361 (132)	ja(147, 148)	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2020-12-01-D-591) (140) Indirekter Vergleich: Siehe Anhang 4-G
Studie-NCT01179217	NCT01179217 (136)	ja(149)	Indirekter Vergleich: Siehe Anhang 4-G

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Mit dem vorliegenden Dossier wird das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Exa-Cel zur Behandlung der Sichelzellerkrankung (engl. sickle cell disease, SCD) bei Patienten ab 12 Jahren mit schwerer SCD mit rezidivierenden vaso-okklusiven 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, nachgewiesen (8).

Studienqualität und Evidenzstufe

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Exa-Cel im zugelassenen Anwendungsgebiet basiert auf den Ergebnissen der pivotalen Zulassungsstudie CLIMB-SCD121 sowie der Langzeit Follow-up Studie CLIMB-CTX001-131. Exa-Cel wird als hochinnovative Gen-Editierungstherapie als Einmaltherapie mit kurativer Intention eingesetzt. Wenngleich eine Umkehr der Gen-Editierung und damit ein Verlust der Wirksamkeit aufgrund der Irreversibilität der Gen-Editierung nicht zu erwarten sind, sind unter diesen Umständen Langzeitdaten von besonderem Wert. Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung liegt mit dem aktuellen Datenschnitt vom 09.08.2024 bereits eine mediane Nachbeobachtungsdauer von 33,2 Monaten (Min = 8,9; Max = 62,2; Full Analysis Set) seit der Infusion mit Exa-Cel vor. Diese Beobachtungsdauer liegt bereits sehr nah an der im G-BA Beschluss einer Anwendungsbegleitenden Datenerhebung für Exa-Cel in dem vorliegenden Anwendungsgebiet festgelegten Anforderung für den Nachweis der Dauerhaftigkeit eines Therapieeffekts (155).

Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet leiden erheblich unter ihrer Erkrankung, die maßgeblich durch wiederkehrende schwere vaso-okklusive Krisen mit erheblichen Schmerzen sowie akuten und chronischen Organ- und Gewebeschäden gekennzeichnet ist, welche zu schwerwiegenden und lebensbedrohlichen Komorbiditäten wie Herz-Kreislauf-, zerebrovaskulären- und hepatobiliären Erkrankungen führen können. Das wesentliche Therapieziel ist die effektive Reduktion bzw. idealerweise das Verhindern des Auftretens von VOC und der dadurch verursachten Gewebeschäden. Dieses Therapieziel wird durch Exa-Cel erreicht und zeigt sich in Anbetracht des Ausgangspunkts der Betroffenen in dramatischem Ausmaß (siehe Abschnitt 4.4.2). Entsprechend werden die o.g. Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 als zweckmäßig zur Quantifizierung eines Zusatznutzens angesehen. Evidenz auf Basis von mindestens einer gut angelegten, nicht kontrollierten Studie entspricht formal der Klasse IIa.

Um darüber hinaus weitere Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen zu können, wurden für die Nutzenbewertung indirekte Vergleiche durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.6).

Zum einen wurde eine SLR durchgeführt und die identifizierten geeigneten Studien mittels der Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) Methodik für indirekte Vergleiche herangezogen. Zum anderen wurde ein indirekter Vergleich mit Daten eines synthetischen Kontrollarms (SCA) auf Basis von US-amerikanischen Medicaid-Routinedaten gerechnet. Da der Versorgungsstandard hinreichend vergleichbar ist, wird auch dieser indirekte Vergleich als geeignet angesehen, um zusätzlich zu den pivotalen Studien weitere Aussagen zur Quantifizierung des Zusatznutzens von Exa-Cel treffen zu können.

Validität der herangezogenen Endpunkte

Die Bewertung des Zusatznutzens von Exa-Cel erfolgt auf Basis von patientenrelevanten und im Anwendungsgebiet etablierten Endpunkten in den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Insbesondere über die Anzahl an erlittenen VOC pro Jahr lässt sich der therapeutische Nutzen von Exa-Cel valide ableiten. SCD-Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet leiden an lebenslang wiederkehrend auftretenden und auch schweren VOC, welche trotz der patientenindividuellen Behandlung mit dem derzeitigen Therapiestandard auftreten und zu diversen schwerwiegenden und lebensbedrohlichen Komorbiditäten sowie einer reduzierten Lebenserwartung führen können.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die Gen-Editierungstherapie Exagamglogene autotemcel (Exa-Cel, Casgevy®) ist seit 09.02.2024 zugelassen bei Patienten ab 12 Jahren mit schwerer Sichelzellerkrankung (engl. sickle cell disease, SCD) mit rezidivierenden vasookklusiven Krisen (engl. Vaso-occlusive crises, VOC), die für eine Transplantation von HSZ geeignet sind und für die kein HLA-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht (8).

Exa-Cel ist die erste zugelassene Therapie weltweit, die auf eine CRISPR-Cas9-vermittelten Geneditierung basiert. Diese irreversible Geneditierung hämatopoetischer Stammzellen führt zu einer Reaktivierung eines körpereigenen Prozesses – der Expression von fetalem Hämoglobin, welches bei SCD zu einer Verringerung (oder gar Verhinderung) der Sichelneigung der roten Blutzellen führt und so das Auftreten von VOC verhindern kann.

Sowohl die schwerwiegenden Manifestationen der Grunderkrankung als auch die zusätzlichen Beeinträchtigungen und Komplikationen durch die lebenslang notwendige Therapie werden erfolgreich adressiert. Durch die Verwendung körpereigener Zellen wird die Therapie nicht

durch die Verfügbarkeit fremder Spender beeinträchtigt und assoziierte, teils lebensgefährliche Risiken wie Transplantatabstoßung und Spender-gegen-Empfänger Krankheit (graft-versus-host disease, GvHD) werden komplett vermieden.

Exa-Cel stellt damit einen Paradigmen-Wechsel in der SCD-Therapie dar.

Als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) gilt der medizinische Zusatznutzen von Exa-Cel nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen somit nicht erbracht werden. Das Ausmaß des Zusatznutzen ist für die Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, gemäß 5. Kapitel § 12, Nummer 1 der G-BA Verfahrensordnung nachzuweisen.

In Tabelle 4-96 werden die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten aus den im Dossier dargestellten Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 sowie die Ergebnisse indirekter Vergleiche mit dem derzeitigen Versorgungsstandard dargestellt. Abbildung 4-25 zeigt zudem die Dauer der Freiheit von schweren VOC nach Exa-Cel-Infusion für das Full Analysis Set und das Primary Efficacy Set als Operationalisierung des Endpunkts Schwere vasookklusive Krisen (VOC).

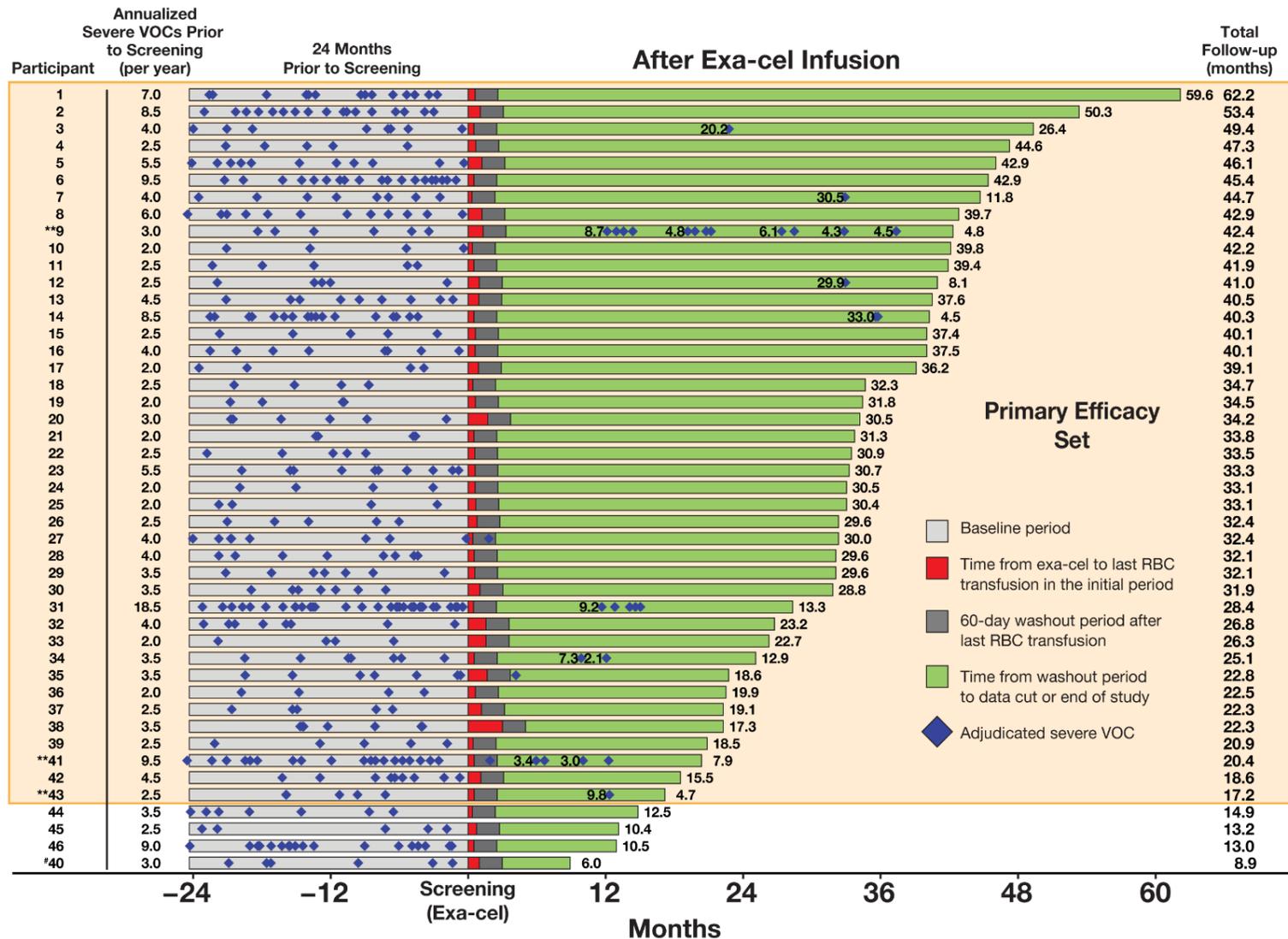


Abbildung 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere vasookklusive Krisen (VOC) – Darstellung der Dauer der Freiheit von schweren VOC nach Exa-Cel-Infusion (Full Analysis Set; markierter Bereich: Primary Efficacy Set) – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-96: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte für die Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 sowie den indirekten Vergleichen

Endpunktdimension <i>Endpunkt</i> Operationalisierung	Behandlungseffekt	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens
Mortalität		
Gesamtmortalität		
Anzahl der Todesfälle		Geringerer / größerer Schaden nicht belegt
CLIMB-SCD-121/-131 (Safety Analysis Set)	Gesamt (n/N = 1/58) % [95 %-KI] = 3,1 (0,1; 16,2)	
Transplantations-bezogene Mortalität		
Anzahl der Todesfälle im Zusammenhang mit Busulfan und/oder der Exa-Cel-Infusion nach Beurteilung des Prüfarztes		Geringerer / größerer Schaden nicht belegt
CLIMB-SCD-121 (Safety Analysis Set)	Gesamt (n/N = 1/58) % [95 %-KI] = 3,1 (0,1; 16,2)	
Morbidität		
Schwere vasookklusive Krisen		
Annualisierte Rate schwerer VOC		Erheblicher Zusatznutzen, Effekt dramatischen Ausmaßes
CLIMB-SCD-121 (PES)	Baseline (N = 42): 4,19 pro Jahr Follow-up (N = 42): 0,32 pro Jahr Rate Ratio [95 %-KI] = 0,08 [0,03; 0,17]	
Indirekter Vergleich: CLIMB-SCD-121 vs. SoC (SCA)	N = 42 vs. N = 210 Rate = 0,32 pro Jahr vs. 4,82 pro Jahr RD [95 %-KI] = -4,50 [-5,26; -3,75] p-Wert < 0,0001 Rate Ratio [95 %-KI] = 0,07 [0,03; 0,16] p-Wert < 0,0001	
Indirekter Vergleich: CLIMB-SCD-121 vs. SoC (HOPE)	n/N = n.b./12 vs. n/N = 91/91 Rate [95 %-KI] = 0,166 [0,049; 0,560] vs. 2,8 [2,2; 3,6] Rate Ratio [95 %-KI] = 0,059 [0,017; 0,205] p-Wert < 0,0001	
Indirekter Vergleich: CLIMB-SCD-121 vs. SoC (SUSTAIN)	n/N = n.b./20 vs. n/N = 65/65 Median (Q1; Q3) = 0 (0;0) vs. 2,98 (1,25; 5,87)	
48-wöchige Rate schwerer VOC		

Endpunktdimension <i>Endpunkt</i> Operationalisierung	Behandlungseffekt	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens
Indirekter Vergleich: CLIMB-SCD-121 vs. SoC (NCT01179217)	n/N = n.b./38 vs. n/N = 78/78 MW (SD) = 0,327 (0,912) vs. 3,9 (2,54) Rate Ratio [95 %-KI] = 0,084 [0,035; 0,202] p-Wert < 0,0001	
Freiheit von schweren VOC für mindestens 12 Monate (VF12)		
CLIMB-SCD-121 (PES)	n/N = 37/42 % [95 %-KI] = 88,1 [74,4; 96,0] p-Wert < 0,0001 (vs. Ansprechrate von 50 %)	
CLIMB-SCD-121/-131 (PES)	n/N = 39/42 % [95 %-KI] = 92,9 [80,5; 98,5] p-Wert < 0,0001 (vs. Ansprechrate von 50 %)	
Indirekter Vergleich: CLIMB-SCD-121 vs. SoC (HOPE)	n/N = n.b./12 vs. n/N = 91/91 % [95 %-KI] = 93,67 [82,31; 97,92] vs. 30,8 [n.b.; n.b.] (definiert als VF6) Risk Ratio [95 %-KI] = 3,04 [2,22; 4,17] p-Wert < 0,0001	
Indirekter Vergleich: CLIMB-SCD-121 vs. SoC (SUSTAIN)	n/N = n.b./20 vs. n/N = 65/65 % [95 %-KI] = 91,46 [78,77; 96,86] vs. 16,9 [n.b.; n.b.] (definiert als VF6) Risk Ratio [95 %-KI] = 5,41 [3,13; 9,35] p-Wert = n.b.	
Dauer der Freiheit von schweren VOC nach Exa-Cel-Infusion		
CLIMB-SCD-121/-131 (FAS; PES)	Siehe Abbildung 4-25	
CLIMB-SCD-121/-131 (PES, VF12 erreicht)	n/N = 39/42 MW (SD) = 30,9 (10,1) Median (Min; Max) = 30,5 (12,9; 59,6)	
Hospitalisierungen aufgrund schwerer VOC		
Freiheit von Hospitalisierung aufgrund schwerer VOC für mindestens 12 Monate (HF12)		Erheblicher Zusatznutzen
CLIMB-SCD 121 (PES)	n/N = 40/42 % [95 %-CI] = 95,2 (83,8; 99,4) p-value < 0,0001 (vs. Ansprechrate von 50 %)	
CLIMB-SCD-121/-131 (PES)	n/N = 41/42 % [95 %-KI] = 97,60 (87,4; 99,9) p-Wert < 0,0001 (vs. Ansprechrate von 50 %)	

Endpunktdimension <i>Endpunkt</i> Operationalisierung	Behandlungseffekt	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens
Relative Reduktion der annualisierten Hospitalisierungsrate aufgrund schwerer VOC zu Baseline in % (bis zu 24 Monate, beginnend ab Monat 12 nach der Exa-Cel-Infusion bei Patienten, die HF12 nicht erreicht haben)		
CLIMB-SCD-121/-131 (PES)	n/N = 1/42 MW (SD) = 84,7 (-)	
HbF-Konzentration		
HbF-Konzentration im Zeitverlauf [g/dL]		
CLIMB-SCD-121/-131 (PES)	Baseline (n = 41): MW (SD) = 0,5 (0,4) M6 (n = 40): MW (SD) = 5,7 (1,3) M12 (n = 40): MW (SD) = 5,7 (1,2) M24 (n = 34): MW (SD) = 5,6 (1,4) M36 (n = 17): MW (SD) = 5,5 (1,2)	
F-Zell-Anteil im Zeitverlauf (%)		
CLIMB-SCD-121/-131 (PES)	Baseline (n = 42): MW (SD) = 21,01 (13,58) Median (Min; Max) = 19,85 (2,6; 59,4) M6 (n = 41): MW (SD) = 95,69 (5,46) Median (Min; Max) = 97,30 (67,7; 99,9) M12 (n = 41): MW (SD) = 96,65 (2,74) Median (Min; Max) = 97,30 (89,6; 99,8) M24 (n = 34): MW (SD) = 95,59 (3,74) Median (Min; Max) = 96,95 (85,8; 99,6) M36 (n = 17): MW (SD) = 96,46 (2,10) Median (Min; Max) = 97,10 (91,9; 98,8)	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Gesamt Hb-Konzentration		
Gesamt Hb-Konzentration im Zeitverlauf [g/dL]		
CLIMB-SCD-121/-131 (PES)	Baseline (n = 41): MW (SD) = 9,1 (1,6) M6 (n = 40): MW (SD) = 12,6 (1,6) M12 (n = 40): MW (SD) = 12,8 (1,6) M24 (n = 34): MW (SD) = 13,2 (1,8) M36 (n = 17): MW (SD) = 13,4 (2,3)	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Hämolyseparameter		
CLIMB-SCD-121/-131 (PES)	Die Ergebnisse in der Veränderung der gemessenen Hämolyseparameter zeigen für die mit Exa-Cel behandelten Patienten insgesamt eine deutliche Verbesserung der SCD-bedingten Hämolyse.	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen

Endpunktdimension <i>Endpunkt</i> Operationalisierung	Behandlungseffekt		Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens
Weitere sekundäre Endpunkte: Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und Schmerz (Pain-NRS)			
CLIMB-SCD-121/-131 (PES)	Die Ergebnisse zeigen für die mit Exa-Cel behandelten Patienten insgesamt eine Verbesserung des Gesundheitszustands.		Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
CLIMB-SCD-121/-131 (PES)	Die Ergebnisse in den Instrumenten PedsQL und PedsQL-Sichelzell-Modul, FACT-BMT und ASCQ-Me zeigen für die mit Exa-Cel behandelten Patienten insgesamt eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. ¹		Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Sicherheit			
Unerwünschte Ereignisse (UE)			
Übersicht zu unerwünschten Ereignissen (CLIMB-SCD-121/-131; Safety Analysis Set)			Geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Patienten mit jeglichen UE	Aufnahme bis M24 ² : n/N (%) = 58/58 (100,0)	Exa-Cel bis M24: n/N (%) = 46/46 (100,0)	
Patienten mit jeglichen UE die im Zusammenhang oder möglicherweise im Zusammenhang mit Busulfan stehen	Aufnahme bis M24 ² : n/N (%) = 46/46 (100,0)	Exa-Cel bis M24: n/N (%) = 46/46 (100,0)	
Patienten mit schweren UE (Grad ≥ 3)	Aufnahme bis M24 ² : n/N (%) = 53/58 (91,4)	Exa-Cel bis M24: n/N (%) = 46/46 (100,0)	
Patienten mit SUE	Aufnahme bis M24 ² : n/N (%) = 38/58 (65,5)	Exa-Cel bis M24: n/N (%) = 20/46 (43,5)	
Patienten mit UE, die zum Studienabbruch führten	Aufnahme bis M24 ² : n/N (%) = 0/58 (0)	Exa-Cel bis M24: n/N (%) = 0/46 (0)	
Patienten mit UE, die zum Tod führten	Aufnahme bis M24 ² : n/N (%) = 1/58 (1,7)	Exa-Cel bis M24: n/N (%) = 1/46 (2,2)	

Endpunktdimension Endpunkt Operationalisierung	Behandlungseffekt		Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (CLIMB-SCD-121/-131; Safety Analysis Set)			
Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3)			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Aufnahme bis M24 ² : n/N (%) = 38/58 (65,5)	Exa-Cel bis M24: n/N (%) = 37/46 (80,4)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Aufnahme bis M24 ² : n/N (%) = 32/58 (55,2)	Exa-Cel bis M24: n/N (%) = 30/46 (65,2)	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Aufnahme bis M24 ² : n/N (%) = 22/58 (37,9)	Exa-Cel bis M24: n/N (%) = 10/46 (21,7)	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Aufnahme bis M24 ² : n/N (%) = 11/58 (19,0)	Exa-Cel bis M24: n/N (%) = 6/46 (13,0)	
<p>1: Die Daten des EQ-5D-VAS, des PedsQL inkl. PedsQL-SCD-Modul und des FACT-BMT inklusiver der Subskala FACT-G sowie des ASCQ-Me werden ausführlich im Abschnitt 4.3.2.3 beschrieben. Aufgrund der beschriebenen Limitationen bei der Interpretation dieser Daten im vorliegenden Anwendungsgebiet, sowie des besonderen Stellenwerts der anderen erhobenen Endpunkt zur Morbidität, wird hier von einer detaillierten Darstellung abgesehen.</p> <p>2: Aufnahme bis M24: Aufnahme bis zur Untersuchung im Monat 24 (oder Untersuchung zum Ende der Studie).</p> <p>Die dargestellten Daten entstammen dem Datenschnitt der entsprechenden Studien vom 09. August 2024. Daten der Datenschnitte vom 06. September 2022, 16 April 2023 sowie vom 19 März 2024 wurden ergänzend eingereicht.</p> <p>CTX001: Exagamglogene autotemcel; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen; Exa-Cel: Exagamglogene autotemcel; FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy - Bone Marrow Transplantation; Hb: Hämoglobin; HbF: fetales Hämoglobin; NE: Engraftment der neutrophilen Granulozyten; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PES: Primary Efficacy Set; PT: Preferred Term; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; SOC: System Organ Class; SCD: Sichelzellerkrankheit; UE: unerwünschte Ereignisse; VAS: visuelle Analoge Skala.</p>			

Die im Folgenden beschriebenen Ergebnisse beziehen sich auf die Daten in der hier gezeigten Tabelle 4-96, die Abbildung 4-25 sowie auf Abschnitt 4.3.2.3.

Mortalität

Während der gesamten Behandlungsdauer kam es in den im vorliegenden Dossier dargestellten Studien zu einem Todesfall. Ein Patient erlitt während der Beobachtungszeit eine Infektion mit COVID-19, welche zu einer schwerwiegenden Pneumonie, Hypoxie und anschließendem Atemwegsversagen führte, an welchem der Patient verstarb. Alle schwerwiegenden Ereignisse wurden als im direkten Zusammenhang mit der COVID-Infektion und potentiell im Zusammenhang mit einer Lungenverletzung durch die Behandlung mit Busulfan und Vorerkrankung der Lunge bewertet. Schädigungen der Lunge und Infektionen sind bekannte Risiken der Behandlung mit Busulfan. Keine der assoziierten UE wurden als im Zusammenhang mit Exa-Cel bewertet.

Es ergibt sich kein Hinweis auf einen geringeren oder größeren Schaden.

Morbidität

Schwere vasookklusive Krisen

Die SCD ist eine seltene, schwere, genetisch bedingte Erkrankung des Blutes, welche zu wiederkehrenden vasookklusiven Krisen (VOC) mit akuten und chronischen Organ- und Gewebeschäden führt, welche wiederum zu schwerwiegenden und lebensbedrohlichen Komorbiditäten wie Herz-Kreislauf-, zerebrovaskulären- und hepatobiliären Erkrankungen führen können. Darüber hinaus sind häufige schwere VOC nachweislich mit einer deutlich verkürzten Lebenserwartung assoziiert; somit ist das Verhindern von VOC bei der SCD das zentrale Therapieziel. (13, 156-161).

In den im vorliegenden Dossier dargestellten Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 wurden VOC durch ein unabhängiges Komitee (engl. Endpoint Adjudication Committee; EAC) evaluiert. Das EAC beurteilte historische VOC (in den zwei Jahren vor dem Screening) und VOC während der Studie, um sicherzustellen, dass die Ereignisse der Studiendefinition einer schweren VOC entsprachen. Eine schwere VOC wurde definiert als ein Ereignis mit akuten Schmerzen, das zu einem Besuch in einer medizinischen Einrichtung und der Verabreichung von Schmerzmitteln (Opiode oder intravenöse nichtsteroidale entzündungshemmende Medikamente) oder einer EK-Transfusion führte, einem akuten Thoraxsyndrom, einem Priapismus, der länger als zwei Stunden anhielt und zu einem Besuch in einer medizinischen Einrichtung führte, oder einer Milzsequestration.

Vor der Behandlung mit Exa-Cel erlitten die untersuchten SCD-Patienten durchschnittlich 4,19 schwere VOC pro Jahr. Nach der Behandlung mit Exa-Cel lag die VOC-Rate pro Jahr nur noch bei 0,32 schweren VOC pro Jahr. Es ergibt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied. 88,1 % der Patienten waren innerhalb von 24 Monaten mindestens 12 Monate hinweg frei von schweren vasookklusiven Krisen (VF12) in der Studie CLIMB-SCD-121. Unter Betrachtung des gesamten Zeitraums nach der Exa-Cel-Infusion über die Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 erreichen 92,9 % Patienten den Status VF12. Dieser Anteil lag zu Baseline bei 0 %. Von den 37 Patienten, die in der Studie CLIMB-SCD-121 VF12 erreichten, blieben 33/37 Patienten (89,0 %) bis zum Datenschnitt am 09. August 2024 vollständig frei von schweren VOC. Die 4 Patienten, bei denen nach der Exa-

Cel-Infusion eine VOC auftrat, waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts seit 4,5 Monaten bis 26,4 Monaten wieder frei von VOC.

Bei einigen wenigen Patienten traten nach der Exa-Cel Infusion VOC auf; in der Mehrzahl dieser Fälle handelte es sich um gelegentliche (oft sogar einmalige) Ereignisse, in vielen Fällen nach längeren Perioden der VOC-Freiheit, was in starkem Gegensatz zu den VOC-Ausgangsraten in der Baselineperiode der Patienten steht. Darüber hinaus ist anzumerken, dass bei Schmerzereignissen, die in der Studie als VOC eingestuft wurden, sowie bei Kriterien, die in der klinischen Routine verwendet werden, nicht unbedingt unterschieden werden kann, ob ein Schmerzereignis auf eine Gefäßokklusion zurückzuführen ist oder ein Schmerzereignis anderer Ätiologie darstellt, wie z.B. eine akute Exazerbation chronischer Schmerzen. Chronische Schmerzen sind bei SCD-Patienten aufgrund chronischer Gewebeschäden infolge früherer VOC-Ereignisse häufig. Zudem führte die überwiegende Mehrheit der VOC nach der Exa-Cel Infusion nicht zu einer Hospitalisierung des Patienten, was wiederum im Gegensatz zu den VOC-bedingten Hospitalisierungsraten der Patienten vor Beginn der Studie steht; dies spiegelt sich auch im Endpunkt Freiheit von Hospitalisierung aufgrund schwerer VOC wider (siehe nächster Abschnitt).

Die durchschnittliche Dauer der Freiheit von schweren VOC bei Patienten, die VF12 erreichten, lag bei 30,9 Monaten (SD = 10,1). Eine detaillierte Übersicht über die Dauer der Freiheit von schweren VOC nach Exa-Cel-Infusion ist für sämtliche Patienten im Full Analysis Set und im Primary Efficacy Set in Abbildung 4-25 dargestellt.

Freiheit von schweren VOC ist das zentrale Ziel für SCD-Patienten. Unter den derzeit verfügbaren Therapien ist ein spontanes Erreichen von Freiheit von schweren VOC für SCD-Patienten äußerst unwahrscheinlich: Die Erkrankung zeigt von Geburt an einen eindeutig vorhersagbaren Verlauf, es treten auch unter Standardtherapie keine Spontanremissionen auf - die Patienten sind in jedem Fall auf eine andauernde und intensive medizinische Betreuung sowie eine patientenindividuelle Therapie mit Hydroxycarbamid, EK-Transfusionen, ggf. Eisen-Chelatbildnern und Schmerztherapie angewiesen, um akute und chronische Komplikationen der SCD oder deren Behandlung zu lindern. Im vorliegenden Anwendungsgebiet entspricht einzig eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) einem potenziell kurativen Ansatz. Allerdings kommt eine SZT, vor allem aufgrund der limitierten Verfügbarkeit eines passenden Spenders, nur für eine sehr begrenzte Patientenpopulation in Frage und ist bei Transplantation von körperfremden Zellen mit hohen Risiken, wie etwa GvHD, assoziiert (14, 162). Durch den Paradigmen-Wechsel, den Exa-Cel in der in der SCD-Therapie darstellt, ist das Ziel der langfristigen Freiheit von schweren VOC nun erstmals durch die Verwendung körpereigener Zellen unabhängig von der Verfügbarkeit eines HSZ-Spenders sowie den assoziierten Risiken der allogenen Transplantation erreichbar. Das somit erreichte Verhindern von VOC führt zu einer maßgeblichen Reduktion des Risikos für sekundäre akute und chronische Organ- und Gewebeschäden. Gemäß Kriterien der AM-NutzenV stellt eine solche funktionelle Heilung im Sinne von einer langfristigen und andauernden Freiheit von schwerwiegenden Symptomen einen erheblichen Zusatznutzen dar.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet kann davon ausgegangen werden, dass die Patienten bereits mit den zur Verfügung stehenden Therapieoptionen (insbesondere Hydroxycarbamid und ggf. Erythrozytentransfusionen) behandelt werden und trotz dieser Therapie unter rezidivierenden vasookklusiven Krisen leiden. Es kann daher mit hinreichender Sicherheit angenommen werden, dass unter der derzeitigen Standardtherapie keine dauerhafte Freiheit von schweren VOC erreicht werden kann. In diesem Zusammenhang sind die gezeigten Ergebnisse der einarmigen Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 grundsätzlich für die Ableitung des Ausmaßes eines quantifizierbaren Zusatznutzens geeignet und heranzuziehen.

Indirekte Vergleiche (ITC)

Im ITC der Studie CLIMB-SCD-121 mit Exa-Cel gegenüber eines synthetischer Kontrollarms (Synthetic Control Arm; SCA), welcher auf Basis von US-amerikanischen Medicaid-Routinedaten generiert wurde, zeigte sich in Bezug auf die annualisierte Rate schwerer VOC eine erhebliche Reduktion durch Exa-Cel. Im SCA traten annualisiert 4,82 schwere VOC pro Jahr unter SoC-Behandlung auf ([95 %-KI] = [3,95; 5,88]), unter Exa-Cel-Behandlung lediglich 0,32 ([95 %-KI] = [0,13; 0,77]). Daraus ergibt sich eine annualisierte Rate Ratio von 0,07 ([95 %-KI] = [0,03; 0,16]; $p < 0,0001$) und damit ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil für Exa-Cel. Behandlungsunterschiede dieser Größenordnung (Relatives Risiko > 10 , auf dem Niveau von 1 % signifikant) können gemäß IQWiG-Methodenpapier als dramatisch eingestuft werden (18, 151).

Im MAIC-basierten ITC der Studie CLIMB-SCD-121 gegenüber dem SoC-Arm der HOPE-Studie konnte eine statistisch signifikant stärkere Reduktion der mittleren annualisierte Rate schwerer VOC durch Exa-Cel gezeigt werden (Rate Ratio = 0,059 ([95 %-KI] = [0,017; 0,205]; $p < 0,0001$). Behandlungsunterschiede dieser Größenordnung (Relatives Risiko > 10 , auf dem Niveau von 1 % signifikant) können gemäß IQWiG-Methodenpapier als dramatisch eingestuft werden. Unter der Behandlung mit dem SoC erreichten zudem insgesamt 30,8 % der Patienten VF6 (Freiheit von schweren VOC für mindestens 6 Monate). Der Anteil der Patienten, die unter der Behandlung mit Exa-Cel eine VF12 erreicht haben (entspricht einer konservativeren Betrachtung als VF6), beträgt 93,67 % ([95 %-KI] = [82,306; 97,921]). Hieraus ergibt sich eine Risk Ratio von 3,04 ([95 %-KI] = [2,216; 4,174]; $p < 0,0001$) und somit ebenfalls ein relevanter und statistisch signifikanter Vorteil der Behandlung mit Exa-Cel.

Im MAIC-basierten ITC der Studie CLIMB-SCD-121 gegenüber dem SoC-Arm der SUSTAIN-Studie zeigte sich ebenfalls eine substanziell stärkere Reduktion der mittleren annualisierten Rate schwerer VOC durch Exa-Cel. In der Population, die mit SoC behandelt wurde, traten im Median annualisiert 2,98 schwere VOC auf (Q1-Q3; 1,25 - 5,87). Der Median der mit Exa-Cel behandelten Vergleichspopulation lag dagegen bei 0,00 (Q1-Q3; 0,00 - 0,00). Unter SoC-Behandlung erreichten zudem in der SUSTAIN-Studie insgesamt 16,9 % der Patienten ([95 %-KI] = [n.b.; n.b.]) eine VF6. In der mit Exa-Cel behandelten Vergleichspopulation lag der Anteil der Patienten, eine VF12 erreicht haben (entspricht einer konservativeren Betrachtung als VF6), bei 91,46 % ([95 %-KI] = [78,768; 96,864]). Hier zeigte sich somit mit einer Risk Ratio von 5,41 ([95 %-KI] = [3,133; 9,348]; $p = n.b.$) ein ebenfalls substanzieller Behandlungsvorteil für Exa-Cel.

Im MAIC-basierten ITC der Studie CLIMB-SCD-121 gegenüber dem SoC-Arm der NCT01179217-Studie wurde die 48-wöchige Rate schwerer VOC verglichen. Bei den Patienten innerhalb des SoC-Arms traten im Mittel 3,9 (SD = 2,54) schwere VOC über den betrachteten Zeitraum auf. Für die Patienten unter Exa-Cel-Behandlung lag die Rate bei lediglich durchschnittlich 0,327 (SD = 0,912). Es konnte somit mit einer Rate Ratio von 0,084 ([95 %-KI] = [0,035; 0,202]; $p < 0,0001$) ein statistisch signifikanter Vorteil der Behandlung mit Exa-Cel gezeigt werden. Behandlungsunterschiede dieser Größenordnung (Relatives Risiko > 10 , auf dem Niveau von 1 % signifikant) können gemäß IQWiG-Methodenpapier als dramatisch eingestuft werden (18, 151).

Vor dem Hintergrund des gezeigten Behandlungseffekts dramatischen Ausmaßes, der einer funktionellen Heilung gleichkommt, dem klar vorhersagbaren, deterministischen Verlauf der SCD der vorliegenden Evidenzklasse und dem Fakt, dass unter der derzeitigen Standardtherapie für SCD-Patienten keine relevanten Effekte hinsichtlich des Erreichens einer Freiheit von schweren VOC erzielt werden können, ergibt sich gemäß den Kriterien der AM-NutzenV **ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen.**

Hospitalisierungen aufgrund schwerer VOC

VOC erfordern häufig eine sofortige Behandlung in einer medizinischen Einrichtung (20, 21). Insbesondere bei besonders schweren VOC wird eine stationäre Behandlung, beispielsweise aufgrund von extremen Schmerzen oder lebensbedrohlichen (Folge-) Komplikationen, erforderlich. Die nachweisliche Verhinderung von VOC-bedingten Hospitalisierungen zeigt daher direkt die Reduktion von patientenrelevanten akuten schwerwiegenden Symptomen. Darüber hinaus ergibt sich ein patientenrelevanter Nutzen in der Verhinderung der per se aus dem Aufenthalt entstehenden Belastung für den Betroffenen.

Die Bewertung für Hospitalisierungen aufgrund schwerer VOC erfolgt in den dargestellten Studien anhand klar vordefinierter Kriterien (siehe Abschnitt 4.3.2.3.1.8.3). Da diese Kriterien für alle Studienzentren gleichermaßen gelten und zudem ein großer Anteil an Patienten in europäischen Studienzentren behandelt werden, kann von einer Übertragbarkeit des Endpunkts auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden (25).

Das für die Beurteilung des therapeutischen Effekts häufig herangezogene Kriterium HF12 ist definiert als Anteil der Patienten, die für mindestens 12 Monate nicht aufgrund schwerer VOC hospitalisiert wurden. Dieser Anteil lag nach Behandlung mit Exa-Cel zum Zeitpunkt des Datenschnitts bei 97,6 % ([95 %-KI] = [87,4; 99,9]) in den Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131. Für den einen Patienten, der HF12 nicht erreichte, konnte jedoch die annualisierten Hospitalisierungsrate aufgrund schwerer VOC um 84,7 % gesenkt werden. In Abbildung 4-8 ist dazu die Dauer der HF im Verhältnis zu der Gesamtbeobachtungszeit für jeden einzelnen Patienten im Full Analysis Set und im Primary Efficacy Set detailliert dargestellt.

Vor dem Hintergrund des gezeigten deutlichen Behandlungseffekts, der einer funktionellen Heilung entspricht, der vorliegenden Evidenzklasse und dem Fakt, dass unter der derzeitigen Standardtherapie für SCD-Patienten keine relevanten Effekte hinsichtlich des Erreichens einer

nachhaltigen Hospitalisierungsfreiheit erzielt werden können, ergibt sich **ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen**.

HbF-Konzentration und Gesamt Hb-Konzentration

Die SCD wird durch Mutationen innerhalb des Genlokus der β -Globineinheiten des HbA verursacht - es kommt zur Bildung einer instabilen Hb-Variante: des HbS. Im desoxygenierten, also sauerstoffarmen Zustand führt diese Instabilität zur Polymerisation mehrerer HbS innerhalb der Zelle und daraus folgend zu der namensgebenden und symptomauslösenden sichelartigen Verformung der Erythrozyten (14, 20, 21, 28). Die Gen-Editierungstherapie Exa-Cel reaktiviert die Expression von HbF, welche kein β -Globin enthält und entsprechend durch die krankheitsverursachenden Mutationen der SCD nicht beeinflusst ist (33-37). Dieses Phänomen wurde bereits natürlich beobachtet: Menschen mit einer *HPFH*-Mutation (engl. hereditary persistence of fetal hemoglobin) zeigen auch nach der Neugeborenen-Phase erhöhte HbF-Konzentration. Liegen *HPFH* und SCD beim Patienten gleichzeitig vor, führt dies bei persistierenden HbF-Werten von mindestens 30 % des Gesamthämoglobins zu einer Reduktion bis hin zum Ausbleiben der für die SCD typischen Symptomatik (9).

Die therapeutische Anhebung und nachhaltige Aufrechterhaltung der HbF-Konzentration ist entsprechend ein geeignetes patientenrelevantes Therapieziel in der SCD.

Gleichermaßen ist der Anteil der F-Zellen aussagekräftig, d.h. die relative Anzahl jener Erythrozyten, welche das HbF exprimieren im Verhältnis zu allen zirkulierenden Erythrozyten. Die Ergebnisse zeigen, dass nach einer Exa-Cel-Infusion HbF nachhaltig in nahezu allen Erythrozyten exprimiert wird, was wiederum als Beleg für eine nachhaltige Gen-Editierung im Sinne des dauerhaften Überlebens sowie der physiologischen Funktionsfähigkeit der editierten hämatopoetischen Stammzellen im Knochenmark gilt.

Die Ergebnisse der CLIMB-Studien bestätigen die Ergebnisse zur klinisch relevanten Freiheit von schweren VOC auf physiologischer Ebene und belegen den nachhaltigen und dauerhaften Therapieeffekt von Exa-Cel. Während die HbF-Konzentration zu Baseline im Mittel bei 0,5 g/dL lag, stieg diese schnell an und erreichte nach 6 Monaten im Mittel den Wert von 5,7 g/dL. In der Langzeitbetrachtung blieben die Werte konstant über 4,5 g/dL. Dies wird durch den Anteil der F-Zellen bestätigt. Hier zeigt sich insbesondere bei Betrachtung der Min- und Max-Werte um den Median eine schnelle und vor allem nachhaltige Steigerung für alle behandelten Patienten. Während der Median nach Monat 6 bereits bei 97,30 % Anteil an F-Zellen liegt, zeigt der Min-Wert von 67,7 %, dass der Anstieg vereinzelt etwas länger dauert und im Laufe der Zeit aufholt. So lag der Min-Wert nach 24 Monaten bei 85,8 % Anteil an F-Zellen. Auch der Hb-Wert der ursprünglich teilweise schwer anämischen Patienten normalisiert sich bereits zu Monat 3 auf eine mediane Konzentration von 12,0 g/dL.

Das nach der Behandlung mit Exa-Cel gebildete HbF kompensiert die zuvor von SCD-Patienten gebildete instabile Hb-Variante HbS. Die Produktion des reaktivierten HbF beginnt direkt nach der Anwendung, bereits ab dem dritten Monat nach Behandlung mit Exa-Cel überschreitet der Anteil an HbF den klinisch relevanten Schwellenwert von 30 %. Eine natürlich persistente Expression von HbF von mindestens 30 % verhindert die Manifestation

der VOC und assoziierte Folgeerscheinungen vollständig (9, 39, 42, 43). Aufgrund der überzeugenden Ergebnisse ergibt sich vor dem Hintergrund des Typs des Endpunkts im Verhältnis zum Stellenwert des Endpunkts Schwere vasookklusive Krisen ein **Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen**.

Hämolyseparameter

HbS, das instabile Hb, das bei SCD gebildet wird, polymerisiert im desoxygenierten Zustand (also nach der Abgabe von Sauerstoff im Gewebe) und führt so zur Sichelzellbildung. Diese ist zwar nach Oxygenierung in der Lunge reversibel, jedoch führt genau diese Reversibilität zu einer wiederholten intrazellulären De- und Repolymerisation von HbS, was wiederum zu Zellmembranschädigungen bis hin zur Hämolyse führt und somit insgesamt die Lebensdauer der Erythrozyten deutlich reduziert (30). Die Hämolyse bedingt wiederum eine Aktivierung von Koagulationskaskaden und eine chronische Induktion von inflammatorischen Prozessen, welche die Adhäsion gesichelter Erythrozyten untereinander sowie mit Endothelzellen begünstigen und damit vermehrt zu Gefäßverschlüssen bzw. Thromben und damit zu vasookklusiven Krisen führen (siehe Modul 2) (20, 31, 49). Zudem wird bei der Hämolyse durch den Abbau von Hämoglobin Bilirubin gebildet, was in der Folge zur Bildung von Gallensteinen führt. Gallensteine können eine Cholezystitis auslösen, was eine Cholezystektomie (operative Entfernung der Gallenblase) erforderlich macht (163).

Die Verbesserung von krankheitsbedingten Hämolyse-Prozessen ist somit ein entscheidender Teil bei der Behandlung von Primär- und Sekundärpathologien der SCD. In den dargestellten Studien wurden die Hämolyseparameter Retikulozyten-Konzentration, Indirektes Bilirubin, Haptoglobin und Laktatdehydrogenase erfasst. Alle zeigten dabei eine deutliche Verbesserung: Der Mittelwert der Retikulozyten-Konzentration betrug zu Baseline $270,29 \cdot 10^9/L$ (SD = 113,88). Im Monat 24 sank die Retikulozyten-Konzentration im Mittel auf $153,50 \cdot 10^9/L$ (SD = 77,73). Zu Baseline lag die Konzentration des indirekten Bilirubins im Mittel bei $49,0 \mu\text{mol/L}$ (SD = 43,8) und sank zu Monat 24 im Mittel auf $21,6 \mu\text{mol/L}$ (SD = 16,7). Der Haptoglobin-Wert zu Baseline betrug $0,100 \text{ g/L}$ (SD = 0,160), im Monat 24 stieg der Haptoglobin-Wert im Mittel $0,307 \text{ g/L}$ (SD = 0,383), was ebenfalls eine Verbesserung der Hämolyseprozesse anzeigt. Der Laktatdehydrogenase-Wert zu Baseline betrug im Mittel $488,9 \text{ U/L}$ (SD = 225,1) und sank zu Monat 24 auf $252,5 \text{ U/L}$ (SD = 84,3).

Insgesamt zeigt sich somit anhand der gemessenen Hämolyseparameter eine substantielle Verbesserung der hämolytischen Prozesse bei den mit Exa-Cel behandelten Patienten. Vor dem Hintergrund des Typs des Endpunkts im Verhältnis zum Stellenwert des Endpunkts Schwere vasookklusive Krisen ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen**.

Weitere sekundäre Endpunkte

Patienten mit SCD sind bereits lebenslang mit VOC konfrontiert und leiden vor allem punktuell stark unter Symptomen wie schweren VOC und zeigen daher einen ausgeprägten Ceiling-Effekt bei generischen, regelmäßig abgefragten Instrumenten wie der EQ-5D-VAS, der Pain-NRS und dem PedsQL zur Einschätzung ihres Zustandes und der Lebensqualität, sodass mit solchen

Instrumenten gemessene Ergebnisse nicht immer repräsentativ für den tatsächlichen Zustand der Patienten zu schließen ist (164). Aus diesem Grund werden in den dargestellten Studien auch SCD-spezifische (PedsQL-SCD-Modul; ASCQ-Me) Fragebögen verwendet. Um die Validität der generischen und SCD-spezifischen Messinstrumente für die jeweiligen Altersgruppen zu gewährleisten, werden jeweils altersspezifische Fragebögen verwendet (Kinder von $> 12 - < 18$ Jahre: PedsQL und PedsQL-SCD-Modul; Erwachsene > 18 Jahre: FACT-BMT und ASCQ-Me) (16).

Die Pain-NRS ist ein generisches Instrument zur Messung der Schmerzintensität bei jugendlichen und erwachsenen Patienten. Ein niedrigerer Wert zeigt dabei eine Verringerung der selbsteingeschätzten Schmerzintensität an. Für die PES-Population im Alter von $\geq 12 - < 18$ Jahren lag der Wert zu Baseline im Mittel bei 2,1 (SD = 2,2) und verringerte sich zu Monat 12 auf einen Mittelwert von 1,4 (SD = 2,4). Für die PES-Population im Alter von $\geq 18 - \leq 35$ Jahren lag der Pain-NRS-Score zu Baseline im Mittel bei im Mittel bei 2,8 (SD = 2,5) und im Monat 36 bei 1,3 (SD = 1,8).

Mittels EQ-5D VAS wird der Gesundheitszustand der Patienten abgefragt. Die Ergebnisse sind unterteilt für die Altersgruppen $\geq 12 - < 18$ Jahre (EQ-5D-Youth VAS, N = 12) sowie $\geq 18 - \leq 35$ Jahre (EQ-5D-5L VAS, N = 30). Eine Erhöhung der Werte zeigt eine Verbesserung des selbsteingeschätzten Gesundheitszustands an. Für die PES-Population im Alter von $\geq 12 - < 18$ Jahren lag der Wert zu Baseline im Mittel bei 78,6 (SD = 20,1) und stieg zu Monat 12 auf 91,7 (SD = 9,7). Für die PES-Population im Alter von $\geq 18 - \leq 35$ Jahren lag der Wert zu Baseline im Mittel bei 70,8 (SD = 22,2) und stieg zu Monat 12 auf 86,8 (SD = 12,1). Zu Monat 36 lag der der Gesamt-Score im Mittel bei 87,9 (SD = 10,1; n = 17) und weist damit auf einer Verbesserung des Gesundheitszustands durch Exa-Cel hin.

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

Der PedsQL ist ein generischer, patientenberichteter Fragebogen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei pädiatrischen Patienten (hier N = 6). Höhere Werte zeigen eine bessere Lebensqualität an. Der Total-Score setzt sich dabei aus verschiedenen Subskalen zu physischer, emotionaler, sozialer und schulischer Funktionsfähigkeit zusammen. Zu Baseline lag der Mittelwert bei 59,3 (SD = 15,6) und verbesserte sich zu Monat 12 auf 84,7 (SD = 10,1).

Das PedsQL-Sichelzell-Modul (PedsQL-SCD; Teen-Version) ist ein krankheitsspezifisches, patientenberichtetes Modul des PedsQL, das von Patienten im Alter von $\geq 12 - < 18$ Jahren ausgefüllt wird. Höhere Werte zeigen eine bessere Lebensqualität an. Zu Baseline lag der Mittelwert des Total-Score bei 52,4 (SD = 14,1) und verbesserte sich zu Monat 24 auf 83,3 (SD = 14,3).

Der FACT-BMT ist ein patientenberichteter Fragebogen zur Messung der Lebensqualität bei erwachsenen Patienten (hier N = 30), die eine Knochenmarkstransplantation erhalten haben. Der FACT-BMT erfasst die Kategorien physisches Wohlbefinden, soziales/familiäres

Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden, funktionales Wohlbefinden und setzt sich aus dem FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy-General) und der zusätzlichen Subskala BMTS (Bone Marrow Transplantation Subscale), welche behandlungsspezifische Aspekte der Knochenmarkstransplantation bewertet, zusammen. Ein höherer Wert auf der Skala bildet einen besseren Zustand des Patienten ab. Zu Baseline lag der Mittelwert des FACT-G Total Scores bei 74,8 (SD = 19,9) und stieg zu Monat 12 auf 91,2 (SD = 12,1). Der FACT-BMT Total Score setzt sich aus allen Subskalen des Fragebogens zusammen und lag zu Baseline bei 102,9 (SD = 22,5). Zu Monat 12 stieg der Mittelwert auf 123,4 (SD = 16,3). Die Ergebnisse weisen ebenfalls auf eine Verbesserung der Lebensqualität nach Behandlung mit Exa-Cel hin.

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

Die Ergebnisse zu den Instrumenten EQ-5D VAS, Pain-NRS, PedsQL (Teen-Version inklusive PedsQL-SCD-Modul), FACT-BMT inklusive der Subskala FACT-G und ASCQ-Me werden ausführlich im Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt. Vor dem Hintergrund der Datenlage und der teils vorhandenen Limitationen bei der Interpretation ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen**.

Sicherheit

Eine Behandlung mit Exa-Cel umfasst mehrere Schritte, wobei bis auf die Gen-Editierung mit der CRISPR-Cas9-Technologie dieselben Schritte und Prinzipien wie bei anderen autologen Stammzelltransplantationen erfolgen bzw. gelten. Darunter fallen u.a. die Mobilisierung und Gewinnung der Stammzellen mit Plerixafor mit anschließender Apherese sowie die myeloablative Konditionierung mit Busulfan. Um daher eine transparente und differenzierte Darstellung des Sicherheitsprofils von Exa-Cel zu gewährleisten, wurden die aufgetretenen UE den einzelnen Vorbehandlungs- und Behandlungsschritten sowohl zeitlich als auch als kausal in Zusammenhang stehend zugeordnet.

Vor dem Hintergrund der bekannten Nebenwirkungen der Vorbehandlung bei Stammzelltransplantationen entspricht das Sicherheitsprofil von Exa-Cel den Erwartungen. Im Zeitraum von der Aufnahme in die Studie bis zur Exa-Cel-Infusion (58 Patienten) trat bei 57 Patienten (98,3 %) mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) auf. Davon trat bei 35 Patienten (76,1 %) mindestens ein UE auf, das im Zusammenhang mit Busulfan stand. Nach der Exa-Cel-Infusion bis zum Monat 24 wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts bei allen

46 Patienten (100,0 %) mindestens ein UE verzeichnet. Nach der Infusion trat bei 46 Patienten (100,0 %) mindestens ein UE auf, das im Zusammenhang mit Busulfan stand.

Schwere UE (Grad ≥ 3) traten insgesamt bis Monat 24 bei 53 Patienten (91,4 %) der Patienten auf. Im Zeitraum bis zur Exa-Cel-Infusion trat mindestens ein schweres UE (Grad ≥ 3) bei 37 Patienten (63,8 %) auf, im wesentlich längeren Zeitraum nach der Exa-Cel-Infusion bis zum Monat 24 war dies zum Zeitpunkt des Datenschnitts bei 46 Patienten (100,0 %) der Fall. Keines dieser UE führte zum Studienabbruch. Ein ähnliches Bild zeigte sich bei den schwerwiegenden UE (SUE). Von der Aufnahme in die Studie bis zur Exa-Cel-Infusion trat mindestens ein SUE bei 31 Patienten (53,4 %) auf, im deutlich längeren Zeitraum von dort an bis zum Monat 24 waren zum aktuellen Datenschnitt nach der Exa-Cel-Infusion 20 Patienten (43,5 %) von mindestens einem SUE betroffen. Von diesen 20 Patienten war kein Patient von einem SUE betroffen, dass im Zusammenhang oder möglicherweise im Zusammenhang mit Exa-Cel stand. Bei 5 Patienten (10,9 %) mit mindestens einem SUE hingegen wurde davon ausgegangen, dass diese im Zusammenhang oder möglicherweise im Zusammenhang mit Busulfan standen. Keines der in den Studien insgesamt aufgetretenen SUE führte zum Studienabbruch.

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

Es lagen keine Daten für einen indirekten Vergleich der Sicherheit vor.

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

Im Vergleich gegenüber allogenen HSZT, die für die vorliegende Population im Anwendungsgebiet ebenfalls grundsätzlich infragekommen, hat die Verwendung der patienteneigenen Stammzellen den deutlichen Vorteil, dass Risiken wie eine Graft-versus-Host-Reaktion (engl. graft-versus-host disease, GvHD, eine Immunreaktion bei der sich das Transplantat gegen den Wirt richtet) oder einer Transplantatabstoßung vermieden werden (165). Insbesondere bei einer Stammzelltransplantation mit einem nicht-HLA-identischen Stammzellspender besteht ein großes Risiko, eine akute oder chronische GvHD zu entwickeln. Angaben zu Risiken für eine GvHD reichen im ersten Jahr von 23 - 28 %, das Risiko für Transplantatversagen wird mit 10 % angegeben (166-168). Diese folgenschweren Risiken können durch eine Behandlung mit Exa-Cel vermieden werden, da Exa-Cel die körpereigenen Stammzellen des Patienten verwendet, sodass weder ein Transplantatversagen noch eine GvHD zu erwarten ist. Außerdem entfällt mit Exa-Cel die Notwendigkeit einer post-Transplantations-Immunsuppression, welche mit zusätzlichen, teilweise schweren Nebenwirkungen behaftet ist (165).

Das Sicherheitsprofil von Exa-Cel stimmt mit den inhärenten Sicherheitsaspekten der Myeloablation und der Stammzelltransplantation überein. Auch in der längeren Nachbeobachtung wurden keine zusätzlichen Exa-Cel spezifischen Sicherheitsaspekte

festgestellt. Die beobachteten Nebenwirkungen sind bedeutend, aber behandelbar und transient. Da die Anwendung von Exa-Cel nur einmal erfolgt, treten die Nebenwirkungen nur einmalig und zeitlich begrenzt auf. Die funktionale Heilung durch Exa-Cel ist dagegen dauerhaft. **In der Gesamtschau ist ein größerer Schaden nicht belegt.**

Zusammenfassung zum Ausmaß des Zusatznutzens

Die SCD ist eine seltene schwere, genetisch bedingte Erkrankung des Blutes, die zu den Hämoglobinopathien gezählt wird. SCD ist durch die Bildung von abnormalem Sichelhämoglobin (HbS) gekennzeichnet, welches durch Polymerisation in den roten Blutkörperchen (Erythrozyten) zu einer charakteristischen, namensgebenden Sichelform führt. Diese Sichelzellen bedingen u.a. wiederkehrende Gefäßverschlüsse v.a. in kleinen Blutgefäßen (Vasookklusionen), die zu schweren vasookklusiven Krisen mit erheblichen Schmerzen und akuten und chronischen Organ- und Gewebeschäden führen.

Die SCD hat einen sicher vorhersagbaren Verlauf: Unbehandelt stirbt ein Großteil (bis zu 90 %) der Kinder bereits vor Vollendung des 5. Lebensjahres (10, 11). Unter derzeitiger Behandlung in Industrieländern erreicht ein Großteil der Kinder mit SCD das Erwachsenenalter, trotzdem ist ihre Lebenserwartung trotz Neugeborenen-Screening, Antibiotikaphylaxe und symptomatischer Therapie im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung um mehr als 30 Jahre reduziert (12, 13). Zugrunde liegen hier vor allem die wiederkehrenden Vasookklusionen, die bei SCD-Patienten zu akuten, mitunter lebensbedrohlichen Schmerzkrisen führen und gleichzeitig in fast allen Organsystemen mit chronischen Organ- und Gewebeschäden einhergehen. Das direkte Verhindern des Auftretens von VOC und die damit zusammenhängende indirekte Verhinderung aller akuten Begleitscheinungen und chronischen Folgeschäden stellt hier das zentrale Therapieziel bei der SCD dar (14). Dies war bisher lediglich mit einer allogenen Stammzelltransplantation möglich, sofern sich überhaupt ein geeigneter Spender finden ließe (HLA-identischen Geschwister, Goldstandard; haplo-identisch Verwandte oder HLA-identische nicht-verwandte Spender). Je weiter man sich vom Goldstandard des HLA-identischen Verwandten als Spender entfernt, desto höher ist das Risiko für akute und chronische, teils lebensbedrohliche Komplikationen im Rahmen einer allogenen HSZT. Aus diesem Grund ist ein autologes Verfahren, wie Exa-Cel für viele Patienten die einzige realistische Chance auf eine Therapie mit kurativem Therapieziel.

Exa-Cel besteht aus patienteneigenen erythropoetischen Stammzellen, bei denen durch die präzise Gen-Editierung mittels CRISPR-Cas9 das Gen für die Produktion von γ -Globin wieder reaktiviert wird – HbF wird gebildet. Das HbF enthält kein β -Globin und ist daher von der genetischen Mutation der SCD nicht beeinträchtigt. Durch die einmalige Behandlung wird der grundlegende Pathomechanismus der SCD adressiert. Durch die Reaktivierung von HbF wird die Sichelung der Erythrozyten als Ursache der Gefäßverschlüsse verhindert.

Ohne Gefäßverschlüsse bleiben folglich akute vasookklusive Schmerzkrisen aus: 88,1% ([95 %-KI] = [74,4; 96,0]) der Patienten im PES erreichen in der Studie CLIMB-SCD-121 eine Freiheit von schweren vasookklusiven Krisen über 12 Monate innerhalb von 24 Monaten Nachbeobachtung nach Exa-Cel-Infusion; 92,9 % ([95 %-KI] = [80,5; 98,5]) der Patienten

erreichen dieses Ziel über die gesamte Nachbeobachtungsdauer bis zum dargestellten Datenschnitt in den Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 (15, 16).

Das Risiko für assoziierte chronische Folgeschäden wird in der Konsequenz maßgeblich reduziert. Darüber hinaus entfallen die zusätzlichen, chronischen Belastungen durch therapiebedingte Nebenwirkungen und Komplikationen. Beides zeigt sich für die Patienten in den dargestellten Studien ebenfalls in einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der Lebensqualität.

Die beschriebenen Behandlungseffekte der Therapie mit Exa-Cel zeigen sich im Vergleich mit dem derzeitigen Versorgungsstandard in dramatischen Ausmaße. Zudem sind sie dauerhaft: Die mediane Nachbeobachtungszeit seit der Infusion mit Exa-Cel des vorliegenden jüngsten Datenschnitts beträgt 33,2 Monate (Min = 8,9; Max = 62,2; Full Analysis Set). Eine Therapie mit Exa-Cel konnte somit innerhalb dieser Zeitspanne bei 88 % der Patienten eine dauerhafte VOC-Freiheit bewirken, die über die mediane Nachbeobachtungsdauer von über 2,5 Jahren und bis zu über 5 Jahre lang anhielt. Die Dauerhaftigkeit des Therapieeffektes zeigt sich zudem in der dauerhaften und nachhaltigen Erhöhung der Hb- und HbF-Werte, sowie in der anhaltenden Verbesserung in den Hämolyseparametern der behandelten Patienten. Diese Ergebnisse bestätigen, dass die einmalige Therapie mit Exa-Cel eine dauerhafte funktionelle Heilung für Patienten mit schwerer SCD bewirkt. Im Rahmen der Stellungnahme zur Nutzenbewertung wird Vertex Ergebnisse eines weiteren Datenschnitts vorlegen können, die mit einer medianen Nachbeobachtungsdauer von über 3 Jahren entsprechend den Anforderungen des G-BA im Rahmen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung zu Exa-Cel geeignet sind, die Nachhaltigkeit der VOC-Reduktion nachzuweisen.

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

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-97: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit schwerer SCD ab 12 Jahren mit rezidivierenden VOC, die für eine Transplantation von HSZ geeignet sind und für die kein HLA-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht	Erheblich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Es werden im vorliegenden Dossier keine indirekten Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien dargestellt.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Da es für eine auf Gen-Editierung basierende Therapie wie Exa-Cel starke logistische, praktische und ethische Einschränkungen für die Durchführbarkeit einer randomisierten, kontrollierten Studie gibt, handelt es sich bei den zur Nutzenbewertung herangezogenen Studien um einarmige, nicht-kontrollierte Studien (siehe Abschnitt 4.3.2.3.1.2). Aus diesem Grund und aufgrund des fehlenden Zugangs zu patientenindividuellen Daten von nicht-Vertex gesponsorten Studien wurden indirekte Vergleiche (Indirect Treatment Comparisons, ITC) auf Basis der Matching-Adjusted Indirect Comparison Methodologie für die Studie CLIMB-SCD-121 durchgeführt, um das Ausmaß des Zusatznutzens von Exa-Cel gegenüber dem derzeitigen Versorgungsstandard in der Sichelzellerkrankheit zu quantifizieren.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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. European Medicines Agency. *Casgevy (exagamglogene autotemcel): EPAR Summary of Product Characteristics*. 2024.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV (Beratungsanforderung 2021-B-387) - CTX001 bei schwerer Sichelzellanämie*. 2022.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 15. Dezember 2022, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 06.04.2023 B2, in Kraft getreten am 7. April 2023 2023 [20.10.2024]. <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.*
4. Howard J, Ataga KI, Brown RC, Achebe M, Nduba V, El-Beshlawy A, et al. *Voxelotor in adolescents and adults with sickle cell disease (HOPE): long-term follow-up results of an international, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. *The Lancet Haematology*. 2021;8(5):e323-e33.
5. Ataga KI, Kutlar A, Kanter J, Liles D, Cancado R, Friedrisch J, et al. *Crizanlizumab for the Prevention of Pain Crises in Sickle Cell Disease*. *N Engl J Med*. 2017;376(5):429-39.
6. Niihara Y, Miller ST, Kanter J, Lanzkron S, Smith WR, Hsu LL, et al. *A phase 3 trial of l-glutamine in sickle cell disease*. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(3):226-35.
7. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. *Statistical Analysis Plan (Methods). Indirect Treatment Comparisons (ITC) for exagamglogene autotemcel (exa-cel) in transfusion-dependent β -thalassemia (TDT) and sickle cell disease (SCD)*. 2022(1.0).
8. European Medicines Agency. *Produktinformationen Exagamglogene autotemcel (Casgevy®)*. 2024.
9. 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.
10. Grosse SD, Odame I, Atrash HK, Amendah DD, Piel FB, Williams TN. *Sickle cell disease in Africa: a neglected cause of early childhood mortality*. *Am J Prev Med*. 2011;41(6 Suppl 4):S398-405.
11. Quinn CT, Rogers ZR, McCavit TL, Buchanan GR. *Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease*. *Blood*. 2010;115(17):3447-52.
12. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. *Sickle Cell Disease*. *N Engl J Med*. 2017;376(16):1561-73.
13. Payne AB, Mehal JM, Chapman C, Haberling DL, Richardson LC, Bean CJ, et al. *Trends in Sickle Cell Disease-Related Mortality in the United States, 1979 to 2017*. *Ann Emerg Med*. 2020;76(3s):S28-s36.

14. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. *S2k-Leitlinie Sichelzellerkrankheit Version 2.0*. 2020.
15. 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.
16. 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.
17. European Medicines Agency. *EU/3/19/2242: Orphan designation for the treatment of sickle cell disease* 2020 [13.02.2023]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-19-2242>.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Allgemeine Methoden Version 7.0 vom 19.09.2023*. 2024. https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
19. Panepinto JA, Torres S, Bendo CB, McCavit TL, Dinu B, Sherman-Bien S, et al. *PedsQL™ sickle cell disease module: feasibility, reliability, and validity*. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(8):1338-44.
20. 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.
21. Ware RE, de Montalembert M, Tshilolo L, Abboud MR. *Sickle cell disease*. *Lancet*. 2017;390(10091):311-23.
22. Norris WE. *Acute hepatic sequestration in sickle cell disease*. *J Natl Med Assoc*. 2004;96(9):1235-9.
23. Ebert EC, Nagar M, Hagspiel KD. *Gastrointestinal and hepatic complications of sickle cell disease*. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(6):483-9; quiz e70.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Wirkstoff: Crizanlizumab* 2021 [20.10.2024]. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/614/#nutzenbewertung>.
25. 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.
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *IQWiG-Berichte – Nr. 1382; Empagliflozin (Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. 2022. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5653/2022-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Empagliflozin-D-799.pdf.
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *IQWiG-Berichte – Nr. 1267; Lumacaftor/Ivacaftor (zystische Fibrose, 2 bis 5 Jahre, F508del-Mutation, homozygot) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung)*. 2021. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5150/2021-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Lumacaftor-Ivacaftor_D-733.pdf.
28. Steinberg MH. *Sickle cell anemia, the first molecular disease: overview of molecular etiology, pathophysiology, and therapeutic approaches*. *ScientificWorldJournal*. 2008;8:1295-324.
29. 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.
30. Kato GJ, Steinberg MH, Gladwin MT. *Intravascular hemolysis and the pathophysiology of sickle cell disease.* J Clin Invest. 2017;127(3):750-60.
 31. Sundd P, Gladwin MT, Novelli EM. *Pathophysiology of Sickle Cell Disease.* Annu Rev Pathol. 2019;14:263-92.
 32. Kohne E. *Hemoglobinopathies: clinical manifestations, diagnosis, and treatment.* Dtsch Arztebl Int. 2011;108(31-32):532-40.
 33. Betts M, Flight PA, Paramore LC, Tian L, Milenković D, Sheth S. *Systematic Literature Review of the Burden of Disease and Treatment for Transfusion-dependent β -Thalassemia.* Clin Ther. 2020;42(2):322-37.e2.
 34. Origa R. *β -Thalassemia.* Genet Med. 2017;19(6):609-19.
 35. Galanello R, Origa R. *Beta-thalassemia.* Orphanet J Rare Dis. 2010;5:11.
 36. Weatherall DJ. *The genetic control of protein synthesis: The haemoglobin model.* J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol). 1974;8:1-11.
 37. 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.
 38. Thein SL, Menzel S. *Discovering the genetics underlying foetal haemoglobin production in adults.* British Journal of Haematology. 2009;145(4):455-67.
 39. orpha.net. *Hereditäre Persistenz des fetalen Hämoglobins - beta-Thalassämie* 2011 [01.12.2022]. [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-syndrom&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-syndrom&title=Hereditary%20persistence%20of%20fetal%20hemoglobin-beta-thalassemia%20syndrome&search=Disease_Search_Simple&ChdId=0).
 40. Musallam KM, Sankaran VG, Cappellini MD, Duca L, Nathan DG, Taher AT. *Fetal hemoglobin levels and morbidity in untransfused patients with β -thalassemia intermedia.* Blood. 2012;119(2):364-7.
 41. Musallam KM, Taher AT, Cappellini MD, Sankaran VG. *Clinical experience with fetal hemoglobin induction therapy in patients with β -thalassemia.* Blood. 2013;121(12):2199-212; quiz 372.
 42. 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.
 43. Rochette J, Craig JE, Thein SL. *Fetal hemoglobin levels in adults.* Blood Rev. 1994;8(4):213-24.
 44. Lin MI, Paik EJ, Mishra BP, Chou S, Zhang Y, Tomkinson K, et al. *Re-Creating Hereditary Persistence of Fetal Hemoglobin (HPFH) to Treat Sickle Cell Disease (SCD) and β -Thalassemia.* Blood. 2016;128(22):4708.
 45. Italia KY, Colah R, Mohanty D. *Evaluation of F cells in sickle cell disorders by flow cytometry -- comparison with the Kleihauer-Betke's slide method.* Int J Lab Hematol. 2007;29(6):409-14.
 46. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). *S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie der sekundären Eisenüberladung bei Patienten mit angeborenen Anämien (Aktualisierung 02/2022)* 2022 [20.03.2023]. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/025-029.html>.
 47. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). *Onkopedia Leitlinien Sichelzellerkrankheiten.* 2024.

- <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/sichelzellkrankheiten/@@guideline/html/index.html>.
48. Xu JZ, Thein SL. *Revisiting anemia in sickle cell disease and finding the balance with therapeutic approaches*. Blood. 2022;139(20):3030-9.
 49. Gladwin MT, Vichinsky E. *Pulmonary complications of sickle cell disease*. N Engl J Med. 2008;359(21):2254-65.
 50. Darbari DS, Brandow AM. *Pain-measurement tools in sickle cell disease: where are we now?* Hematology. 2017;2017(1):534-41.
 51. Gemeinsamer Bundesausschuss. *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. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO; Wirkstoff: Selumetinib 2021 [20.10.2024]*. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5016/2021-08-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Selumetinib_D-714.pdf.
 52. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *IQWiG-Berichte – Nr. 1251; Relugolix/Estradiol/Norethisteronacetat (Uterusmyome) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. 2022. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5054/2021-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Relugolix-Estradiol-Norethisteronacetat-D-721.pdf.
 53. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *IQWiG-Berichte – Nr. 1436; Inebilizumab (Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. 2022. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5966/2022-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Inebilizumab_D-853.pdf.
 54. Alghadir AH, Anwer S, Iqbal A, Iqbal ZA. *Test-retest reliability, validity, and minimum detectable change of visual analog, numerical rating, and verbal rating scales for measurement of osteoarthritic knee pain*. J Pain Res. 2018;11:851-6.
 55. Chiarotto A, Maxwell LJ, Ostelo RW, Boers M, Tugwell P, Terwee CB. *Measurement Properties of Visual Analogue Scale, Numeric Rating Scale, and Pain Severity Subscale of the Brief Pain Inventory in Patients With Low Back Pain: A Systematic Review*. J Pain. 2019;20(3):245-63.
 56. Brandow AM, Carroll CP, Creary S, Edwards-Elliott R, Glassberg J, Hurley RW, et al. *American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: management of acute and chronic pain*. Blood Advances. 2020;4(12):2656-701.
 57. Miró J, Castarlenas E, Huguet A. *Evidence for the use of a numerical rating scale to assess the intensity of pediatric pain*. Eur J Pain. 2009;13(10):1089-95.
 58. Bailey B, Daoust R, Doyon-Trottier E, Dauphin-Pierre S, Gravel J. *Validation and properties of the verbal numeric scale in children with acute pain*. Pain. 2010;149(2):216-21.
 59. Myrvik MP, Drendel AL, Brandow AM, Yan K, Hoffmann RG, Panepinto JA. *A Comparison of Pain Assessment Measures in Pediatric Sickle Cell Disease: Visual Analog Scale Versus Numeric Rating Scale*. J Pediatr Hematol Oncol. 2015;37(3):190-4.
 60. Ferreira-Valente MA, Pais-Ribeiro JL, Jensen MP. *Validity of four pain intensity rating scales*. Pain. 2011;152(10):2399-404.
 61. Thong ISK, Jensen MP, Miró J, Tan G. *The validity of pain intensity measures: what do the NRS, VAS, VRS, and FPS-R measure?* Scand J Pain. 2018;18(1):99-107.
 62. Karcioğlu O, Topacoglu H, Dikme O, Dikme O. *A systematic review of the pain scales in adults: Which to use?* Am J Emerg Med. 2018;36(4):707-14.
 63. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Wirkstoff: Voxelotor (Sichelzellkrankheit) 2022*

- [20.10.2024]. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5744/2022-05-15_Nutzenbewertung-G-BA_Voxelotor_D-813.pdf.
64. Rabin R, de Charro F. *EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group*. *Ann Med*. 2001;33(5):337-43.
 65. Ellis JJ, Eagle KA, Kline-Rogers EM, Erickson SR. *Validation of the EQ-5D in patients with a history of acute coronary syndrome*. *Curr Med Res Opin*. 2005;21(8):1209-16.
 66. Dams J, Rimane E, Steil R, Renneberg B, Rosner R, König H-H. *Reliability, Validity and Responsiveness of the EQ-5D-5L in Assessing and Valuing Health Status in Adolescents and Young Adults with Posttraumatic Stress Disorder: a Randomized Controlled Trial*. *Psychiatric Quarterly*. 2021;92(2):459-71.
 67. Młyńczak K, Golicki D. *Validity of the EQ-5D-5L questionnaire among the general population of Poland*. *Qual Life Res*. 2021;30(3):817-29.
 68. Ludwig K, Graf von der Schulenburg JM, Greiner W. *German Value Set for the EQ-5D-5L*. *Pharmacoeconomics*. 2018;36(6):663-74.
 69. Hurst NP, Kind P, Ruta D, Hunter M, Stubbings A. *Measuring health-related quality of life in rheumatoid arthritis: validity, responsiveness and reliability of EuroQol (EQ-5D)*. *Br J Rheumatol*. 1997;36(5):551-9.
 70. König HH, Ulshöfer A, Gregor M, von Tirpitz C, Reinshagen M, Adler G, et al. *Validation of the EuroQol questionnaire in patients with inflammatory bowel disease*. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002;14(11):1205-15.
 71. de Boer AG, van Lanschot JJ, Stalmeier PF, van Sandick JW, Hulscher JB, de Haes JC, et al. *Is a single-item visual analogue scale as valid, reliable and responsive as multi-item scales in measuring quality of life?* *Qual Life Res*. 2004;13(2):311-20.
 72. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ibrutinib 2016 [12.12.2023]*. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3892/2016-07-21_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-212_TrG.pdf.
 73. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tafamidis Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Amyloidose bei Kardiomyopathie* 2021. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7538/2021-05-20_AM-RL-XII_Tafamidis_D-612_TrG.pdf.
 74. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Patisiran 2019 [20.10.2024]*. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5647/2019-03-22_AM-RL-XII_Patisiran_D-391_TrG.pdf.
 75. Varni JW. *The PedsQL™ Scoring Algorithm; Stand 09. Juni 2023* 1998-2023. <https://www.pedsq.org/score.html>.
 76. Varni JW. *Scaling and scoring for the acute and standard versions of the pediatric quality of life inventory™ (PedsQL™) -Version 20*. 2019. <https://www.pedsq.org/PedsQL-Scoring.pdf>.
 77. Dampier C, LeBeau P, Rhee S, Lieff S, Kesler K, Ballas S, et al. *Health-related quality of life in adults with sickle cell disease (SCD): a report from the comprehensive sickle cell centers clinical trial consortium*. *Am J Hematol*. 2011;86(2):203-5.

78. Rizio AA, Bhor M, Lin X, McCausland KL, White MK, Paulose J, et al. *The relationship between frequency and severity of vaso-occlusive crises and health-related quality of life and work productivity in adults with sickle cell disease*. Qual Life Res. 2020;29(6):1533-47.
79. Moody KL. *Association of Sickle Cell Pain & Symptoms on Health-Related Quality of Life Among Pediatric Patients*. J Pain Symptom Manage. 2022;64(3):304-9.
80. Osunkwo I, Andemariam B, Minniti CP, Inusa BPD, El Rassi F, Francis-Gibson B, et al. *Impact of sickle cell disease on patients' daily lives, symptoms reported, and disease management strategies: Results from the international Sickle Cell World Assessment Survey (SWAY)*. Am J Hematol. 2021;96(4):404-17.
81. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Nutzenbewertung für Orphan Drugs, Gemeinsamer Bundesausschuss, Berlin 2022 von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Wirkstoff: Setmelanotid 2022* [20.10.2024]. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5799/2022-06-01_Nutzenbewertung-G-BA_Setmelanotid_D-824.pdf.
82. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Nutzenbewertung für Orphan Drugs, Gemeinsamer Bundesausschuss, Berlin 2022 von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Wirkstoff: Cerliponase alfa 2022* [20.10.2024]. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5866/2022-07-01_Nutzenbewertung-G-BA_Cerliponase-alfa_D-849.pdf.
83. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Nutzenbewertung für Orphan Drugs, Gemeinsamer Bundesausschuss, Berlin 2021 von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Wirkstoff: Migalastat 2021* [20.10.2024]. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5071/2021-09-01_Nutzenbewertung-G-BA_Migalastat_D-727.pdf.
84. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB; Wirkstoff: Betibeglogene Autotemcel 2020* [20.10.2024]. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3407/2019-11-15_Nutzenbewertung-G-BA_CD34+Zellen_D-497.pdf.
85. Varni JW, Seid M, Rode CA. *The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory*. Med Care. 1999;37(2):126-39.
86. Varni JW, Seid M, Knight TS, Uzark K, Szer IS. *The PedsQL 4.0 Generic Core Scales: sensitivity, responsiveness, and impact on clinical decision-making*. J Behav Med. 2002;25(2):175-93.
87. Panepinto JA, Pajewski NM, Foerster LM, Hoffmann RG. *The performance of the PedsQL generic core scales in children with sickle cell disease*. J Pediatr Hematol Oncol. 2008;30(9):666-73.
88. McClellan CB, Schatz J, Sanchez C, Roberts CW. *Validity of the Pediatric Quality Of Life Inventory for youth with sickle cell disease*. J Pediatr Psychol. 2008;33(10):1153-62.
89. Panepinto JA, O'Mahar KM, DeBaun MR, Loberiza FR, Scott JP. *Health-related quality of life in children with sickle cell disease: child and parent perception*. Br J Haematol. 2005;130(3):437-44.
90. Wang Y, Hardy SJ, Ichesco E, Zhang P, Harris RE, Darbari DS. *Alteration of grey matter volume is associated with pain and quality of life in children with sickle cell disease*. Transl Res. 2022;240:17-25.
91. Koskela-Staples NC, Evans C, Turner EM, Black LV, Fedele DA. *The Association Between Caregiver Coping and Youth Clinic Attendance and Health-related Quality of Life in Pediatric Sickle Cell Disease*. J Pediatr Hematol Oncol. 2023;45(4):e433-e40.

92. Wachepa S, Bvalani R, Namubiru T, Namugerwa S, Kaudha G, Mpsa A, et al. *Health-related quality of life of patients with sickle cell disease aged 8-17 years at Kamuzu Central Hospital, Malawi*. *Pediatr Blood Cancer*. 2022;69(10):e29876.
93. Panepinto JA, Torres S, Varni JW. *Development of the PedsQL™ Sickle Cell Disease Module items: qualitative methods*. *Qual Life Res*. 2012;21(2):341-57.
94. Varni JW, Burwinkle TM, Jacobs JR, Gottschalk M, Kaufman F, Jones KL. *The PedsQL in type 1 and type 2 diabetes: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales and type 1 Diabetes Module*. *Diabetes Care*. 2003;26(3):631-7.
95. Varni JW, Burwinkle TM, Katz ER, Meeske K, Dickinson P. *The PedsQL in pediatric cancer: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales, Multidimensional Fatigue Scale, and Cancer Module*. *Cancer*. 2002;94(7):2090-106.
96. Goldstein SL, Graham N, Warady BA, Seikaly M, McDonald R, Burwinkle TM, et al. *Measuring health-related quality of life in children with ESRD: performance of the generic and ESRD-specific instrument of the Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)*. *Am J Kidney Dis*. 2008;51(2):285-97.
97. Jiao B, Hankins JS, Devine B, Barton M, Bender M, Basu A. *Application of validated mapping algorithms between generic PedsQL scores and utility values to individuals with sickle cell disease*. *Qual Life Res*. 2022;31(9):2729-38.
98. Panepinto JA, Paul Scott J, Badaki-Makun O, Darbari DS, Chumpitazi CE, Airewele GE, et al. *Determining the longitudinal validity and meaningful differences in HRQL of the PedsQL™ Sickle Cell Disease Module*. *Health Qual Life Outcomes*. 2017;15(1):124.
99. Soudy H, Maghfoor I, Elhassan TAM, Abdullah E, Rauf SM, Al Zahrani A, et al. *Translation and validation of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplant (FACT-BMT) version 4 quality of life instrument into Arabic language*. *Health Qual Life Outcomes*. 2018;16(1):47.
100. Schleicher O, Horndasch A, Krumbholz M, Sembill S, Bremensdorfer C, Grabow D, et al. *Patient-reported long-term outcome following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in pediatric chronic myeloid leukemia*. *Front Oncol*. 2022;12:963223.
101. McQuellon RP, Russell GB, Cella DF, Craven BL, Brady M, Bonomi A, et al. *Quality of life measurement in bone marrow transplantation: development of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplant (FACT-BMT) scale*. *Bone Marrow Transplant*. 1997;19(4):357-68.
102. Mastropietro AP, Oliveira EA, Santos MA, Voltarelli JC. *[Functional Assessment of Cancer Therapy Bone Marrow Transplantation: Portuguese translation and validation]*. *Rev Saude Publica*. 2007;41(2):260-8.
103. Kopp M, Schweigkofler H, Holzner B, Nachbaur D, Niederwieser D, Fleischhacker WW, et al. *EORTC QLQ-C30 and FACT-BMT for the measurement of quality of life in bone marrow transplant recipients: a comparison*. *Eur J Haematol*. 2000;65(2):97-103.
104. La Nasa G, Caocci G, Efficace F, Dessì C, Vacca A, Piras E, et al. *Long-term health-related quality of life evaluated more than 20 years after hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia*. *Blood*. 2013;122(13):2262-70.
105. Gruber I, Koelbl O, Herr W, Holler E, Edinger M, Wolff D. *Impact of chronic graft-versus-host disease on quality of life and cognitive function of long-term transplant survivors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with total body irradiation*. *Radiat Oncol*. 2022;17(1):195.

106. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII –Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Letermovir 2018* [13.10.2024]. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10537/2024-06-06_AM-RL-XII_Letermovir_D-1003_TrG.pdf.
107. Treadwell MJ, Hassell K, Levine R, Keller S. *Adult sickle cell quality-of-life measurement information system (ASCQ-Me): conceptual model based on review of the literature and formative research*. Clin J Pain. 2014;30(10):902-14.
108. Sarri G, Bhor M, Abogunrin S, Farmer C, Nandal S, Halloway R, et al. *Systematic literature review and assessment of patient-reported outcome instruments in sickle cell disease*. Health Qual Life Outcomes. 2018;16(1):99.
109. National Institute of Health (NIH). *ASCQ-Me; Stand: 16.06.2023* 2023. <https://ascq-me.org/ASCQ-Me>.
110. Eckman JR, Hassell KL, Huggins W, Werner EM, Klings ES, Adams RJ, et al. *Standard measures for sickle cell disease research: the PhenX Toolkit sickle cell disease collections*. Blood Adv. 2017;1(27):2703-11.
111. Cooper O, McBain H, Tangayi S, Telfer P, Tsitsikas D, Yardumian A, et al. *Psychometric analysis of the adult sickle cell quality of life measurement information system (ACSQ-Me) in a UK population*. Health Qual Life Outcomes. 2019;17(1):74.
112. Keller SD, Yang M, Treadwell MJ, Werner EM, Hassell KL. *Patient reports of health outcome for adults living with sickle cell disease: development and testing of the ASCQ-Me item banks*. Health Qual Life Outcomes. 2014;12:125.
113. Keller S, Yang M, Treadwell MJ, Hassell KL. *Sensitivity of alternative measures of functioning and wellbeing for adults with sickle cell disease: comparison of PROMIS® to ASCQ-MeSM*. Health Qual Life Outcomes. 2017;15(1):117.
114. National Institutes of Health (NIH). *Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS); Stand: 13.06.2023* 2023. <https://commonfund.nih.gov/promis/index>.
115. Roach KL, Yao Y, Suarez ML, Angulo V, Shuey D, Ezenwa MO, et al. *Long-Term Stability of the Adult Sickle Cell Quality of Life Measure (ASCQ-Me)*. Blood. 2018;132(Supplement 1):3576-.
116. Lucarelli G, Isgrò A, Sodani P, Gaziev J. *Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia and sickle cell anemia*. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012;2(5):a011825.
117. Pfizer Inc. *Pfizer Voluntarily Withdraws All Lots of Sickle Cell Disease Treatment OXBRYTA® (voxelotor) From Worldwide Markets*. 2024.
118. European Medicines Agency. *EMA recommends suspension of sickle cell disease medicine Oxbryta*. 2024.
119. Kanter J, Walters MC, Krishnamurti L, Mapara MY, Kwiatkowski JL, Rifkin-Zenenberg S, et al. *Biologic and clinical efficacy of LentiGlobin for sickle cell disease*. New England Journal of Medicine. 2022;386(7):617-28.
120. Vichinsky E, Torres M, Minniti CP, Barrette S, Habr D, Zhang Y, et al. *Efficacy and safety of deferasirox compared with deferoxamine in sickle cell disease: Two-year results including pharmacokinetics and concomitant hydroxyurea*. American Journal of Hematology. 2013;88(12):1068-73.

121. Vichinsky E, Hoppe CC, Ataga KI, Ware RE, Nduba V, El-Beshlawy A, et al. *A Phase 3 Randomized Trial of Voxelotor in Sickle Cell Disease*. *N Engl J Med*. 2019;381(6):509-19.
122. Signorovitch JE, Wu EQ, Yu AP, Gerrits CM, Kantor E, Bao Y, et al. *Comparative effectiveness without head-to-head trials: a method for matching-adjusted indirect comparisons applied to psoriasis treatment with adalimumab or etanercept*. *Pharmacoeconomics*. 2010;28:935-45.
123. *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 - Clinical Trials* [Internet]. 2018. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03745287>.
124. Vertex Pharmaceuticals Inc. *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 - CTX001-121*. 2024. <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516067-83-00>.
125. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. *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*. 2018. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001320-19.
126. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. *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*. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001320-19.
127. *A Long-term Follow-up Study of Subjects With β -thalassemia or Sickle Cell Disease Treated With Autologous CRISPR-Cas9 Modified Hematopoietic Stem Cells (CTX001) - Clinical Trials* [Internet]. 2019. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04208529>.
128. Vertex Pharmaceuticals Inc. *A Long-term Follow-up Study of Subjects with β -Thalassemia or Sickle Cell Disease Treated with Autologous CRISPR-Cas9 Modified Hematopoietic Stem Cells (CTX001) - VX18-CTX001-131*. 2024. <https://euclinicaltrials.eu//search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512654-19-00>.
129. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. *A Long-term Follow-up Study of Subjects With β -thalassemia or Sickle Cell Disease Treated with Autologous CRISPR-Cas9 Modified Hematopoietic Stem Cells (CTX001) - DE*. 2018. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002935-88.
130. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. *A Long-term Follow-up Study of Subjects With β -thalassemia or Sickle Cell Disease Treated with Autologous CRISPR-Cas9 Modified Hematopoietic Stem Cells (CTX001) - GB*. 2018. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002935-88.
131. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. *A Long-term Follow-up Study of Subjects With β -thalassemia or Sickle Cell Disease Treated with Autologous CRISPR-Cas9 Modified Hematopoietic Stem Cells (CTX001)*. 2019. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002935-88.

132. *A Phase II, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, 12-Month Study to Assess Safety and Efficacy of SelGI With or Without Hydroxyurea Therapy in Sickle Cell Disease Patients With Sickle Cell-Related Pain Crises* [Internet]. 2013. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01895361>.
133. *A Phase 3, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study of Voxelotor Administered Orally to Patients With Sickle Cell Disease* [Internet]. 2017. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03036813>.
134. Global Blood Therapeutics I. *A Phase 3, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study of GBT440 Administered Orally to Patients With Sickle Cell Disease - GBT440-031 (UK)*. 2016. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003370-40.
135. Global Blood Therapeutics I. *A Phase 3, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study of GBT440 Administered Orally to Patients With Sickle Cell Disease*. 2016. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003370-40.
136. *A PHASE III, PROSPECTIVE, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, MULTICENTER STUDY OF L GLUTAMINE THERAPY FOR SICKLE CELL ANEMIA AND SICKLE β 0-THALASSEMIA* [Internet]. 2010. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01179217>.
137. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 4 A - Voxelotor (Oxbryta®) 2022* [25.10.2024]. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5742/2022_05_15_Modul4A_Voxelotor.pdf.
138. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Voxelotor (Hämolytische Anämie bei Sichelzellerkrankheit, Monotherapie oder Kombination mit Hydroxycarbamid, \geq 12 Jahre) 2022* [25.10.2024]. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5700/2022-11-03_AM-RL-XII_Voxelotor_D-813_BAnz.pdf.
139. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Voxelotor (Hämolytische Anämie bei Sichelzellerkrankheit, Monotherapie oder Kombination mit Hydroxycarbamid, \geq 12 Jahre) 2022* [20.10.2024]. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8971/2022-11-03_AM-RL-XII_Voxelotor_D-813_TrG.pdf.
140. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 4 A - Crizanlizumab (Adakveo®) 2020* [25.10.2024]. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4258/2020-11-25_Modul4A_Crizanlizumab.pdf.
141. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Crizanlizumab (Prävention vasookklusiver Krisen bei Sichelzellerkrankheit) - aufgehoben 2021* [03.12.2024]. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4844/2021-05-20_AM-RL-XII_Crizanlizumab_D-591_BAnz.pdf.
142. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V*

- Crizanlizumab (Prävention vasookklusiver Krisen bei Sichelzellerkrankheit) - aufgehoben* 2021 [03.12.2024]. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7550/2021-05-20_AM-RL-XII_Crizanlizumab_D-591_TrG.pdf.
143. Frangoul H, Locatelli F, Bhatia M, Mapara MY, Molinari L, Sharma A, et al. *Efficacy and Safety of a Single Dose of Exagamglogene Autotemcel for Severe Sickle Cell Disease*. *Blood*. 2022;140(Supplement 1):29-31.
 144. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. *Interim Clinical Study Report; Protocol CTX001-131; A Long-term Follow-up Study of Subjects With β -thalassemia or Sickle Cell Disease Treated with Autologous CRISPR-Cas9 Modified Hematopoietic Stem Cells (CTX001)*. 2023.
 145. Euctr GB. *A Phase 3, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study of GBT440 Administered Orally to Patients With Sickle Cell Disease*. <https://trialsearchwho.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003370-40-GB>. 2016.
 146. Howard J, Ataga KI, Brown RC, Achebe M, Nduba V, El-Beshlawy A, et al. *Voxelotor in adolescents and adults with sickle cell disease (HOPE): long-term follow-up results of an international, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. *The Lancet Haematology*. 2021;8(5):e323-e33.
 147. Ataga KI, Kutlar A, Kanter J, Liles D, Cancado R, Friedrisch J, et al. *Crizanlizumab for the Prevention of Pain Crises in Sickle Cell Disease*. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(5):429-39.
 148. Nct. *Study to Assess Safety and Impact of SelGI With or Without Hydroxyurea Therapy in Sickle Cell Disease Patients With Pain Crises*. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01895361>. 2013.
 149. Niihara Y, Miller ST, Kanter J, Lanzkron S, Smith WR, Hsu LL, et al. *A Phase 3 Trial of L-Glutamine in Sickle Cell Disease*. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(3):226-35.
 150. Krishnamurti L, Neuberg D, Sullivan KM, Smith S, Eapen M, Walters MC. *Enrollment lessons from a biological assignment study of marrow transplantation versus standard care for adolescents and young adults with sickle cell disease: considerations for future gene and cellular therapy trials*. *Transplantation and cellular therapy*. 2023;29(4):217-21.
 151. Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, McCulloch P. *When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise*. *BMJ*. 2007;334(7589):349-51.
 152. Leonard A, Furstenau D, Abraham A, Darbari DS, Nickel RS, Limerick E, et al. *Reduction in vaso-occlusive events following stem cell transplantation in patients with sickle cell disease*. *Blood Adv*. 2023;7(2):227-34.
 153. Krishnamurti L, Liang J, He Z, Deng Y, Nallagatla VR, Hamidi R, et al. *Incidence and risk factors of pain crisis after hematopoietic cell transplantation for sickle cell disease*. *Blood Adv*. 2024;8(8):1908-19.
 154. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. *Busulfan Fresenius Kabi 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung* 2021 [30.10.2024]. <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/020487>.
 155. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Tragende Gründe zum Beschluss Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (5GB V): Exagamglogen Autotemcel (Sichelzellerkrankheit); Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung*. 2023. 2024.

156. Lanzkron S, Carroll CP, Haywood C, Jr. *Mortality rates and age at death from sickle cell disease: U.S., 1979-2005*. Public Health Rep. 2013;128(2):110-6.
157. Maitra P, Caughey M, Robinson L, Desai PC, Jones S, Nourai M, et al. *Risk factors for mortality in adult patients with sickle cell disease: a meta-analysis of studies in North America and Europe*. Haematologica. 2017;102(4):626-36.
158. Gardner K, Douiri A, Drasar E, Allman M, Mwirigi A, Awogbade M, et al. *Survival in adults with sickle cell disease in a high-income setting*. Blood. 2016;128(10):1436-8.
159. Elmariah H, Garrett ME, De Castro LM, Jonassaint JC, Ataga KI, Eckman JR, et al. *Factors associated with survival in a contemporary adult sickle cell disease cohort*. Am J Hematol. 2014;89(5):530-5.
160. Piel FB, Jobanputra M, Gallagher M, Weber J, Laird SG, McGahan M. *Co-morbidities and mortality in patients with sickle cell disease in England: A 10-year cohort analysis using hospital episodes statistics (HES) data*. Blood Cells Mol Dis. 2021;89:102567.
161. Brandow AM, Liem RI. *Advances in the diagnosis and treatment of sickle cell disease*. J Hematol Oncol. 2022;15(1):20.
162. Kanter J, Liem RI, Bernaudin F, Bolaños-Meade J, Fitzhugh CD, Hankins JS, et al. *American Society of Hematology 2021 guidelines for sickle cell disease: stem cell transplantation*. Blood Adv. 2021;5(18):3668-89.
163. Coats T, Gardner K, Thein SL. *Gallstones in Sickle Cell Disease: A Single Institution Experience*. Blood. 2014;124(21):4939.
164. Farrell AT, Panepinto J, Carroll CP, Darbari DS, Desai AA, King AA, et al. *End points for sickle cell disease clinical trials: patient-reported outcomes, pain, and the brain*. Blood Advances. 2019;3(23):3982-4001.
165. Baronciani D, Angelucci E, Potschger U, Gaziev J, Yesilipek A, Zecca M, et al. *Hemopoietic stem cell transplantation in thalassemia: a report from the European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation Hemoglobinopathy Registry, 2000-2010*. Bone Marrow Transplant. 2016;51(4):536-41.
166. 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.
167. 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.
168. La Nasa G, Argioli F, Giardini C, Pession A, Fagioli F, Caocci G, et al. *Unrelated bone marrow transplantation for beta-thalassemia patients: The experience of the Italian Bone Marrow Transplant Group*. Ann N Y Acad Sci. 2005;1054:186-95.
169. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. *Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE*. J Med Libr Assoc. 2006;94(4):451-5.
170. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. *Clinical Study Protocol (Version 5.0) - A Long-term Follow-up Study of Subjects With β -thalassemia or Sickle Cell Disease Treated with Autologous CRISPR-Cas9 Modified Hematopoietic Stem Cells (CTX001)*. 2024.
171. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. *Statistical Analysis Plan (Methods) Protocol Number CTX001-121, Version 6.9, 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 ; Version 4.3*. 2022.

172. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. *Statistical Analysis Plan (Methods) Protocol Number VX18-CTX001-131, Version 3.0 A Long-term Follow-up Study of Subjects with β -thalassemia or Sickle Cell Disease Treated with Autologous CRISPR-Cas9 Modified Hematopoietic Stem Cells (CTX001); Version 2.1. 2022.*

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	16.10.2024	
Zeitsegment	1999 to 16.10.2024	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	MeSH descriptor: [Anemia, Sickle Cell] explode all trees	1092
#2	((sickle next cell*) near (an*emi* or disease* or disorder*)):ti,ab,kw	2364
#3	("hemoglobin s disease" or "hbs disease"):ti,ab,kw	2
#4	(SCD):ti,ab,kw	1782
#5	#1 or #2 or #3 or #4	3228
#6	((vasoocclusive or "vaso-occlusive" or "sickle cell") near cris*s*):ti,ab,kw	569
#7	(VOC):ti,ab,kw	480
#8	("pain crisis" or "pain crises" or "acute chest syndrom" or "priapism" or "splenic sequestration"):ti,ab,kw	342
#9	#6 or #7 or #8	1038
#10	#5 and #9	639
#11	(Casgevy):all text	0
#12	(CTX001):all text	0
#13	("exa-cel" or "exa cel" or exacel or "exagamglogene autotemcel"):all text	0
#14	#11 or #12 or #13	0
#15	#10 and #14	0

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	ProQuest / Dialog	
Datum der Suche	16.10.2024	
Zeitsegment	1946 to 16.10.2024	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity(169)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	MESH.EXACT.EXPLODE("Anemia, Sickle Cell")	26686
S2	ti,ab(("sickle cell" or "sickle-cell") near/3 (an\$1emi* or disease* or disorder*))	26433
S3	ti,ab("hemoglobin s disease*" or "hbs disease*")	34
S4	ti,ab(SCD)	17868
S5	S4 OR S3 OR S2 OR S1	43561

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

S6	ti,ab((vasoocclusive or "vaso-occlusive" or "sickle cell*") near cris?s)	2968
S7	ti,ab(VOC)	11103
S8	ti,ab("pain cris?s" or "acute chest syndrom*" or "priapism" or "splenic sequestration*")	5463
S9	S8 OR S7 OR S6	18283
S10	S9 AND S5	4700
S11	all(Casgevy)	19
S12	ti,ab(CTX001)	2
S13	ti,ab("exa-cel" or "exa cel" or exacel or "exagamglogene autotemcel")	19
S14	S13 OR S12 OR S11	32
S15	S14 AND S10	8
S16	S15 and la(English or German)	8
	° Duplicates are removed from the search and from the result count.	8°

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	ProQuest / Dialog	
Datum der Suche	16.10.2024	
Zeitsegment	1947 to 16.10.2024	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity(169)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	EMB.EXACT.EXPLODE("sickle cell anemia")	53758
S2	ti,ab(("sickle cell" or "sickle-cell") near/3 (an\$1emi* or disease* or disorder*))	42221
S3	ti,ab("hemoglobin s disease*" or "hbs disease*")	61
S4	ti,ab(SCD)	33657
S5	S4 OR S3 OR S2 OR S1	74192
S6	EMB.EXACT.EXPLODE("sickle cell crisis")	2656
S7	ti,ab((vasoocclusive or "vaso-occlusive" or "sickle cell*") near cris?s)	5734
S8	ti,ab(VOC)	13264
S9	ti,ab("pain cris?s" or "acute chest syndrom*" or "priapism" or "splenic sequestration*")	9630
S10	S9 OR S8 OR S7 OR S6	25990
S11	S10 AND S5	9936
S12	EMB.EXACT.EXPLODE("exagamglogene autotemcel")	115
S13	all(Casgevy)	38
S14	ti,ab(CTX001)	21
S15	ti,ab("exa-cel" or "exa cel" or exacel or "exagamglogene autotemcel")	45

S16	S15 OR S14 OR S13 OR S12	136
S17	S16 AND S11	34
S18	S17 and la(English or German)	34
	° Duplicates are removed from the search and from the result count.	27°

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	16.10.2024	
Zeitsegment	1999 to 16.10.2024	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	MeSH descriptor: [Anemia, Sickle Cell] explode all trees	1092
#2	((sickle next cell*) near (an*emi* or disease* or disorder*)):ti,ab,kw	2364
#3	("hemoglobin s disease" or "hbs disease"):ti,ab,kw	2
#4	(SCD):ti,ab,kw	1782
#5	#1 or #2 or #3 or #4	3228
#6	((vasoocclusive or "vaso-occlusive" or "sickle cell") near cris*s*):ti,ab,kw	569
#7	(VOC):ti,ab,kw	480
#8	("pain crisis" or "pain crises" or "acute chest syndrom" or "priapism" or "splenic sequestration"):ti,ab,kw	342
#9	#6 or #7 or #8	1038
#10	#5 and #9	639
#11	MeSH descriptor: [Hydroxyurea] explode all trees	615
#12	(Hydroxycarbamid* or (Hydroxy next Carbamid*)):ti,ab,kw	113
#13	(Hydroxyurea or "Hydroxy Urea"):ti,ab,kw	1547
#14	(Hydrea) :ti,ab,kw	16
#15	(Oncocarbide) :ti,ab,kw	4
#16	#11 or #12 or #13 or #14 or #15	1598
#17	#10 and #16	188
#18	MeSH descriptor: [Erythrocyte Transfusion] explode all trees	843
#19	((erythrocyt* or ("red blood" next cell*)) near transfusion*):ti,ab,kw	3276
#20	#18 or #19	3276
#21	#10 and #20	27
#22	MeSH descriptor: [Stem Cell Transplantation] explode all trees	3582
#23	(allogeneic near ((stem cell*) next transplant*)):ti,ab,kw	3163

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#24	(allogeneic near SCT):ti,ab,kw	505
#25	#22 or #23 or #24	5997
#26	#10 and #25	2
#27	#17 or #21 or #26	208

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	ProQuest / Dialog	
Datum der Suche	16.10.2024	
Zeitsegment	1946 to 16.10.2024	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (169)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	MESH.EXACT.EXPLODE("Anemia, Sickle Cell")	26686
S2	ti,ab(("sickle cell" or "sickle-cell") near/3 (an\$1emi* or disease* or disorder*))	26433
S3	ti,ab("hemoglobin s disease*" or "hbs disease*")	34
S4	ti,ab(SCD)	17868
S5	S4 OR S3 OR S2 OR S1	43561
S6	ti,ab((vasoocclusive or "vaso-occlusive" or "sickle cell*") near cris?s)	2968
S7	ti,ab(VOC)	11103
S8	ti,ab("pain cris?s" or "acute chest syndrom*" or "priapism" or "splenic sequestration*")	5463
S9	S8 OR S7 OR S6	18283
S10	S9 AND S5	4700
S11	MESH.EXACT.EXPLODE("Hydroxyurea")	9066
S12	ti,ab(Hydroxycarbamid* or "Hydroxy Carbamid*")	428
S13	ti,ab(Hydroxyurea or "Hydroxy Urea")	10527
S14	ti,ab(Hydrea)	36
S15	ti,ab(Oncocarbide)	2
S16	S15 OR S14 OR S13 OR S12 OR S11	13806
S17	S16 AND S10	555
S18	MESH.EXACT.EXPLODE("Erythrocyte Transfusion")	10348
S19	ti,ab((erythrocyt* or "red blood cell*") near transfusion*)	10674
S20	S19 OR S18	17200
S21	S20 AND S10	213
S22	MESH.EXACT.EXPLODE("Stem Cell Transplantation")	104036
S23	ti,ab(allogeneic near ("stem cell* transplant*"))	22181
S24	ti,ab(allogeneic near SCT)	2697

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

S25	S24 OR S23 OR S22	109835
S26	S25 AND S10	57
S27	S26 OR S21 OR S17	766
S28	ti,ab(random*)	1557773
S29	ti,ab,emb(placeholder*)	260210
S30	ti,ab("double-blind*")	178625
S31	S30 OR S29 OR S28	1662544
S32	S31 AND S27	99
S33	S32 AND la(English OR German)	98
	° Duplicates are removed from the search and from the result count.	98°

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	ProQuest / Dialog	
Datum der Suche	16.10.2024	
Zeitsegment	1947 to 16.10.2024	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity(169)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	EMB.EXACT.EXPLODE("sickle cell anemia")	53758
S2	ti,ab(("sickle cell" or "sickle-cell") near/3 (an\$1emi* or disease* or disorder*))	42221
S3	ti,ab("hemoglobin s disease*" or "hbs disease*")	61
S4	ti,ab(SCD)	33657
S5	S4 OR S3 OR S2 OR S1	74192
S6	EMB.EXACT.EXPLODE("sickle cell crisis")	2656
S7	ti,ab((vasoocclusive or "vaso-occlusive" or "sickle cell*") near cris?s)	5734
S8	ti,ab(VOC)	13264
S9	ti,ab("pain cris?s" or "acute chest syndrom*" or "priapism" or "splenic sequestration*")	9630
S10	S9 OR S8 OR S7 OR S6	25990
S11	S10 AND S5	9936
S12	EMB.EXACT.EXPLODE("hydroxyurea")	33791
S13	ti,ab(Hydroxycarbamid* or "Hydroxy Carbamid*")	985
S14	ti,ab(Hydroxyurea or "Hydroxy Urea")	17023
S15	ti,ab(Hydrea)	136
S16	ti,ab(Oncocarbide)	16
S17	S16 OR S15 OR S14 OR S13 OR S12	35778
S18	S17 AND S11	2271

S19	EMB.EXACT.EXPLODE("erythrocyte transfusion")	38866
S20	ti,ab((erythrocyt* or "red blood cell*") near transfusion*)	18666
S21	S20 OR S19	45388
S22	S21 AND S11	654
S23	EMB.EXACT.EXPLODE("allogeneic stem cell transplantation")	58195
S24	ti,ab(allogeneic near ("stem cell* transplant*"))	44679
S25	ti,ab(allogeneic near SCT)	7205
S26	S25 OR S24 OR S23	71983
S27	S26 AND S11	151
S28	S27 OR S22 OR S18	2775
S29	ti,ab(random*)	2128641
S30	ti,ab,emb(placebo*)	560451
S31	ti,ab("double-blind*")	261223
S32	S31 OR S30 OR S29	2429993
S33	S32 AND S28	369
S34	S33 AND la(English OR German)	367
	° Duplicates are removed from the search and from the result count.	248°

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	16.10.2024	
Zeitsegment	1999 to 16.10.2024	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	MeSH descriptor: [Anemia, Sickle Cell] explode all trees	1092
#2	((sickle next cell*) near (an*emi* or disease* or disorder*)):ti,ab,kw	2364
#3	("hemoglobin s disease" or "hbs disease"):ti,ab,kw	2
#4	(SCD):ti,ab,kw	1782
#5	#1 or #2 or #3 or #4	3228
#6	((vasoocclusive or "vaso-occlusive" or "sickle cell") near cris*s*):ti,ab,kw	569
#7	(VOC):ti,ab,kw	480

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#8	("pain crisis" or "pain crises" or "acute chest syndrom" or "priapism" or "splenic sequestration"):ti,ab,kw	342
#9	#6 or #7 or #8	1038
#10	#5 and #9	639
#11	(Cassevy):all text	0
#12	(CTX001):all text	0
#13	("exa-cel" or "exa cel" or exacel or "exagamglogene autotemcel"):all text	0
#14	#11 or #12 or #13	0
#15	#10 and #14	0

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	ProQuest / Dialog	
Datum der Suche	16.10.2024	
Zeitsegment	1946 to 16.10.2024	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity(169)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	MESH.EXACT.EXPLODE("Anemia, Sickle Cell")	26686
S2	ti,ab(("sickle cell" or "sickle-cell") near/3 (an\$1emi* or disease* or disorder*))	26433
S3	ti,ab("hemoglobin s disease*" or "hbs disease*")	34
S4	ti,ab(SCD)	17868
S5	S4 OR S3 OR S2 OR S1	43561
S6	ti,ab((vasoocclusive or "vaso-occlusive" or "sickle cell*") near cris?s)	2968
S7	ti,ab(VOC)	11103
S8	ti,ab("pain cris?s" or "acute chest syndrom*" or "priapism" or "splenic sequestration*")	5463
S9	S8 OR S7 OR S6	18283
S10	S9 AND S5	4700
S11	all(Cassevy)	19
S12	ti,ab(CTX001)	2
S13	ti,ab("exa-cel" or "exa cel" or exacel or "exagamglogene autotemcel")	19
S14	S13 OR S12 OR S11	32
S15	S14 AND S10	8
S16	S15 and la(English or German)	8
	° Duplicates are removed from the search and from the result count.	8°

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	ProQuest / Dialog	
Datum der Suche	16.10.2024	
Zeitsegment	1947 to 16.10.2024	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity(169)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	EMB.EXACT.EXPLODE("sickle cell anemia")	53758
S2	ti,ab(("sickle cell" or "sickle-cell") near/3 (an\$1emi* or disease* or disorder*))	42221
S3	ti,ab("hemoglobin s disease*" or "hbs disease*")	61
S4	ti,ab(SCD)	33657
S5	S4 OR S3 OR S2 OR S1	74192
S6	EMB.EXACT.EXPLODE("sickle cell crisis")	2656
S7	ti,ab((vasoocclusive or "vaso-occlusive" or "sickle cell*") near cris?s)	5734
S8	ti,ab(VOC)	13264
S9	ti,ab("pain cris?s" or "acute chest syndrom*" or "priapism" or "splenic sequestration*")	9630
S10	S9 OR S8 OR S7 OR S6	25990
S11	S10 AND S5	9936
S12	EMB.EXACT.EXPLODE("exagamglogene autotemcel")	115
S13	all(Casgevy)	38
S14	ti,ab(CTX001)	21
S15	ti,ab("exa-cel" or "exa cel" or exacel or "exagamglogene autotemcel")	45
S16	S15 OR S14 OR S13 OR S12	136
S17	S16 AND S11	34
S18	S17 and la(English or German)	34
	° Duplicates are removed from the search and from the result count.	27°

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	16.10.2024
Eingabeoberfläche	Other Terms
Suchstrategie	Casgevy OR CTX001 OR CTX-001 OR exa-cel OR exa cel OR exacel OR exagamglogene autotemcel
Treffer	9

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ICTRP (International Clinical Trials Registry Platform Search Portal)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	16.10.2024
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Casgevy OR CTX001 OR CTX-001 OR exa-cel OR exa cel OR exacel OR exagamglogene autotemcel
Treffer	43 Treffer für 29 Studien

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	16.10.2024
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	casgevy OR CTX001 OR CTX-001 OR exa-cel OR exacel OR "exa cel" OR "exagamlogene autotemcel"
Treffer	6

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	16.10.2024
Eingabeoberfläche	Other Terms
Suchstrategie	(placebo OR hydroxycarbamid OR hydroxyurea OR "hydroxy urea" OR hydrea OR oncoarbide OR "erythrocyte transfusion" OR "red blood cell transfusion" OR RBC-transfusion OR "RBC transfusion" OR SCT OR "stem cell transplantation" OR ASCT OR "allogenic stem cell transplantation") AND ("sickle cell disease" OR SCD OR sickle-cell-disease OR "sickle-cell disease" OR SCA OR "sickle cell anemia" OR "sickle-cell anemia" OR sickle-cell-anemia OR "hemoglobin s disease" OR "hbs disease") AND ("vasoocclusive crisis" OR "vaso-occlusive crisis" OR "sickle cell crisis" OR "pain crisis" OR "pain crises" OR "acute chest syndrome" OR "priapism" OR "splenic sequestration") AND "random" AND ("double-blind" OR "double blind") Weitere Filter: Phase: 2, 3, 4 Interventional studies
Treffer	48

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ICTRP (International Clinical Trials Registry Platform Search Portal)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	16.10.2024
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	(“sickle cell disease” OR SCD OR sickle-cell-disease OR “sickle-cell disease” OR SCA OR “sickle cell anemia” OR “sickle-cell anemia” OR sickle-cell-anemia OR “hemoglobin s disease” OR “hbs disease”) in the Condition AND (hydroxycarbamid OR hydroxyurea OR “hydroxy urea” OR hydra OR oncocarbide OR “erythrocyte transfusion” OR “red blood cell transfusion” OR RBC-transfusion OR “RBC transfusion” OR SCT OR “stem cell transplantation” OR ASCT OR “allogenic stem cell transplantation” OR placebo) in the Intervention Weitere Filter: Phase: 2, 3, 4
Treffer	189 Treffer für 170 Studien

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	16.10.2024
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	(placebo OR hydroxycarbamid OR hydroxyurea OR "hydroxy urea" OR hydra OR oncocarbide OR "erythrocyte transfusion" OR "red blood cell transfusion" OR RBC-transfusion OR "RBC transfusion" OR SCT OR ASCT OR "stem cell transplantation" OR "allogenic stem cell transplantation") AND ("sickle cell disease" OR SCD OR "sickle-cell disease" OR sickle-cell-disease OR SCA OR "sickle cell anemia" OR sickle-cell-anemia OR "sickle-cell anemia" OR "hemoglobin s disease" OR "hbs disease")
Treffer	101

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	16.10.2024
Eingabeoberfläche	Other Terms
Suchstrategie	Casgevy OR CTX001 OR CTX-001 OR exa-cel OR exa cel OR exacel OR exagamglogene autotemcel
Treffer	9

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ICTRP (International Clinical Trials Registry Platform Search Portal)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	16.10.2024
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Casgevy OR CTX001 OR CTX-001 OR exa-cel OR exa cel OR exacel OR exagamglogene autotemcel
Treffer	43 Treffer für 29 Studien

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	16.10.2024
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	casgevy OR CTX001 OR CTX-001 OR exa-cel OR exacel OR "exa cel" OR "exagamglogene autotemcel"
Treffer	6

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nr.	Titel	Ausschlussgrund
1	Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert SV, et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. <i>New England journal of medicine</i> . 1995;332(20):1317-22.	A2 Studiendauer weniger als 48 Wochen
2	Ebeid FSE, Aly NH, Shaheen NM, Abdellatif SMA, Okba AAM, Gad NA, et al. Safety and efficacy of L-Glutamine in reducing the frequency of acute complications among patients with sickle cell disease: a randomized controlled study. <i>Annals of hematology</i> . 2024;103(9):3493-506.	A3 andere Patientenpopulation
3	Novartis Pharmaceuticals. Study of Two Doses of Crizanlizumab Versus Placebo in Adolescent and Adult Sickle Cell Disease Patients. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03814746 . 2019.	A8 Studie noch nicht abgeschlossen und Ergebnisse liegen noch nicht vor
4	Boushehr University of Medical Sciences. The effect of combination therapy of L-glutamine and hydroxyurea in patients with sickle cell anemia. https://trialsearchwho.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20210715051904N1 . 2022.	A8 Studie noch nicht abgeschlossen und Ergebnisse liegen noch nicht vor
5	Novartis Healthcare Pvt Ltd. An Indian study to determine safety of Crizanlizumab therapy in sickle cell disease patients with sever pain required in hospitalization. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/03/032137 . 2021.	A8 Studie noch nicht abgeschlossen und Ergebnisse liegen noch nicht vor
6	ICMR Task Force. A study to assess the efficacy of 10 mg/kg/day hydroxyurea versus 20 mg/kg/day hydroxyurea in treatment of Indian sickle cell disease patients. https://trialsearchwho.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/04/042006 . 2022.	A8 Studie noch nicht abgeschlossen und Ergebnisse liegen noch nicht vor
7	Kutlar A, Kanter J, Liles D, Cancado R, Bruederle A, Shi M, et al. Crizanlizumab, A P-selectin inhibitor, increases the likelihood of not experiencing a sickle cell-related pain crisis while on treatment: results from the phase II sustain study. <i>Haematologica</i> . 2017;102:166.	A9 anderer Publikationstyp

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Registernummer	Referenz	Ausschlussgrund
ClinicalTrials			
1	NCT04208529	ClinicalTrials.gov: A Long-term Follow-up Study of Subjects With β -thalassemia or Sickle Cell Disease Treated With Autologous CRISPR-Cas9 Modified Hematopoietic Stem Cells (CTX001). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04208529 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2019.	A1 anderer Studientyp
2	NCT03655678	ClinicalTrials.gov: A Phase 1/2/3 Study of the Safety and Efficacy of a Single Dose of Autologous CRISPR-Cas9 Modified CD34+ Human Hematopoietic Stem and Progenitor Cells (hHSPCs) in Subjects With Transfusion-Dependent β -Thalassemia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03655678 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2018.	A1 anderer Studientyp
3	NCT03584893	ClinicalTrials.gov: An Observational Study With Retrospective and Prospective Evaluations to Determine the Prevalence of Cerebrotendinous Xanthomatosis (CTX) Disorder in Juvenile Cataract Cases in Turkey. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03584893 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2018.	A3 andere Patientenpopulation
4	NCT04402541	ClinicalTrials.gov: A Phase 1 Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetic Profiles of CB-5339 in Participants With Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia or Relapsed/Refractory Intermediate or High Risk Myelodysplastic Syndrome. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04402541 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2020.	A3 andere Patientenpopulation

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

5	NCT03745287	ClinicalTrials.gov: 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. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03745287 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2018.	A3 andere Patientenpopulation
6	NCT05951205	ClinicalTrials.gov: A Phase 3 Study to Evaluate Efficacy and Safety of a Single Dose of Exa-cel in Subjects With Severe Sickle Cell Disease, β S/ β C Genotype. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05951205 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2023.	A3 andere Patientenpopulation
7	NCT05329649	ClinicalTrials.gov: A Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Single Dose of CTX001 in Pediatric Subjects With Severe Sickle Cell Disease. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05329649 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2022.	A3 andere Patientenpopulation
8	NCT05356195	ClinicalTrials.gov: A Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Single Dose of CTX001 in Pediatric Subjects With Transfusion-Dependent β -Thalassemia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05356195 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2022.	A3 andere Patientenpopulation
9	NCT05477563	ClinicalTrials.gov: A Phase 3b Study to Evaluate Efficacy and Safety of a Single Dose of Autologous CRISPR Cas9 Modified CD34+ Human Hematopoietic Stem and Progenitor Cells (CTX001) in Subjects With Transfusion-Dependent β -Thalassemia or Severe Sickle Cell Disease. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05477563 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2022.	A8 Studie noch nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen noch nicht vor
ICTRP			
10	EUCTR2017-003351-38-IT	ICTRP: A Phase 1/2 Study of the Safety and Efficacy of a Single Dose of Autologous CRISPR-Cas9 Modified CD34+ Human Hematopoietic Stem and Progenitor Cells (hHSPCs) in Subjects with Transfusion-Dependent β Thalassemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003351-38 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2018.	A1 anderer Studientyp

11	CTIS2024-516894-57-00	ICTRP: A Phase 1/2/3 Study of the Safety and Efficacy of a Single Dose of Autologous CRISPR-Cas9 Modified CD34+ Human Hematopoietic Stem and Progenitor Cells (hHSPCs) in subjects with Transfusion-Dependent β -Thalassemia - CTX001-111. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516894-57-00 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2024.	A1 anderer Studientyp
12	CTIS2024-512654-19-00	ICTRP: A Long-term Follow-up Study of Subjects with β -Thalassemia or Sickle Cell Disease Treated with Autologous CRISPR-Cas9 Modified Hematopoietic Stem Cells (CTX001) - VX18-CTX001-131. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512654-19-00 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2024.	A1 anderer Studientyp
13	EUCTR2017-003351-38-DE	ICTRP: A Phase 1/2/3 Study of the Safety and Efficacy of a Single Dose of Autologous CRISPR-Cas9 Modified CD34+ Human Hematopoietic Stem and Progenitor Cells (hHSPCs) in Subjects with Transfusion-Dependent β Thalassemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003351-38 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2017.	A1 anderer Studientyp
14	EUCTR2018-002935-88-GB	ICTRP: A Long-term Follow-up Study of Subjects With β -thalassemia or Sickle Cell Disease Treated with Autologous CRISPR-Cas9 Modified Hematopoietic Stem Cells (CTX001). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002935-88 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2018.	A1 anderer Studientyp
15	EUCTR2018-002935-88-DE	ICTRP: A Long-term Follow-up Study of Subjects With β -thalassemia or Sickle Cell Disease Treated with Autologous CRISPR-Cas9 Modified Hematopoietic Stem Cells (CTX001). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002935-88 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2018.	A1 anderer Studientyp
16	NCT01748838	ICTRP: A Phase I Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Ascending Single & Repeat-Dose Study of Safety, Tolerability & Pharmacokinetics of CTX-4430 When Administered Orally to Healthy Adult Subjects. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01748838 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2012.	A3 andere Patientenpopulation

17	NCT01944735	ICTRP: A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Ascending Multiple-Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of CTX-4430 When Administered Orally to Cystic Fibrosis Patients for Fifteen Days. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01944735 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2013.	A3 andere Patientenpopulation
18	NCT02233244	ICTRP: A Phase 1, Open-Label, Two-Period, Fixed-Sequence, Drug-Drug Interaction Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of CTX 4430 and Midazolam in Healthy Adult Subjects. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02233244 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2014.	A3 andere Patientenpopulation
19	NCT04402541	ICTRP: A Phase 1 Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetic Profiles of CB-5339 in Participants With Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia or Relapsed/Refractory Intermediate or High Risk Myelodysplastic Syndrome. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04402541 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2020.	A3 andere Patientenpopulation
20	NCT06627309	ICTRP: Rapid DFCL Response Predict Complete Hematologica Response in Systemic AL Amyloidosis Patients Treated with Daratumumab-based Regimen. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06627309 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2024.	A3 andere Patientenpopulation
21	NCT04492033	ICTRP: A Phase 1b/2a Multi-center Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics of CTX-009 (ABL001) in Combination With Irinotecan or Paclitaxel in Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04492033 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2020.	A3 andere Patientenpopulation
22	CTIS2023-503247-34-00	ICTRP: A Phase 3 Study to Evaluate Efficacy and Safety of a Single Dose of Exa-cel in Subjects with Severe Sickle Cell Disease, β S/ β C Genotype - VX21-CTX001-171. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-503247-34-00 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2023.	A3 andere Patientenpopulation

23	CTIS2024-516067-83-00	ICTRP: 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 - CTX001-121. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516067-83-00 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2024.	A3 andere Patientenpopulation
24	EUCTR2018-001320-19-BE	ICTRP: 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001320-19 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2018.	A3 andere Patientenpopulation
25	EUCTR2021-002172-39-DE	ICTRP: A Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Single Dose of CTX001 in Pediatric Subjects With Transfusion-Dependent β -Thalassemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002172-39 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2021.	A3 andere Patientenpopulation
26	EUCTR2021-002172-39-IT	ICTRP: A Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Single Dose of CTX001 in Pediatric Subjects With Transfusion-Dependent β -Thalassemia - Evaluation of Safety and Efficacy of CTX001 in Pediatric Subjects With Transfusion-Dependent β -Thala. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002172-39 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2021.	A3 andere Patientenpopulation
27	EUCTR2021-002173-26-DE	ICTRP: A Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Single Dose of CTX001 in Pediatric Subjects With Severe Sickle Cell Disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002173-26 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2021.	A3 andere Patientenpopulation
28	EUCTR2021-002173-26-IT	ICTRP: A Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Single Dose of CTX001 in Pediatric Subjects With Severe Sickle Cell Disease - Evaluation of Safety and Efficacy of CTX001 in Pediatric Subjects With Severe Sickle Cell Disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002173-26 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2021.	A3 andere Patientenpopulation

29	NCT05951205	ICTRP: A Phase 3 Study to Evaluate Efficacy and Safety of a Single Dose of Exa-cel in Subjects With Severe Sickle Cell Disease, β S/ β C Genotype. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05951205 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2023.	A3 andere Patientenpopulation
30	NCT06260748	ICTRP: A Phase 3, Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study of Chenodeoxycholic Acid (CDCA), With an Open-Label Cohort, in Newly Diagnosed Participants With Cerebrotendinous Xanthomatosis (CTX). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06260748 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2024.	A3 andere Patientenpopulation
31	EUCTR2017-003424-76-GB	ICTRP: A phase 1/2 dose-escalation study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics and preliminary efficacy of CTX-SPL9111 (a cabazitaxel (CTX)-dendrimer conjugate) in patients with advanced solid tumours. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003424-76 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2017.	A3 andere Patientenpopulation
32	NCT05499026	ICTRP: Retrospective Cohort Study to Investigate the Safety and Efficacy of Chenodeoxycholic Acid (CDCA) in Patients Affected by Cerebrotendinous Xanthomatosis (CTX). https://clinicaltrials.gov/show/NCT05499026 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2022.	A3 andere Patientenpopulation
33	NCT04138498	ICTRP: A Randomized, Single-dose, Four-sequence, Four-period, Crossover Study in Adult ADHD Subjects to Establish Safety, Tolerability, and Comparative Bioavailability of CTx-1301 (Dexmethylphenidate) to Focalin XR™ Under Fasted Conditions. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04138498 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2019.	A3 andere Patientenpopulation
34	NCT03881488	ICTRP: A Phase 1, Open-Label, Multiple-Ascending Dose Study of the Safety and Tolerability of CTX-471 Administered Either as a Monotherapy or in Combination With Pembrolizumab in Patients With Inadequate Responses to PD-1/PD-L1 Checkpoint Inhibitors in Metastatic or Locally Advanced Malignancies. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03881488 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2019.	A3 andere Patientenpopulation
35	NCT06150664	ICTRP: A Phase 1, Open-Label, Multiple-Ascending Dose Study of the Safety and Tolerability of CTX-8371 in Patients With Advanced Malignancies. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06150664 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2023.	A3 andere Patientenpopulation

36	NCT03584893	ICTRP: An Observational Study With Retrospective and Prospective Evaluations to Determine the Prevalence of Cerebrotendinous Xanthomatosis (CTX) Disorder in Juvenile Cataract Cases in Turkey. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03584893 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2018.	A3 andere Patientenpopulation
37	CTIS2024-514641-12-00	ICTRP: A Phase 3b Study to Evaluate Efficacy and Safety of a Single Dose of Autologous CRISPR Cas9 Modified CD34+ Human Hematopoietic Stem and Progenitor Cells (CTX001) in Subjects with Transfusion-Dependent β -Thalassemia or Severe Sickle Cell Disease - VX21-CTX001-161. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514641-12-00 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2024.	A8 Studie noch nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen noch nicht vor
38	EUCTR2021-006390-37-DE	ICTRP: A Phase 3b Study to Evaluate Efficacy and Safety of a Single Dose of Autologous CRISPR Cas9 Modified CD34+ Human Hematopoietic Stem and Progenitor Cells (CTX001) in Subjects with Transfusion-Dependent β -Thalassemia or Severe Sickle Cell Disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006390-37 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2022.	A8 Studie noch nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen noch nicht vor
EU-CTR			
39	2018-002935-88	EU-CTR: A Long-term Follow-up Study of Subjects With β -thalassemia or Sickle Cell Disease Treated with Autologous CRISPR-Cas9 Modified Hematopoietic Stem Cells (CTX001). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002935-88 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2019.	A1 anderer Studientyp
40	2017-003351-38	EU-CTR: A Phase 1/2/3 Study of the Safety and Efficacy of a Single Dose of Autologous CRISPR-Cas9 Modified CD34+ Human Hematopoietic Stem and Progenitor Cells (hHSPCs) in Subjects with Transfusion-Dependent β Thalassemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003351-38 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2018.	A1 anderer Studientyp
41	2021-002173-26	EU-CTR: A Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Single Dose of CTX001 in Pediatric Subjects With Severe Sickle Cell Disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002173-26 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2021.	A3 andere Patientenpopulation

42	2018-001320-19	EU-CTR: 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001320-19 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2018.	A3 andere Patientenpopulation
43	2021-002172-39	EU-CTR: A Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Single Dose of CTX001 in Pediatric Subjects With Transfusion-Dependent β -Thalassemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002172-39 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2021.	A3 andere Patientenpopulation
44	2021-006390-37	EU-CTR: A Phase 3b Study to Evaluate Efficacy and Safety of a Single Dose of Autologous CRISPR Cas9 Modified CD34+ Human Hematopoietic Stem and Progenitor Cells (CTX001) in Subjects with Transfusion-Dependent β -Thalassemia or Severe Sickle Cell Disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006390-37 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2022.	A8 Studie noch nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen noch nicht vor

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nr.	Registernummer	Referenz	Ausschlussgrund
ClinicalTrials			
1	NCT05098028	ClinicalTrials.gov: A Phase 2a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Characterize the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Rifaximin Novel Formulations in Patients With Sickle Cell Disease. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05098028 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2021.	A1 anderer Studientyp
2	NCT00040677	ClinicalTrials.gov: A Phase II, Multicenter, Twelve-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Dose-Range-Finding Study of the Efficacy and Safety of ICA-17043 With or Without Hydroxyurea Therapy in Patients With Sickle Cell Anemia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00040677 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2002.	A1 anderer Studientyp
3	NCT02973360	ClinicalTrials.gov: A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Dose-Finding Study and Open-Label Extension of SC411 in Children With Sickle Cell Disease.	A1 anderer Studientyp

		https://clinicaltrials.gov/study/NCT02973360 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2016.	
4	NCT00434473	ClinicalTrials.gov: IMPACTS Trial: Investigation of the Modulation of Phospholipase in Acute Chest Syndrome (Dose Escalation Study: Varespladib Infusion [A-001] for the Prevention of Acute Chest Syndrome in At-Risk Patients With Sickle Cell Disease and Vaso-occlusive Crisis). https://clinicaltrials.gov/study/NCT00434473 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2007.	A3 andere Patientenpopulation
5	NCT01089439	ClinicalTrials.gov: Nitric Oxide Therapy for Acute Chest Syndrome in Sickle Cell Disease Children: Randomized, Double Blind Placebo-controlled Concept-proof Trial. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01089439 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2009.	A3 andere Patientenpopulation
6	NCT02580773	ClinicalTrials.gov: A Prospective, Randomized, Double-blind, Placebo Controlled, Multi-national Study of Therapeutic Anticoagulation Strategy for Acute Chest Syndrome in Adults. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02580773 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2015.	A3 andere Patientenpopulation
7	NCT06181695	ClinicalTrials.gov: Intranasal Sufentanil for Analgesia of Severe Sickle Cell Vaso-occlusive Pain Crisis in the Pediatric Emergency Department: a Double Blind Randomized Versus Placebo Controlled Trial. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06181695 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2023.	A3 andere Patientenpopulation
8	NCT03959384	ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Curosurf® in Patients Under 12 Months of Age Requiring Invasive Mechanical Ventilation for Acute Respiratory Distress Syndrome in the Course of Bronchiolitis: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03959384 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2019.	A3 andere Patientenpopulation
9	NCT01987908	ClinicalTrials.gov: A Phase 2, Exploratory, Placebo-Controlled, Multicenter, Double-Blind Evaluation of the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Clinical Effects of Two Dose Regimens of Aes-103 Given for 28 Days to Subjects With Stable Sickle Cell Disease. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01987908 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2013.	A3 andere Patientenpopulation
10	NCT03914131	ClinicalTrials.gov: To Evaluate the Efficacy and Safety of Xinnaoning Capsule in Treating Chronic Stable Angina Pectoris (Qi Stagnation and Blood Stasis Syndrome) : a Randomized, Double-blind, Parallel Controlled, Multi-center Clinical Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03914131 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2019.	A3 andere Patientenpopulation

11	NCT00142051	ClinicalTrials.gov: Inhaled Nitric Oxide for Pediatric Painful Sickle Crisis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00142051 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2005.	A3 andere Patientenpopulation
12	NCT01419977	ClinicalTrials.gov: Randomized Double Blind Placebo Controlled Treatment of Sickle Cell Patients Hospitalized in Pain Crisis With Prophylactic Dose LMWH Versus Placebo. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01419977 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2011.	A3 andere Patientenpopulation
13	NCT01167023	ClinicalTrials.gov: A Double-Blind, Randomized, Multicenter Study of Prasugrel Compared to Placebo in Adult Patients With Sickle Cell Disease. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01167023 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2010.	A3 andere Patientenpopulation
14	NCT01794000	ClinicalTrials.gov: A Phase 3, Double-Blind, Randomized, Efficacy and Safety Comparison of Prasugrel and Placebo in Pediatric Patients With Sickle Cell Disease. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01794000 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2013.	A3 andere Patientenpopulation
15	NCT00125788	ClinicalTrials.gov: A Phase II, Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study of L Glutamine Therapy for Sickle Cell Anemia and Sickle β 0-Thalassemia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00125788 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2005.	A3 andere Patientenpopulation
16	NCT01119833	ClinicalTrials.gov: A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of GMI-1070, A Pan-Selectin Inhibitor, In Subjects Hospitalized For Sickle Cell Vaso-Occlusive Crisis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01119833 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2010.	A3 andere Patientenpopulation
17	NCT02187003	ClinicalTrials.gov: A Phase 3, Multicenter ,Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Rivipansel (GMI-1070) in the Treatment of Vaso-Occlusive Crisis in Hospitalized Subjects With Sickle Cell Disease. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02187003 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2014.	A3 andere Patientenpopulation
18	NCT03666806	ClinicalTrials.gov: Preventing Stroke Triggers in Children With Sickle Cell Anaemia in Mulago Hospital, Kampala (PREST): a Randomized Control Trial. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03666806 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2018.	A3 andere Patientenpopulation
19	NCT00094887	ClinicalTrials.gov: A Prospective, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled	A3 andere Patientenpopulation

		Study of Nitric Oxide for Inhalation in the Acute Treatment of Sickle Cell Pain Crisis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00094887 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2004.	
20	NCT02604368	ClinicalTrials.gov: A Phase 3, Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Multi-center Study of SC411 for Sickle Cell Disease. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02604368 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2015.	A3 andere Patientenpopulation
21	NCT01482091	ClinicalTrials.gov: Intranasal Fentanyl for Initial Treatment of a Vaso-occlusive Crisis: A Randomized, Double Blind Placebo Controlled Trial. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01482091 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2011.	A3 andere Patientenpopulation
22	NCT04218084	ClinicalTrials.gov: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Voxelotor (GBT440) in Pediatric Participants With Sickle Cell Disease (HOPE Kids 2). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04218084 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2019.	A3 andere Patientenpopulation
23	NCT04330183	ClinicalTrials.gov: Low Dose Ketamine for Acute Pain Crisis in Patients With Sickle Cell Disease. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04330183 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2020.	A3 andere Patientenpopulation
24	NCT04536675	ClinicalTrials.gov: Effect of Perioperative Fixed-dose Dual Bronchodilator Therapy on Post-operative Pulmonary Function Among Mild- to -Moderate COPD Patients Undergoing Lung Cancer Surgery. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04536675 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2020.	A3 andere Patientenpopulation
25	NCT01954927	ClinicalTrials.gov: Pain Management of Vaso-Occlusive Crisis in Children and Young Adults With Sickle Cell Disease. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01954927 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2013.	A3 andere Patientenpopulation
26	NCT01202812	ClinicalTrials.gov: Phase II Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial of the Omega-3 Fatty Acids Eicosapentaenoic (EPA) and Docosahexaenoic Acid (DHA) in Pediatric Sickle Cell Disease (SCD). https://clinicaltrials.gov/study/NCT01202812 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2010.	A3 andere Patientenpopulation
27	NCT02560935	ClinicalTrials.gov: Primary Prevention of Stroke in Children With Sickle Cell Disease in Sub-Saharan Africa II. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02560935 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2015.	A3 andere Patientenpopulation
28	NCT05142254	ClinicalTrials.gov: A Randomized Controlled Double-Blind Trial for Prevention of Recurrent Ischemic Priapism in Men With Sickle Cell	A3 andere Patientenpopulation

		Disease: A Pilot Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05142254 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2021.	
29	NCT02515838	ClinicalTrials.gov: A Multi-Centre, Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate Efficacy and Safety of Sevuparin Infusion for the Management of Acute Vaso-Occlusive Crisis (VOC) in Subjects With Sickle-Cell Disease (SCD). https://clinicaltrials.gov/study/NCT02515838 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2015.	A3 andere Patientenpopulation
30	NCT02633397	ClinicalTrials.gov: A Phase II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multi-Center Study to Assess the Safety, Tolerability, and Efficacy of Riociguat in Patients With Sickle Cell Diseases. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02633397 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2015.	A4 andere Intervention
31	NCT01737814	ClinicalTrials.gov: Evaluation of Purified Poloxamer 188 in Vaso-Occlusive Crisis of Sickle Cell Disease (EPIC): A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Clinical Trial of MST-188 (Purified Poloxamer 188) Injection in Subjects With Sickle Cell Disease Experiencing Vaso Occlusive Crisis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01737814 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2012.	A4 andere Intervention
32	NCT03814746	ClinicalTrials.gov: A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-blind Study to Assess Efficacy and Safety of Two Doses of Crizanlizumab Versus Placebo, With or Without Hydroxyurea/ Hydroxycarbamide Therapy, in Adolescent and Adult Sickle Cell Disease Patients With Vaso-Occlusive Crises (STAND). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03814746 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2019.	A8 Studie nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen nicht vor
33	NCT04935879	ClinicalTrials.gov: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Assess the Safety and Efficacy of Inclacumab in Participants With Sickle Cell Disease Experiencing Vaso-occlusive Crises. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04935879 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2021.	A8 Studie nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen nicht vor
34	NCT04624659	ClinicalTrials.gov: An Adaptive, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Multi-center Study of Oral Etavopivat, a Pyruvate Kinase Activator in Patients With Sickle Cell Disease (HIBISCUS). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04624659 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2020.	A8 Studie nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen nicht vor
35	NCT05031780	ClinicalTrials.gov: A Phase 2/3, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Mitapivat in Subjects With Sickle Cell Disease.	A8 Studie nicht abgeschlossen und/oder

		https://clinicaltrials.gov/study/NCT05031780 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2021.	Ergebnisse liegen nicht vor
36	NCT01522196	ClinicalTrials.gov: A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study With Varespladib Infusion (A-001) in Subjects With Sickle Cell Disease and Vaso-Occlusive Crisis for the Prevention of Acute Chest Syndrome At-Risk Subjects. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01522196 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2012.	A8 Studie nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen nicht vor
37	NCT04852172	ClinicalTrials.gov: A Phase I/IIA Open-label Dose-Finding Study with Subsequent Double-blind, Placebo-controlled, Randomized Study of L-citrulline in Sickle Cell Disease Presenting to Emergency Department (ED) in Vaso Occlusive Crisis (VOC) in Children, Adolescents and Young Adults (6 to 21 Years). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04852172 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2021.	A8 Studie nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen nicht vor
38	NCT03615924	ClinicalTrials.gov: A Randomised, Double-Blind, Parallel-Group, Multicentre, Phase III Study to Evaluate the Effect of Ticagrelor Versus Placebo in Reducing the Rate of Vaso-Occlusive Crises in Paediatric Patients With Sickle Cell Disease (HESTIA3). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03615924 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2018.	A8 Studie nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen nicht vor
39	NCT05075824	ClinicalTrials.gov: A Randomized Double-Blind Phase IIA Study Evaluating the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Crovalimab as Adjunct Treatment in Prevention of Vaso-Occlusive Episodes (VOE) in Sickle Cell Disease (SCD). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05075824 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2021.	A8 Studie nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen nicht vor
40	NCT00102791	ClinicalTrials.gov: A Phase III Multicenter, 52-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Clinical Efficacy and Safety of ICA-17043 With or Without HU Therapy in Patients With Sickle Cell Disease Who Have Had =>2 Acute Sickle-Related Painful Crises Within the Preceding 12 Months. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00102791 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2005.	A8 Studie nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen nicht vor
41	NCT00586209	ClinicalTrials.gov: A Phase II, Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Study of L Glutamine Therapy for Sickle Cell Anemia and Sickle β 0-Thalassemia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00586209 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2007.	A8 Studie nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen nicht vor
42	NCT06439082	ClinicalTrials.gov: A Phase III, Multicenter, Randomized, Placebo Controlled, Double-blind Study to Assess Efficacy and Safety of Crizanlizumab (5 mg/kg) Versus Placebo, With or	A8 Studie nicht abgeschlossen und/oder

		Without Hydroxyurea/Hydroxycarbamide Therapy, in Adolescent and Adult Sickle Cell Disease Patients With Frequent Vaso-Occlusive Crises. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06439082 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2024.	Ergebnisse liegen nicht vor
43	NCT04927247	ClinicalTrials.gov: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study of a Single Dose of Inclacumab to Reduce Re-admission in Participants With Sickle Cell Disease and Recurrent Vaso-occlusive Crises. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04927247 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2021.	A8 Studie nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen nicht vor
44	NCT06635902	ClinicalTrials.gov: A Phase 2 Randomized Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial of Intravenous Citrulline for Vaso-occlusive Pain Episode in Hospitalized Patients with Sickle Cell Disease (CONQUER SCD Pain Trial). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06635902 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2024.	A8 Studie nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen nicht vor
45	NCT00834899	ClinicalTrials.gov: A Phase I/II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety of Eptifibatide as Treatment for Acute Pain Episodes in Sickle Cell Disease. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00834899 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2009.	A8 Studie nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen nicht vor
ICTRP			
46	NCT06481306	ICTRP: A Phase 1/2a, First-in-human, Randomized, Double-blinded, Placebo-controlled, Dose-finding Study in Healthy Volunteers and Participants With Sickle Cell Disease to Evaluate the Safety and Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, pH and Food Effect, and Preliminary Efficacy of BMS-986470. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06481306 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2024.	A1 anderer Studientyp
47	LBCTR2022074978	ICTRP: A Phase 2 Open-Label Study to Evaluate Safety and Clinical Activity of FT-4202 in Patients with Thalassemia or Sickle Cell Disease. https://lbctr.moph.gov.lb/Trials/Details/4978 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2022.	A1 anderer Studientyp
48	NCT05953584	ICTRP: A Phase 2 Open-label Study to Evaluate the Activity of Etavopivat on Transcranial Doppler Velocities in Pediatric Patients With Sickle Cell Disease Who Are at Increased Risk for Primary Stroke. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05953584 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2023.	A1 anderer Studientyp
49	NCT02411708	ICTRP: A Phase 2 Study of the Safety and Effectiveness of SANGUINATE™ in the Treatment of Vaso-Occlusive Crises in the Ambulatory Setting: A Placebo-Controlled, Single-Dose, Single-Blind Study in Adults With	A1 anderer Studientyp

		Sickle Cell Disease. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02411708 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2015.	
50	NCT02973360	ICTRP: A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Dose-Finding Study and Open-Label Extension of SC411 in Children With Sickle Cell Disease. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02973360 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2016.	A1 anderer Studientyp
51	NCT01794000	ICTRP: A Phase 3, Double-Blind, Randomized, Efficacy and Safety Comparison of Prasugrel and Placebo in Pediatric Patients With Sickle Cell Disease. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01794000 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2013.	A1 anderer Studientyp
52	NCT06546670	ICTRP: A Phase I/II Clinical Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of ITU512 in Healthy Participants and Patients With Sickle Cell Disease. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06546670 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2024.	A1 anderer Studientyp
53	NCT04201210	ICTRP: A Phase II Stratified Trial to Assess Haploidentical T-depleted Stem Cell Transplantation in Patients With Sickle Cell Disease With no Available Sibling Donor. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04201210 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2019.	A1 anderer Studientyp
54	NCT03333486	ICTRP: A Phase II Trial of Haploidentical Allogeneic Stem Cell Transplantation Utilizing Mobilized Peripheral Blood Stem Cells. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03333486 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2017.	A1 anderer Studientyp
55	NCT04046705	ICTRP: A Prospective Multicenter Trial Comparing Allogeneic Matched Related Haematopoietic Stem Cell Transplantation After a Reduced Intensity Conditioning Regimen, With Standard of Care in Adolescents and Adults With Severe Sickle Cell Disease. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04046705 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2019.	A1 anderer Studientyp
56	EUCTR2017-004568-37-GB	ICTRP: A prospective open label, pharmacokinetic study of an oral hydroxyurea solution in children with sickle cell anemia - Pharmacokinetics of oral hydroxyurea solution. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004568-37 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2018.	A1 anderer Studientyp
57	NCT00842088	ICTRP: A Randomized, Blinded, Placebo-controlled, Dose Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of HQK-1001 in Subjects With Sickle Cell Disease.	A1 anderer Studientyp

		http://clinicaltrials.gov/show/NCT00842088 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2009.	
58	NCT05357482	ICTRP: Addition of JSP191 (C-kit Antibody) to Non-myeloablative Hematopoietic Cell Transplantation For Sickle Cell Disease and Beta-Thalassemia. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05357482 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2022.	A1 anderer Studientyp
59	NCT02435901	ICTRP: ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION (HSCT) IN PATIENTS WITH HIGH RISK HEMOGLOBINOPATHIES LIKE SICKLE CELL DISEASE AND β -THALESSEMIA-MAJOR USING REDUCED INTENSITY CONDITIONING REGIMEN. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02435901 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2015.	A1 anderer Studientyp
60	NCT00004143	ICTRP: Allogeneic Mixed Chimerism Stem Cell Transplantation Utilizing In Vivo and In Vitro Campath for Hemoglobinopathies and Bone Marrow Failure Syndromes. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00004143 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 1999.	A1 anderer Studientyp
61	NCT00513617	ICTRP: Arginine Supplementation in Sickle Cell Anemia: Physiological and Prophylactic Effects. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00513617 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2007.	A1 anderer Studientyp
62	NCT05451940	ICTRP: Assessing Combination Hydroxyurea and Exogenous Erythropoietin in Sickle Cell Disease. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05451940 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2022.	A1 anderer Studientyp
63	NCT02225132	ICTRP: Assessment of Computerized Algorithm-Based Hydroxyurea Dosing on Fetal Hemoglobin Response, Acute Complications, and Organ Function in Subjects With Sickle Cell Disease. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02225132 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2014.	A1 anderer Studientyp
64	NCT05285917	ICTRP: BrUOG 419 - Promoting Utilization and Safety of Hydroxyurea Using Precision in Africa (PUSHUP). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05285917 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2022.	A1 anderer Studientyp
65	NCT04301336	ICTRP: Comparative Effectiveness of the Different Treatment Modalities for Management of Vaso-occlusive Painful Crisis in Pediatric Sickle Cell Disease. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04301336 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2020.	A1 anderer Studientyp
66	NCT05519111	ICTRP: Dronabinol for the Reduction of Chronic Pain and Inflammation in People With Sickle Cell Disease.	A1 anderer Studientyp

		https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05519111 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2022.	
67	NCT00001197	ICTRP: Effect of Hydroxyurea on Fetal Hemoglobin Synthesis in Patients With Sickle Cell Anemia. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00001197 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 1999.	A1 anderer Studientyp
68	NCT03094546	ICTRP: Effect of Polyamine-enriched Dietary Supplementation on Cognitive Function and Biomarkers in Elderly Individuals With Subjective Cognitive Decline. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03094546 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2017.	A1 anderer Studientyp
69	NCT00937144	ICTRP: Endothelial Function in Patients With Sickle Cell Anemia Before and After Sildenafil. http://clinicaltrials.gov/show/NCT00937144 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2008.	A1 anderer Studientyp
70	NCT02556099	ICTRP: EXpanding Treatment for Existing Neurological Disease (EXTEND). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02556099 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2015.	A1 anderer Studientyp
71	NCT01461837	ICTRP: Familial Haploidentical T-Cell Depleted Transplantation in High-Risk Sickle Cell Disease (IND 14359). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01461837 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2011.	A1 anderer Studientyp
72	ISRCTN15724013	ICTRP: H-PRIME: Hydroxyurea – Pragmatic Reduction in Mortality and Economic burden: A multi-centre Phase III trial to investigate the efficacy of hydroxyurea in children with sickle cell anaemia when administered in a pragmatic fashion.. https://www.isrctn.com/ISRCTN15724013 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2020.	A1 anderer Studientyp
73	NCT03644953	ICTRP: Hydroxyurea and Transfusion: Pilot Study of Combination Therapy for Patients With Sickle Cell Anemia. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03644953 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2018.	A1 anderer Studientyp
74	NCT02675790	ICTRP: Hydroxyurea for Stroke Prevention in Children With Sickle Cell Disease in Sub-Saharan Africa. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02675790 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2016.	A1 anderer Studientyp
75	NCT03020615	ICTRP: Hydroxyurea Management in Kids: Intensive Versus Stable Dosage Strategies. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03020615 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2017.	A1 anderer Studientyp
76	NCT03789591	ICTRP: Hydroxyurea Optimization Through Precision Study (HOPS): A Prospective, Multi-center, Randomized Trial of Personalized, Pharmacokinetics-guided Dosing of Hydroxyurea	A1 anderer Studientyp

		Versus Standard Weight-based Dosing for Children With Sickle Cell Anemia. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03789591 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2018.	
77	NCT04750707	ICTRP: Hydroxyurea Therapy for Neurological and Cognitive Protection in Pediatric Sickle Cell Anemia in Uganda: A Single Arm Open Label Trial, "BRAIN SAFE II". https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04750707 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2021.	A1 anderer Studientyp
78	NCT03825341	ICTRP: Hydroxyurea Therapy: Optimizing Access in Pediatric Populations Everywhere. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03825341 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2019.	A1 anderer Studientyp
79	NCT00434473	ICTRP: IMPACTS Trial: Investigation of the Modulation of Phospholipase in Acute Chest Syndrome (Dose Escalation Study: Varespladib Infusion [A-001] for the Prevention of Acute Chest Syndrome in At-Risk Patients With Sickle Cell Disease and Vaso-occlusive Crisis). http://clinicaltrials.gov/show/NCT00434473 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2007.	A1 anderer Studientyp
80	NCT00029393	ICTRP: Induction of Stable Chimerism for Sickle Cell Anemia . https://clinicaltrials.gov/show/NCT00029393 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2002.	A1 anderer Studientyp
81	NCT02960503	ICTRP: Macrolide Therapy to Improve Forced Expiratory Volume in 1 Second in Adults With Sickle Cell Disease: a Feasibility Trial. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02960503 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2016.	A1 anderer Studientyp
82	NCT03634488	ICTRP: Management of Severe Acute Malnutrition in Children With Sickle Cell Disease Greater Than 5 Years of Age Living in Northern Nigeria. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03634488 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2018.	A1 anderer Studientyp
83	NCT00000586	ICTRP: Multicenter Study of Hydroxyurea in Patients With Sickle Cell Anemia (MSH). https://clinicaltrials.gov/show/NCT00000586 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 1999.	A1 anderer Studientyp
84	NCT00508989	ICTRP: Niacin Therapy to Improve Endothelial Function in Sickle Cell Disease. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00508989 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2007.	A1 anderer Studientyp
85	NCT01089439	ICTRP: Nitric Oxide Therapy for Acute Chest Syndrome in Sickle Cell Disease Children: Randomized, Double Blind Placebo-controlled Concept-proof Trial. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01089439 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2009.	A1 anderer Studientyp

86	NCT02038478	ICTRP: Nonmyeloablative Allogeneic Peripheral Blood Mobilized Hematopoietic Precursor Cell Transplantation for Severe Congenital Anemias Including Sickle Cell Disease and Thalassemia. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02038478 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2014.	A1 anderer Studientyp
87	NCT03077542	ICTRP: Nonmyeloablative Haploidentical Peripheral Blood Mobilized Hematopoietic Precursor Cell Transplantation for Sickle Cell Disease. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03077542 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2017.	A1 anderer Studientyp
88	NCT06145282	ICTRP: Non-myeloablative Phase I/II Haploidentical HCT Study for Patients With Sickle Cell Disease, Including Compromised Organ Function. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06145282 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2023.	A1 anderer Studientyp
89	NCT02525107	ICTRP: Omega 3 Fatty Acid Therapy for Prevention of Vaso-occlusive Crisis and Manifestations in Omani Patients With Sickle Cell Disease. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02525107 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2015.	A1 anderer Studientyp
90	RBR-10r7d6f3	ICTRP: Omega-3 and vitamin D supplementation in adults with sickle cell anemia - OVIDA Omega-3 and vitamin D supplementation for sickle cell anemia. http://ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-10r7d6f3 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2021.	A1 anderer Studientyp
91	NCT03128515	ICTRP: Optimizing Hydroxyurea Therapy in Children With Sickle Cell Anemia In Malaria Endemic Areas: The NOHARM Maximum Tolerated Dose (MTD) Study. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03128515 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2017.	A1 anderer Studientyp
92	NCT06578507	ICTRP: Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of Twice Daily Dosing Regimen of Hydroxycarbamide Dispersible Tablets in Children With Sickle Cell Disease: a Single-group, Non-randomised, Open-label Study (KID-BID). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06578507 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2024.	A1 anderer Studientyp
93	NCT00639392	ICTRP: Phase 1 Study of Zoledronic Acid in Sickle Cell Disease. http://clinicaltrials.gov/show/NCT00639392 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2008.	A1 anderer Studientyp
94	NCT01499888	ICTRP: Phase I/II Study of Allogeneic Stem Cell Transplantation to Treat Clinically Aggressive Sickle Cell Disease (SCD). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01499888 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2011.	A1 anderer Studientyp

95	NCT00730314	ICTRP: Phase I/II Trial Of Hematopoietic Stem Cell Transplant (HSCT) For Children With A Genetic Disease Of Blood Cells Without An HLA-Matched Sibling Donor. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00730314 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2008.	A1 anderer Studientyp
96	NCT01077921	ICTRP: Phase II Study of Propranolol as Anti-Adhesive Therapy for Sickle Cell Disease. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01077921 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2010.	A1 anderer Studientyp
97	NCT01331148	ICTRP: Pilot Study of Vitamin D to Ameliorate Chronic Pain in Sickle Cell Disease. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01331148 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2011.	A1 anderer Studientyp
98	NCT06526117	ICTRP: Primary Prevention of Stroke in Children With SCD in Sub-Saharan Africa II: A Multicenter, Open-label, Single-arm Type I Hybrid Clinical Trial. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06526117 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2024.	A1 anderer Studientyp
99	NCT02560935	ICTRP: Primary Prevention of Stroke in Children With Sickle Cell Disease in Sub-Saharan Africa II. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02560935 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2015.	A1 anderer Studientyp
100	NCT03062501	ICTRP: Protocol for the Administration of Hydroxyurea During Painful Vaso-occlusive Crisis in Sickle Cell Anemia. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03062501 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2017.	A1 anderer Studientyp
101	NCT01966731	ICTRP: REALIZING EFFECTIVENESS ACROSS CONTINENTS WITH HYDROXYUREA (REACH): A PHASE I/II PILOT STUDY OF HYDROXYUREA FOR CHILDREN WITH SICKLE CELL ANEMIA. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01966731 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2013.	A1 anderer Studientyp
102	NCT06171217	ICTRP: Realizing Effectiveness Across Continents With Hydroxyurea: A Phase I/II Prospective Trial of Hydroxyurea for Children With Sickle Cell Anemia. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06171217 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2023.	A1 anderer Studientyp
103	NCT03263559	ICTRP: Reduced Intensity Conditioning for Haploidentical Bone Marrow Transplantation in Patients With Symptomatic Sickle Cell Disease. (BMTCTN1507). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03263559 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2017.	A1 anderer Studientyp
104	NCT02090296	ICTRP: Reticulocyte as Risk Marker: Targeted Therapy for Infants With Sickle Cell Anemia. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02090296 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2014.	A1 anderer Studientyp

105	NCT02149537	ICTRP: Risk Stratification for Clinical Severity of Sickle Cell Disease in Nigeria and Assessment of Efficacy and Safety During Treatment With Hydroxyurea. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02149537 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2014.	A1 anderer Studientyp
106	NCT03948867	ICTRP: Stroke Prevention With Hydroxyurea Enabled Through Research and Education (SPHERE): A Prospective Trial to Reduce Primary Stroke in Children With Sickle Cell Anaemia. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03948867 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2019.	A1 anderer Studientyp
107	NCT01425307	ICTRP: TCD With Transfusions Changing to Hydroxyurea (TWITCH): A Phase III Randomized Trial to Compare Standard Therapy (Erythrocyte Transfusions) With Alternative Therapy (Hydroxyurea) for the Maintenance of Lowered TCD Velocities in Pediatric Subjects With Sickle Cell Anemia and Abnormal Pre-treatment TCD Velocities. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01425307 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2011.	A1 anderer Studientyp
108	NCT03653338	ICTRP: T-Cell Depleted, Alternative Donor Transplant in Pediatric and Adult Patients With Severe Sickle Cell Disease (SCD) and Other Transfusion-Dependent Anemias. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03653338 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2018.	A1 anderer Studientyp
109	NCT01732718	ICTRP: The Effect of Atorvastatin on Endothelial Dysfunction and Albuminuria in Sickle Cell Disease (in the Grant Entitled: Endothelial Dysfunction in the Pathogenesis of Sickle Cell Nephropathy). https://clinicaltrials.gov/show/NCT01732718 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2012.	A1 anderer Studientyp
110	NCT02072668	ICTRP: The Effect of Factor Xa Inhibition, With Rivaroxaban, on the Pathology of Sickle Cell Disease. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02072668 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2014.	A1 anderer Studientyp
111	NCT05033314	ICTRP: THromboprophylaxis In Sickle Cell Disease With Central Venous Catheters (THIS): A Pilot Study. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05033314 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2021.	A1 anderer Studientyp
112	NCT02757885	ICTRP: Transplantation Using Reduced Intensity Approach for Patients With Sickle Cell Disease From Mismatched Family Donors of Bone Marrow. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02757885 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2016.	A1 anderer Studientyp

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

113	NCT00745420	ICTRP: Unrelated Donor Reduced Intensity Bone Marrow Transplant for Children With Severe Sickle Cell Disease (BMT CTN #0601). https://clinicaltrials.gov/show/NCT00745420 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2008.	A1 anderer Studientyp
114	NCT00004492	ICTRP: Phase I/II Randomized Study of Hydroxyurea With or Without Clotrimazole in Patients With Sickle Cell Anemia . http://clinicaltrials.gov/show/NCT00004492 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 1999.	A1 anderer Studientyp
115	NCT06635902	ICTRP: A Phase 2 Randomized Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial of Intravenous Citrulline for Vaso-occlusive Pain Episode in Hospitalized Patients with Sickle Cell Disease (CONQUER SCD Pain Trial). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06635902 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2024.	A3 andere Patientenpopulation
116	EUCTR2017-000903-26-FR	ICTRP: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Voxelotor (GBT440) in Pediatric Participants with Sickle Cell Disease (HOPE Kids 2) - GBT440-032. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000903-26 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2018.	A3 andere Patientenpopulation
117	NCT02863068	ICTRP: A Phase II Study of Topical Sodium Nitrite in Patients With Sickle Cell and Leg Ulcers. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02863068 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2016.	A3 andere Patientenpopulation
118	NCT01788631	ICTRP: A Phase II, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Regadenoson in Sickle Cell Anemia. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01788631 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2013.	A3 andere Patientenpopulation
119	JPRN-jRCT2031200135	ICTRP: A Placebo-Controlled, Double-Blind, Randomized, Group-Controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of AJA030 in Spinocerebellar Degeneration. https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031200135 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2020.	A3 andere Patientenpopulation
120	NCT00094887	ICTRP: A Prospective, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of Nitric Oxide for Inhalation in the Acute Treatment of Sickle Cell Pain Crisis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00094887 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2004.	A3 andere Patientenpopulation
121	CTRI/2023/12/060832	ICTRP: A prospective, randomized controlled trial to study the efficacy of low dose Aspirin in management of Avascular Necrosis in sickle cell disease patients - NIL. http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php	A3 andere Patientenpopulation

		?trialid=95111. [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2023.	
122	NCT05142254	ICTRP: A Randomized Controlled Double-Blind Trial for Prevention of Recurrent Ischemic Priapism in Men With Sickle Cell Disease: A Pilot Study. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05142254 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2021.	A3 andere Patientenpopulation
123	NCT01384435	ICTRP: A Randomized, Double Blind, Placebo-controlled Phase II Study of KPS-0373 in Patients With SCD. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01384435 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2011.	A3 andere Patientenpopulation
124	PACTR202106894720601	ICTRP: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study of a Single Dose of Inclacumab to Reduce Re-admission in Participants with Sickle Cell Disease and Recurrent Vaso-occlusive Crises. https://pactr.samrc.ac.za/TrialDisplay.aspx?TrialID=15833 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2021.	A3 andere Patientenpopulation
125	NCT03285178	ICTRP: A Randomized, Placebo-controlled, Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Pharmacodynamics of Once-daily Oral IW-1701 in Patients With Stable Sickle Cell Disease. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03285178 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2017.	A3 andere Patientenpopulation
126	NCT04514510	ICTRP: A Study to Evaluate the Effects of Fixed Dose Flavonoid Isoquercetin on Thrombo-Inflammatory Biomarkers in Subjects With Stable Sickle Cell Disease. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04514510 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2020.	A3 andere Patientenpopulation
127	NCT00748423	ICTRP: Bicentric Study of the Effect of Inhaled Nitric Oxide Compared to Placebo in Acute Chest Syndrome of Adult Sickle Cell Patients. http://clinicaltrials.gov/show/NCT00748423 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2008.	A3 andere Patientenpopulation
128	NCT04170348	ICTRP: Daily Vitamin D for Sickle-cell Respiratory Complications. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04170348 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2019.	A3 andere Patientenpopulation
129	NCT01389024	ICTRP: Hydroxyurea to Prevent Central Nervous System (CNS) Complications of Sickle Cell Disease in Children. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01389024 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2011.	A3 andere Patientenpopulation
130	NCT02061202	ICTRP: Inhaled Mometasone to Promote Reduction in Vasoocclusive Events. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02061202 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2014.	A3 andere Patientenpopulation
131	NCT03758950	ICTRP: Inhaled Mometasone to Promote Reduction in Vasoocclusive Events 2.	A3 andere Patientenpopulation

		https://clinicaltrials.gov/show/NCT03758950 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2018.	
132	NCT01197417	ICTRP: Intravenous Magnesium for Sickle Cell Vasoocclusive Crisis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01197417 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2010.	A3 andere Patientenpopulation
133	IRCT20170112031891 N2	ICTRP: Investigating the effectiveness of L-arginine in reducing duration of hospitalization and pain intensity of children with sickle cell disease compared to placebo. http://en.irct.ir/trial/24973 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2018.	A3 andere Patientenpopulation
134	NCT05253781	ICTRP: Low Dose Aspirin for Preventing Intrauterine Growth Restriction and Preeclampsia in Sickle Cell Pregnancy (PIPSICKLE): a Randomized Controlled Trial. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05253781 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2021.	A3 andere Patientenpopulation
135	NCT03806452	ICTRP: Multicentre Randomized Double-blind Placebo-controlled Study to Evaluate the Effect on Albuminuria of 6 Months Treatment With Hydroxycarbamide (Siklos®) or a Placebo in Adults With Sickle Cell Disease:. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03806452 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2019.	A3 andere Patientenpopulation
136	NCT05289700	ICTRP: Multicentric, Double-blind, Randomised Controlled Trial of Hyperbaric-oxygen Therapy (HBOT) Versus Placebo for Treating Vaso-Occlusive Crisis (VOC) in Sickle Cell Disease (SCD) After 8 Years Old. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05289700 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2022.	A3 andere Patientenpopulation
137	NCT01954927	ICTRP: Pain Management of Vaso-Occlusive Crisis in Children and Young Adults With Sickle Cell Disease. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01954927 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2013.	A3 andere Patientenpopulation
138	NCT00000602	ICTRP: Pediatric Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia (PED HUG) . https://clinicaltrials.gov/show/NCT00000602 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 1999.	A3 andere Patientenpopulation
139	NCT00006400	ICTRP: Pediatric Hydroxyurea Phase III Clinical Trial (BABY HUG). https://clinicaltrials.gov/show/NCT00006400 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2000.	A3 andere Patientenpopulation
140	NCT02536170	ICTRP: Phase 2 Randomized Control Trial of Arginine Therapy for Pediatric Sickle Cell Disease Pain. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02536170 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2015.	A3 andere Patientenpopulation
141	RBR-57qbjv	ICTRP: Phase II, randomized clinical trial on the anti-inflammatory effect of Methotrexate	A3 andere Patientenpopulation

		associated to Hydroxyurea versus placebo and Hydroxyurea in pediatric patients and young adults with sickle cell disease and vaso-occlusive symptoms http://ensaioclinicos.gov.br/rg/RBR-57qbjv . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2018.	
142	NCT00940901	ICTRP: Sildenafil for Treatment of Priapism in Men With Sickle Cell Anemia. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00940901 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2009.	A3 andere Patientenpopulation
143	NCT04351698	ICTRP: Study of Montelukast In ChiLdrEn With Sickle Cell Disease (SMILES). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04351698 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2019.	A3 andere Patientenpopulation
144	ISRCTN00862331	ICTRP: Transfusion Alternatives Pre-operatively in Sickle cell disease. http://isrctn.com/ISRCTN00862331 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2007.	A3 andere Patientenpopulation
145	NCT03417947	ICTRP: Vitamin D Intervention in Children With Sickle Cell Disease: A Pilot Randomized Controlled Trial. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03417947 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2018.	A3 andere Patientenpopulation
146	RPCEC00000086	ICTRP: Zinc Supplement in ill persons with ataxia type SCA-2. https://rpcec.sld.cu/en/trials/RPCEC00000086-En . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2009.	A3 andere Patientenpopulation
147	NCT01167023	ICTRP: A Double-Blind, Randomized, Multicenter Study of Prasugrel Compared to Placebo in Adult Patients With Sickle Cell Disease. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01167023 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2010.	A4 andere Intervention
148	NCT02515838	ICTRP: A Multi-Centre, Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate Efficacy and Safety of Sevuparin Infusion for the Management of Acute Vaso-Occlusive Crisis (VOC) in Subjects With Sickle-Cell Disease (SCD). https://clinicaltrials.gov/show/NCT02515838 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2015.	A4 andere Intervention
149	NL-OMON46980	ICTRP: A multi-centre, phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate efficacy and safety of sevuparin infusion for the management of acute vaso-occlusive crisis (VOC) in subjects with sickle-cell disease (SCD) - TVOC01. https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/46980 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2019.	A4 andere Intervention
150	NCT02961218	ICTRP: A Multiple-dose, Subject- and Investigator-blinded, Placebo-controlled, Parallel Design Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of ACZ885 (Canakinumab) in	A4 andere Intervention

		Pediatric and Young Adult Patients With Sickle Cell Anemia. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02961218 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2016.	
151	NCT01119833	ICTRP: A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of GMI-1070, A Pan-Selectin Inhibitor, In Subjects Hospitalized For Sickle Cell Vaso-Occlusive Crisis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01119833 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2010.	A4 andere Intervention
152	NCT01987908	ICTRP: A Phase 2, Exploratory, Placebo-Controlled, Multicenter, Double-Blind Evaluation of the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Clinical Effects of Two Dose Regimens of Aes-103 Given for 28 Days to Subjects With Stable Sickle Cell Disease. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01987908 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2013.	A4 andere Intervention
153	NCT05431088	ICTRP: A Phase 2/3 Randomized, Multicenter Study of Osivelotor Administered Orally to Participants With Sickle Cell Disease and an Open-Label Pharmacokinetics Study in Pediatric Participants With Sickle Cell Disease. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05431088 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2022.	A4 andere Intervention
154	NL-OMON54314	ICTRP: A Phase 2/3, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Mitapivat in Subjects With Sickle Cell Disease - AG348-C-020. https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/54314 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2021.	A4 andere Intervention
155	NCT05098028	ICTRP: A Phase 2a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Characterize the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Rifaximin Novel Formulations in Patients With Sickle Cell Disease. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05098028 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2021.	A4 andere Intervention
156	LBCTR2021064783	ICTRP: A Phase 2a, double-blind, randomised, placebo-controlled, ascending dose and maintenance dose, efficacy, and safety study of multiple doses of VIT-2763 in subjects with sickle cell disease. https://lbctr.moph.gov.lb/Trials/Details/4783 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2021.	A4 andere Intervention
157	NCT04817670	ICTRP: A Phase 2a, Double-blind, Randomised, Placebo-controlled, Efficacy, and Safety Study of Multiple Doses of VIT-2763 in Subjects With Sickle Cell Disease. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04817670 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2021.	A4 andere Intervention

158	NCT03401112	ICTRP: A Phase 2a, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of IMR-687 in Adult Patients With Sickle Cell Anaemia (Homozygous HbSS or Sickle- β 0 Thalassemia). https://clinicaltrials.gov/show/NCT03401112 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2018.	A4 andere Intervention
159	LBCTR2020083421	ICTRP: A Phase 2b Study to Evaluate the Safety and Efficacy of IMR-687 in Subjects with Sickle Cell Disease. https://lbctr.moph.gov.lb/Trials/Details/3421 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2020.	A4 andere Intervention
160	NCT02187003	ICTRP: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Rivipansel (GMI-1070) in the Treatment of Vaso-Occlusive Crisis in Hospitalized Subjects With Sickle Cell Disease. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02187003 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2014.	A4 andere Intervention
161	NCT02604368	ICTRP: A Phase 3, Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Multi-center Study of SC411 for Sickle Cell Disease. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02604368 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2015.	A4 andere Intervention
162	NCT02633397	ICTRP: A Phase II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multi-Center Study to Assess the Safety, Tolerability, and Efficacy of Riociguat in Patients With Sickle Cell Diseases. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02633397 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2015.	A4 andere Intervention
163	NCT00040677	ICTRP: A Phase II, Multicenter, Twelve-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Dose-Range-Finding Study of the Efficacy and Safety of ICA-17043 With or Without Hydroxyurea Therapy in Patients With Sickle Cell Anemia. http://clinicaltrials.gov/show/NCT00040677 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2002.	A4 andere Intervention
164	NCT00125788	ICTRP: A Phase II, Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study of L Glutamine Therapy for Sickle Cell Anemia and Sickle β 0-Thalassemia. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00125788 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2005.	A4 andere Intervention
165	NCT02482298	ICTRP: A Randomised, Double-blind, Double-dummy, Parallel-group, Multicenter, Phase IIb Study to Evaluate the Effect of Ticagrelor Versus Placebo in Reducing the Number of Days With Pain in Young Adults With Sickle Cell Disease. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02482298 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2015.	A4 andere Intervention

166	NCT01142219	ICTRP: A Randomized, Controlled, Double-blind Clinical Trial of L-arginine as Adjuvant Therapy for Sickle Cell Disease. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01142219 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2010.	A4 andere Intervention
167	LBCTR2021064791	ICTRP: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Assess the Safety and Efficacy of Inclacumab in Participants with Sickle Cell Disease Experiencing Vaso-occlusive Crises. https://lbctr.moph.gov.lb/Trials/Details/4933 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2022.	A4 andere Intervention
168	PACTR202106511293049	ICTRP: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Assess the Safety and Efficacy of Inclacumab in Participants with Sickle Cell Disease Experiencing Vaso-occlusive Crises. https://pactr.samrc.ac.za/TrialDisplay.aspx?TrialID=15734 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2021.	A4 andere Intervention
169	NCT04624659	ICTRP: An Adaptive, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Multi-center Study of Oral Etavopivat, a Pyruvate Kinase Activator in Patients With Sickle Cell Disease (HIBISCUS). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04624659 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2020.	A4 andere Intervention
170	ISRCTN97241637	ICTRP: An evaluation of the effectiveness of ibuprofen and morphine for acute pain in sickle cell disease: a double-blind, placebo-controlled randomised trial. http://isrctn.com/ISRCTN97241637 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2009.	A4 andere Intervention
171	NCT01054768	ICTRP: Antioxidant Therapy to Reduce Inflammation in Sickle Cell Disease. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01054768 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2010.	A4 andere Intervention
172	NCT01202812	ICTRP: Phase II Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial of the Omega-3 Fatty Acids Eicosapentaenoic (EPA) and Docosahexaenoic Acid (DHA) in Pediatric Sickle Cell Disease (SCD). http://clinicaltrials.gov/show/NCT01202812 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2010.	A4 andere Intervention
173	NCT01976416	ICTRP: Novel Use Of Hydroxyurea in an African Region With Malaria. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01976416 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2013.	A6 andere Endpunkte
174	NCT01960413	ICTRP: Phase 2 Study of Montelukast for the Treatment of Sickle Cell Anemia (Also Known as the Montelukast Trial in Sickle Cell Anemia). https://clinicaltrials.gov/show/NCT01960413 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2013.	A6 andere Endpunkte

175	NCT05405114	ICTRP: A Multicentre Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Oral Decitabine Tetrahydrouridine (NDec) in Patients With Sickle Cell Disease. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05405114 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2022.	A8 Studie nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen nicht vor
176	NCT06612268	ICTRP: A Global Phase 3, Randomised, Double-blind and Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Etavopivat in Adolescents and Adults With Sickle Cell Disease. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06612268 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2024.	A8 Studie nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen nicht vor
177	NCT05392894	ICTRP: A Multi-centre Open Randomised Controlled Trial to Assess the Effect of Related Haplo-donor Haematopoietic Stem Cell Transplantation Versus Standard of Care (no Transplant) on Treatment Failure at 24 Month in Adults With Severe Sickle Cell Disease. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05392894 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2022.	A8 Studie nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen nicht vor
178	LBCTR2024015480	ICTRP: A multicentre trial evaluating the efficacy and safety of oral decitabine-tetrahydrouridine (NDec) in patients with sickle cell disease. https://lbctr.moph.gov.lb/Trials/Details/5480 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2024.	A8 Studie nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen nicht vor
179	NCT04474314	ICTRP: A Phase 2b Study to Evaluate the Safety and Efficacy of IMR-687 in Subjects With Sickle Cell Disease. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04474314 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2020.	A8 Studie nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen nicht vor
180	NCT05561140	ICTRP: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy of Voxelotor for the Treatment of Leg Ulcers in Patients With Sickle Cell Disease. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05561140 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2022.	A8 Studie nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen nicht vor
181	NCT03055234	ICTRP: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Placebo-controlled Study to Evaluate Efficacy and Safety of Oral Treprostinil in Subjects With Pulmonary Hypertension Associated With Sickle Cell Disease. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03055234 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2017.	A8 Studie nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen nicht vor
182	NCT05228834	ICTRP: A Phase 3b, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Treatment Effect of Voxelotor on Neurocognitive Function in Pediatric Participants 8 to < 18 Years of Age With Sickle Cell Disease. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05228834 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2022.	A8 Studie nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen nicht vor

183	NCT00834899	ICTRP: A Phase I/II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety of Eptifibatide as Treatment for Acute Pain Episodes in Sickle Cell Disease. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00834899 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2009.	A8 Studie nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen nicht vor
184	NCT00586209	ICTRP: A Phase II, Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Study of L Glutamine Therapy for Sickle Cell Anemia and Sickle β 0-Thalassemia. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00586209 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2007.	A8 Studie nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen nicht vor
185	NCT06439082	ICTRP: A Phase III, Multicenter, Randomized, Placebo Controlled, Double-blind Study to Assess Efficacy and Safety of Crizanlizumab (5 mg/kg) Versus Placebo, With or Without Hydroxyurea/Hydroxycarbamide Therapy, in Adolescent and Adult Sickle Cell Disease Patients With Frequent Vaso-Occlusive Crises. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06439082 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2024.	A8 Studie nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen nicht vor
186	NCT00350844	ICTRP: A Pilot Study of Hydroxyurea for the Treatment of Pulmonary Hypertension in Children and Young Adults With Sickle Cell Disease. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00350844 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2006.	A8 Studie nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen nicht vor
187	NCT00850369	ICTRP: A Pilot Study of the Effects of Chronic Red Blood Cell Transfusion in Sickle Cell Disease On Pulmonary Hypertension in Patients With Sickle Cell Disease. http://clinicaltrials.gov/show/NCT00850369 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2009.	A8 Studie nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen nicht vor
188	NCT04293172	ICTRP: A Randomised, Double Blind, Parallel Group, Multicentre, Phase III Study to Evaluate the Effect of Ticagrelor Versus Placebo in Reducing the Number of Vaso-Occlusive Crises in Paediatric Patients Aged 6 Months to <18 Years With Sickle Cell Disease (HESTIA5). https://clinicaltrials.gov/show/NCT04293172 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2020.	A8 Studie nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen nicht vor
189	NCT00131508	ICTRP: A Randomized Controlled Trial of Oral Glutamine Supplementation Versus a Placebo Supplement in Children With Sickle Cell Anemia. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00131508 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2005.	A8 Studie nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen nicht vor
190	EUCTR2020-004839-25-IT	ICTRP: A RANDOMIZED DOUBLE-BLIND PHASE IIA STUDY EVALUATING THE EFFICACY, SAFETY, PHARMACOKINETICS, AND PHARMACODYNAMICS OF CROVALIMAB AS ADJUNCT TREATMENT IN PREVENTION OF VASO-OCCLUSIVE EPISODES (VOE) IN SICKLE CELL DISEASE (SCD). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A8 Studie nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen nicht vor

		search/search?query=eudract_number:2020-004839-25. [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2021.	
191	NL-OMON53710	ICTRP: A RANDOMIZED DOUBLE-BLIND PHASE IIA STUDY EVALUATING THE EFFICACY, SAFETY, PHARMACOKINETICS, AND PHARMACODYNAMICS OF CROVALIMAB AS ADJUNCT TREATMENT IN PREVENTION OF VASO-OCCLUSIVE EPISODES (VOE) IN SICKLE CELL DISEASE (SCD) - BO42451/ Crosswalk-C. https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/53710 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2023.	A8 Studie nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen nicht vor
192	LBCTR2023115331	ICTRP: A RANDOMIZED DOUBLE-BLIND PHASE IIA STUDY EVALUATING THE EFFICACY, SAFETY, PHARMACOKINETICS, AND PHARMACODYNAMICS OF CROVALIMAB AS ADJUNCT TREATMENT IN PREVENTION OF VASO-OCCLUSIVE EPISODES (VOE) IN SICKLE CELL DISEASE (SCD) - Crosswalk-c. https://lbctr.moph.gov.lb/Trials/Details/5650 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2024.	A8 Studie nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen nicht vor
193	ISRCTN14514128	ICTRP: A randomized double-blind Phase Iia study evaluating the efficacy, safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of crovalimab as an adjunct treatment in the prevention of vaso-occlusive episodes in sickle cell disease. https://www.isrctn.com/ISRCTN14514128 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2022.	A8 Studie nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen nicht vor
194	NCT04058197	ICTRP: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study of the Safety and Efficacy of Deferoxamine Intradermal Delivery Patch (DIDP) in Chronic Sickle Cell Leg Ulcers. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04058197 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2019.	A8 Studie nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen nicht vor
195	NCT00773890	ICTRP: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Safety and Activity of TRF-1101 on Microvascular Blood Flow, Vascular Endothelial Injury, and Vasoocclusive Pain in Patients With Sickle Cell Disease. http://clinicaltrials.gov/show/NCT00773890 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2008.	A8 Studie nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen nicht vor
196	NCT01522196	ICTRP: A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study With Varespladib Infusion (A-001) in Subjects With Sickle Cell Disease and Vaso-Occlusive Crisis for the Prevention of Acute Chest Syndrome At-Risk Subjects.. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01522196 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2012.	A8 Studie nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen nicht vor
197	NCT04927247	ICTRP: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study of a Single Dose of Inclacumab to Reduce Re-admission in Participants With Sickle Cell Disease and	A8 Studie nicht abgeschlossen und/oder

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Recurrent Vaso-occlusive Crises. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04927247 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2021.	Ergebnisse liegen nicht vor
198	NCT01601340	ICTRP: A Randomized, Placebo-controlled, Phase 2 Study of HQK-1001 in Sickle Cell Disease. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01601340 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2012.	A8 Studie nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen nicht vor
199	NCT01932554	ICTRP: Abciximab (ReoPro) as a Therapeutic Intervention for Sickle Cell Vaso-Occlusive Pain Crisis. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01932554 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2013.	A8 Studie nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen nicht vor
200	NCT02179177	ICTRP: Impact of Daily Prophylaxis Dose Anticoagulation With a Factor Xa Inhibitor (Apixaban) in Patients With Sickle Cell Disease. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02179177 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2014.	A8 Studie nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen nicht vor
201	NCT01419977	ICTRP: Randomized Double Blind Placebo Controlled Treatment of Sickle Cell Patients Hospitalized in Pain Crisis With Prophylactic Dose LMWH Versus Placebo. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01419977 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2011.	A8 Studie nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen nicht vor
202	NCT04614610	ICTRP: Randomized Trial Evaluating Lidocaine Intravenous in the Emergency Department For Sickle Cell Crisis - RELIEF-SCC. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04614610 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2020.	A8 Studie nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen nicht vor
203	NCT00263562	ICTRP: Randomized Trial of High-dose Intravenous Methylprednisolone and Steroid Taper for Vaso-occlusive Crises in Sickle Cell Disease. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00263562 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2005.	A8 Studie nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen nicht vor
204	NCT00530270	ICTRP: Randomized Trial of Oral Dexamethasone for Acute Chest Syndrome. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00530270 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2007.	A8 Studie nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen nicht vor
205	NCT04028700	ICTRP: Red Blood Cell Survival Study: The Impact of Oxidative Stress on Erythrocyte Biology. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04028700 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2019.	A8 Studie nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen nicht vor
206	NCT04362293	ICTRP: Reduced Intensity Related Donor Peripheral Blood Derived Hematopoietic Progenitor Cell Transplantation for Patients With Severe Sickle Cell Disease. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04362293 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2020.	A8 Studie nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen nicht vor
207	NCT01531387	ICTRP: Sparing Conversion to Abnormal TCD Elevation (SCATE) - a Phase III Clinical Trial to	A8 Studie nicht abgeschlossen

		Compare Standard Care (Observation) With Alternative Therapy (Hydroxyurea) for Reducing the Risk of Converting to an Abnormal TCD Velocity in Children With Sickle Cell Anemia and Conditional Pre-treatment TCD Velocities.. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01531387 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2012.	und/oder Ergebnisse liegen nicht vor
208	NCT00122980	ICTRP: Stroke With Transfusions Changing to Hydroxyurea. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00122980 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2005.	A8 Studie nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen nicht vor
209	NCT00538564	ICTRP: Tadalafil for Treatment of Priapism in Men With Sickle Cell Anemia. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00538564 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2007.	A8 Studie nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen nicht vor
210	NCT00492531	ICTRP: Treatment of Pulmonary Hypertension and Sickle Cell Disease With Sildenafil Therapy. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00492531 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2007.	A8 Studie nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen nicht vor
211	NCT06561061	ICTRP: Zinc for Infection Prevention in Sickle Cell Anemia-2. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06561061 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2024.	A8 Studie nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen nicht vor
212	IRCT20210715051904 N1	ICTRP: Efficacy of combination therapy of L-glutamine and Hydroxyurea in comparison with Hydroxyurea alone in patients with sickle cell anemia: a randomized, double-blinded clinical trial. http://en.irct.ir/trial/57556 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2022.	A8 Studie nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen nicht vor
EU-CTR			
213	2021-006390-37	EU-CTR: A Phase 3b Study to Evaluate Efficacy and Safety of a Single Dose of Autologous CRISPR Cas9 Modified CD34+ Human Hematopoietic Stem and Progenitor Cells (CTX001) in Subjects with Transfusion-Dependent β -Thalassemia or Severe Sickle Cell Disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006390-37 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2022.	A1 anderer Studientyp
214	2021-002173-26	EU-CTR: A Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Single Dose of CTX001 in Pediatric Subjects With Severe Sickle Cell Disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002173-26 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2021.	A1 anderer Studientyp
215	2019-003438-18	EU-CTR: Evaluation of safety and efficacy in mitapivat sulfate in adult patients with sickle cell disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A1 anderer Studientyp

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		search/search?query=eudract_number:2019-003438-18. [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2020.	
216	2019-001838-34	EU-CTR: A Phase 2, Open Label, Multiple Dose Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Voxelotor in Patients with Sickle Cell Disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001838-34 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2019.	A1 anderer Studientyp
217	2018-002935-88	EU-CTR: A Long-term Follow-up Study of Subjects With β -thalassemia or Sickle Cell Disease Treated with Autologous CRISPR-Cas9 Modified Hematopoietic Stem Cells (CTX001). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002935-88 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2019.	A1 anderer Studientyp
218	2018-002652-33	EU-CTR: A phase 2 trial to assess haploidentical Alpha/ β T-depleted stem cell transplantation in patients with sickle cell disease with no available sibling donor. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002652-33 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2020.	A1 anderer Studientyp
219	2018-001968-33	EU-CTR: A Phase 1/2 Open Label Study Evaluating the Safety and Efficacy of Gene Therapy of the Sickle Cell Anemia by Transplantation of an Autologous CD34+ enriched cell fraction that contains CD34+ cells transduced ex vivo with the GLOBE1 lentiviral vector expressing the γ AS3 globin gene (GLOBE1 γ AS3 Modified Autologous CD34+ Cells) in Patients with Sickle Cell Disease (SCD)" DREPAGLOBE. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001968-33 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2019.	A1 anderer Studientyp
220	2018-001320-19	EU-CTR: 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001320-19 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2018.	A1 anderer Studientyp
221	2017-004568-37	EU-CTR: A prospective open label, pharmacokinetic study of an oral hydroxyurea solution in children with sickle cell anemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004568-37 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2018.	A1 anderer Studientyp
222	2017-003641-14	EU-CTR: A Multi-centre, Phase I, Open-label, Single-dose Study to Investigate Pharmacokinetics (PK) of Ticagrelor in Infants and Toddlers, Aged 0 to less than 24 Months, with Sickle Cell Disease	A1 anderer Studientyp

		(HESTIA4). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003641-14 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2018.	
223	2017-001747-12	EU-CTR: A phase 2, Multicenter, Open-Label Study to Assess Appropriate Dosing and to Evaluate Safety of Crizanlizumab, with or without Hydroxyurea/Hydroxycarbamide, in Sequential, Descending Age Groups of Pediatric Sickle Cell Disease Patients with Vaso-Occlusive Crisis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001747-12 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2019.	A1 anderer Studientyp
224	2017-001243-12	EU-CTR: An Open-Label, Dose-Ranging Study of Prasugrel in Pediatric Patients With Sickle Cell Disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001243-12 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2017.	A1 anderer Studientyp
225	2015-004813-26	EU-CTR: Long Term Follow Up for Patients who have received Allogeneic Stem Cell Transplantation of NiCord®/CordIn™, Umbilical Cord Blood-derived Ex Vivo Expanded Stem and Progenitor Cells. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004813-26 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2016.	A1 anderer Studientyp
226	2014-005033-31	EU-CTR: Evaluation of the impact of renal function on the pharmacokinetics of hydroxyurea (Siklos®) in patients with sickle cell disease with normal renal function, with hyperfiltration, or with renal failure.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005033-31 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2015.	A1 anderer Studientyp
227	2014-003572-23	EU-CTR: Allogeneic Stem Cell Transplantation of CordIn™, Umbilical Cord Blood-Derived Ex Vivo Expanded Stem and Progenitor Cells, in Patients with Hemoglobinopathies. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003572-23 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2017.	A1 anderer Studientyp
228	2014-000584-41	EU-CTR: Phase I/II study of CaspaCide T cells from an HLA-partially matched family donor after negative selection of TCR $\alpha\beta$ + T cells in pediatric patients affected by hematological disorders. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000584-41 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2014.	A1 anderer Studientyp
229	2013-002245-11	EU-CTR: Long-term Follow-up of Subjects Treated with Ex Vivo Gene Therapy using Autologous Hematopoietic Stem Cells Transduced with a Lentiviral Vector. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A1 anderer Studientyp

		search/search?query=eudract_number:2013-002245-11. [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2013.	
230	2013-001534-18	EU-CTR: A Phase 2, Exploratory, Placebo-Controlled, Multicenter, Double-Blind Evaluation of the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Clinical Effects of Five Dose Regimens of Aes-103 Given for 28 Days to Subjects with Stable Sickle Cell Disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001534-18 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2013.	A1 anderer Studientyp
231	2012-004892-37	EU-CTR: N-Acetylcysteine in patients with Sickle Cell Disease: Reducing the incidence of daily life pain in patients with sickle cell disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004892-37 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2013.	A1 anderer Studientyp
232	2012-000695-42	EU-CTR: A Phase I/II Open Label Study Evaluating the Safety and Efficacy of Gene Therapy of the β -Hemoglobinopathies (Sickle Cell Anemia and β -Thalassemia Major) by Transplantation of Autologous CD34+ Stem Cells Transduced Ex Vivo with a Lentiviral beta-A-T87Q-Globin Vector (LentiGlobin® BB305 Drug Product). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000695-42 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2012.	A1 anderer Studientyp
233	2006-001652-12	EU-CTR: An Open-Label Extension Study Evaluating the Long-Term Safety of ICA 17043 with or without Hydroxyurea Therapy in Subjects with Sickle Cell Disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001652-12 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2008.	A1 anderer Studientyp
234	2006-000393-76	EU-CTR: Allogenic stem cell transplantation with CD3/CD19 depleted stem cells from haploidentical related and non-related donators in pediatric patients with and without malignant systemic diseases. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000393-76 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2006.	A1 anderer Studientyp
235	2022-003268-25	EU-CTR: A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bemnifosbuvir in High-Risk Outpatients with COVID-19. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-003268-25 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2023.	A3 andere Patientenpopulation
236	2022-002741-18	EU-CTR: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GS-5245 for the Treatment of COVID-19 in Participants With High-Risk for Disease Progression.	A3 andere Patientenpopulation

		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-002741-18 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2022.	
237	2022-002724-12	EU-CTR: A phase IIb randomized, placebo-controlled, double-blind study, to evaluate the efficacy and safety of FBR-002 in participants hospitalized with COVID-19 in need of supplemental oxygen and at risk of severe outcome. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-002724-12 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2022.	A3 andere Patientenpopulation
238	2021-005787-22	EU-CTR: A randomised, double-blind, placebo-controlled study to investigate the safety and tolerability of EP395 in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005787-22 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2022.	A3 andere Patientenpopulation
239	2021-002895-38	EU-CTR: AN INTERVENTIONAL EFFICACY AND SAFETY, PHASE 2/3, DOUBLE-BLIND, 2-ARM STUDY TO INVESTIGATE ORALLY ADMINISTERED PF-07321332/RITONAVIR COMPARED WITH PLACEBO IN NONHOSPITALIZED SYMPTOMATIC ADULT PARTICIPANTS WITH COVID-19 WHO ARE AT INCREASED RISK OF PROGRESSING TO SEVERE ILLNESS. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002895-38 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2021.	A3 andere Patientenpopulation
240	2021-002390-25	EU-CTR: A two-stage randomized, placebo-controlled, double-blind, phase 2a study to characterize the safety and pharmacokinetics of FBR-002 in patients hospitalized with COVID-19 need of supplemental oxygen and at risk of vere outcome. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002390-25 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2022.	A3 andere Patientenpopulation
241	2021-002094-26	EU-CTR: Optimization of the management of drepanocytosis patients treated with hydroxyurea: Interest of the pharmacological therapeutic follow-up. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002094-26 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2022.	A3 andere Patientenpopulation
242	2020-006082-11	EU-CTR: A Phase 2/3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of ADG20 in the Treatment of Ambulatory Participants with Mild or Moderate COVID-19 (STAMP). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-006082-11 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2021.	A3 andere Patientenpopulation
243	2020-005561-14	EU-CTR: An International, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the	A3 andere Patientenpopulation

		Effect of Sodium Zirconium Cyclosilicate on Arrhythmia-related Cardiovascular Outcomes in Participants on Chronic Hemodialysis with Recurrent Hyperkalemia (DIALIZE-Outcomes). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005561-14 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2021.	
244	2020-004805-30	EU-CTR: A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of PXT3003 in Charcot-Marie-Tooth type 1A (CMT1A). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004805-30 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2021.	A3 andere Patientenpopulation
245	2020-003601-66	EU-CTR: The Effect of Crizanlizumab on Cerebral Perfusion and Oxygenation in Sickle Cell Patients. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003601-66 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2021.	A3 andere Patientenpopulation
246	2020-003510-12	EU-CTR: A Phase 3 Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Remdesivir (GS-5734™) Treatment of COVID-19 in an Outpatient Setting. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003510-12 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2020.	A3 andere Patientenpopulation
247	2020-003380-26	EU-CTR: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Trial, with an Open-Label Extension, Investigating the Safety, Tolerability and Efficacy of TransCon PTH Administered Subcutaneously Daily in Adults with Hypoparathyroidism. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003380-26 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2021.	A3 andere Patientenpopulation
248	2019-003766-41	EU-CTR: The effect of Voxelotor on Cerebral Perfusion and Oxygenation (Coverage Study). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003766-41 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2020.	A3 andere Patientenpopulation
249	2019-001899-11	EU-CTR: A Randomized, Placebo-controlled, Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Pharmacodynamics of Once-daily Oral IW-1701 in Patients with Stable Sickle Cell Disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001899-11 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2019.	A3 andere Patientenpopulation
250	2018-004815-33	EU-CTR: A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Trial with an Open-Label Extension, Investigating the Safety, Tolerability and Efficacy of TransCon PTH Administered Subcutaneously Daily in Adults with Hypoparathyroidism.	A3 andere Patientenpopulation

		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004815-33 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2019.	
251	2018-000282-37	EU-CTR: Riluzole (Glentek) in patients with SpinoCerebellar Ataxia type 7: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial with a lead in phase. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000282-37 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2020.	A3 andere Patientenpopulation
252	2017-002421-38	EU-CTR: A Randomised, Double-Blind, Parallel-Group, Multicentre, Phase III Study to Evaluate the Effect of Ticagrelor versus Placebo in Reducing the Rate of Vaso-Occlusive Crises in Paediatric Patients with Sickle Cell Disease (HESTIA3). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002421-38 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2018.	A3 andere Patientenpopulation
253	2017-001481-23	EU-CTR: MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE BLIND, PLACEBO CONTROLLED CLINICAL TRIAL WITH RILUZOLE IN SPINOCEREBELLAR ATAXIA TYPE 2. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001481-23 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2017.	A3 andere Patientenpopulation
254	2017-000903-26	EU-CTR: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Voxelotor (GBT440) in Pediatric Participants with Sickle Cell Disease (HOPE Kids 2). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000903-26 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2022.	A3 andere Patientenpopulation
255	2017-000653-39	EU-CTR: A Phase 2a, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of IMR-687 in Adult Patients with Sickle Cell Anaemia (Homozygous HbSS or Sickle- β 0 Thalassaemia). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000653-39 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2017.	A3 andere Patientenpopulation
256	2016-004209-15	EU-CTR: A Phase 2a, Open-label, Single and Multiple Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, Tolerability and Treatment Effect of GBT440 in Pediatric Participants with Sickle Cell Disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004209-15 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2019.	A3 andere Patientenpopulation
257	2016-002688-32	EU-CTR: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind Study of a Single Dose of S-033188 Compared with Placebo or Oseltamivir 75 mg Twice Daily for 5 Days in Patients with Influenza at High Risk of Influenza Complications. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A3 andere Patientenpopulation

		search/search?query=eudract_number:2016-002688-32. [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2017.	
258	2016-002101-19	EU-CTR: A multiple-dose, subject- and investigator-blinded, placebo-controlled, parallel design study to assess the efficacy, safety and tolerability of ACZ885 (canakinumab) in pediatric and young adult patients with sickle cell anemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002101-19 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2016.	A3 andere Patientenpopulation
259	2014-005420-10	EU-CTR: A randomised, double-blind, double-dummy, parallel-group, multicenter, phase IIb study to evaluate the effect of ticagrelor 10 mg and 45 mg bid versus placebo in reducing the number of days with pain in young adults with sickle cell disease.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005420-10 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2015.	A3 andere Patientenpopulation
260	2014-004416-11	EU-CTR: A Multi-Centre, Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate Efficacy and Safety of Sevuparin Infusion for the Management of Acute Vaso-Occlusive Crisis (VOC) in Subjects with Sickle-Cell Disease (SCD). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004416-11 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2015.	A3 andere Patientenpopulation
261	2014-001118-24	EU-CTR: A Phase III, placebo-controlled, observer-blind, randomised, multi-centre study to describe the immunogenicity and safety of GSK Biologicals' Quadrivalent Split Virion Influenza Vaccine 2014/2015 Influxplit™ Tetra (Fluarix™ Tetra) (GSK2321138A) when co-administered with Merck & Co. Inc.'s 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine injected intramuscularly in adults 50 years of age and older at risk for complications from influenza and pneumococcal infections. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001118-24 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2014.	A3 andere Patientenpopulation
262	2014-001006-18	EU-CTR: Multicenter, open-label, randomised, pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) dose-ranging Phase II study of ticagrelor followed by a double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled 4 weeks extension phase in paediatric patients with sickle cell disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001006-18 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2014.	A3 andere Patientenpopulation
263	2013-002822-21	EU-CTR: The early use of Antibiotics for at Risk CHildren with Influenza in primary care (ARCHIE): a double-blind randomised placebo-controlled trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A3 andere Patientenpopulation

		search/search?query=eudract_number:2013-002822-21. [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2013.	
264	2012-003837-41	EU-CTR: A Phase 3, Double-Blind, Randomized, Efficacy and Safety Comparison of Prasugrel and Placebo in Pediatric Patients with Sickle Cell Disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003837-41 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2013.	A3 andere Patientenpopulation
265	2012-001455-39	EU-CTR: A Three-Part, Multi-Centre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Sequential Adaptive, Phase II Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of OPN-305, a Humanised Monoclonal Antibody that Blocks Toll-Like Receptor 2, in Renal Transplant Patients at High Risk of Delayed Graft Function. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001455-39 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2012.	A3 andere Patientenpopulation
266	2011-005698-21	EU-CTR: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Effect of Alirocumab (SAR236553/REGN727) on the Occurrence of Cardiovascular Events in Patients Who Have Recently Experienced an Acute Coronary Syndrome. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005698-21 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2013.	A3 andere Patientenpopulation
267	2011-000214-19	EU-CTR: A 30 day international, randomized, parallel-group, double-blind, placebo-controlled phase IV study to evaluate efficacy and safety of pre-hospital vs. in-hospital initiation of ticagrelor therapy in STEMI patients planned for PCI. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000214-19 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2011.	A3 andere Patientenpopulation
268	2010-023611-34	EU-CTR: A Phase II Multi-Center, Double-Blind, Ascending Dose, Placebo-Controlled, Dose-Finding Trial of CER-001 or Placebo in Subjects with Acute Coronary Syndrome. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023611-34 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2011.	A3 andere Patientenpopulation
269	2009-017271-17	EU-CTR: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of Paliperidone Palmitate Evaluating Time to Relapse in Subjects With Schizoaffective Disorder. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017271-17 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2010.	A3 andere Patientenpopulation
270	2009-016812-18	EU-CTR: Evaluation of the Safety and Efficacy of Short-term A-002 Treatment in Subjects with Acute Coronary Syndromes. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A3 andere Patientenpopulation

		search/search?query=eudract_number:2009-016812-18. [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2011.	
271	2009-016069-27	EU-CTR: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Multicenter Study to Establish the Safety and Tolerability of Doripenem Compared With Cefepime in Hospitalized Children With Bacterial Pneumonia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016069-27 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2010.	A3 andere Patientenpopulation
272	2009-012852-26	EU-CTR: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter study to evaluate cardiovascular outcomes during treatment with lixisenatide in type 2 diabetic patients after an Acute Coronary Syndrome. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012852-26 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2010.	A3 andere Patientenpopulation
273	2009-012581-32	EU-CTR: A Clinical Outcomes Study of Darapladib versus Placebo in Subjects Following Acute Coronary Syndrome to Compare the Incidence of Major Adverse Cardiovascular Events (MACE). (Short title: The Stabilization Of pLaques usIng Darapladib- Thrombolysis In Myocardial Infarction 52 [SOLID-TIMI 52] Trial). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012581-32 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2010.	A3 andere Patientenpopulation
274	2009-011222-34	EU-CTR: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate Cardiovascular Outcomes Following Treatment with Alogliptin in Addition to Standard of Care in Subjects with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011222-34 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2009.	A3 andere Patientenpopulation
275	2008-008298-77	EU-CTR: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Evaluation of the Safety and Efficacy of Apixaban In Subjects with a Recent Acute Coronary Syndrome. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008298-77 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2009.	A3 andere Patientenpopulation
276	2008-006846-24	EU-CTR: An Evaluation of the Effectiveness of Ibuprofen and Morphine for Acute Pain in Sickle Cell Disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006846-24 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2009.	A3 andere Patientenpopulation
277	2008-003573-41	EU-CTR: A randomised, double-blind, placebo-controlled study to assess the safety and activity of TRF-1101 on microvascular blood flow, vascular endothelial injury, and vasoocclusive pain in	A3 andere Patientenpopulation

		patients with sickle cell disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003573-41 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2009.	
278	2008-002708-25	EU-CTR: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Event-Driven Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Rivaroxaban in Subjects with a Recent Acute Coronary Syndrome. The ATLAS ACS 2 TIMI 51 Trial (The second trial of Anti-Xa Therapy to Lower cardiovascular events in Addition to standard therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002708-25 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2008.	A3 andere Patientenpopulation
279	2008-000091-24	EU-CTR: A Phase 2, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study of the Safety and Efficacy of TAK-442 in Subjects With Acute Coronary Syndromes. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000091-24 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2008.	A3 andere Patientenpopulation
280	2007-005103-18	EU-CTR: A phase III, double-blind, randomized placebo-controlled study, to evaluate the effects of RO4607381 on cardiovascular (CV) risk in stable CHD patients, with a documented recent Acute Coronary Syndrome (ACS). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005103-18 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2008.	A3 andere Patientenpopulation
281	2007-004301-99	EU-CTR: RandomisEd Dabigatran Etxilate dose finding study in patients with acute coronary syndromes post index Event with additional risk factors for cardiovascular complications also receiving aspirin and clopidogrel: Multi-centre, prospective, placebo controlled, group dose escalation trial (RE-DEEM STUDY). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004301-99 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2008.	A3 andere Patientenpopulation
282	2007-003963-31	EU-CTR: A three months, double-blind, randomized, parallel-group study evaluating the efficacy of sitagliptin (Januvia®) versus placebo on beta-cell function in patients with newly detected glucose abnormalities and acute myocardial infarction or unstable angina. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003963-31 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2007.	A3 andere Patientenpopulation
283	2007-003925-26	EU-CTR: A two-arm, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase II study to evaluate safety and tolerability and to explore the neuroprotective effect of atacept as assessed by	A3 andere Patientenpopulation

		Optical Coherence Tomography (OCT) in subjects with Optic Neuritis (ON) as Clinically Isolated Syndrome (CIS) over a 36 week treatment course. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003925-26 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2008.	
284	2007-002617-39	EU-CTR: INtegrilin plus STenting to Avoid Myocardial Necrosis Trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002617-39 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2008.	A3 andere Patientenpopulation
285	2007-000446-12	EU-CTR: Treatment of Pulmonary Hypertension and Sickle Cell Disease with Sildenafil Therapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000446-12 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2007.	A3 andere Patientenpopulation
286	2006-002809-31	EU-CTR: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of SCH 530348 in Addition to Standard of Care in Subjects With Acute Coronary Syndrome: Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome (TRA•CER). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002809-31 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2008.	A3 andere Patientenpopulation
287	2006-001767-31	EU-CTR: Investigation of the effect of Interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra) on markers of inflammation in non-ST elevation acute coronary syndromes. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001767-31 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2007.	A3 andere Patientenpopulation
288	2006-000296-15	EU-CTR: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Safety and Tolerability of E5555, and its Effects on Clinical Events and Biomarkers in Patients with Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000296-15 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2007.	A3 andere Patientenpopulation
289	2006-000058-35	EU-CTR: A community pharmacy based investigation in the self-medication area: Efficacy and safety of Sinutab® [Paracetamol (500mg) and Pseudoephedrine (30mg)] on subjects with nasal congestion accompanied by headache in the setting of a common cold. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000058-35 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2006.	A3 andere Patientenpopulation
290	2005-004338-42	EU-CTR: A Phase 2, Placebo-Controlled, Randomized, Double-Blind, Parallel Arm, Dose Ranging Study to Evaluate Safety and Efficacy of Apixaban In Patients with a Recent Acute	A3 andere Patientenpopulation

		Coronary Syndrome. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004338-42 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2006.	
291	2005-002892-34	EU-CTR: Comparison of the Effects Noted in The ApoB/ApoA-I ratio Using Rosuvastatin and atorvastatin in patients with acUte coronary Syndrome. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002892-34 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2005.	A3 andere Patientenpopulation
292	2004-001090-25	EU-CTR: METABOLIC EFFICIENCY WITH RANOLAZINE FOR LESS ISCHEMIA IN NON-ST ELEVATION ACUTE CORONARY SYNDROMES A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PARALLEL-GROUP, PLACEBO-CONTROLLED, MULTINATIONAL, CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF RANOLAZINE VERSUS PLACEBO IN PATIENTS WITH NON-ST SEGMENT ELEVATION ACUTE CORONARY SYNDROMES. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001090-25 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2004.	A3 andere Patientenpopulation
293	2004-000120-32	EU-CTR: Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome: A Randomized, Placebo-Controlled Trial Evaluating the Clinical Benefits of Early Front-loaded Eptifibatide in the Treatment of Patients with Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome (EARLY ACS). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000120-32 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2004.	A3 andere Patientenpopulation
294	2013-002986-21	EU-CTR: Evaluation of Purified Poloxamer 188 in Vaso-Occlusive Crisis of Sickle Cell Disease (EPIC): A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Clinical Trial of MST-188 (purified poloxamer 188) Injection in Subjects with Sickle Cell Disease Experiencing Vaso-Occlusive Crisis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002986-21 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2014.	A4 andere Intervention
295	2020-005072-34	EU-CTR: A Phase 2a, double-blind, randomised, placebo controlled, efficacy, and safety study of multiple doses of VIT-2763 in subjects with sickle cell disease (ViSion Serenity). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005072-34 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2021.	A6 andere Endpunkte
296	2020-004840-27	EU-CTR: A PHASE IB RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY	A6 andere Endpunkte

		EVALUATING THE SAFETY, PHARMACOKINETICS, PHARMACODYNAMICS, AND EFFICACY OF CROVALIMAB FOR THE MANAGEMENT OF ACUTE UNCOMPLICATED VASO-OCCLUSIVE EPISODES (VOE) IN PATIENTS WITH SICKLE CELL DISEASE (SCD). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004840-27 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2021.	
297	2017-001746-10	EU-CTR: A phase III, Multicenter, Randomized, Double-blind Study to Assess Efficacy and Safety of Two Doses of Crizanlizumab versus placebo, with or without Hydroxyurea/ Hydroxycarbamide Therapy, in Adolescent and Adult Sickle Cell Disease Patients with Vaso-Occlusive Crises (STAND). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001746-10 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2019.	A8 Studie nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen nicht vor
298	2004-004617-42	EU-CTR: A Phase III, Multicenter, 52-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Clinical Efficacy and Safety of ICA-17043 with or without Hydroxyurea Therapy in Patients with Sickle Cell Disease who have had \geq 2 Acute Sickle-Related Painful Crises within the Preceding 12 Months. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004617-42 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2005.	A8 Studie nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen nicht vor
299	2021-001674-34	EU-CTR: A Phase 2/3, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Mitapivat in Subjects With Sickle Cell Disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001674-34 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2022.	A8 Studie nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen nicht vor
300	2019-004471-39	EU-CTR: A Phase 2b Study to Evaluate the Safety and Efficacy of IMR-687 in Subjects with Sickle Cell Disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004471-39 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2020.	A8 Studie nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen nicht vor
301	2020-004839-25	EU-CTR: A RANDOMIZED DOUBLE-BLIND PHASE IIA STUDY EVALUATING THE EFFICACY, SAFETY, PHARMACOKINETICS, AND PHARMACODYNAMICS OF CROVALIMAB AS ADJUNCT TREATMENT IN PREVENTION OF VASO-OCCLUSIVE EPISODES (VOE) IN SICKLE CELL DISEASE (SCD). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004839-25 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2021.	A8 Studie nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen nicht vor

302	2020-003485-39	EU-CTR: A multicentre trial evaluating the efficacy and safety of oral decitabine-tetrahydrouridine (NDec) in patients with sickle cell disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003485-39 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2022.	A8 Studie nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen nicht vor
303	2020-005287-60	EU-CTR: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study of a Single Dose of Inclacumab to Reduce Re-admission in Participants with Sickle Cell Disease and Recurrent Vaso occlusive Crises. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005287-60 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2021.	A8 Studie nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen nicht vor
304	2020-005286-13	EU-CTR: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Assess the Safety and Efficacy of Inclacumab in Participants with Sickle Cell Disease Experiencing Vaso-occlusive Crises. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005286-13 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2021.	A8 Studie nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen nicht vor
305	2020-003884-25	EU-CTR: An Adaptive, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Multi-center Study of Oral FT-4202, a Pyruvate Kinase Activator in Patients with Sickle Cell Disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003884-25 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2021.	A8 Studie nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen nicht vor
306	2019-004190-46	EU-CTR: A Randomised, Double-Blind, Parallel-Group, Multicentre, Phase III Study to Evaluate the Effect of Ticagrelor versus Placebo in Reducing the Number of Vaso-Occlusive Crises in Paediatric Patients Aged 6 Months to <18 Years with Sickle Cell Disease (HESTIA5). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004190-46 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2019.	A8 Studie nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen nicht vor
307	2021-005267-48	EU-CTR: A Phase 2 Open-Label Study to Evaluate Safety and Clinical Activity of FT-4202 in Patients with Thalassemia or Sickle Cell Disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005267-48 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2022.	A8 Studie nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen nicht vor
308	2019-003489-41	EU-CTR: A first-in-patient Phase I/II clinical study to investigate the safety and efficacy of genome-edited hematopoietic stem and progenitor cells in subjects with severe complications of sickle cell disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003489-41 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2021.	A8 Studie nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen nicht vor
309	2010-019154-40	EU-CTR: Doubler la dose du clopidogrel ou passer au Prasugrel pour contrer l'interaction liée	A9 andere Sprache

		aux inhibiteurs de pompe à protons. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019154-40 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2010.	
310	2009-010832-17	EU-CTR: Ensayo clínico, randomizado, doble ciego y controlado con placebo de la ivabradina en pacientes con síndrome coronario agudo: Efectos de la ivabradina en la reducción del estrés oxidativo y de marcadores inflamatorios en pacientes con síndrome coronario agudo. Ensayo RIVIERA.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010832-17 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2009.	A9 andere Sprache
311	2008-006447-40	EU-CTR: Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, con grupos paralelos y de 104 semanas de duración, para evaluar la eficacia de aliskiren en la progresión de la aterosclerosis en pacientes con enfermedad arterial coronaria cuando se añade a la terapia inicial óptima.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006447-40 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2009.	A9 andere Sprache
312	2007-003218-33	EU-CTR: Antitrombotisk effekt af ADP receptor inhibitor i tillæg til Aspirin til hyperkoagulable patienter der gennemgår CABG kirurgi. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003218-33 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2008.	A9 andere Sprache

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nr.	Registernummer	Referenz	Ausschlussgrund
ClinicalTrials			
1	NCT03584893	ClinicalTrials.gov: An Observational Study With Retrospective and Prospective Evaluations to Determine the Prevalence of Cerebrotendinous Xanthomatosis (CTX) Disorder in Juvenile Cataract Cases in Turkey. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03584893 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2018.	A3 andere Patientenpopulation
2	NCT04402541	ClinicalTrials.gov: A Phase 1 Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetic Profiles of CB-5339 in Participants With Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia or Relapsed/Refractory Intermediate or High Risk Myelodysplastic Syndrome. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04402541 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2020.	A3 andere Patientenpopulation
3	NCT03655678	ClinicalTrials.gov: A Phase 1/2/3 Study of the Safety and Efficacy of a Single Dose of Autologous CRISPR-Cas9 Modified CD34+ Human Hematopoietic Stem and Progenitor Cells (hHSPCs) in Subjects With Transfusion-Dependent β -Thalassemia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03655678 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2018.	A3 andere Patientenpopulation
4	NCT05951205	ClinicalTrials.gov: A Phase 3 Study to Evaluate Efficacy and Safety of a Single Dose of Exa-cel in Subjects With Severe Sickle Cell Disease, β S/ β C Genotype. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05951205 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2023.	A3 andere Patientenpopulation
5	NCT05329649	ClinicalTrials.gov: A Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Single Dose of CTX001 in Pediatric Subjects With Severe Sickle Cell Disease. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05329649 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2022.	A3 andere Patientenpopulation
6	NCT05356195	ClinicalTrials.gov: A Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Single Dose of CTX001 in Pediatric Subjects With Transfusion-Dependent β -Thalassemia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05356195 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2022.	A3 andere Patientenpopulation

7	NCT05477563	ClinicalTrials.gov: A Phase 3b Study to Evaluate Efficacy and Safety of a Single Dose of Autologous CRISPR Cas9 Modified CD34+ Human Hematopoietic Stem and Progenitor Cells (CTX001) in Subjects With Transfusion-Dependent β -Thalassemia or Severe Sickle Cell Disease. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05477563 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2022.	A8 Studie noch nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen noch nicht vor
ICTRP			
8	EUCTR2017-003351-38-IT	ICTRP: A Phase 1/2 Study of the Safety and Efficacy of a Single Dose of Autologous CRISPR-Cas9 Modified CD34+ Human Hematopoietic Stem and Progenitor Cells (hHSPCs) in Subjects with Transfusion-Dependent β Thalassemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003351-38 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2018.	A3 andere Patientenpopulation
9	NCT01748838	ICTRP: A Phase I Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Ascending Single & Repeat-Dose Study of Safety, Tolerability & Pharmacokinetics of CTX-4430 When Administered Orally to Healthy Adult Subjects. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01748838 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2012.	A3 andere Patientenpopulation
10	NCT01944735	ICTRP: A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Ascending Multiple-Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of CTX-4430 When Administered Orally to Cystic Fibrosis Patients for Fifteen Days. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01944735 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2013.	A3 andere Patientenpopulation
11	NCT02233244	ICTRP: A Phase 1, Open-Label, Two-Period, Fixed-Sequence, Drug-Drug Interaction Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of CTX 4430 and Midazolam in Healthy Adult Subjects. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02233244 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2014.	A3 andere Patientenpopulation
12	NCT04402541	ICTRP: A Phase 1 Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetic Profiles of CB-5339 in Participants With Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia or Relapsed/Refractory Intermediate or High Risk Myelodysplastic Syndrome. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04402541 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2020.	A3 andere Patientenpopulation

13	NCT06627309	ICTRP: Rapid DFCL Response Predict Complete Hematologica Response in Systemic AL Amyloidosis Patients Treated with Daratumumab-based Regimen. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06627309 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2024.	A3 andere Patientenpopulation
14	NCT04492033	ICTRP: A Phase 1b/2a Multi-center Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics of CTX-009 (ABL001) in Combination With Irinotecan or Paclitaxel in Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04492033 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2020.	A3 andere Patientenpopulation
15	CTIS2023-503247-34-00	ICTRP: A Phase 3 Study to Evaluate Efficacy and Safety of a Single Dose of Exa-cel in Subjects with Severe Sickle Cell Disease, β S/ β C Genotype - VX21-CTX001-171. https://euclinicaltrials.eu//search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-503247-34-00 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2023.	A3 andere Patientenpopulation
16	CTIS2024-516894-57-00	ICTRP: A Phase 1/2/3 Study of the Safety and Efficacy of a Single Dose of Autologous CRISPR-Cas9 Modified CD34+ Human Hematopoietic Stem and Progenitor Cells (hHSPCs) in subjects with Transfusion-Dependent β -Thalassemia - CTX001-111. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516894-57-00 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2024.	A3 andere Patientenpopulation
17	EUCTR2017-003351-38-DE	ICTRP: A Phase 1/2/3 Study of the Safety and Efficacy of a Single Dose of Autologous CRISPR-Cas9 Modified CD34+ Human Hematopoietic Stem and Progenitor Cells (hHSPCs) in Subjects with Transfusion-Dependent β Thalassemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003351-38 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2017.	A3 andere Patientenpopulation
18	EUCTR2021-002172-39-DE	ICTRP: A Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Single Dose of CTX001 in Pediatric Subjects With Transfusion-Dependent β -Thalassemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002172-39 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2021.	A3 andere Patientenpopulation

19	EUCTR2021-002172-39-IT	ICTRP: A Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Single Dose of CTX001 in Pediatric Subjects With Transfusion-Dependent β -Thalassemia - Evaluation of Safety and Efficacy of CTX001 in Pediatric Subjects With Transfusion-Dependent β -Thala. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002172-39 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2021.	A3 andere Patientenpopulation
20	EUCTR2021-002173-26-DE	ICTRP: A Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Single Dose of CTX001 in Pediatric Subjects With Severe Sickle Cell Disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002173-26 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2021.	A3 andere Patientenpopulation
21	EUCTR2021-002173-26-IT	ICTRP: A Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Single Dose of CTX001 in Pediatric Subjects With Severe Sickle Cell Disease - Evaluation of Safety and Efficacy of CTX001 in Pediatric Subjects With Severe Sickle Cell Disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002173-26 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2021.	A3 andere Patientenpopulation
22	NCT05951205	ICTRP: A Phase 3 Study to Evaluate Efficacy and Safety of a Single Dose of Exa-cel in Subjects With Severe Sickle Cell Disease, β S/ β C Genotype. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05951205 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2023.	A3 andere Patientenpopulation
23	NCT06260748	ICTRP: A Phase 3, Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study of Chenodeoxycholic Acid (CDCA), With an Open-Label Cohort, in Newly Diagnosed Participants With Cerebrotendinous Xanthomatosis (CTX). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06260748 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2024.	A3 andere Patientenpopulation
24	EUCTR2017-003424-76-GB	ICTRP: A phase 1/2 dose-escalation study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics and preliminary efficacy of CTX-SPL9111 (a cabazitaxel (CTX)-dendrimer conjugate) in patients with advanced solid tumours. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003424-76 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2017.	A3 andere Patientenpopulation

25	NCT05499026	ICTRP: Retrospective Cohort Study to Investigate the Safety and Efficacy of Chenodeoxycholic Acid (CDCA) in Patients Affected by Cerebrotendinous Xanthomatosis (CTX). https://clinicaltrials.gov/show/NCT05499026 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2022.	A3 andere Patientenpopulation
26	NCT04138498	ICTRP: A Randomized, Single-dose, Four-sequence, Four-period, Crossover Study in Adult ADHD Subjects to Establish Safety, Tolerability, and Comparative Bioavailability of CTx-1301 (Dexamethylphenidate) to Focalin XR™ Under Fasted Conditions. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04138498 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2019.	A3 andere Patientenpopulation
27	NCT03881488	ICTRP: A Phase 1, Open-Label, Multiple-Ascending Dose Study of the Safety and Tolerability of CTX-471 Administered Either as a Monotherapy or in Combination With Pembrolizumab in Patients With Inadequate Responses to PD-1/PD-L1 Checkpoint Inhibitors in Metastatic or Locally Advanced Malignancies. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03881488 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2019.	A3 andere Patientenpopulation
28	NCT06150664	ICTRP: A Phase 1, Open-Label, Multiple-Ascending Dose Study of the Safety and Tolerability of CTX-8371 in Patients With Advanced Malignancies. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06150664 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2023.	A3 andere Patientenpopulation
29	NCT03584893	ICTRP: An Observational Study With Retrospective and Prospective Evaluations to Determine the Prevalence of Cerebrotendinous Xanthomatosis (CTX) Disorder in Juvenile Cataract Cases in Turkey. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03584893 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2018.	A3 andere Patientenpopulation
30	CTIS2024-514641-12-00	ICTRP: A Phase 3b Study to Evaluate Efficacy and Safety of a Single Dose of Autologous CRISPR Cas9 Modified CD34+ Human Hematopoietic Stem and Progenitor Cells (CTX001) in Subjects with Transfusion-Dependent β -Thalassemia or Severe Sickle Cell Disease - VX21-CTX001-161. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514641-12-00 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2024.	A8 Studie noch nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen noch nicht vor

31	EUCTR2021-006390-37-DE	ICTRP: A Phase 3b Study to Evaluate Efficacy and Safety of a Single Dose of Autologous CRISPR Cas9 Modified CD34+ Human Hematopoietic Stem and Progenitor Cells (CTX001) in Subjects with Transfusion-Dependent β -Thalassemia or Severe Sickle Cell Disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006390-37 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2022.	A8 Studie noch nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen noch nicht vor
EU-CTR			
32	2021-002173-26	EU-CTR: A Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Single Dose of CTX001 in Pediatric Subjects With Severe Sickle Cell Disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002173-26 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2021.	A3 andere Patientenpopulation
33	2021-002172-39	EU-CTR: A Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Single Dose of CTX001 in Pediatric Subjects With Transfusion-Dependent β -Thalassemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002172-39 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2021.	A3 andere Patientenpopulation
34	2017-003351-38	EU-CTR: A Phase 1/2/3 Study of the Safety and Efficacy of a Single Dose of Autologous CRISPR-Cas9 Modified CD34+ Human Hematopoietic Stem and Progenitor Cells (hHSPCs) in Subjects with Transfusion-Dependent β Thalassemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003351-38 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2018.	A3 andere Patientenpopulation
35	2021-006390-37	EU-CTR: A Phase 3b Study to Evaluate Efficacy and Safety of a Single Dose of Autologous CRISPR Cas9 Modified CD34+ Human Hematopoietic Stem and Progenitor Cells (CTX001) in Subjects with Transfusion-Dependent β -Thalassemia or Severe Sickle Cell Disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006390-37 . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2022.	A8 Studie noch nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen noch nicht vor

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 0 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-98 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-98 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-98 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CLIMD-SCD-121

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Ziel:</p> <ul style="list-style-type: none"> Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit einer einmaligen Therapie mit autologen humanen CD34⁺-hämatopoetischen Stamm- und Vorläuferzellen, die mittels CRISPR-Cas9 in der Erythroid-spezifischen Enhancer-Region des BCL11A-Gens editiert wurden (Exa-Cel) (Exa-Cel) bei Patienten mit schwerer SCD <p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> Quantifizierung des prozentualen Anteils der editierten Allele in peripheren Blutleukozyten und CD34⁺-Zellen des Knochenmarks Bewertung der Auswirkungen der Infusion von Exa-Cel auf krankheitsspezifische Ereignisse und den klinischen Status <p>Exploratives Ziel:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bewertung der Aussagekraft von Biomarkern zur Charakterisierung der Wirkung von Exa-Cel und zur Vorhersage von Behandlungsergebnissen
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Es handelt sich um eine einarmige, offene, multizentrische Phase-1/2/3-Studie.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Alle Änderungen des Studienprotokolls können der aktuellen Version des Studienprotokolls entnommen werden (25).</p> <p>Relevante Änderungen werden für Europa und/oder Deutschland im Folgenden zusammengefasst:</p> <p>Version 2.0, 26. Juni 2018</p> <ul style="list-style-type: none"> Zusätzlicher sekundärer Endpunkt: Anteil der Patienten mit anhaltendem HbF ≥ 20 % für 6 Monate, ohne Behandlung mit Hydroxyurea, beginnend 6 Monate nach Exa-Cel-Infusion

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • G-CSF in die Liste der verbotenen Medikamente aufgenommen • Bewertung der Lymphknoten und des neurologischen Systems in die verkürzte körperliche Untersuchung aufgenommen <p>Version 2.1, 15. Februar 2019 Länderspezifische Version für Deutschland</p> <p>Version 4.1, 04. Oktober 2019 Länderspezifische Version für Deutschland</p> <p>Version 5.1, 07. Februar 2020 Länderspezifische Version für Deutschland</p> <p>Version 5.2, 21. Mai 2020 Länderspezifische Version für Deutschland</p> <p>Version 6.1, 08. Januar 2021 Länderspezifische Version für Deutschland</p> <p>Version 6.6, 15. Juni 2021 Länderspezifische Version für Deutschland</p> <p>Version 6.8, 18. August 2021 Länderspezifische Version für Deutschland</p>
4	Patienten / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Patienten / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Der Patient (oder gegebenenfalls der gesetzliche Vertreter oder Vormund) hat eine Einverständniserklärung unterzeichnet und datiert. 2. Patienten, die zum Zeitpunkt der Einwilligung nach Aufklärung 12 bis einschließlich 35 Jahre alt sind. 3. Dokumentierte $\beta S/\beta S$, $\beta S/\beta 0$, oder $\beta S/\beta +$ SCD. Die Patienten können auf der Grundlage ihrer Genotyp-Ergebnisse aus der Vergangenheit eingeschrieben werden, aber eine Bestätigung des Genotyps ist vor der Busulfan-Konditionierung erforderlich. Die $\beta 0$-Genotypen werden mithilfe der HbVar-Datenbank definiert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>4. Der Patient ist an mit schwerer SCD erkrankt. Schwere SCD war definiert durch das Auftreten von mindestens 2 der folgenden Ereignisse pro Jahr während des Zweijahreszeitraums vor dem Screening, wobei eine angemessene unterstützende Behandlung (z.B. Schmerztherapieplan) erfolgte:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Akutes Schmerzereignis, das einen Besuch in einer medizinischen Einrichtung und die Verabreichung von Schmerzmitteln (Opioide oder intravenös verabreichte nichtsteroidale Antirheumatika (NSAIDs)) oder Bluttransfusionen erforderte b. ACS (Akutes Thorax Syndrom, engl. Acute Chest Syndrom), das durch das Auftreten eines neuen Lungeninfiltrats in Verbindung mit Pneumonie-ähnlichen Symptomen, Schmerzen oder Fieber angezeigt wird c. Priapismus, der länger als 2 Stunden anhält und einen Besuch in einer medizinischen Einrichtung erfordert d. Milzsequestration, definiert durch eine vergrößerte Milz, Schmerzen im linken oberen Bauch Quadranten und einen akuten Abfall der Hb-Konzentration von ≥ 2 g/dl. <p>Historische schwere VOC wurden vom Endpoint Adjudication Committee (EAC) beurteilt.</p> <p>5. Normale transkranielle Doppler (TCD)-Geschwindigkeit (zeitlich gemittelter Mittelwert der maximalen Geschwindigkeit (TAMMV) < 170 cm/sec für nicht-bildgebende TCD und < 155 cm/sec für bildgebende TCD) in der mittleren Hirnarterie (MCA) und der inneren Halsschlagader (ICA) bei Patienten im Alter von 12-16 Jahren.</p> <p>6. Das Vorliegen eines Karnofsky-Leistungsstatus von ≥ 80 % für Patienten ≥ 16 Jahre oder Lansky-Performance-Status von ≥ 80 % für Patienten < 16 Jahre.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>7. Die Patienten sind nach Beurteilung des Prüfarztes für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet.</p> <p>8. Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter (postmenarchal, mit intakter Gebärmutter und mindestens einem Eierstock und weniger als einem Jahr postmenopausal) erklären sich bereit, von der Einwilligung bis mindestens 6 Monate nach der Exa-Cel-Infusion akzeptable Verhütungsmethoden anzuwenden.</p> <p>9. Männliche Patienten im fortpflanzungsfähigen Alter erklären sich bereit, vom Beginn der Mobilisierung bis mindestens 6 Monate nach der Exa-Cel-Infusion eine wirksame Empfängnisverhütung anzuwenden.</p> <p>10. Die Patienten sind bereit und fähig die geplanten Besuche, den Behandlungsplan, die Labortests, die Richtlinien zur Empfängnisverhütung und anderer Studienverfahren einzuhalten.</p> <p>11. Die Patienten sind bereit nach Abschluss dieser Studie an einer weiteren Langzeit-Folgestudie CLIMB-CTX001-131 teilzunehmen.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>1. Für den betreffenden Patienten ist ein gewillter und gesunder 10/10 Humaner Leukozyten-Antigen (HLA)-übereinstimmender verwandter Spender nach dem Urteil des Prüfarztes verfügbar.</p> <p>2. Es hat eine vorherige allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (allo-HSZT) stattgefunden.</p> <p>3. Das Vorliegen einer klinisch signifikanten, vom Prüfarzt festgestellten und aktiven bakteriellen, viralen, pilzartigen oder parasitären Infektion.</p> <p>4. Eine Anzahl der weißen Blutkörperchen $< 3 \times 10^9/l$ oder Anzahl der Blutplättchen $< 50 \times 10^9/l$, die nach Einschätzung des Prüfarztes nicht auf Hypersplenismus zurückzuführen sind.</p> <p>5. Behandlung mit regelmäßigen EK-Transfusionen, die nach Ansicht des</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Prüfarztes nach der Transplantation nicht unterbrochen werden kann.</p> <ol style="list-style-type: none"> 6. Patienten mit einer Alloimmunisierung gegen Erythrozytenantigene in der Vorgeschichte, bei denen der Prüfarzt davon ausgeht, dass für die Dauer der Studie nicht genügend Erythrozyteneinheiten zur Verfügung stehen werden. 7. Patienten mit mehr als 10 ungeplanten Krankenhausaufenthalten oder Besuchen im Krankenhaus im Zusammenhang mit SCD im letzten Jahr vor dem Screening, die nach Ansicht des Prüfarztes eher auf erhebliche chronische Schmerzen als auf akute Schmerzkrisen zurückzuführen sind. 8. Ein HbF-Wert > 15,0 %, unabhängig von der gleichzeitigen Behandlung mit HbF-induzierenden Behandlungen wie Hydroxyurea. 9. Anamnestisch auffällige TCD (TAMMV \geq 200 cm/sec für nicht-bildgebende TCD und \geq 185 cm/sec für bildgebende TCD) bei Patienten zwischen 12 und 18 Jahren. 10. Unbehandelte Moyamoya-Krankheit in der Vorgeschichte oder Vorhandensein einer Moyamoya-Krankheit beim Screening, die nach Ansicht des Prüfers ein Blutungsrisiko für den Patienten darstellt. 11. Der Patient hat eine signifikante Blutungsstörung in der Vorgeschichte. 12. Der Patient hat eine Krankheit oder einen klinischen Zustand in der Anamnese, die nach Ansicht des Prüfarztes die Ergebnisse der Studie beeinträchtigen oder ein zusätzliches Risiko bei der Verabreichung des Studienmedikaments an den Patienten darstellen könnte. Dazu gehören unter anderem: unmittelbare Familienangehörige mit einem bekannten familiären Krebsyndrom, relevante Arzneimittelallergien in der Anamnese, Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems oder des zentralen Nervensystems in der Anamnese, klinisch bedeutsame Pathologien in der Anamnese, unkontrollierte Anfallsleiden in der Anamnese oder psychiatrische Erkrankungen in der Anamnese.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>13. Der Patient hat eine vorherige oder aktuelle bösartige Erkrankung oder myeloproliferative Störung oder eine signifikante Immundefizienzstörung.</p> <p>14. Der Patient hat eine fortgeschrittene Lebererkrankung, definiert als:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Aspartat-Transaminase (AST), Alanin-Transaminase (ALT) > 3 × der oberen Grenze des Normalwerts (ULN), oder direkter Bilirubinwert > 2,5 × ULN, oder b. Baseline-Prothrombinzeit (International Normalized Ratio; INR) > 1,5 × ULN, oder c. Eine Zirrhose in der Vorgeschichte oder Anzeichen einer Übergangsfibrose bei einer früheren Leberbiopsie, falls vorhanden. <p>15. Es liegt eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Baseline) von < 60 ml/min/1,73 m² vor.</p> <p>16. Es liegt eine Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (DLco) von < 50 % des vorausgerechneten Wertes (korrigiert um Hämoglobin und/oder Alveolarvolumen) vor.</p> <p>17. Es liegt eine linksventrikuläre Auswurfraction (LVEF) < 45 % im Echokardiogramm vor.</p> <p>18. Es hat eine frühere Behandlung mit Gentherapie/Editierungsprodukt stattgefunden.</p> <p>19. Es liegt eine Intoleranz, Kontraindikation oder bekannte Empfindlichkeit gegenüber Plerixafor, G-CSF-Produkten (z.B. Filgrastim) oder Busulfan vor oder es gab eine frühere Anaphylaxie mit Hilfsstoffen des Exa-Cel Produkts (Dimethylsulfoxid (DMSO), Dextran).</p> <p>20. Der Patient ist positiv für das Vorhandensein von Humanem Immundefizienz-Virus-1 (HIV-1) oder Humanem Immundefizienz-Virus-2 (HIV-2) (positiv für Antigen/Antikörper UND Nukleinsäuretests (NAT-Test)), Hepatitis-B-Virus (HBV) (positiv für Hepatitis-B-Kernantikörper (HBcAb) oder positives Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg) UND für NAT-Tests), Syphilis (positives Screening</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>UND positive Bestätigungstests) oder Hepatitis-C-Virus (HCV; positiv für beide Antikörper (HCAb) und für NAT-Tests). Zusätzliche Marker für Infektionskrankheiten wurden entsprechend den Anforderungen der örtlichen Behörde für die Sammlung und Verarbeitung von Zelltherapieprodukten beschafft und getestet. Diese zusätzlichen Tests (z.B. humanes T-Zell-lymphotropes Virus-1 (HTLV-1), humanes T-Zell-lymphotropes Virus-2 (HTLV-2), Malaria, Tuberkulose, Toxoplasmose, Trypanosoma cruzi oder West-Nil-Virus) wurden ausgewertet, um die Gesamtauswirkungen auf das Thema und die Herstellung von Exa-Cel zu bestimmen.</p> <p>21. Die Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit einem Prüfpräparat innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening oder weniger als 5 Halbwertszeiten des Prüfpräparats, je nachdem, welcher Zeitraum ab dem Screening länger war.</p> <p>22. Eine Einschätzung des Prüfarztes, dass der Patient die im Prüfplan beschriebenen Studienverfahren nicht einhalten würde.</p> <p>23. Patientinnen sind schwanger oder stillen.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie ist multizentrisch mit 16 Standorten in den Vereinigten Staaten, Kanada, dem Vereinigten Königreich, Frankreich, Belgien, Deutschland und Italien.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Es handelt sich um eine einarmige Studie, alle Patienten erhalten folgende Intervention:</p> <p>Die Behandlung der Patienten mit Exa-Cel umfasst vier Schritte, wobei bis auf die Gen-Editierung mit der CRISPR-Cas9-Technologie dieselben Schritte und Prinzipien wie bei anderen Stammzelltransplantationen erfolgen bzw. gelten.</p> <p>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 myeloablative Konditionierung mit Busulfan im Folgeschritt 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</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>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 ≤ 11 g/dl aufrecht zu erhalten. Dies ist notwendig, um eine durch sichelförmige Erythrozyten bedingte Verstopfung der Aphereseschläuche zu verhindern und so eine möglichst hohe Ausbeute von Stammzellen zu ermöglichen.</p> <p>Schritt 2: Anschließend werden die Stammzellen der Patienten aus dem Knochenmark mobilisiert und via Apherese entnommen. 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+-Stammzellen isoliert, mittels CRISPR Cas9 modifiziert und in ausreichender Menge angezüchtet werden. Dieser Vorgang dauert insgesamt ca. 14 Wochen. Im Anschluss werden die editierten Stammzellen eingefroren und zurück zum Behandlungszentrum transportiert.</p> <p>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. Die Infusion von Exa-Cel stellt eine einmalige Gabe dar.</p> <p>Jedes patientenspezifische Fläschchen enthält Exa-Cel, genetisch modifizierte autologe CD34+-Zellen in einer chargenabhängigen Konzentration. Das Arzneimittel ist in einem oder mehreren Fläschchen verpackt, die insgesamt eine Dispersion zur Infusion von $4-13 \times 10^6$ Zellen/ml lebensfähiger,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>mit CD34+-Zellen angereicherter Zellpopulation enthalten, die in einer Kryokonservierungslösung suspendiert ist.</p> <p>Jedes Fläschchen enthält 1,5 bis 20 ml zur Infusion.</p> <p>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.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Wirksamkeitsendpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten, die in mindestens 12 aufeinanderfolgenden Monaten (VF12) nach der Exa-Cel-Infusion keine schwere Vasookklusive Schmerzkrisis (VOC) erlebt haben. Die Bewertung der VF12 beginnt 60 Tage nach der letzten EK-Transfusion zur Unterstützung der Posttransplantation oder zur Behandlung der SCD-Erkrankung. <p>Zentraler sekundärer Wirksamkeitsendpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten, die mindestens 12 Monate lang (HF12) nach der Exa-Cel-Infusion nicht wegen schwerer VOC stationär behandelt werden müssen. Die Bewertung der HF12 beginnt 60 Tage nach der letzten EK-Transfusion zur Unterstützung nach einer Transplantation oder zur Behandlung der SCD-Erkrankung. <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einer Verringerung der annualisierten Rate schwerer VOC zum Zeitpunkt der Analyse gegenüber dem Ausgangswert um mindestens 90 %, 80 %, 75 %, 50 % bis zu 24 Monate nach der Infusion von Exa-Cel. Die Auswertung beginnt 60 Tage nach der letzten EK-Transfusion zur Unterstützung nach einer Transplantation oder zur Behandlung der SCD-Erkrankung. • Annualisierte Rate schwerer VOC bis zu 24 Monate nach der Exa-Cel-Infusion

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>gegenüber der Baseline. Die Auswertung beginnt 60 Tage nach der letzten EK-Transfusion zur Unterstützung nach der Transplantation oder zur Behandlung der SCD-Erkrankung.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dauer der Freiheit von schweren VOC bei Patienten, die VF12 erreicht haben • Relative Veränderung der Rate der stationären Krankenhausaufenthalte wegen schwerer VOC bis zu 24 Monate nach der Exa-Cel-Infusion. Die Auswertung beginnt 60 Tage nach der letzten EK-Transfusion zur Unterstützung nach der Transplantation oder zur Behandlung der SCD-Erkrankung. • Relative Veränderung gegenüber dem Ausgangswert der annualisierten Dauer von Krankenhausaufhalten wegen schwerer VOC bis zu 24 Monate nach der Exa-Cel-Infusion. Die Auswertung beginnt 60 Tage nach der letzten EK-Transfusion zur Unterstützung nach der Transplantation oder zur Behandlung der SCD-Erkrankung. • Anteil der Patienten mit anhaltendem HbF ≥ 20 % zum Zeitpunkt der Analyse für mindestens 3 Monate, 6 Monate oder 12 Monate. Die Auswertung beginnt 60 Tage nach der letzten EK-Transfusion zur Unterstützung nach der Transplantation oder zur Behandlung der SCD-Erkrankung. • Veränderung der Anzahl der Erythrozyteneinheiten, die im Laufe der Zeit für SCD-bezogene Indikationen transfundiert werden. • Fetale Hämoglobinkonzentration (vor der Transfusion) im Zeitverlauf • Totale Hämoglobinkonzentration (vor der Transfusion) im Zeitverlauf • Veränderung der Retikulozytenzahl (prozentuale Retikulozytenzahl und absolute Retikulozytenzahl) gegenüber dem Baselinewert im Zeitverlauf • Veränderung des indirekten Bilirubins gegenüber dem Baselinewert im Zeitverlauf • Veränderung des Haptoglobins gegenüber dem Baselinewert im Zeitverlauf • Veränderung der Laktatdehydrogenase gegenüber dem Baselinewert im Zeitverlauf

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Allele mit beabsichtigter genetischer Veränderung in peripheren Blutleukozyten im Laufe der Zeit • Anteil der Allele mit beabsichtigter genetischer Veränderung in CD34+-Zellen des Knochenmarks im Laufe der Zeit • Veränderung der von Patienten berichteten Ergebnisse (PROs) im Laufe der Zeit bei Erwachsenen (≥ 18 Jahre) unter Verwendung von: <ul style="list-style-type: none"> ○ Schmerz-Skala: 11-stufige numerische Bewertungsskala (NRS) ○ Funktionelle Bewertung der Krebstherapie-Knochenmarktransplantation (FACT-BMT) ○ System zur Messung der Lebensqualität bei Erwachsenen mit Sichelzellenanämie (ASCQ-Me) ○ EuroQol-Lebensqualitätsskala (EQ-5D-5L) • Veränderung der PROs im Laufe der Zeit bei Jugendlichen (12 - < 18 Jahre) unter Verwendung von; <ul style="list-style-type: none"> ○ Schmerz-Skala: 11-Punkte-NRS ○ Pädiatrisches Lebensqualitätsinventar (PedsQL Teenager Selbstauskunft und Eltern-Proxy-Versionen) ○ PedsQL SCD-Modul (Teenager-Selbstauskunft und Eltern-Vertretungsversion) ○ EQ-5D-Youth (EQ-5D-Y Selbstauskunft und Eltern-Vertretungsversion) <p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der trikuspidalen Regurgitationsstrahlgeschwindigkeit (TRV) im Zeitverlauf • Veränderung des Anteils der zirkulierenden Erythrozyten, die fetales Hämoglobin exprimieren (F-Zellen) im Laufe der Zeit • Veränderung der Entzündungs- und Endothelaktivierungsmarker im Zeitverlauf • Veränderung des Urin-Albumin-Kreatinin-Verhältnisses (UACR) im Zeitverlauf

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	In die Studie werden zunächst bis zu 17 Patienten aufgenommen, um eine vorläufige Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von Exa-Cel zu erhalten. Die Studie kann auf eine Gesamtzahl von ca. 45 Patienten erweitert werden. Diese erweiterte Stichprobengröße bietet eine Gesamtausbeute von mindestens 95 %, um eine Ansprechrate von 50 % oder weniger für den primären Wirksamkeitsendpunkt auszuschließen, wenn die tatsächliche Ansprechrate 80 % für den primären Wirksamkeitsendpunkt beträgt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Interimsanalysen (IA) In der Studie konnten 3 Zwischenanalysen (IAs) nach einem gruppensequentiellen Testverfahren durchgeführt werden, um eine frühzeitige Bewertung der Wirksamkeit zu ermöglichen. IA1 wurde nicht durchgeführt; IA2 wurde auf der Grundlage des Datenschnitt vom 16. September 2022 durchgeführt. IA3 wurde auf der Grundlage des Datenschnitt vom 16. April 2023 durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Es handelt sich um eine einarmige Studie.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend. Es handelt sich um eine einarmige, unverblindete Studie.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Patienten/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Patienten/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Patienten / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten,	Nicht zutreffend. Es handelt sich um eine einarmige, unverblindete Studie.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Generelle Erwägungen</p> <p>Kontinuierliche Variablen Kontinuierliche Variablen werden anhand der folgenden deskriptiven Statistiken zusammengefasst: Anzahl der Patienten (n), Mittelwert, SD, Median, Minimum (min) und Maximum (max).</p> <p>Kategoriale Variablen Kategoriale Variablen werden mit Hilfe von Zählungen und Prozentsätzen zusammengefasst.</p> <p>Die Unsicherheit der Berechnungen wird anhand von Konfidenzintervallen (KI) bewertet. Alle Daten der Patienten werden in den Listen der Patientendaten aufgeführt; die Listen enthalten alle Patienten der eingeschlossenen Patientengruppe, unabhängig davon, ob sie das Studienmedikament erhalten haben oder nicht. Längsschnittdaten werden je nach Art der Daten in geeigneten Zeitintervallen dargestellt, z.B. monatlich oder vierteljährlich.</p> <p>Baselinewerte Die Baselinewerte werden, sofern nicht anders angegeben, als die letzte nicht fehlende Messung (planmäßig oder außerplanmäßig) definiert, die vor Beginn der Mobilisierung durchgeführt worden ist.</p> <p>Für die Anzahl der schweren VOC Alle schweren VOC vor und nach der Exa-Cel-Infusion werden von einem EAC beurteilt, um festzustellen, ob sie die Protokollkriterien für schweren VOC erfüllen. Der Baselinewert vor der Behandlung ist definiert als die durchschnittlichen jährlichen schweren VOC während der letzten 2 Jahre vor der Aufnahme in die Studie. Der Baselinewert wird anhand der Aufzeichnungen aller schweren VOC berechnet, die von der EAC in den zwei Jahren vor der Aufnahme in die Studie als schwere VOC gemäß der Protokolldefinition eingestuft wurden. Alle VOC, die bis zu 24 Monate nach Exa-Cel auftreten und vom</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>EAC als schwerwiegend eingestuft werden, werden als schwere VOC nach Exa-Cel erfasst. Die Anzahl der stationären Krankenhausaufenthalte wegen schwerer VOC zu Baseline wird auf der Grundlage der annualisierten Zahl der Krankenhausaufenthalte wegen schwerer VOC in den 2 Jahren vor der letzten Untersuchung berechnet.</p> <p>Die Veränderung (absolute Veränderung) gegenüber dem Baselinewert</p> <p>Die Veränderung (absolute Veränderung) gegenüber dem Baselinewert wird wie folgt berechnet: Post-Baselinerwert – Baselinewert.</p> <p>Die relative Veränderung gegenüber dem Baselinewert</p> <p>Die relative Veränderung gegenüber dem Baselinewert wird berechnet und in Prozent ausgedrückt als</p> $100 \% \times (\text{Post-Baselinerwert} - \text{Baselinewert}) / \text{Baselinewert}$ <p>Behandlungszeitraum (TE)</p> <p>Der Behandlungszeitraum umfasst die Zeit von der Infusion von Exa-Cel bis zum letzten Studienbesuch.</p> <p>Unvollständige/fehlende Daten werden, sofern nicht anders angegeben, nicht imputiert. Alle Daten werden wie beobachtet ausgewertet. Bei Patienten, bei denen die Nachbeobachtung abgebrochen wurde oder die verstorben sind, werden die Sicherheits- und Wirksamkeitsanalysen auf der Grundlage der verfügbaren Daten vor dem Tod oder dem Abbruch der Nachbeobachtung durchgeführt. Bei Patienten, die aus dieser Studie ausscheiden, aber in die Langzeit-Follow-up-Studie (CLIMB-131) aufgenommen werden, basieren Wirksamkeit und Sicherheit auf den Daten sowohl der Hauptstudie als auch der Langzeit-Follow-up-Studie bis zu 2 Jahre nach der Exa-Cel-Infusion, sofern nicht anders angegeben.</p> <p>Es wird eine Liste der Patienten erstellt, die aus der Studie ausscheiden, mit Angabe des Grundes für das Ausscheiden, einschließlich Tod, unerwünschte Wirkungen, Rücknahme der Einwilligung und "lost to follow-up".</p> <p>Analysepopulationen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die folgenden Analysesets wurden definiert: Enrolled Set, Safety Analysis Set, Full Analysis Set (FAS) und Primary Efficacy Set (PES).</p> <p>Enrolled Set</p> <p>Das Enrolled Set enthält alle eingeschlossenen Patienten, die eine Einverständniserklärung unterschrieben und die Zulassungskriterien erfüllten. Die Auflistung der demografischen Daten und der Baselinecharakteristika erfolgt auf der Grundlage des Enrolled Set.</p> <p>Safety Analysis Set</p> <p>Safety Analysis Set ist eine Untergruppe des Enrolled Set, die Patienten umfasst, die mit dem Mobilisierungsschema begannen.</p> <p>Full Analysis Set (FAS)</p> <p>Das Full Analysis Set ist eine Untergruppe des Enrolled Sets, die eine Exa-Cel-Infusion erhielten. Die demografischen Daten und Charakteristika zu Baseline werden auf der Grundlage der FAS zusammengefasst.</p> <p>Primary Efficacy Set (PES)</p> <p>Primary Efficacy Set ist eine Untergruppe der FAS, die alle Patienten umfasst, die mindestens 16 Monate lang nach der Exa-Cel-Infusion und mindestens 14 Monate lang nach Abschluss der Erythrozyten-Transfusionen zur Unterstützung nach der Transplantation oder zur Behandlung von SCD beobachtet werden. Der Abschluss der (anfänglichen) EK-Transfusionen wird bestimmt, wenn alle Transfusionen zur Unterstützung nach der Transplantation oder zur Behandlung von SCD beendet sind und danach 60 Tage ohne Transfusion verstreichen. Patienten, die die 24-monatige Nachbeobachtungszeit in der Studie nach der Exa-Cel-Infusion abgeschlossen haben, werden in diese Gruppe aufgenommen, mit Ausnahme derjenigen, die zwischen Monat 10 und Monat 12 EK-Transfusionen erhalten haben, aber weniger als 14 Monate (einschließlich bis zu 2 Monaten in Studie CLIMB-CTX001-131) zusätzliche Nachbeobachtungszeit haben. Darüber hinaus werden auch Patienten in diese Gruppe aufgenommen, die starben oder die Studie aufgrund von unerwünschten Wirkungen, die als mit Exa-Cel zusammenhängend angesehen werden,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		abbrachen und die weniger als 16 Monate nach der Exa-Cel-Infusion Nachbeobachtungszeit haben oder die ununterbrochen EK-Transfusionen für mehr als 12 Monate nach der Exa-Cel-Infusion erhalten.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurden folgende Subgruppenanalysen für ausgewählte Endpunkte durchgeführt: <ul style="list-style-type: none"> • Alter beim Screening (≥ 12 - < 18 Jahre und ≥ 18 - ≤ 35 Jahre) • Genotyp ($\beta S/\beta S$ und nicht-$\beta S/\beta S$) • Geschlecht • ≥ 3 VOC/Jahr in den letzten 2 Jahren bei Studienbeginn
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Da es sich um eine einarmige Studie handelt, hat keine Randomisierung stattgefunden. 63 Patienten wurden in die Studie aufgenommen. 46 Patienten erhielten die Intervention mit Exa-Cel. Das FAS enthält alle Patienten, die zur Beurteilung des primären Zielkriteriums berücksichtigt werden. Das PES enthält 42 Patienten, die zur Beurteilung des primären Zielkriteriums berücksichtigt werden.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Patienten / Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der Studie: 27. November 2018 (Datum, an dem der erste in Frage kommende Patient die Einverständniserklärung unterschrieben hat)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt laufend.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

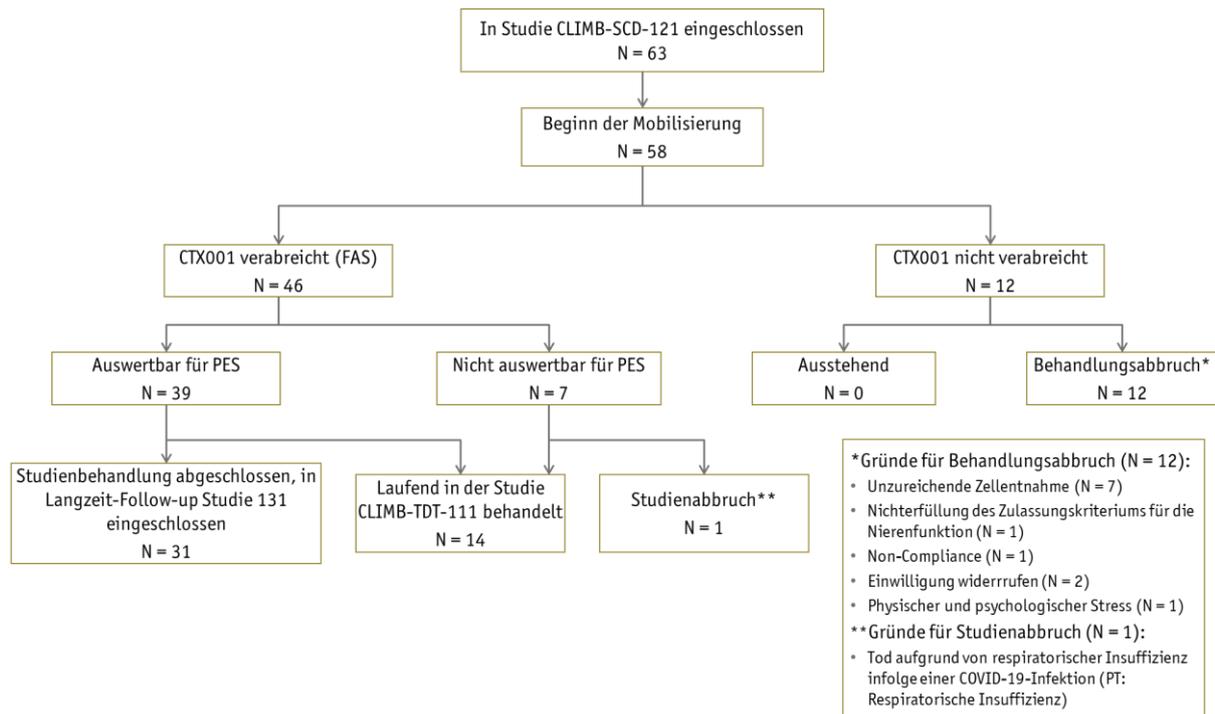


Abbildung 4-26: Flow-Chart für den Patientenfluss der Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131.

Tabelle 4-99 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CLIMB-CTX001-131

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Ziel</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Langzeitsicherheit bis zu 15 Jahre nach der Exa-Cel-Infusion bei Patienten, die Exa-Cel zur Behandlung von transfusionsabhängiger β-Thalassämie (TDT) oder schwerer Sichelzellkrankheit (SCD) erhalten haben <p>Sekundäres Ziel</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Wirksamkeit von Exa-Cel bis zu 15 Jahre nach der Exa-Cel-Infusion bei Patienten, die Exa-Cel zur Behandlung von TDT oder schwerer SCD erhalten haben
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Es handelt sich um eine multizentrische, offene Rollover-Studie zur Bewertung der langfristigen Sicherheit und Wirksamkeit von Exa-Cel bei Patienten, die Exa-Cel in den Studien 111 oder 141 (TDT) oder in den Studien 121 oder 151 (schwere SCD) erhielten.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Alle Änderungen des Studienprotokolls können der aktuellen Version des Studienprotokolls entnommen werden (170).</p> <p>Relevante Änderungen werden für Europa und/oder Deutschland im Folgenden zusammengefasst:</p> <p>Version 2.0, 15. November 2019</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das sekundäre Ziel wurde geändert, so dass die Bewertung der Wirksamkeit von Exa-Cel verlängert wurde, auf bis zu 15 Jahre nach der Exa-Cel-Infusion. • Die folgenden sekundären Endpunkte und der explorative Endpunkt wurden hinzugefügt, um die Bewertung der Langzeitwirksamkeit von Exa-Cel weiter zu unterstützen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Sekundäre Endpunkte für TDT und SCD: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anteil der Allele mit der beabsichtigten genetischen Veränderung, die im Laufe der Zeit in peripheren Blutleukozyten vorhanden sind ○ Sekundärer Endpunkt für TDT:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anteil der Patienten, die im Laufe der Zeit eine Eisenchelattherapie erhalten ○ Sekundärer Endpunkt für SCD: <ul style="list-style-type: none"> ▪ SCD-bedingte Transfusionen ○ Explorativer Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anteil der zirkulierenden Erythrozyten, die fetales Hämoglobin (F-Zellen) exprimieren, im Zeitverlauf <ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung, dass mit Exa-Cel zusammenhängende SAEs als primärer Endpunkt bewertet werden. • Es wurde klargestellt, dass die Hb- und HbF-Messungen vor der Transfusion durchgeführt werden. • Es wurde klargestellt, dass die VOC-Ereignisse ab 6 Monaten nach der Exa-Cel-Infusion nach Jahr und insgesamt zusammengefasst werden. • Es wurde klargestellt, dass die Patienten bis zu 15 Jahre nach der Exa-Cel-Infusion in der Mutterstudie nachbeobachtet werden. Die Teilnahme an der Studie CTX001-131 dauert bis zu 13 Jahre, wenn der Patient die Hauptstudie abgeschlossen hat (d.h. bis zu 2 Jahre Nachbeobachtung in der Hauptstudie (CLIMB-TDT-111 und Studie CLIMB-SCD-121) und bis zu 13 Jahre in Studie CTX001-131). • Hinzufügung von Telemedizin und reduziertem Zeitplan für Patienten, die nicht in der Lage oder bereit sind, alle geplanten Besuche zu absolvieren, um die Menge der während der Studie gesammelten Daten zu maximieren. • Der Sponsor wurde durch Streichung von CRISPR Therapeutics in Vertex Pharmaceutical Inc. geändert. • Es wurden separate Tabellen für Patienten erstellt, die die Mutterstudie vorzeitig abbrechen und in die Studie CTX001-131 aufgenommen werden, sowie für Patienten, die die Mutterstudie abschließen und in die Studie CTX001-131 aufgenommen werden und ≥ 2 Jahre bis < 5 Jahre nach der Exa-Cel-Infusion in der Mutterstudie überwacht werden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Es wurde hinzugefügt, dass ein Endpoint Adjudication Committee (EAC) für die unabhängige Bewertung von Transfusionsereignissen zuständig ist, die mindestens 3 Monate und bis zu 15 Jahre nach der Exa-Cel-Infusion auftreten und von den Prüfern als NICHT mit der zugrunde liegenden β-Thalassämie in Verbindung stehend eingestuft werden. • Es wurde klargestellt, dass ein EAC die von den Prüfern gemeldeten VOC-Ereignisse für 2 Jahre vor der Unterzeichnung der Einwilligung und bis zu 15 Jahre nach der Exa-Cel-Infusion auswerten wird. • Die Erfassung von Begleitmedikamenten oder Verfahren, die für die Behandlung von TDT oder SCD indiziert sind (z.B. Eisenchelatherapie und Hydroxyurea), wurde von 5 auf 15 Jahre erweitert, um die Verlängerung der Beurteilung von Transfusionen, die Nachhaltigkeit von HbF \geq 20 % und die Verlängerung der Beurteilung von VOC zu unterstützen. • Hinzufügung von Anweisungen für den Umgang mit Patienten, die im Rahmen der Nachbeobachtung verloren gegangen sind. • Es wurde klargestellt, dass das Gewicht jedes Mal erhoben wird, wenn ein Patient eine Bluttransfusion erhält. • Hinzufügung von Anweisungen zur Handhabung der Einwilligungserklärung. • Klarstellung, dass die Stichprobengröße durch die Anzahl der Patienten bestimmt wird, die Exa-Cel in den Hauptstudien erhalten haben und dann in die Studie CTX001-131 aufgenommen wurden. • Klarstellung der Definitionen von Analysesets. • Die Analysen der primären/sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurden aktualisiert und entsprechen nun den in den Hauptstudien definierten Endpunkten. • Es wurde klargestellt, dass die Version 5.0 der CTCAE-Leitlinien zur Bestimmung des Schweregrads von UEs herangezogen wird. <p>Version 3.0, 17. November 2021</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktuelle Version

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4	Patienten / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Patienten / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Der Patient (oder sein gesetzlich bestellter und bevollmächtigter Vertreter oder Vormund) hat ein Einwilligungsformular datiert und unterzeichnet. 2. Die Patienten erhielten eine Exa-Cel-Infusion im Rahmen der Mutterstudie. <p>Ausschlusskriterien</p> <p>Es liegen keine Ausschlusskriterien vor.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Diese Studie wurde an 11 Standorten in den USA, Kanada, Deutschland, Italien und dem Vereinigten Königreich durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Es handelt sich um eine Langzeit-Follow-up Studie, in der keine Intervention stattfindet.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäre Wirksamkeitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neue maligne Erkrankungen • Neue oder sich verschlimmernde hämatologische Erkrankungen (z.B. immunvermittelte Zytopenien, aplastische Anämie, primäre Immundefekte) • Gesamtmortalität • Alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUEs), die bis zu 5 Jahre nach der Exa-Cel-Infusion auftreten • Exa-Cel-bezogene UEs und SUEs <p>Alle primären Endpunkte werden, sofern nicht anders angegeben, bis zu 15 Jahre nach der Exa-Cel-Infusion untersucht.</p> <p>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</p> <p>SCD und TDT</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamt-Hämoglobin (Hb)-Konzentration im Zeitverlauf • Fetale Hämoglobinkonzentration (HbF) im Zeitverlauf • Anteil der Allele mit beabsichtigter genetischer Veränderung im peripheren Blut im Zeitverlauf

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der von den Patienten berichteten Ergebnisse (PROs) im Laufe der Zeit bei Patienten ≥ 18 Jahre: <ul style="list-style-type: none"> ○ EuroQol-Fragebogen - 5 Dimensionen – 5 Schweregrade (EQ-5D- 5L) (nur Patienten aus Studie CLIMB-TDT-111 und Studie CLIMB-SCD-121) ○ Funktionelle Bewertung der Krebstherapie-Knochenmarktransplantation (FACT-BMT) (nur Patienten aus Studie CLIMB-TDT-111 und Studie CLIMB-SCD-121) • Veränderung der PROs im Laufe der Zeit bei Patienten < 18 Jahren: <ul style="list-style-type: none"> ○ EuroQol-Fragebogen – 5 Dimensionen - Jugend (EQ-5D-Y; selbstauszufüllende und altersabhängige Proxy-Versionen) ○ Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) (selbstauszufüllende und stellvertretende Versionen je nach Alter) <p>Nur TDT</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten, die TI12 erreichen, definiert als Aufrechterhaltung des gewichteten durchschnittlichen Hb ≥ 9 g/dL ohne Erythrozyten-Transfusionen für mindestens 12 aufeinanderfolgende Monate zu jedem Zeitpunkt nach der Exa-Cel-Infusion. Die Bewertung der TI12 beginnt 60 Tage nach der letzten EK-Transfusion zur Unterstützung nach der Transplantation oder zur Behandlung der TDT-Krankheit. • Anteil der Patienten, die TI6 erreichen, definiert als Aufrechterhaltung eines gewichteten durchschnittlichen Hb-Wertes ≥ 9 g/dL ohne EK-Transfusionen für mindestens 6 aufeinanderfolgende Monate zu einem beliebigen Zeitpunkt nach der Exa-Cel-Infusion. Die Bewertung der TI6 beginnt 60 Tage nach der letzten EK-Transfusion zur Unterstützung nach der Transplantation oder zur Behandlung der TDT-Krankheit. • Anteil der Patienten, die eine Reduzierung der jährlichen Transfusionen um mindestens 95 %, 90 %, 85 %, 75 % oder 50 % gegenüber

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>dem Ausgangswert erreichen, beginnend 60 Tage nach der Exa-Cel-Infusion.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dauer der Transfusionsfreiheit bei Patienten, die TI12 erreicht haben • Relative Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei den Transfusionen ab 60 Tage nach der Exa-Cel-Infusion. • Eisenüberladung, gemessen an der Lebereisenkonzentration (LIC), der kardialen Eisenkonzentration (CIC) und Ferritin im Zeitverlauf • Anteil der Patienten, die im Laufe der Zeit eine Eisenchelatherapie erhalten <p>Nur SCD</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten, bei denen nach der Infusion von Exa-Cel mindestens 12 Monate lang keine schwere VOC aufgetreten ist (VF12). Die Bewertung von VF12 beginnt 60 Tage nach der letzten EK-Transfusion zur Unterstützung nach der Transplantation oder zur Behandlung der SCD-Erkrankung. • Anteil der Patienten, die mindestens 12 Monate lang (HF12) nach der Exa-Cel-Infusion keinen stationären Krankenhausaufenthalt wegen schwerer VOC benötigten. Die Bewertung der HF12 beginnt 60 Tage nach der letzten EK-Transfusion zur Unterstützung nach der Transplantation oder zur Behandlung der SCD-Erkrankung. • Anteil der Patienten mit einer Verringerung der annualisierten Rate schwerer VOC zum Zeitpunkt der Analyse gegenüber dem Ausgangswert um mindestens 90 %, 80 %, 75 % oder 50 % nach der Exa-Cel-Infusion. Die Auswertung beginnt 60 Tage nach der letzten EK-Transfusion zur Unterstützung nach der Transplantation oder zur Behandlung der SCD-Erkrankung • Annualisierte Rate schwerer VOC nach Exa-Cel-Infusion gegenüber dem Ausgangswert. Die Auswertung beginnt 60 Tage nach der letzten EK-Transfusion zur Unterstützung nach der Transplantation oder zur Behandlung der SCD-Erkrankung • Dauer der Freiheit von schweren VOC bei Patienten, die VF12 erreicht haben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Relative Veränderung der Rate der stationären Krankenhausaufenthalte wegen schwerer VOC nach der Exa-Cel-Infusion gegenüber dem Ausgangswert. Die Auswertung beginnt 60 Tage nach der letzten EK-Transfusion zur Unterstützung nach der Transplantation oder zur Behandlung der SCD-Erkrankung • Relative Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei der annualisierten Dauer von Krankenhausaufenthalten wegen schwerer VOC nach der Exa-Cel-Infusion. Die Auswertung beginnt 60 Tage nach der letzten EK-Transfusion zur Unterstützung nach der Transplantation oder zur Behandlung der SCD-Erkrankung • Anteil der Patienten mit anhaltendem HbF ≥ 20 % zum Zeitpunkt der Analyse für mindestens 3 Monate, 6 Monate oder 12 Monate. Die Auswertung beginnt 60 Tage nach der letzten EK-Transfusion zur Unterstützung nach der Transplantation oder zur Behandlung der SCD-Erkrankung. • Veränderung des Volumens der Erythrozyten im Zeitverlauf, die für SCD-bezogene Indikationen transfundiert wurden • Veränderung der Hämolyse-Marker (Retikulozyten/Erythrozyten, Laktatdehydrogenase (LDH), Haptoglobin, Gesamtbilirubin und indirektes Bilirubin) im Zeitverlauf gegenüber dem Ausgangswert • Veränderung der SCD-spezifischen PROs im Zeitverlauf bei Patienten ≥ 18 Jahre unter Verwendung des Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System (ASCQ-Me) (nur Patienten aus Studie CLIMB-SCD-121) • Veränderung der SCD-spezifischen PROs im Laufe der Zeit bei Patienten < 18 Jahre unter Verwendung des PedsQL SCD-Moduls (selbstauszufüllende und altersabhängige Proxy-Versionen) • Veränderung der Schmerzskala PROs (basierend auf dem Alter) im Laufe der Zeit unter Verwendung der 11-Punkte Numerical Rating Scale (NRS), der Wong Baker FACES Pain Scale oder der FLACC Behavioral Pain Scale

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Alle sekundären Endpunkte werden bis zu 15 Jahre nach der Exa-Cel-Infusion bewertet, mit Ausnahme von LIC, CIC und PROs (einschließlich Schmerzskaleten), die bis zu 5 Jahre nach der Exa-Cel-Infusion bewertet werden.</p> <p>Andere Endpunkte</p> <p>TDT und SCD</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Anteils der zirkulierenden Erythrozyten, die HbF (F-Zellen) im peripheren Blut exprimieren, im Laufe der Zeit • Veränderung des Erythropoietinspiegels im Zeitverlauf bis 5 Jahre nach der Exa-Cel-Infusion <p>Nur TDT</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der ineffektiven Erythropoese in der Knochenmarkanalyse im Vergleich zum Ausgangswert über einen Zeitraum von 3 Jahren nach der Infusion von Exa-Cel • Veränderung der Biomarker für ineffektive Erythropoese (löslicher Transferrinrezeptor (sTFR), Erythroferron, Hcpidin) im peripheren Blut im Zeitverlauf bis 5 Jahre nach der Exa-Cel-Infusion (nur Patienten aus Studie CLIMB-TDT-111) <p>Nur SCD</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der trikuspidalen Regurgitationsstrahlgeschwindigkeit (TRV) im Zeitverlauf • Veränderung des Verhältnisses von Urin-Albumin zu Kreatinin (UACR) im Laufe der Zeit <p>Sofern nicht anders angegeben, werden alle anderen Endpunkte bis zu 15 Jahre nach der Infusion von Exa-Cel untersucht.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend-
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Diese Studie ist die langfristige Folgestudie zu den Studien 111, 121, 141 und 151. Die Stichprobengröße ergibt sich aus der Gesamtzahl der Patienten, die nach der Infusion von Exa-Cel im Rahmen der Hauptstudie in die Studie CLIMB-CTX001-131 aufgenommen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		werden. Es wird erwartet, dass insgesamt bis zu 114 Patienten, die wegen TDT oder SCD behandelt werden, in diese Studie aufgenommen werden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	1. Datenschnitt: 16. September 2022 2. Datenschnitt: 16 April 2023 3. Datenschnitt: 19 März 2024 4. Datenschnitt: 09. August 2024
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Es fand keine Randomisierung statt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Patienten/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Patienten/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Patienten / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es fand keine Verblindung statt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Generelle Erwägungen Kontinuierliche Variablen Kontinuierliche Variablen werden anhand der folgenden deskriptiven Statistiken zusammengefasst: Anzahl der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patienten (n), Mittelwert, SD, Median, Minimum (min) und Maximum (max).</p> <p>Kategoriale Variablen</p> <p>Kategoriale Variablen werden mit Hilfe von Zählungen und Prozentsätzen zusammengefasst. Die Prozentsätze werden mit einer Dezimalstelle angegeben. Alle Daten der Patienten werden aufgelistet. Die Längsschnittdaten werden im Zeitverlauf zusammengefasst.</p> <p>Baselinewerte</p> <p>Der Baselinewert wird, sofern nicht anders angegeben, als der Baselinewert in den übergeordneten Mutterstudien definiert.</p> <p>Unvollständige/fehlende Daten werden, sofern nicht anders angegeben, nicht imputiert. Alle Daten werden wie beobachtet ausgewertet.</p> <p>Patienten, die die Studie abbrechen, werden mit dem Grund für den Abbruch aufgelistet, einschließlich Tod, UE, Widerruf der Einwilligung und "Lost to Follow-up".</p> <p>Analysepopulationen</p> <p>Die Analysesets umfassten das Enrolled Set, das Safety Set (SS), das Full Analysis Set (FAS) und das Primary Efficacy Set (PES) für jede Indikation (TDT und SCD). Die Analysezeiträume werden als Zeit nach der Exa-Cel-Infusion dargestellt, einschließlich der Zeit in der jeweiligen Mutterstudie (Studie CLIMB-TDT-111 oder CLIMB-SCD-121) und der langfristigen Nachbeobachtung (Studie CTX001-131). Daher umfassen die Analysesets alle Patienten aus der Hauptstudie, einschließlich derjenigen, die noch nicht in die Studie CLIMB-CTX001-131 aufgenommen wurden.</p> <p>Enrolled Set</p> <p>Das Enrolled Set umfasst alle eingeschriebenen Patienten, die eine Einverständniserklärung unterschrieben haben und die Zulassungskriterien in einer individuellen Mutterstudie nach Indikation erfüllen, wie folgt: (TDT) Enrolled Set und (SCD) Enrolled Set. Die Auflistung der demografischen Daten und der Ausgangsmerkmale basierte auf dem jeweiligen Enrolled Set.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Safety Set (SS)</p> <p>Das Safety Set (SS) umfasst alle Patienten, die in die jeweilige übergeordnete Mutterstudie aufgenommen wurden und mit der Mobilisierung begannen, und zwar nach Indikation wie folgt: (TDT) SS und (SCD) SS. Die Analyse der Sicherheitsendpunkte erfolgt auf der Grundlage des jeweiligen SS.</p> <p>Full Analysis Set (FAS)</p> <p>Das FAS umfasst alle Patienten, die Exa-Cel in der jeweiligen übergeordneten Mutterstudie erhalten hatten, nach Indikation wie folgt: (TDT) FAS und (SCD) FAS. Sofern nicht anders angegeben, werden die Wirksamkeitsendpunkte auf der Grundlage der jeweiligen FAS analysiert.</p> <p>Für den vorläufigen Datenschnitt wurde die primäre Wirksamkeitsgruppe (Primary Efficacy Set, PES) nach Indikation wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • (TDT) PES umfasste alle Patienten, die für mindestens 16 Monate nach der Exa-Cel-Infusion und für mindestens 14 Monate nach Abschluss der EK-Transfusionen zur Unterstützung nach der Transplantation oder der TDT-Behandlung nachverfolgt wurden. Patienten, die die 24-monatige Nachbeobachtungszeit in der Studie nach der Exa-Cel-Infusion abschlossen, wurden in diese Gruppe aufgenommen, mit Ausnahme derjenigen, die zwischen Monat 10 und Monat 12 EK-Transfusionen erhielten, aber weniger als 14 Monate (einschließlich bis zu 2 Monate in Studie CTX001-131) zusätzliche Nachbeobachtungszeit hatten. In diese Gruppe wurden auch Patienten aufgenommen, die verstarben oder die Hauptstudie aufgrund von Nebenwirkungen abbrachen, die als mit Exa-Cel zusammenhängend angesehen wurden, und die weniger als 16 Monate Nachbeobachtungszeit nach der Exa-Cel-Infusion hatten, oder die kontinuierlich EK-Transfusionen für mehr als 12 Monate nach der Exa-Cel-Infusion erhielten. • (SCD) PES umfasste alle Patienten, die mindestens 16 Monate nach der Exa-Cel-Infusion und mindestens 14 Monate nach

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Abschluss der EK-Transfusionen zur Unterstützung nach der Transplantation oder zur Behandlung von SCD beobachtet wurden. Der Abschluss der (anfänglichen) EK-Transfusionen wurde bestimmt, wenn alle Transfusionen zur Unterstützung nach der Transplantation oder zur Behandlung von SCD beendet waren und anschließend 60 Tage ohne Transfusion verstrichen waren. Patienten, die die 24-monatige Nachbeobachtungszeit in der Studie nach der Exa-Cel-Infusion abschlossen, wurden in diese Gruppe aufgenommen, mit Ausnahme derjenigen, die zwischen Monat 10 und Monat 12 EK-Transfusionen erhielten, aber weniger als 14 Monate (einschließlich bis zu 2 Monate in Studie CTX001-131) zusätzliche Nachbeobachtungszeit hatten. In diese Gruppe wurden auch Patienten aufgenommen, die aufgrund von Nebenwirkungen, die als mit Exa-Cel zusammenhängend angesehen wurden, verstarben oder die Hauptstudie abbrachen, oder die mehr als 12 Monate nach der Exa-Cel-Infusion kontinuierlich EK-Transfusionen erhielten. Die Wirksamkeitsendpunkte wurden auf der Grundlage der jeweiligen PES unter Verwendung gepoolter Daten aus der jeweiligen Mutterstudie und der Studie CTX001-131 zum Zeitpunkt des Datenschnitt der Mutterstudie (16. April 2023) analysiert.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Es wurde folgende Subgruppenanalysen für ausgewählte Endpunkte für Patienten aus der Mutterstudie CLIMB-SCD-121 durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter beim Screening (≥ 12 - < 18 Jahre und ≥ 18 - ≤ 35 Jahre) • Genotyp ($\beta S/\beta S$ und nicht-$\beta S/\beta S$) • Geschlecht • ≥ 3 VOC/Jahr in den letzten 2 Jahren bei Studienbeginn <p>Es wurden folgende Subgruppenanalysen für ausgewählte Endpunkte für Patienten aus der Mutterstudie CLIMB-TDT-111 durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter beim Screening (≥ 12 - < 18 Jahre und ≥ 18 - ≤ 35 Jahre)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Genotyp ($\beta 0/\beta 0$-ähnlich and nicht-$\beta 0/\beta 0$-ähnlich) • Geschlecht • Ethnische Herkunft (weiß, asiatisch, andere) und Region
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Da es sich um eine Langzeit-Follow-up-Studie handelt, in der in den Mutterstudien keine Randomisierung stattgefunden hat, hat auch hier keine Randomisierung stattgefunden.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Patienten / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Studienbeginn: 10. September 2018 (Datum, an dem der erste in Frage kommende Patient die Einverständniserklärung unterschrieben hat)</p> <p>1. Datenschnitt: 16. April 2023 (Datenschnitt für die Daten der Patienten aus Studie CLIMB-TDT-111 und Studie CLIMB-SCD-121)</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt laufend.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Vergleiche Abbildung 4-26.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-100 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CLIMB-SCD-121

Studie: NCT03745287 – 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

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht CLIMB-SCD-121 (Version 1, Addendum 1) (16) (25) und CLIMB-CTX001-131 (Version 1, Addendum 1) (144)	A
Studienprotokoll CLIMB-SCD-121 (Version 6.13) (25) und CLIMB- CTX001-131 (Version 5.0) (170)	B
Statistischer Analyseplan CLIMB-SCD-121 (Version 4.3) (171) und CLIMB- CTX001-131 (Version 2.1)(172)	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

- ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A,B,C

Die Zuordnung der Patienten erfolgt aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Studie CLIMB-SCD-121 nicht randomisiert. Die Beobachtung wurde in der Follow-up Studie CLIMB-CTX001-131 fortgesetzt.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Es handelt sich bei der Studie CLIMB-SCD-121 um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie. Bei der Studie CLIMB-CTX001-131 handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Follow-up Studie. Es liegt kein Parallelgruppendesign vor.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Es handelt sich bei der Studie CLIMB-SCD-121 um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie. Bei der Studie CLIMB-CTX001-131 handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Follow-up Studie.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Es handelt sich bei der Studie CLIMB-SCD-121 um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie. Bei der Studie CLIMB-CTX001-131 handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Follow-up Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Es handelt sich bei der Studie CLIMB-SCD-121 um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie. Bei der Studie CLIMB-CTX001-131 handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Follow-up Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Die in den Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 erhobenen Endpunkte, sowie die durchzuführenden Analysen werden wie im Studienprotokoll und im statistischen Analyseplan präspezifiziert erhoben.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Schwere vasookklusive Krisen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Es handelt sich bei der Studie CLIMB-SCD-121 um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie. Bei der Studie CLIMB-CTX001-131 handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Follow-up Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Die Analyse des Endpunktes basiert auf der PES-Population. Das PES ist eine Untergruppe des FAS, die alle Patienten umfasst, die mindestens 16 Monate lang nach der Exa-Cel-Infusion und mindestens 14 Monate lang nach Abschluss der EK-Transfusionen zur Unterstützung nach der Transplantation oder zur Behandlung der SCD-Krankheit beobachtet werden. Patienten, die die 24-monatige Nachbeobachtungszeit in der Studie nach der Exa-Cel-Infusion abgeschlossen haben, werden in diese Gruppe aufgenommen, mit Ausnahme derjenigen, die zwischen Monat 10 und Monat 12 EK-Transfusionen erhalten haben, aber weniger als 14 Monate (einschließlich bis zu 2 Monate in Studie CLIMB-CTX001-131) zusätzliche Nachbeobachtungszeit haben. Darüber hinaus werden auch Patienten in diese Gruppe

aufgenommen, die aufgrund von Nebenwirkungen, die als mit Exa-Cel zusammenhängend angesehen werden, verstarben oder die Studie abbrachen und die weniger als 16 Monate nach der Exa-Cel-Infusion nachbeobachtet wurden oder die mehr als 12 Monate nach der Exa-Cel-Infusion kontinuierlich EK-Transfusionen erhielten. Die Patientinnen und Patienten der Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 werden unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Der Endpunkt wird wie in Studienprotokoll und statistischem Analyseplan präspezifiziert erhoben. Es wird nicht von den präspezifizierten Methoden und Definitionen abgewichen. Post-hoc definierte Analysen wurden ergänzt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Zudem erfolgte eine kontinuierliche Beurteilung jeder VOC durch ein unabhängiges Komitee (engl. Endpoint Adjudication Committee; EAC), welches sich aus externen Experten mit klinischem und wissenschaftlichem Hintergrund zusammensetzt. Daher ist eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt gewährleistet.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Es liegen keine Anzeichen für sonstige Aspekte vor, die zu Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

Endpunkt: Hospitalisierungen aufgrund schwerer VOC

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Es handelt sich bei der Studie CLIMB-SCD-121 um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie. Bei der Studie CLIMB-CTX001-131 handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Follow-up Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Die Analyse des Endpunktes basiert auf der PES-Population. Das PES ist eine Untergruppe des FAS, die alle Patienten umfasst, die mindestens 16 Monate lang nach der Exa-Cel-Infusion und mindestens 14 Monate lang nach Abschluss der EK-Transfusionen zur Unterstützung nach der Transplantation oder zur Behandlung der SCD-Krankheit beobachtet werden. Patienten, die die 24-monatige Nachbeobachtungszeit in der Studie nach der Exa-Cel-Infusion abgeschlossen haben, werden in diese Gruppe aufgenommen, mit Ausnahme derjenigen, die zwischen Monat 10 und Monat 12 EK-Transfusionen erhalten haben, aber weniger als 14 Monate (einschließlich bis zu 2 Monate in Studie CLIMB-CTX001-131) zusätzliche Nachbeobachtungszeit haben. Darüber hinaus werden auch Patienten in diese Gruppe aufgenommen, die aufgrund von Nebenwirkungen, die als mit Exa-Cel zusammenhängend angesehen werden, verstarben oder die Studie abbrachen und die weniger als 16 Monate nach der Exa-Cel-Infusion nachbeobachtet wurden oder die mehr als 12 Monate nach der Exa-Cel-Infusion kontinuierlich EK-Transfusionen erhielten. Die Patientinnen und Patienten der Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 werden unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Der Endpunkt wird wie in Studienprotokoll und statistischem Analyseplan präspezifiziert erhoben. Es wird nicht von den präspezifizierten Methoden und Definitionen abgewichen. Post-hoc definierte Analysen wurden ergänzt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Zudem erfolgt eine kontinuierliche Beurteilung jeder VOC durch ein unabhängiges Komitee (engl. Endpoint Adjudication Committee; EAC), welches sich aus externen Experten mit klinischem und wissenschaftlichem Hintergrund zusammensetzt. Daher ist eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt gewährleistet.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu Verzerrung führen können, liegen nicht vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

Endpunkt: HbF-Konzentration

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Es handelt sich bei der Studie CLIMB-SCD-121 um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie. Bei der Studie CLIMB-CTX001-131 handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Follow-up Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Die Analyse des Endpunktes basiert auf der PES-Population. Das PES ist eine Untergruppe des FAS, die alle Patienten umfasst, die mindestens 16 Monate lang nach der Exa-Cel-Infusion und mindestens 14 Monate lang nach Abschluss der EK-Transfusionen zur Unterstützung nach der Transplantation oder zur Behandlung der SCD-Krankheit beobachtet werden. Patienten, die die 24-monatige Nachbeobachtungszeit in der Studie nach der Exa-Cel-Infusion abgeschlossen haben, werden in diese Gruppe aufgenommen, mit Ausnahme derjenigen, die zwischen Monat 10 und Monat 12 EK-Transfusionen erhalten haben, aber weniger als 14 Monate (einschließlich bis zu 2 Monate in Studie CLIMB-CTX001-131) zusätzliche Nachbeobachtungszeit haben. Darüber hinaus werden auch Patienten in diese Gruppe aufgenommen, die aufgrund von Nebenwirkungen, die als mit Exa-Cel zusammenhängend angesehen werden, verstarben oder die Studie abbrachen und die weniger als 16 Monate nach der Exa-Cel-Infusion nachbeobachtet wurden oder die mehr als 12 Monate nach der Exa-Cel-Infusion kontinuierlich EK-Transfusionen erhielten. Die Patientinnen und Patienten der Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 werden unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Der Endpunkt wird wie in Studienprotokoll und statistischem Analyseplan präspezifiziert erhoben. Es wird nicht von den präspezifizierten Methoden und Definitionen abgewichen. Post-hoc definierte Analysen werden ergänzt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Zudem wird die Analyse der Blutproben mit Hilfe standardisierter Methoden in einem Zentrallabor durchgeführt. Daher ist eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt gewährleistet.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu Verzerrung führen können, liegen nicht vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

Endpunkt: Gesamt Hb-Konzentration**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Es handelt sich bei der Studie CLIMB-SCD-121 um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie. Bei der Studie CLIMB-CTX001-131 handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Follow-up Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Die Analyse des Endpunktes basiert auf der PES-Population. Das PES ist eine Untergruppe des FAS, die alle Patienten umfasst, die mindestens 16 Monate lang nach der Exa-Cel-Infusion und mindestens 14 Monate lang nach Abschluss der EK-Transfusionen zur Unterstützung nach der Transplantation oder zur Behandlung der SCD-Krankheit beobachtet werden. Patienten, die die 24-monatige Nachbeobachtungszeit in der Studie nach der Exa-Cel-Infusion abgeschlossen haben, werden in diese Gruppe aufgenommen, mit Ausnahme derjenigen, die zwischen Monat 10 und Monat 12 EK-Transfusionen erhalten haben, aber weniger als 14 Monate (einschließlich bis zu 2 Monate in Studie CLIMB-CTX001-131) zusätzliche Nachbeobachtungszeit haben. Darüber hinaus werden auch Patienten in diese Gruppe aufgenommen, die aufgrund von Nebenwirkungen, die als mit Exa-Cel zusammenhängend angesehen werden, verstarben oder die Studie abbrachen und die weniger als 16 Monate nach der Exa-Cel-Infusion nachbeobachtet wurden oder die mehr als 12 Monate nach der Exa-Cel-Infusion kontinuierlich EK-Transfusionen erhielten. Die Patientinnen und Patienten der Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 werden unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Der Endpunkt wird wie in Studienprotokoll und statistischem Analyseplan präspezifiziert

erhoben. Es wird nicht von den präspezifizierten Methoden und Definitionen abgewichen. Post-hoc definierte Analysen wurden ergänzt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Zudem wird die Analyse der Blutproben mit Hilfe standardisierter Methoden in einem Zentrallabor durchgeführt. Daher ist eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt gewährleistet.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu Verzerrung führen können, liegen nicht vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

Endpunkt: Schmerz (Pain-NRS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Es handelt sich bei der Studie CLIMB-SCD-121 um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie. Bei der Studie CLIMB-CTX001-131 handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Follow-up Studie. Um ein mögliches verzerrtes Antwortverhalten zu minimieren, sollen PROs in der Studie vor Beginn aller anderer Maßnahmen ausgefüllt werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Die Analyse des Endpunktes basiert auf der PES-Population. Das PES ist eine Untergruppe des FAS, die alle Patienten umfasst, die mindestens 16 Monate lang nach der Exa-Cel-Infusion und mindestens 14 Monate lang nach Abschluss der EK-Transfusionen zur Unterstützung nach der Transplantation oder zur Behandlung der SCD-Krankheit beobachtet werden. Patienten, die die 24-monatige Nachbeobachtungszeit in der Studie nach der Exa-Cel-Infusion abgeschlossen haben, werden in diese Gruppe aufgenommen, mit Ausnahme derjenigen, die zwischen Monat 10 und Monat 12 EK-Transfusionen erhalten haben, aber weniger als 14 Monate (einschließlich bis zu 2 Monate in Studie CLIMB-CTX001-131) zusätzliche Nachbeobachtungszeit haben. Darüber hinaus werden auch Patienten in diese Gruppe aufgenommen, die aufgrund von Nebenwirkungen, die als mit Exa-Cel zusammenhängend

angesehen werden, verstarben oder die Studie abbrachen und die weniger als 16 Monate nach der Exa-Cel-Infusion nachbeobachtet wurden oder die mehr als 12 Monate nach der Exa-Cel-Infusion kontinuierlich EK-Transfusionen erhielten. Die Patientinnen und Patienten der Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 werden unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Der Endpunkt wird wie in Studienprotokoll und statistischem Analyseplan präspezifiziert erhoben. Es wird nicht von den präspezifizierten Methoden und Definitionen abgewichen. Post-hoc definierte Analysen wurden ergänzt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Zudem handelt es sich bei dem verwendeten Fragebogen um ein standardisiertes und validiertes Instrument zur Erhebung von Schmerzen. Daher ist eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt gewährleistet.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu Verzerrung führen können, liegen nicht vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

Endpunkt: Hämolyseparameter

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Es handelt sich bei der Studie CLIMB-SCD-121 um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie. Bei der Studie CLIMB-CTX001-131 handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Follow-up Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Die Analyse des Endpunktes basiert auf der PES-Population. Das PES ist eine Untergruppe des FAS, die alle Patienten umfasst, die mindestens 16 Monate lang nach der Exa-Cel-Infusion und mindestens 14 Monate lang nach Abschluss der EK-Transfusionen zur Unterstützung nach der Transplantation oder zur Behandlung der SCD-Krankheit beobachtet werden. Patienten, die die 24-monatige Nachbeobachtungszeit in der Studie nach der Exa-Cel-Infusion abgeschlossen haben, werden in diese Gruppe aufgenommen, mit Ausnahme derjenigen, die zwischen Monat 10 und Monat 12 EK-Transfusionen erhalten haben, aber weniger als 14 Monate (einschließlich bis zu 2 Monate in Studie CLIMB-CTX001-131) zusätzliche Nachbeobachtungszeit haben. Darüber hinaus werden auch Patienten in diese Gruppe aufgenommen, die aufgrund von Nebenwirkungen, die als mit Exa-Cel zusammenhängend angesehen werden, verstarben oder die Studie abbrachen und die weniger als 16 Monate nach der Exa-Cel-Infusion nachbeobachtet wurden oder die mehr als 12 Monate nach der Exa-Cel-Infusion kontinuierlich EK-Transfusionen erhielten. Die Patientinnen und Patienten der Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 werden unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Der Endpunkt wird wie in Studienprotokoll und statistischem Analyseplan präspezifiziert erhoben. Es wird nicht von den präspezifizierten Methoden und Definitionen abgewichen. Post-hoc definierte Analysen wurden ergänzt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Zudem wird die Analyse der Blutproben mit Hilfe standardisierter Methoden in einem Zentrallabor durchgeführt. Daher ist eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt gewährleistet.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu Verzerrung führen können, liegen nicht vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

Endpunkt: Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Es handelt sich bei der Studie CLIMB-SCD-121 um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie. Bei der Studie CLIMB-CTX001-131 handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Follow-up Studie. Um ein mögliches verzerrtes Antwortverhalten zu minimieren, sollen PROs in der Studie vor Beginn aller anderer Maßnahmen ausgefüllt werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Die Analyse des Endpunktes basiert auf der PES-Population. Das PES ist eine Untergruppe des FAS, die alle Patienten umfasst, die mindestens 16 Monate lang nach der Exa-Cel-Infusion und mindestens 14 Monate lang nach Abschluss der EK-Transfusionen zur Unterstützung nach der Transplantation oder zur Behandlung der SCD-Krankheit beobachtet werden. Patienten, die die 24-monatige Nachbeobachtungszeit in der Studie nach der Exa-Cel-Infusion abgeschlossen haben, werden in diese Gruppe aufgenommen, mit Ausnahme derjenigen, die zwischen Monat 10 und Monat 12 EK-Transfusionen erhalten haben, aber weniger als 14 Monate (einschließlich bis zu 2 Monate in Studie CLIMB-CTX001-131) zusätzliche Nachbeobachtungszeit haben. Darüber hinaus werden auch Patienten in diese Gruppe aufgenommen, die aufgrund von Nebenwirkungen, die als mit Exa-Cel zusammenhängend angesehen werden, verstarben oder die Studie abbrachen und die weniger als 16 Monate nach der Exa-Cel-Infusion nachbeobachtet wurden oder die mehr als 12 Monate nach der Exa-Cel-Infusion kontinuierlich EK-Transfusionen erhielten. Die Patientinnen und Patienten der Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 werden unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Der Endpunkt wird wie in Studienprotokoll und statistischem Analyseplan präspezifiziert erhoben. Es wird nicht von den präspezifizierten Methoden und Definitionen abgewichen. Post-hoc definierte Analysen wurden ergänzt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Zudem handelt es sich bei dem verwendeten Fragebogen um ein standardisiertes und validiertes Instrument zur Erhebung von Schmerzen. Daher ist eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt gewährleistet.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu Verzerrung führen können, liegen nicht vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

Endpunkt: PedsQL (Teen-Version)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Es handelt sich bei der Studie CLIMB-SCD-121 um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie. Bei der Studie CLIMB-CTX001-131 handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Follow-up Studie. Um ein mögliches verzerrtes Antwortverhalten zu minimieren, sollen PROs in der Studie vor Beginn aller anderer Maßnahmen ausgefüllt werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Die Analyse des Endpunktes basiert auf der PES-Population. Das PES ist eine Untergruppe des FAS, die alle Patienten umfasst, die mindestens 16 Monate lang nach der Exa-Cel-Infusion und mindestens 14 Monate lang nach Abschluss der EK-Transfusionen zur Unterstützung nach der Transplantation oder zur Behandlung der SCD-Krankheit beobachtet werden. Patienten, die die 24-monatige Nachbeobachtungszeit in der Studie nach der Exa-Cel-Infusion abgeschlossen haben, werden in diese Gruppe aufgenommen, mit Ausnahme derjenigen, die zwischen Monat 10 und Monat 12 EK-Transfusionen erhalten haben, aber weniger als 14 Monate (einschließlich bis zu 2 Monate in Studie CLIMB-CTX001-131) zusätzliche Nachbeobachtungszeit haben. Darüber hinaus werden auch Patienten in diese Gruppe aufgenommen, die aufgrund von Nebenwirkungen, die als mit Exa-Cel zusammenhängend angesehen werden, verstarben oder die Studie abbrachen und die weniger als 16 Monate nach der Exa-Cel-Infusion nachbeobachtet wurden oder die mehr als 12 Monate nach der Exa-Cel-Infusion kontinuierlich EK-Transfusionen erhielten. Die Patientinnen und Patienten der Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 werden unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Der Endpunkt wird wie in Studienprotokoll und statistischem Analyseplan präspezifiziert erhoben. Es wird nicht von den präspezifizierten Methoden und Definitionen abgewichen. Post-hoc definierte Analysen wurden ergänzt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Zudem handelt es sich bei dem verwendeten Fragebogen um ein standardisiertes und validiertes Instrument zur Erhebung von Schmerzen. Daher ist eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt gewährleistet.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu Verzerrung führen können, liegen nicht vor. Von einer eventuellen Verzerrung aufgrund der Verwendung einer Eltern-Proxy-Version ist nicht auszugehen, da die Version gegenüber der von Patientinnen und Patienten selbst ausgefüllten Version validiert ist.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

Endpunkt: PedsQL-Sichelzell-Modul

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Es handelt sich bei der Studie CLIMB-SCD-121 um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie. Bei der Studie CLIMB-CTX001-131 handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Follow-up Studie. Um ein mögliches verzerrtes Antwortverhalten zu minimieren, sollen PROs in der Studie vor Beginn aller anderer Maßnahmen ausgefüllt werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Die Analyse des Endpunktes basiert auf der PES-Population. Das PES ist eine Untergruppe des FAS, die alle Patienten umfasst, die mindestens 16 Monate lang nach der Exa-Cel-Infusion und mindestens 14 Monate lang nach Abschluss der EK-Transfusionen zur Unterstützung nach der Transplantation oder zur Behandlung der SCD-Krankheit beobachtet werden. Patienten, die die 24-monatige Nachbeobachtungszeit in der Studie nach der Exa-Cel-Infusion

abgeschlossen haben, werden in diese Gruppe aufgenommen, mit Ausnahme derjenigen, die zwischen Monat 10 und Monat 12 EK-Transfusionen erhalten haben, aber weniger als 14 Monate (einschließlich bis zu 2 Monate in Studie CLIMB-CTX001-131) zusätzliche Nachbeobachtungszeit haben. Darüber hinaus werden auch Patienten in diese Gruppe aufgenommen, die aufgrund von Nebenwirkungen, die als mit Exa-Cel zusammenhängend angesehen werden, verstarben oder die Studie abbrachen und die weniger als 16 Monate nach der Exa-Cel-Infusion nachbeobachtet wurden oder die mehr als 12 Monate nach der Exa-Cel-Infusion kontinuierlich EK-Transfusionen erhielten. Die Patientinnen und Patienten der Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 werden unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Der Endpunkt wird wie in Studienprotokoll und statistischem Analyseplan präspezifiziert erhoben. Es wird nicht von den präspezifizierten Methoden und Definitionen abgewichen. Post-hoc definierte Analysen wurden ergänzt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Zudem handelt es sich bei dem verwendeten Fragebogen um ein standardisiertes und validiertes Instrument zur Erhebung von Schmerzen. Daher ist eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt gewährleistet.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu Verzerrung führen können, liegen nicht vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

Endpunkt: FACT-BMT

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Es handelt sich bei der Studie CLIMB-SCD-121 um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie. Bei der Studie CLIMB-CTX001-131 handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Follow-up Studie. Um ein mögliches verzerrtes Antwortverhalten zu

minimieren, sollen PROs in der Studie vor Beginn aller anderer Maßnahmen ausgefüllt werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Die Analyse des Endpunktes basiert auf der PES-Population. Das PES ist eine Untergruppe des FAS, die alle Patienten umfasst, die mindestens 16 Monate lang nach der Exa-Cel-Infusion und mindestens 14 Monate lang nach Abschluss der EK-Transfusionen zur Unterstützung nach der Transplantation oder zur Behandlung der SCD-Krankheit beobachtet werden. Patienten, die die 24-monatige Nachbeobachtungszeit in der Studie nach der Exa-Cel-Infusion abgeschlossen haben, werden in diese Gruppe aufgenommen, mit Ausnahme derjenigen, die zwischen Monat 10 und Monat 12 EK-Transfusionen erhalten haben, aber weniger als 14 Monate (einschließlich bis zu 2 Monate in Studie CLIMB-CTX001-131) zusätzliche Nachbeobachtungszeit haben. Darüber hinaus werden auch Patienten in diese Gruppe aufgenommen, die aufgrund von Nebenwirkungen, die als mit Exa-Cel zusammenhängend angesehen werden, verstarben oder die Studie abbrachen und die weniger als 16 Monate nach der Exa-Cel-Infusion nachbeobachtet wurden oder die mehr als 12 Monate nach der Exa-Cel-Infusion kontinuierlich EK-Transfusionen erhielten. Die Patientinnen und Patienten der Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 werden unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Der Endpunkt wird wie in Studienprotokoll und statistischem Analyseplan präspezifiziert erhoben. Es wird nicht von den präspezifizierten Methoden und Definitionen abgewichen. Post-hoc definierte Analysen wurden ergänzt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Daher ist eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt gewährleistet.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu Verzerrung führen können, liegen nicht vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

Endpunkt: ASCQ-Me**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Es handelt sich bei der Studie CLIMB-SCD-121 um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie. Bei der Studie CLIMB-CTX001-131 handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Follow-up Studie. Um ein mögliches verzerrtes Antwortverhalten zu minimieren, sollen PROs in der Studie vor Beginn aller anderer Maßnahmen ausgefüllt werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Die Analyse des Endpunktes basiert auf der PES-Population. Das PES ist eine Untergruppe des FAS, die alle Patienten umfasst, die mindestens 16 Monate lang nach der Exa-Cel-Infusion und mindestens 14 Monate lang nach Abschluss der EK-Transfusionen zur Unterstützung nach der Transplantation oder zur Behandlung der SCD-Krankheit beobachtet werden. Patienten, die die 24-monatige Nachbeobachtungszeit in der Studie nach der Exa-Cel-Infusion abgeschlossen haben, werden in diese Gruppe aufgenommen, mit Ausnahme derjenigen, die zwischen Monat 10 und Monat 12 EK-Transfusionen erhalten haben, aber weniger als 14 Monate (einschließlich bis zu 2 Monate in Studie CLIMB-CTX001-131) zusätzliche Nachbeobachtungszeit haben. Darüber hinaus werden auch Patienten in diese Gruppe aufgenommen, die aufgrund von Nebenwirkungen, die als mit Exa-Cel zusammenhängend angesehen werden, verstarben oder die Studie abbrachen und die weniger als 16 Monate nach der Exa-Cel-Infusion nachbeobachtet wurden oder die mehr als 12 Monate nach der Exa-Cel-Infusion kontinuierlich EK-Transfusionen erhielten. Die Patientinnen und Patienten der Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 werden unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Der Endpunkt werde wie in Studienprotokoll und statistischem Analyseplan präspezifiziert erhoben. Es wird nicht von den präspezifizierten Methoden und Definitionen abgewichen. Post-hoc definierte Analysen wurden ergänzt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Zudem handelt es sich bei dem verwendeten Fragebogen um ein standardisiertes und validiertes Instrument zur Erhebung von Schmerzen. Daher ist eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt gewährleistet.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu Verzerrung führen können, liegen nicht vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

Endpunkt: Gesamtmortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Es handelt sich bei der Studie CLIMB-SCD-121 um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie. Bei der Studie CLIMB-CTX001-131 handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Follow-up Studie. Die Erhebung der Mortalität erfolgt unverblindet, es handelt sich hierbei allerdings um einen objektiven Parameter.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Die Analyse des Endpunkts erfolgte auf Basis der Safety Analysis Set-Population, die definiert ist als alle Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Exa-Cel im Rahmen der Studie erhalten haben. Die Patientinnen und Patienten der Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 werden unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C,

Sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu Verzerrung führen können, liegen nicht vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

Endpunkt: Transplantationsbezogene Mortalität**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Es handelt sich bei der Studie CLIMB-SCD-121 um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie. Bei der Studie CLIMB-CTX001-131 handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Follow-up Studie. Die Erhebung der Mortalität erfolgt unverblindet, es handelt sich hierbei allerdings um einen objektiven Parameter. Die Evaluierung des Zusammenhangs zwischen Tod und Transfusion erfolgte durch ein unabhängiges Komitee (engl. Endpoint Adjudication Committee; EAC), welches sich aus externen Experten mit klinischem und wissenschaftlichem Hintergrund zusammensetzt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Die Analyse des Endpunkts erfolgte auf Basis der Safety Analysis Set-Population, die definiert ist als alle Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Exa-Cel im Rahmen der Studie erhalten haben. Die Patientinnen und Patienten der Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 werden unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C,

Sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu Verzerrung führen können, liegen nicht vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Es handelt sich bei der Studie CLIMB-SCD-121 um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie. Bei der Studie CLIMB-CTX001-131 handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Follow-up Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Die Analyse des Endpunkts erfolgte auf Basis der Safety Analysis Set-Population, die definiert ist als alle Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Exa-Cel im Rahmen der Studie erhalten haben. Die Patientinnen und Patienten der Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 werden unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C,

Sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu Verzerrung führen können, liegen nicht vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Ableich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Ableich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Patientenberichtete Fragebögen und Sicherheitsendpunkte

Ergänzend zu Abschnitt 4.3.2.3 sind im Folgenden die Auswertungen der patientenberichteten Endpunkte inklusive Responderanalysen sowie der Sicherheitsendpunkte der Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 dargestellt.

Table 2.1.5
 Summary of NRS Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Visit	Statistics	Total N = 30
Baseline	n	30
	Mean (SD)	2.8 (2.5)
	Median	2.5
	Q1, Q3	0.00, 5.00
	Min, max	0.0, 8.0
Month 3	n	27
	Mean (SD)	2.1 (2.6)
	Median	1.0
	Q1, Q3	0.00, 4.00
	Min, max	0.0, 8.0
Change at Month 3	n	27
	Mean (SD)	-0.5 (2.4)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-1.00, 0.00
	Min, max	-5.0, 5.0
Month 4	n	30
	Mean (SD)	1.9 (2.2)
	Median	0.5
	Q1, Q3	0.00, 4.00
	Min, max	0.0, 6.0
Change at Month 4	n	30
	Mean (SD)	-0.9 (2.1)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-2.00, 0.00
	Min, max	-6.0, 2.0

- NRS: Pain 11-point numerical rating scale.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.1.5
 Summary of NRS Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Visit	Statistics	Total N = 30
Month 5	n	30
	Mean (SD)	1.8 (2.5)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 4.00
	Min, max	0.0, 8.0
Change at Month 5	n	30
	Mean (SD)	-1.0 (2.2)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-2.00, 0.00
	Min, max	-6.0, 5.0
Month 6	n	27
	Mean (SD)	2.1 (2.7)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 4.00
	Min, max	0.0, 9.0
Change at Month 6	n	27
	Mean (SD)	-0.9 (3.3)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-4.00, 0.00
	Min, max	-6.0, 7.0
Month 9	n	28
	Mean (SD)	1.1 (2.0)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 1.50
	Min, max	0.0, 7.0

- NRS: Pain 11-point numerical rating scale.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.1.5
 Summary of NRS Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Visit	Statistics	Total N = 30
Change at Month 9	n	28
	Mean (SD)	-1.5 (2.3)
	Median	-0.5
	Q1, Q3	-4.00, 0.00
	Min, max	-6.0, 2.0
Month 12	n	30
	Mean (SD)	1.5 (1.9)
	Median	1.0
	Q1, Q3	0.00, 2.00
	Min, max	0.0, 7.0
Change at Month 12	n	30
	Mean (SD)	-1.3 (2.3)
	Median	-0.5
	Q1, Q3	-3.00, 0.00
	Min, max	-6.0, 2.0
Month 15	n	29
	Mean (SD)	1.1 (1.8)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 2.00
	Min, max	0.0, 7.0
Change at Month 15	n	29
	Mean (SD)	-1.6 (2.8)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-4.00, 0.00
	Min, max	-8.0, 4.0

- NRS: Pain 11-point numerical rating scale.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.1.5
 Summary of NRS Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Visit	Statistics	Total N = 30
Month 18	n	29
	Mean (SD)	0.7 (1.6)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	0.0, 6.0
Change at Month 18	n	29
	Mean (SD)	-2.1 (2.5)
	Median	-1.0
	Q1, Q3	-4.00, 0.00
	Min, max	-7.0, 0.0
Month 21	n	28
	Mean (SD)	1.4 (2.2)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 3.00
	Min, max	0.0, 7.0
Change at Month 21	n	28
	Mean (SD)	-1.4 (2.2)
	Median	-1.0
	Q1, Q3	-3.00, 0.00
	Min, max	-6.0, 3.0
Month 24	n	26
	Mean (SD)	1.2 (1.8)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 2.00
	Min, max	0.0, 5.0

- NRS: Pain 11-point numerical rating scale.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.1.5
 Summary of NRS Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥ 18 and ≤ 35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Visit	Statistics	Total N = 30
Change at Month 24	n	26
	Mean (SD)	-1.6 (2.2)
	Median	-1.0
	Q1, Q3	-3.00, 0.00
	Min, max	-6.0, 4.0
Month 27	n	19
	Mean (SD)	1.0 (1.8)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 2.00
	Min, max	0.0, 6.0
Change at Month 27	n	19
	Mean (SD)	-1.7 (2.4)
	Median	-2.0
	Q1, Q3	-4.00, 0.00
	Min, max	-6.0, 3.0
Month 30	n	20
	Mean (SD)	0.8 (2.0)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	0.0, 8.0
Change at Month 30	n	20
	Mean (SD)	-2.1 (2.6)
	Median	-2.0
	Q1, Q3	-4.00, 0.00
	Min, max	-6.0, 4.0

- NRS: Pain 11-point numerical rating scale.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.1.5
 Summary of NRS Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Visit	Statistics	Total N = 30
Month 33	n	17
	Mean (SD)	1.1 (1.5)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 2.00
	Min, max	0.0, 4.0
Change at Month 33	n	17
	Mean (SD)	-2.2 (2.4)
	Median	-2.0
	Q1, Q3	-4.00, -1.00
	Min, max	-6.0, 3.0
Month 36	n	16
	Mean (SD)	1.3 (1.8)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 2.50
	Min, max	0.0, 5.0
Change at Month 36	n	16
	Mean (SD)	-1.8 (2.1)
	Median	-1.5
	Q1, Q3	-3.00, 0.00
	Min, max	-6.0, 0.0
Month 42	n	11
	Mean (SD)	0.8 (1.9)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	0.0, 6.0

- NRS: Pain 11-point numerical rating scale.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.1.5
 Summary of NRS Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Visit	Statistics	Total N = 30
Change at Month 42	n	11
	Mean (SD)	-2.8 (2.2)
	Median	-2.0
	Q1, Q3	-5.00, -1.00
	Min, max	-6.0, 0.0
Month 48	n	2
	Mean (SD)	1.0 (1.4)
	Median	1.0
	Q1, Q3	0.00, 2.00
	Min, max	0.0, 2.0
Change at Month 48	n	2
	Mean (SD)	-1.5 (2.1)
	Median	-1.5
	Q1, Q3	-3.00, 0.00
	Min, max	-3.0, 0.0
Month 54	n	1
	Mean (SD)	0.0 (--)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	0.0, 0.0
Change at Month 54	n	1
	Mean (SD)	0.0 (--)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	0.0, 0.0

- NRS: Pain 11-point numerical rating scale.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.1.5
 Summary of NRS Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥ 18 and ≤ 35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Visit	Statistics	Total N = 30
Month 60	n	1
	Mean (SD)	0.0 (--)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	0.0, 0.0
Change at Month 60	n	1
	Mean (SD)	0.0 (--)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	0.0, 0.0

- NRS: Pain 11-point numerical rating scale.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.1.6
 ≥15% Improvement from Baseline in Total Scale in NRS Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

	Total N = 30 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	27
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 3	6 (22.2)
Number of subjects with change from baseline value at Month 4	30
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 4	8 (26.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 5	30
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 5	10 (33.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	27
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 6	11 (40.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 9	28
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 9	11 (39.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	30
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 12	13 (43.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 15	29
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 15	13 (44.8)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	29
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 18	14 (48.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 21	28
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 21	11 (39.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	26
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 24	12 (46.2)

- NRS: Pain 11-point numerical rating scale.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Table 2.1.6
 ≥15% Improvement from Baseline in Total Scale in NRS Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

	Total N = 30 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 27	19
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 27	11 (57.9)
Number of subjects with change from baseline value at Month 30	20
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 30	11 (55.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 33	17
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 33	11 (64.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	16
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 36	8 (50.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 42	11
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 42	8 (72.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	2
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 48	1 (50.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 54	1
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 54	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	1
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 60	0

- NRS: Pain 11-point numerical rating scale.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Table 2.1.7
 ≥15% Worsening from Baseline in Total Scale in NRS Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

	Total N = 30 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	27
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 3	4 (14.8)
Number of subjects with change from baseline value at Month 4	30
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 4	4 (13.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 5	30
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 5	1 (3.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	27
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 6	3 (11.1)
Number of subjects with change from baseline value at Month 9	28
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 9	1 (3.6)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	30
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 12	3 (10.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 15	29
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 15	1 (3.4)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	29
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 18	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 21	28
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 21	2 (7.1)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	26
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 24	1 (3.8)

- NRS: Pain 11-point numerical rating scale.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Table 2.1.7
 ≥15% Worsening from Baseline in Total Scale in NRS Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

	Total N = 30 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 27	19
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 27	2 (10.5)
Number of subjects with change from baseline value at Month 30	20
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 30	1 (5.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 33	17
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 33	1 (5.9)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	16
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 36	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 42	11
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 42	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	2
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 48	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 54	1
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 54	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	1
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 60	0

- NRS: Pain 11-point numerical rating scale.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Table 2.2.5
 Summary of NRS Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 and <18 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Visit	Statistics	Total N = 12
Baseline	n	12
	Mean (SD)	2.1 (2.2)
	Median	1.5
	Q1, Q3	0.00, 3.50
	Min, max	0.0, 6.0
Month 3	n	12
	Mean (SD)	1.3 (1.9)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 2.50
	Min, max	0.0, 6.0
Change at Month 3	n	12
	Mean (SD)	-0.8 (1.7)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-2.00, 0.00
	Min, max	-4.0, 2.0
Month 4	n	12
	Mean (SD)	1.3 (1.8)
	Median	0.5
	Q1, Q3	0.00, 2.00
	Min, max	0.0, 6.0
Change at Month 4	n	12
	Mean (SD)	-0.8 (1.2)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-1.50, 0.00
	Min, max	-3.0, 0.0

- NRS: Pain 11-point numerical rating scale.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.2.5
 Summary of NRS Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 and <18 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Visit	Statistics	Total N = 12
Month 5	n	12
	Mean (SD)	1.1 (1.9)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 2.00
	Min, max	0.0, 6.0
Change at Month 5	n	12
	Mean (SD)	-1.0 (1.5)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-2.00, 0.00
	Min, max	-4.0, 0.0
Month 6	n	11
	Mean (SD)	1.1 (1.9)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 2.00
	Min, max	0.0, 6.0
Change at Month 6	n	11
	Mean (SD)	-1.1 (2.1)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-3.00, 0.00
	Min, max	-5.0, 2.0
Month 9	n	12
	Mean (SD)	1.3 (2.5)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 1.00
	Min, max	0.0, 7.0

- NRS: Pain 11-point numerical rating scale.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.2.5
 Summary of NRS Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 and <18 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Visit	Statistics	Total N = 12
Change at Month 9	n	12
	Mean (SD)	-0.8 (2.1)
	Median	-0.5
	Q1, Q3	-1.00, 0.00
	Min, max	-6.0, 3.0
Month 12	n	12
	Mean (SD)	1.4 (2.4)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 2.00
	Min, max	0.0, 8.0
Change at Month 12	n	12
	Mean (SD)	-0.7 (1.2)
	Median	-1.0
	Q1, Q3	-1.50, 0.00
	Min, max	-2.0, 2.0
Month 15	n	12
	Mean (SD)	0.9 (2.9)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	0.0, 10.0
Change at Month 15	n	12
	Mean (SD)	-1.2 (2.5)
	Median	-1.0
	Q1, Q3	-2.50, 0.00
	Min, max	-6.0, 4.0

- NRS: Pain 11-point numerical rating scale.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.2.5
 Summary of NRS Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 and <18 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Visit	Statistics	Total N = 12
Month 18	n	12
	Mean (SD)	1.1 (2.2)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 1.00
	Min, max	0.0, 7.0
Change at Month 18	n	12
	Mean (SD)	-1.0 (1.5)
	Median	-0.5
	Q1, Q3	-2.00, 0.00
	Min, max	-4.0, 1.0
Month 21	n	10
	Mean (SD)	0.9 (1.9)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 1.00
	Min, max	0.0, 6.0
Change at Month 21	n	10
	Mean (SD)	-1.0 (1.1)
	Median	-1.0
	Q1, Q3	-2.00, 0.00
	Min, max	-3.0, 0.0
Month 24	n	8
	Mean (SD)	1.0 (1.8)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 1.50
	Min, max	0.0, 5.0

- NRS: Pain 11-point numerical rating scale.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.2.5
 Summary of NRS Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 and <18 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Visit	Statistics	Total N = 12
Change at Month 24	n	8
	Mean (SD)	-0.9 (0.6)
	Median	-1.0
	Q1, Q3	-1.00, -0.50
	Min, max	-2.0, 0.0
Month 27	n	7
	Mean (SD)	1.1 (2.3)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 2.00
	Min, max	0.0, 6.0
Change at Month 27	n	7
	Mean (SD)	-0.9 (0.9)
	Median	-1.0
	Q1, Q3	-2.00, 0.00
	Min, max	-2.0, 0.0
Month 30	n	6
	Mean (SD)	0.0 (0.0)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	0.0, 0.0
Change at Month 30	n	6
	Mean (SD)	-1.3 (1.2)
	Median	-1.5
	Q1, Q3	-2.00, 0.00
	Min, max	-3.0, 0.0

- NRS: Pain 11-point numerical rating scale.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.2.5
 Summary of NRS Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 and <18 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Visit	Statistics	Total N = 12
Month 33	n	4
	Mean (SD)	0.0 (0.0)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	0.0, 0.0
Change at Month 33	n	4
	Mean (SD)	-1.3 (1.0)
	Median	-1.5
	Q1, Q3	-2.00, -0.50
	Min, max	-2.0, 0.0

- NRS: Pain 11-point numerical rating scale.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.2.6
 ≥15% Improvement from Baseline in Total Scale in NRS Scores for Subjects ≥12 and <18 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

	Total N = 12 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	12
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 3	3 (25.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 4	12
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 4	3 (25.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 5	12
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 5	3 (25.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	11
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 6	4 (36.4)
Number of subjects with change from baseline value at Month 9	12
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 9	2 (16.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	12
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 12	3 (25.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 15	12
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 15	4 (33.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	12
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 18	4 (33.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 21	10
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 21	3 (30.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	8
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 24	1 (12.5)

- NRS: Pain 11-point numerical rating scale.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Table 2.2.6
 ≥15% Improvement from Baseline in Total Scale in NRS Scores for Subjects ≥12 and <18 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

	Total N = 12 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 27	7
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 27	2 (28.6)
Number of subjects with change from baseline value at Month 30	6
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 30	3 (50.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 33	4
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 33	2 (50.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	0
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 36	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 42	0
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 42	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	0
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 48	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 54	0
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 54	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	0
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 60	0

- NRS: Pain 11-point numerical rating scale.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Table 2.2.7
 ≥15% Worsening from Baseline in Total Scale in NRS Scores for Subjects ≥12 and <18 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

	Total N = 12 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	12
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 3	1 (8.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 4	12
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 4	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 5	12
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 5	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	11
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 6	1 (9.1)
Number of subjects with change from baseline value at Month 9	12
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 9	1 (8.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	12
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 12	1 (8.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 15	12
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 15	1 (8.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	12
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 18	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 21	10
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 21	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	8
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 24	0

- NRS: Pain 11-point numerical rating scale.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Table 2.2.7
 ≥15% Worsening from Baseline in Total Scale in NRS Scores for Subjects ≥12 and <18 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

	Total N = 12 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 27	7
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 27	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 30	6
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 30	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 33	4
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 33	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	0
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 36	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 42	0
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 42	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	0
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 48	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 54	0
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 54	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	0
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 60	0

- NRS: Pain 11-point numerical rating scale.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Table 2.3.5
 Summary of EQ-5D-5L Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥ 18 and ≤ 35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Mobility

Visit	Statistics	Total N = 30
Baseline	n	30
	Mean (SD)	1.3 (0.6)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 3.0
Month 3	n	30
	Mean (SD)	1.2 (0.5)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 3.0
Change at Month 3	n	30
	Mean (SD)	-0.1 (0.4)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-1.0, 1.0
Month 6	n	27
	Mean (SD)	1.1 (0.3)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 2.0
Change at Month 6	n	27
	Mean (SD)	-0.1 (0.4)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-1.0, 1.0

- EQ-5D-5L: EuroQol Quality of Life Scale.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.3.5
 Summary of EQ-5D-5L Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥ 18 and ≤ 35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Mobility

Visit	Statistics	Total N = 30
Month 12	n	29
	Mean (SD)	1.2 (0.6)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 4.0
Change at Month 12	n	29
	Mean (SD)	-0.1 (0.7)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-2.0, 1.0
Month 18	n	28
	Mean (SD)	1.2 (0.4)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 2.0
Change at Month 18	n	28
	Mean (SD)	-0.1 (0.6)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-2.0, 1.0
Month 24	n	26
	Mean (SD)	1.3 (0.7)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 4.0

- EQ-5D-5L: EuroQol Quality of Life Scale.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.3.5
 Summary of EQ-5D-5L Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Mobility

Visit	Statistics	Total N = 30
Change at Month 24	n	26
	Mean (SD)	0.0 (1.0)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-2.0, 3.0
Month 36	n	17
	Mean (SD)	1.2 (0.4)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 2.0
Change at Month 36	n	17
	Mean (SD)	-0.2 (0.5)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-1.0, 1.0
Month 48	n	3
	Mean (SD)	1.3 (0.6)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 2.00
	Min, max	1.0, 2.0
Change at Month 48	n	3
	Mean (SD)	-0.7 (0.6)
	Median	-1.0
	Q1, Q3	-1.00, 0.00
	Min, max	-1.0, 0.0

- EQ-5D-5L: EuroQol Quality of Life Scale.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.3.5
 Summary of EQ-5D-5L Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥ 18 and ≤ 35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Mobility

Visit	Statistics	Total N = 30
Month 60	n	1
	Mean (SD)	1.0 (--)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 1.0
Change at Month 60	n	1
	Mean (SD)	0.0 (--)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	0.0, 0.0

- EQ-5D-5L: EuroQol Quality of Life Scale.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.3.5
 Summary of EQ-5D-5L Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥ 18 and ≤ 35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Self-Care

Visit	Statistics	Total N = 30
Baseline	n	30
	Mean (SD)	1.1 (0.3)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 2.0
Month 3	n	30
	Mean (SD)	1.1 (0.4)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 3.0
Change at Month 3	n	30
	Mean (SD)	0.0 (0.4)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-1.0, 1.0
Month 6	n	27
	Mean (SD)	1.1 (0.3)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 2.0
Change at Month 6	n	27
	Mean (SD)	0.0 (0.3)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-1.0, 1.0

- EQ-5D-5L: EuroQol Quality of Life Scale.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.3.5
 Summary of EQ-5D-5L Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥ 18 and ≤ 35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Self-Care

Visit	Statistics	Total N = 30
Month 12	n	29
	Mean (SD)	1.1 (0.3)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 2.0
Change at Month 12	n	29
	Mean (SD)	0.0 (0.4)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-1.0, 1.0
Month 18	n	28
	Mean (SD)	1.0 (0.2)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 2.0
Change at Month 18	n	28
	Mean (SD)	-0.1 (0.3)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-1.0, 0.0
Month 24	n	26
	Mean (SD)	1.2 (0.6)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 4.0

- EQ-5D-5L: EuroQol Quality of Life Scale.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.3.5
 Summary of EQ-5D-5L Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Self-Care

Visit	Statistics	Total N = 30
Change at Month 24	n	26
	Mean (SD)	0.0 (0.7)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-1.0, 3.0
Month 36	n	17
	Mean (SD)	1.1 (0.3)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 2.0
Change at Month 36	n	17
	Mean (SD)	-0.1 (0.4)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-1.0, 1.0
Month 48	n	3
	Mean (SD)	1.0 (0.0)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 1.0
Change at Month 48	n	3
	Mean (SD)	-0.7 (0.6)
	Median	-1.0
	Q1, Q3	-1.00, 0.00
	Min, max	-1.0, 0.0

- EQ-5D-5L: EuroQol Quality of Life Scale.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.3.5
 Summary of EQ-5D-5L Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥ 18 and ≤ 35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Self-Care

Visit	Statistics	Total N = 30
Month 60	n	1
	Mean (SD)	1.0 (--)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 1.0
Change at Month 60	n	1
	Mean (SD)	-1.0 (--)
	Median	-1.0
	Q1, Q3	-1.00, -1.00
	Min, max	-1.0, -1.0

- EQ-5D-5L: EuroQol Quality of Life Scale.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.3.5
 Summary of EQ-5D-5L Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Usual Activities

Visit	Statistics	Total N = 30
Baseline	n	30
	Mean (SD)	1.6 (0.9)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 2.00
	Min, max	1.0, 4.0
Month 3	n	30
	Mean (SD)	1.7 (1.0)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 2.00
	Min, max	1.0, 5.0
Change at Month 3	n	30
	Mean (SD)	0.1 (1.0)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 1.00
	Min, max	-2.0, 2.0
Month 6	n	27
	Mean (SD)	1.3 (0.7)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 3.0
Change at Month 6	n	27
	Mean (SD)	-0.3 (0.8)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-1.00, 0.00
	Min, max	-2.0, 1.0

- EQ-5D-5L: EuroQol Quality of Life Scale.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.3.5
 Summary of EQ-5D-5L Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Usual Activities

Visit	Statistics	Total N = 30
Month 12	n	29
	Mean (SD)	1.3 (0.6)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 3.0
Change at Month 12	n	29
	Mean (SD)	-0.3 (0.7)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-2.0, 0.0
Month 18	n	28
	Mean (SD)	1.4 (0.7)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.50
	Min, max	1.0, 3.0
Change at Month 18	n	28
	Mean (SD)	-0.3 (0.8)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-1.00, 0.00
	Min, max	-2.0, 1.0
Month 24	n	26
	Mean (SD)	1.4 (0.7)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 2.00
	Min, max	1.0, 4.0

- EQ-5D-5L: EuroQol Quality of Life Scale.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.3.5
 Summary of EQ-5D-5L Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥ 18 and ≤ 35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Usual Activities

Visit	Statistics	Total N = 30
Change at Month 24	n	26
	Mean (SD)	-0.3 (0.7)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-2.0, 1.0
Month 36	n	16
	Mean (SD)	1.4 (0.5)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 2.00
	Min, max	1.0, 2.0
Change at Month 36	n	16
	Mean (SD)	-0.4 (0.7)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-1.00, 0.00
	Min, max	-2.0, 1.0
Month 48	n	3
	Mean (SD)	1.3 (0.6)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 2.00
	Min, max	1.0, 2.0
Change at Month 48	n	3
	Mean (SD)	-1.3 (0.6)
	Median	-1.0
	Q1, Q3	-2.00, -1.00
	Min, max	-2.0, -1.0

- EQ-5D-5L: EuroQol Quality of Life Scale.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.3.5
 Summary of EQ-5D-5L Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥ 18 and ≤ 35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Usual Activities

Visit	Statistics	Total N = 30
Month 60	n	1
	Mean (SD)	1.0 (--)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 1.0
Change at Month 60	n	1
	Mean (SD)	-1.0 (--)
	Median	-1.0
	Q1, Q3	-1.00, -1.00
	Min, max	-1.0, -1.0

- EQ-5D-5L: EuroQol Quality of Life Scale.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.3.5
 Summary of EQ-5D-5L Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥ 18 and ≤ 35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Pain/Discomfort

Visit	Statistics	Total N = 30
Baseline	n	30
	Mean (SD)	2.2 (1.2)
	Median	2.0
	Q1, Q3	1.00, 3.00
	Min, max	1.0, 5.0
Month 3	n	30
	Mean (SD)	2.1 (1.0)
	Median	2.0
	Q1, Q3	1.00, 3.00
	Min, max	1.0, 4.0
Change at Month 3	n	30
	Mean (SD)	-0.2 (1.1)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-1.00, 0.00
	Min, max	-3.0, 2.0
Month 6	n	27
	Mean (SD)	1.8 (0.8)
	Median	2.0
	Q1, Q3	1.00, 3.00
	Min, max	1.0, 3.0
Change at Month 6	n	27
	Mean (SD)	-0.6 (1.1)
	Median	-1.0
	Q1, Q3	-1.00, 0.00
	Min, max	-3.0, 2.0

- EQ-5D-5L: EuroQol Quality of Life Scale.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.3.5
 Summary of EQ-5D-5L Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥ 18 and ≤ 35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Pain/Discomfort

Visit	Statistics	Total N = 30
Month 12	n	29
	Mean (SD)	1.7 (0.8)
	Median	2.0
	Q1, Q3	1.00, 2.00
	Min, max	1.0, 4.0
Change at Month 12	n	29
	Mean (SD)	-0.6 (1.1)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-1.00, 0.00
	Min, max	-3.0, 1.0
Month 18	n	28
	Mean (SD)	1.5 (0.7)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 2.00
	Min, max	1.0, 4.0
Change at Month 18	n	28
	Mean (SD)	-0.8 (1.0)
	Median	-0.5
	Q1, Q3	-1.50, 0.00
	Min, max	-3.0, 1.0
Month 24	n	26
	Mean (SD)	1.5 (0.8)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 2.00
	Min, max	1.0, 4.0

- EQ-5D-5L: EuroQol Quality of Life Scale.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.3.5
 Summary of EQ-5D-5L Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Pain/Discomfort

Visit	Statistics	Total N = 30
Change at Month 24	n	26
	Mean (SD)	-0.8 (1.0)
	Median	-0.5
	Q1, Q3	-2.00, 0.00
	Min, max	-3.0, 1.0
Month 36	n	17
	Mean (SD)	1.8 (0.8)
	Median	2.0
	Q1, Q3	1.00, 2.00
	Min, max	1.0, 3.0
Change at Month 36	n	17
	Mean (SD)	-0.8 (1.1)
	Median	-1.0
	Q1, Q3	-2.00, 0.00
	Min, max	-3.0, 1.0
Month 48	n	3
	Mean (SD)	1.7 (0.6)
	Median	2.0
	Q1, Q3	1.00, 2.00
	Min, max	1.0, 2.0
Change at Month 48	n	3
	Mean (SD)	-1.0 (1.0)
	Median	-1.0
	Q1, Q3	-2.00, 0.00
	Min, max	-2.0, 0.0

- EQ-5D-5L: EuroQol Quality of Life Scale.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.3.5
 Summary of EQ-5D-5L Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥ 18 and ≤ 35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Pain/Discomfort

Visit	Statistics	Total N = 30
Month 60	n	1
	Mean (SD)	1.0 (--)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 1.0
Change at Month 60	n	1
	Mean (SD)	-1.0 (--)
	Median	-1.0
	Q1, Q3	-1.00, -1.00
	Min, max	-1.0, -1.0

- EQ-5D-5L: EuroQol Quality of Life Scale.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.3.5
 Summary of EQ-5D-5L Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥ 18 and ≤ 35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Anxiety/Depression

Visit	Statistics	Total N = 30
Baseline	n	29
	Mean (SD)	1.8 (0.9)
	Median	2.0
	Q1, Q3	1.00, 2.00
	Min, max	1.0, 4.0
Month 3	n	30
	Mean (SD)	1.8 (0.9)
	Median	1.5
	Q1, Q3	1.00, 2.00
	Min, max	1.0, 4.0
Change at Month 3	n	29
	Mean (SD)	0.0 (1.1)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-1.00, 0.00
	Min, max	-2.0, 3.0
Month 6	n	27
	Mean (SD)	1.7 (0.9)
	Median	2.0
	Q1, Q3	1.00, 2.00
	Min, max	1.0, 4.0
Change at Month 6	n	27
	Mean (SD)	-0.1 (0.9)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-1.00, 0.00
	Min, max	-2.0, 2.0

- EQ-5D-5L: EuroQol Quality of Life Scale.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.3.5
 Summary of EQ-5D-5L Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Anxiety/Depression

Visit	Statistics	Total N = 30
Month 12	n	29
	Mean (SD)	1.6 (0.8)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 2.00
	Min, max	1.0, 4.0
Change at Month 12	n	28
	Mean (SD)	-0.3 (0.8)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-1.00, 0.00
	Min, max	-2.0, 2.0
Month 18	n	28
	Mean (SD)	1.8 (1.0)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 2.00
	Min, max	1.0, 4.0
Change at Month 18	n	27
	Mean (SD)	-0.1 (1.1)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-1.00, 1.00
	Min, max	-2.0, 2.0
Month 24	n	26
	Mean (SD)	2.0 (1.1)
	Median	2.0
	Q1, Q3	1.00, 3.00
	Min, max	1.0, 5.0

- EQ-5D-5L: EuroQol Quality of Life Scale.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.3.5
 Summary of EQ-5D-5L Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Anxiety/Depression

Visit	Statistics	Total N = 30
Change at Month 24	n	25
	Mean (SD)	0.1 (1.2)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-1.00, 1.00
	Min, max	-2.0, 2.0
Month 36	n	17
	Mean (SD)	2.1 (1.3)
	Median	2.0
	Q1, Q3	1.00, 2.00
	Min, max	1.0, 5.0
Change at Month 36	n	17
	Mean (SD)	0.1 (1.2)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-1.00, 1.00
	Min, max	-2.0, 3.0
Month 48	n	3
	Mean (SD)	1.7 (0.6)
	Median	2.0
	Q1, Q3	1.00, 2.00
	Min, max	1.0, 2.0
Change at Month 48	n	3
	Mean (SD)	-0.7 (0.6)
	Median	-1.0
	Q1, Q3	-1.00, 0.00
	Min, max	-1.0, 0.0

- EQ-5D-5L: EuroQol Quality of Life Scale.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.3.5
 Summary of EQ-5D-5L Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥ 18 and ≤ 35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Anxiety/Depression

Visit	Statistics	Total N = 30
Month 60	n	1
	Mean (SD)	2.0 (--)
	Median	2.0
	Q1, Q3	2.00, 2.00
	Min, max	2.0, 2.0
Change at Month 60	n	1
	Mean (SD)	-1.0 (--)
	Median	-1.0
	Q1, Q3	-1.00, -1.00
	Min, max	-1.0, -1.0

- EQ-5D-5L: EuroQol Quality of Life Scale.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.3.5
 Summary of EQ-5D-5L Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

EQ VAS Score

Visit	Statistics	Total N = 30
Baseline	n	30
	Mean (SD)	70.8 (22.2)
	Median	76.5
	Q1, Q3	55.00, 87.00
	Min, max	5.0, 100.0
Month 3	n	30
	Mean (SD)	81.6 (15.1)
	Median	85.0
	Q1, Q3	70.00, 95.00
	Min, max	45.0, 100.0
Change at Month 3	n	30
	Mean (SD)	10.8 (28.3)
	Median	7.5
	Q1, Q3	-5.00, 21.00
	Min, max	-40.0, 85.0
Month 6	n	27
	Mean (SD)	87.3 (12.6)
	Median	90.0
	Q1, Q3	80.00, 95.00
	Min, max	60.0, 100.0
Change at Month 6	n	27
	Mean (SD)	17.7 (26.5)
	Median	17.0
	Q1, Q3	0.00, 30.00
	Min, max	-30.0, 90.0

- EQ-5D-5L: EuroQol Quality of Life Scale.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.3.5
 Summary of EQ-5D-5L Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥ 18 and ≤ 35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

EQ VAS Score

Visit	Statistics	Total N = 30
Month 12	n	29
	Mean (SD)	86.8 (12.1)
	Median	90.0
	Q1, Q3	84.00, 95.00
	Min, max	50.0, 100.0
Change at Month 12	n	29
	Mean (SD)	17.0 (24.0)
	Median	14.0
	Q1, Q3	8.00, 27.00
	Min, max	-45.0, 90.0
Month 18	n	28
	Mean (SD)	91.1 (11.5)
	Median	95.0
	Q1, Q3	85.00, 100.00
	Min, max	60.0, 100.0
Change at Month 18	n	28
	Mean (SD)	21.6 (23.8)
	Median	14.5
	Q1, Q3	5.00, 35.00
	Min, max	-6.0, 95.0
Month 24	n	26
	Mean (SD)	88.6 (11.7)
	Median	90.0
	Q1, Q3	80.00, 100.00
	Min, max	60.0, 100.0

- EQ-5D-5L: EuroQol Quality of Life Scale.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.3.5
 Summary of EQ-5D-5L Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥ 18 and ≤ 35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

EQ VAS Score

Visit	Statistics	Total N = 30
Change at Month 24	n	26
	Mean (SD)	20.8 (21.7)
	Median	15.5
	Q1, Q3	5.00, 35.00
	Min, max	0.0, 95.0
Month 36	n	17
	Mean (SD)	87.9 (10.1)
	Median	90.0
	Q1, Q3	80.00, 95.00
	Min, max	70.0, 100.0
Change at Month 36	n	17
	Mean (SD)	24.4 (20.6)
	Median	20.0
	Q1, Q3	12.00, 35.00
	Min, max	0.0, 85.0
Month 48	n	3
	Mean (SD)	94.3 (8.1)
	Median	99.0
	Q1, Q3	85.00, 99.00
	Min, max	85.0, 99.0
Change at Month 48	n	3
	Mean (SD)	34.3 (13.1)
	Median	30.0
	Q1, Q3	24.00, 49.00
	Min, max	24.0, 49.0

- EQ-5D-5L: EuroQol Quality of Life Scale.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.3.5
 Summary of EQ-5D-5L Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥ 18 and ≤ 35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

EQ VAS Score

Visit	Statistics	Total N = 30
Month 60	n	1
	Mean (SD)	100.0 (--)
	Median	100.0
	Q1, Q3	100.00, 100.00
	Min, max	100.0, 100.0
Change at Month 60	n	1
	Mean (SD)	25.0 (--)
	Median	25.0
	Q1, Q3	25.00, 25.00
	Min, max	25.0, 25.0

- EQ-5D-5L: EuroQol Quality of Life Scale.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.3.6
 ≥15% Improvement from Baseline in Total Scale in EQ-5D-5L Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

EQ VAS Score

	Total N = 30 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	30
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 3	8 (26.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	27
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 6	14 (51.9)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	29
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 12	11 (37.9)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	28
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 18	12 (42.9)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	26
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 24	13 (50.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	17
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 36	9 (52.9)
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	3
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 48	3 (100.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	1
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 60	1 (100.0)

- EQ-5D-5L: EuroQol Quality of Life Scale.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Program: GMA\CTX001\germandossier\clinostat_prod\121_DMC24Q3\t-qs-eq55-g18-res-imp-pes.sas
 Creation: 06NOV2024 9:48

Table 2.3.7
≥15% Worsening from Baseline in Total Scale in EQ-5D-5L Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

EQ VAS Score

	Total N = 30 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	30
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 3	4 (13.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	27
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 6	2 (7.4)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	29
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 12	1 (3.4)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	28
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 18	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	26
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 24	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	17
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 36	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	3
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 48	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	1
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 60	0

- EQ-5D-5L: EuroQol Quality of Life Scale.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.
Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat_prod\121_DMC24Q3\t-qs-eq55-g18-res-wor-pes.sas Creation: 06NOV2024 9:48

Table 2.4.5

Summary of EQ-5D-Youth/Proxy Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥ 12 and < 18 Years of Age at Screening Primary Efficacy Set

non-adult (Mobility)

Visit	Statistics	Total N = 12
Baseline	n	12
	Mean (SD)	1.4 (0.8)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.50
	Min, max	1.0, 3.0
Month 3	n	11
	Mean (SD)	1.4 (0.5)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 2.00
	Min, max	1.0, 2.0
Change at Month 3	n	11
	Mean (SD)	-0.1 (0.5)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-1.0, 1.0
Month 6	n	11
	Mean (SD)	1.2 (0.4)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 2.0
Change at Month 6	n	11
	Mean (SD)	-0.3 (0.9)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-2.0, 1.0

- EQ-5D-Youth: EuroQol Quality of Life Scale for Children and Adolescents.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.4.5
 Summary of EQ-5D-Youth/Proxy Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥ 12 and < 18 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

non-adult (Mobility)

Visit	Statistics	Total N = 12
Month 12	n	9
	Mean (SD)	1.1 (0.3)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 2.0
Change at Month 12	n	9
	Mean (SD)	-0.3 (0.7)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-2.0, 0.0
Month 18	n	10
	Mean (SD)	1.1 (0.3)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 2.0
Change at Month 18	n	10
	Mean (SD)	-0.3 (0.9)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-2.0, 1.0
Month 24	n	7
	Mean (SD)	1.0 (0.0)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 1.0

- EQ-5D-Youth: EuroQol Quality of Life Scale for Children and Adolescents.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.4.5

Summary of EQ-5D-Youth/Proxy Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥ 12 and < 18 Years of Age at Screening Primary Efficacy Set

non-adult (Mobility)

Visit	Statistics	Total N = 12
Change at Month 24	n	7
	Mean (SD)	-0.4 (0.8)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-1.00, 0.00
	Min, max	-2.0, 0.0

- EQ-5D-Youth: EuroQol Quality of Life Scale for Children and Adolescents.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.4.5
 Summary of EQ-5D-Youth/Proxy Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥ 12 and < 18 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

non-adult (Self-Care)

Visit	Statistics	Total N = 12
Baseline	n	12
	Mean (SD)	1.1 (0.3)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 2.0
Month 3	n	11
	Mean (SD)	1.2 (0.4)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 2.0
Change at Month 3	n	11
	Mean (SD)	0.1 (0.3)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	0.0, 1.0
Month 6	n	11
	Mean (SD)	1.1 (0.3)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 2.0
Change at Month 6	n	11
	Mean (SD)	0.0 (0.4)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-1.0, 1.0

- EQ-5D-Youth: EuroQol Quality of Life Scale for Children and Adolescents.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.4.5
 Summary of EQ-5D-Youth/Proxy Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥ 12 and < 18 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

non-adult (Self-Care)

Visit	Statistics	Total N = 12
Month 12	n	9
	Mean (SD)	1.0 (0.0)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 1.0
Change at Month 12	n	9
	Mean (SD)	-0.1 (0.3)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-1.0, 0.0
Month 18	n	10
	Mean (SD)	1.0 (0.0)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 1.0
Change at Month 18	n	10
	Mean (SD)	-0.1 (0.3)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-1.0, 0.0
Month 24	n	7
	Mean (SD)	1.0 (0.0)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 1.0

- EQ-5D-Youth: EuroQol Quality of Life Scale for Children and Adolescents.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.4.5

Summary of EQ-5D-Youth/Proxy Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥ 12 and < 18 Years of Age at Screening Primary Efficacy Set

non-adult (Self-Care)

Visit	Statistics	Total N = 12
Change at Month 24	n	7
	Mean (SD)	-0.1 (0.4)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-1.0, 0.0

- EQ-5D-Youth: EuroQol Quality of Life Scale for Children and Adolescents.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
- Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.4.5

Summary of EQ-5D-Youth/Proxy Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥ 12 and < 18 Years of Age at Screening Primary Efficacy Set

non-adult (Usual Activities)

Visit	Statistics	Total N = 12
Baseline	n	12
	Mean (SD)	1.5 (0.7)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 2.00
	Min, max	1.0, 3.0
Month 3	n	11
	Mean (SD)	1.4 (0.5)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 2.00
	Min, max	1.0, 2.0
Change at Month 3	n	11
	Mean (SD)	-0.2 (0.8)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-1.00, 0.00
	Min, max	-1.0, 1.0
Month 6	n	11
	Mean (SD)	1.2 (0.4)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 2.0
Change at Month 6	n	11
	Mean (SD)	-0.4 (0.8)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-1.00, 0.00
	Min, max	-2.0, 1.0

- EQ-5D-Youth: EuroQol Quality of Life Scale for Children and Adolescents.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.4.5
 Summary of EQ-5D-Youth/Proxy Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥ 12 and < 18 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

non-adult (Usual Activities)

Visit	Statistics	Total N = 12
Month 12	n	9
	Mean (SD)	1.0 (0.0)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 1.0
Change at Month 12	n	9
	Mean (SD)	-0.6 (0.7)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-1.00, 0.00
	Min, max	-2.0, 0.0
Month 18	n	10
	Mean (SD)	1.1 (0.3)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 2.0
Change at Month 18	n	10
	Mean (SD)	-0.4 (0.7)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-1.00, 0.00
	Min, max	-2.0, 0.0
Month 24	n	7
	Mean (SD)	1.1 (0.4)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 2.0

- EQ-5D-Youth: EuroQol Quality of Life Scale for Children and Adolescents.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.4.5

Summary of EQ-5D-Youth/Proxy Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥ 12 and < 18 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

non-adult (Usual Activities)

Visit	Statistics	Total N = 12
Change at Month 24	n	7
	Mean (SD)	-0.6 (0.8)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-1.00, 0.00
	Min, max	-2.0, 0.0

- EQ-5D-Youth: EuroQol Quality of Life Scale for Children and Adolescents.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
- Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.4.5

Summary of EQ-5D-Youth/Proxy Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥ 12 and < 18 Years of Age at Screening Primary Efficacy Set

non-adult (Pain/Discomfort)

Visit	Statistics	Total N = 12
Baseline	n	12
	Mean (SD)	1.6 (0.8)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 2.00
	Min, max	1.0, 3.0
Month 3	n	11
	Mean (SD)	1.6 (0.5)
	Median	2.0
	Q1, Q3	1.00, 2.00
	Min, max	1.0, 2.0
Change at Month 3	n	11
	Mean (SD)	0.0 (0.8)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-1.00, 1.00
	Min, max	-1.0, 1.0
Month 6	n	11
	Mean (SD)	1.4 (0.5)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 2.00
	Min, max	1.0, 2.0
Change at Month 6	n	11
	Mean (SD)	-0.3 (1.0)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-1.00, 0.00
	Min, max	-2.0, 1.0

- EQ-5D-Youth: EuroQol Quality of Life Scale for Children and Adolescents.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.4.5
 Summary of EQ-5D-Youth/Proxy Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 and <18 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

non-adult (Pain/Discomfort)

Visit	Statistics	Total N = 12
Month 12	n	9
	Mean (SD)	1.4 (0.7)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 2.00
	Min, max	1.0, 3.0
Change at Month 12	n	9
	Mean (SD)	-0.1 (0.9)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-2.0, 1.0
Month 18	n	10
	Mean (SD)	1.6 (0.7)
	Median	1.5
	Q1, Q3	1.00, 2.00
	Min, max	1.0, 3.0
Change at Month 18	n	10
	Mean (SD)	0.0 (0.9)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 1.00
	Min, max	-2.0, 1.0
Month 24	n	7
	Mean (SD)	1.3 (0.5)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 2.00
	Min, max	1.0, 2.0

- EQ-5D-Youth: EuroQol Quality of Life Scale for Children and Adolescents.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.4.5

Summary of EQ-5D-Youth/Proxy Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥ 12 and < 18 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

non-adult (Pain/Discomfort)

Visit	Statistics	Total N = 12
Change at Month 24	n	7
	Mean (SD)	-0.3 (0.8)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-2.0, 0.0

- EQ-5D-Youth: EuroQol Quality of Life Scale for Children and Adolescents.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.4.5

Summary of EQ-5D-Youth/Proxy Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥ 12 and < 18 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

non-adult (Worried/Sad/Unhappy)

Visit	Statistics	Total N = 12
Baseline	n	12
	Mean (SD)	1.4 (0.5)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 2.00
	Min, max	1.0, 2.0
Month 3	n	11
	Mean (SD)	1.4 (0.7)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 2.00
	Min, max	1.0, 3.0
Change at Month 3	n	11
	Mean (SD)	0.0 (0.8)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-1.0, 2.0
Month 6	n	11
	Mean (SD)	1.2 (0.6)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 3.0
Change at Month 6	n	11
	Mean (SD)	-0.2 (0.9)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-1.00, 0.00
	Min, max	-1.0, 2.0

- EQ-5D-Youth: EuroQol Quality of Life Scale for Children and Adolescents.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.4.5

Summary of EQ-5D-Youth/Proxy Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥ 12 and < 18 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

non-adult (Worried/Sad/Unhappy)

Visit	Statistics	Total N = 12
Month 12	n	9
	Mean (SD)	1.2 (0.4)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 2.0
Change at Month 12	n	9
	Mean (SD)	-0.2 (0.7)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-1.00, 0.00
	Min, max	-1.0, 1.0
Month 18	n	10
	Mean (SD)	1.1 (0.3)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 2.0
Change at Month 18	n	10
	Mean (SD)	-0.3 (0.7)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-1.00, 0.00
	Min, max	-1.0, 1.0
Month 24	n	7
	Mean (SD)	1.3 (0.5)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 2.00
	Min, max	1.0, 2.0

- EQ-5D-Youth: EuroQol Quality of Life Scale for Children and Adolescents.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.4.5

Summary of EQ-5D-Youth/Proxy Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥ 12 and < 18 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

non-adult (Worried/Sad/Unhappy)

Visit	Statistics	Total N = 12
Change at Month 24	n	7
	Mean (SD)	-0.3 (0.5)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-1.00, 0.00
	Min, max	-1.0, 0.0

- EQ-5D-Youth: EuroQol Quality of Life Scale for Children and Adolescents.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.4.5

Summary of EQ-5D-Youth/Proxy Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥ 12 and < 18 Years of Age at Screening Primary Efficacy Set

non-adult (EQ VAS Score)

Visit	Statistics	Total N = 12
Baseline	n	12
	Mean (SD)	78.6 (20.1)
	Median	87.5
	Q1, Q3	69.00, 90.00
	Min, max	30.0, 100.0
Month 3	n	11
	Mean (SD)	83.9 (12.4)
	Median	80.0
	Q1, Q3	75.00, 95.00
	Min, max	60.0, 100.0
Change at Month 3	n	11
	Mean (SD)	5.5 (11.9)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 15.00
	Min, max	-10.0, 30.0
Month 6	n	11
	Mean (SD)	82.5 (24.3)
	Median	90.0
	Q1, Q3	80.00, 98.00
	Min, max	30.0, 100.0
Change at Month 6	n	11
	Mean (SD)	4.1 (34.9)
	Median	5.0
	Q1, Q3	0.00, 31.00
	Min, max	-60.0, 60.0

- EQ-5D-Youth: EuroQol Quality of Life Scale for Children and Adolescents.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.4.5

Summary of EQ-5D-Youth/Proxy Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥ 12 and < 18 Years of Age at Screening Primary Efficacy Set

non-adult (EQ VAS Score)

Visit	Statistics	Total N = 12
Month 12	n	9
	Mean (SD)	91.7 (9.7)
	Median	95.0
	Q1, Q3	90.00, 100.00
	Min, max	70.0, 100.0
Change at Month 12	n	9
	Mean (SD)	15.8 (20.3)
	Median	10.0
	Q1, Q3	0.00, 22.00
	Min, max	0.0, 60.0
Month 18	n	10
	Mean (SD)	88.9 (12.4)
	Median	92.5
	Q1, Q3	85.00, 100.00
	Min, max	65.0, 100.0
Change at Month 18	n	10
	Mean (SD)	11.6 (24.9)
	Median	7.5
	Q1, Q3	0.00, 25.00
	Min, max	-25.0, 55.0
Month 24	n	7
	Mean (SD)	91.4 (10.2)
	Median	97.0
	Q1, Q3	80.00, 100.00
	Min, max	75.0, 100.0

- EQ-5D-Youth: EuroQol Quality of Life Scale for Children and Adolescents.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
- Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.4.5

Summary of EQ-5D-Youth/Proxy Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥ 12 and < 18 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

non-adult (EQ VAS Score)

Visit	Statistics	Total N = 12
Change at Month 24	n	7
	Mean (SD)	10.7 (24.4)
	Median	7.0
	Q1, Q3	-5.00, 20.00
	Min, max	-15.0, 60.0

- EQ-5D-Youth: EuroQol Quality of Life Scale for Children and Adolescents.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
- Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.4.6
≥15% Improvement from Baseline in Total Scale in EQ-5D-Youth Scores for Subjects ≥12 and <18 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

non-adult (EQ VAS Score)

	Total N = 12 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	11
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 3	2 (18.2)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	11
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 6	3 (27.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	9
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 12	3 (33.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	10
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 18	4 (40.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	7
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 24	2 (28.6)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	0
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 36	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	0
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 48	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	0
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 60	0

- EQ-5D-Youth: EuroQol Quality of Life Scale for Children and Adolescents.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.
Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat_prod\121_DMC24Q3\t-qs-eq5y-118-res-imp-pes.sas Creation: 06NOV2024 9:48

Table 2.4.7
 ≥15% Worsening from Baseline in Total Scale in EQ-5D-Youth Scores for Subjects ≥12 and <18 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set
 non-adult (EQ VAS Score)

	Total N = 12 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	11
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 3	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	11
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 6	2 (18.2)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	9
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 12	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	10
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 18	1 (10.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	7
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 24	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	0
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 36	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	0
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 48	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	0
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 60	0

- EQ-5D-Youth: EuroQol Quality of Life Scale for Children and Adolescents.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Table 2.5.5
 Summary of FACT-BMT Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥ 18 and ≤ 35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Bone Marrow Transplant

Visit	Statistics	Total N = 30
Baseline	n	30
	Mean (SD)	28.1 (4.4)
	Median	27.0
	Q1, Q3	26.00, 31.00
	Min, max	21.0, 38.0
Month 3	n	30
	Mean (SD)	27.8 (5.6)
	Median	27.0
	Q1, Q3	24.00, 31.00
	Min, max	18.0, 39.0
Change at Month 3	n	30
	Mean (SD)	-0.2 (5.2)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-4.00, 3.00
	Min, max	-11.0, 12.0
Month 6	n	27
	Mean (SD)	30.6 (5.6)
	Median	31.0
	Q1, Q3	27.00, 35.00
	Min, max	14.0, 39.0
Change at Month 6	n	27
	Mean (SD)	2.7 (5.9)
	Median	4.0
	Q1, Q3	0.00, 7.00
	Min, max	-13.0, 12.0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.5.5
 Summary of FACT-BMT Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥ 18 and ≤ 35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Bone Marrow Transplant

Visit	Statistics	Total N = 30
Month 12	n	30
	Mean (SD)	32.2 (4.7)
	Median	32.0
	Q1, Q3	30.00, 36.00
	Min, max	23.0, 40.0
Change at Month 12	n	30
	Mean (SD)	4.1 (4.3)
	Median	4.0
	Q1, Q3	2.00, 7.00
	Min, max	-6.0, 13.0
Month 18	n	28
	Mean (SD)	32.4 (6.5)
	Median	34.5
	Q1, Q3	29.50, 37.00
	Min, max	15.0, 40.0
Change at Month 18	n	28
	Mean (SD)	4.4 (5.0)
	Median	5.5
	Q1, Q3	2.00, 7.00
	Min, max	-7.0, 14.0
Month 24	n	26
	Mean (SD)	30.5 (6.0)
	Median	31.5
	Q1, Q3	25.00, 35.00
	Min, max	18.0, 39.0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.5.5
 Summary of FACT-BMT Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥ 18 and ≤ 35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Bone Marrow Transplant

Visit	Statistics	Total N = 30
Change at Month 24	n	26
	Mean (SD)	2.8 (6.1)
	Median	4.4
	Q1, Q3	-1.00, 7.00
	Min, max	-14.0, 13.0
Month 36	n	17
	Mean (SD)	29.7 (6.7)
	Median	32.0
	Q1, Q3	24.00, 35.00
	Min, max	18.0, 38.0
Change at Month 36	n	17
	Mean (SD)	3.6 (6.7)
	Median	5.0
	Q1, Q3	-3.00, 9.00
	Min, max	-4.0, 14.0
Month 48	n	3
	Mean (SD)	31.0 (8.5)
	Median	30.0
	Q1, Q3	23.00, 40.00
	Min, max	23.0, 40.0
Change at Month 48	n	3
	Mean (SD)	6.3 (6.7)
	Median	3.0
	Q1, Q3	2.00, 14.00
	Min, max	2.0, 14.0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.5.5
 Summary of FACT-BMT Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥ 18 and ≤ 35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Bone Marrow Transplant

Visit	Statistics	Total N = 30
Month 60	n	1
	Mean (SD)	39.0 (--)
	Median	39.0
	Q1, Q3	39.00, 39.00
	Min, max	39.0, 39.0
Change at Month 60	n	1
	Mean (SD)	13.0 (--)
	Median	13.0
	Q1, Q3	13.00, 13.00
	Min, max	13.0, 13.0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.5.5
 Summary of FACT-BMT Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Emotional

Visit	Statistics	Total N = 30
Baseline	n	30
	Mean (SD)	15.9 (5.0)
	Median	17.0
	Q1, Q3	13.00, 20.00
	Min, max	4.0, 24.0
Month 3	n	30
	Mean (SD)	20.4 (3.2)
	Median	20.5
	Q1, Q3	18.00, 24.00
	Min, max	15.0, 24.0
Change at Month 3	n	30
	Mean (SD)	4.5 (6.1)
	Median	4.0
	Q1, Q3	0.00, 8.00
	Min, max	-7.0, 20.0
Month 6	n	27
	Mean (SD)	20.7 (2.8)
	Median	20.0
	Q1, Q3	19.00, 23.00
	Min, max	14.0, 24.0
Change at Month 6	n	27
	Mean (SD)	4.6 (5.0)
	Median	4.0
	Q1, Q3	1.00, 8.00
	Min, max	-4.0, 14.0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.5.5
 Summary of FACT-BMT Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Emotional

Visit	Statistics	Total N = 30
Month 12	n	30
	Mean (SD)	21.5 (2.5)
	Median	22.0
	Q1, Q3	20.00, 23.00
	Min, max	15.0, 24.0
Change at Month 12	n	30
	Mean (SD)	5.6 (5.1)
	Median	4.5
	Q1, Q3	2.00, 9.00
	Min, max	-2.0, 19.0
Month 18	n	28
	Mean (SD)	20.6 (3.8)
	Median	21.5
	Q1, Q3	19.00, 23.00
	Min, max	9.0, 24.0
Change at Month 18	n	28
	Mean (SD)	5.0 (5.4)
	Median	4.0
	Q1, Q3	1.00, 9.00
	Min, max	-5.0, 17.0
Month 24	n	26
	Mean (SD)	20.8 (3.7)
	Median	21.0
	Q1, Q3	20.00, 24.00
	Min, max	10.0, 24.0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.5.5
 Summary of FACT-BMT Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Emotional

Visit	Statistics	Total N = 30
Change at Month 24	n	26
	Mean (SD)	5.7 (5.3)
	Median	6.0
	Q1, Q3	2.00, 10.00
	Min, max	-4.0, 17.0
Month 36	n	17
	Mean (SD)	19.4 (5.3)
	Median	21.0
	Q1, Q3	19.00, 23.00
	Min, max	6.0, 24.0
Change at Month 36	n	17
	Mean (SD)	4.6 (7.5)
	Median	5.0
	Q1, Q3	3.00, 10.00
	Min, max	-14.0, 20.0
Month 48	n	3
	Mean (SD)	21.7 (3.2)
	Median	23.0
	Q1, Q3	18.00, 24.00
	Min, max	18.0, 24.0
Change at Month 48	n	3
	Mean (SD)	10.0 (11.1)
	Median	12.0
	Q1, Q3	-2.00, 20.00
	Min, max	-2.0, 20.0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.5.5
 Summary of FACT-BMT Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥ 18 and ≤ 35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Emotional

Visit	Statistics	Total N = 30
Month 60	n	1
	Mean (SD)	24.0 (--)
	Median	24.0
	Q1, Q3	24.00, 24.00
	Min, max	24.0, 24.0
Change at Month 60	n	1
	Mean (SD)	20.0 (--)
	Median	20.0
	Q1, Q3	20.00, 20.00
	Min, max	20.0, 20.0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.5.5
 Summary of FACT-BMT Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Functional

Visit	Statistics	Total N = 30
Baseline	n	30
	Mean (SD)	18.8 (5.8)
	Median	19.0
	Q1, Q3	15.00, 23.00
	Min, max	6.0, 28.0
Month 3	n	30
	Mean (SD)	19.0 (6.1)
	Median	18.0
	Q1, Q3	13.00, 25.00
	Min, max	9.0, 28.0
Change at Month 3	n	30
	Mean (SD)	0.3 (8.0)
	Median	1.0
	Q1, Q3	-5.00, 4.00
	Min, max	-14.0, 18.0
Month 6	n	27
	Mean (SD)	20.8 (5.6)
	Median	20.0
	Q1, Q3	17.00, 26.00
	Min, max	9.0, 28.0
Change at Month 6	n	27
	Mean (SD)	2.2 (5.5)
	Median	1.0
	Q1, Q3	-1.00, 6.00
	Min, max	-6.0, 17.0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.5.5
 Summary of FACT-BMT Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Functional

Visit	Statistics	Total N = 30
Month 12	n	30
	Mean (SD)	21.9 (4.7)
	Median	22.5
	Q1, Q3	18.00, 26.00
	Min, max	15.0, 28.0
Change at Month 12	n	30
	Mean (SD)	3.1 (4.8)
	Median	2.0
	Q1, Q3	0.00, 6.00
	Min, max	-6.0, 14.0
Month 18	n	28
	Mean (SD)	21.6 (5.5)
	Median	22.5
	Q1, Q3	17.50, 27.00
	Min, max	7.0, 28.0
Change at Month 18	n	28
	Mean (SD)	3.1 (6.4)
	Median	2.0
	Q1, Q3	0.00, 8.00
	Min, max	-8.0, 18.0
Month 24	n	26
	Mean (SD)	21.1 (5.6)
	Median	22.0
	Q1, Q3	18.00, 26.00
	Min, max	6.0, 28.0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.5.5
 Summary of FACT-BMT Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥ 18 and ≤ 35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Functional

Visit	Statistics	Total N = 30
Change at Month 24	n	26
	Mean (SD)	2.8 (6.6)
	Median	3.0
	Q1, Q3	-2.00, 7.00
	Min, max	-12.0, 18.0
Month 36	n	17
	Mean (SD)	21.1 (5.5)
	Median	23.0
	Q1, Q3	17.00, 25.00
	Min, max	9.0, 28.0
Change at Month 36	n	17
	Mean (SD)	4.4 (7.3)
	Median	5.0
	Q1, Q3	-1.00, 8.00
	Min, max	-9.0, 22.0
Month 48	n	3
	Mean (SD)	21.3 (4.9)
	Median	19.0
	Q1, Q3	18.00, 27.00
	Min, max	18.0, 27.0
Change at Month 48	n	3
	Mean (SD)	9.7 (11.0)
	Median	9.0
	Q1, Q3	-1.00, 21.00
	Min, max	-1.0, 21.0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.5.5
 Summary of FACT-BMT Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥ 18 and ≤ 35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Functional

Visit	Statistics	Total N = 30
Month 60	n	1
	Mean (SD)	26.0 (--)
	Median	26.0
	Q1, Q3	26.00, 26.00
	Min, max	26.0, 26.0
Change at Month 60	n	1
	Mean (SD)	20.0 (--)
	Median	20.0
	Q1, Q3	20.00, 20.00
	Min, max	20.0, 20.0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.5.5
 Summary of FACT-BMT Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥ 18 and ≤ 35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

FACT-G Total Score

Visit	Statistics	Total N = 30
Baseline	n	30
	Mean (SD)	74.8 (19.9)
	Median	76.1
	Q1, Q3	64.00, 94.00
	Min, max	22.0, 103.7
Month 3	n	30
	Mean (SD)	83.4 (15.6)
	Median	83.4
	Q1, Q3	69.00, 98.00
	Min, max	50.7, 107.0
Change at Month 3	n	30
	Mean (SD)	8.6 (26.1)
	Median	8.4
	Q1, Q3	-6.00, 22.00
	Min, max	-36.7, 75.0
Month 6	n	27
	Mean (SD)	87.9 (14.3)
	Median	91.0
	Q1, Q3	78.90, 101.00
	Min, max	58.0, 107.0
Change at Month 6	n	27
	Mean (SD)	13.7 (18.9)
	Median	10.8
	Q1, Q3	0.00, 30.00
	Min, max	-17.8, 50.0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.5.5
 Summary of FACT-BMT Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

FACT-G Total Score

Visit	Statistics	Total N = 30
Month 12	n	30
	Mean (SD)	91.2 (12.1)
	Median	90.0
	Q1, Q3	86.17, 101.00
	Min, max	66.0, 108.0
Change at Month 12	n	30
	Mean (SD)	16.3 (17.2)
	Median	11.4
	Q1, Q3	6.00, 27.17
	Min, max	-7.8, 66.0
Month 18	n	28
	Mean (SD)	89.8 (16.7)
	Median	93.5
	Q1, Q3	87.17, 101.00
	Min, max	38.3, 106.0
Change at Month 18	n	28
	Mean (SD)	16.2 (20.6)
	Median	10.5
	Q1, Q3	3.00, 31.08
	Min, max	-20.7, 68.0
Month 24	n	26
	Mean (SD)	89.5 (15.2)
	Median	93.0
	Q1, Q3	80.00, 103.00
	Min, max	53.0, 107.0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.5.5
 Summary of FACT-BMT Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥ 18 and ≤ 35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

FACT-G Total Score

Visit	Statistics	Total N = 30
Change at Month 24	n	26
	Mean (SD)	16.5 (19.6)
	Median	12.5
	Q1, Q3	3.00, 33.00
	Min, max	-13.0, 55.2
Month 36	n	17
	Mean (SD)	86.7 (17.3)
	Median	93.0
	Q1, Q3	79.00, 97.50
	Min, max	46.0, 107.0
Change at Month 36	n	17
	Mean (SD)	19.2 (24.1)
	Median	24.0
	Q1, Q3	0.50, 32.00
	Min, max	-20.2, 78.0
Month 48	n	3
	Mean (SD)	91.0 (13.1)
	Median	85.0
	Q1, Q3	82.00, 106.00
	Min, max	82.0, 106.0
Change at Month 48	n	3
	Mean (SD)	40.9 (39.7)
	Median	33.0
	Q1, Q3	5.83, 84.00
	Min, max	5.8, 84.0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.5.5
 Summary of FACT-BMT Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥ 18 and ≤ 35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

FACT-G Total Score

Visit	Statistics	Total N = 30
Month 60	n	1
	Mean (SD)	106.0 (--)
	Median	106.0
	Q1, Q3	106.00, 106.00
	Min, max	106.0, 106.0
Change at Month 60	n	1
	Mean (SD)	84.0 (--)
	Median	84.0
	Q1, Q3	84.00, 84.00
	Min, max	84.0, 84.0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.5.5
 Summary of FACT-BMT Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

FACT_BMT Trial Outcome Index

Visit	Statistics	Total N = 30
Baseline	n	30
	Mean (SD)	65.6 (15.1)
	Median	67.5
	Q1, Q3	54.00, 77.00
	Min, max	37.0, 90.0
Month 3	n	30
	Mean (SD)	68.2 (15.1)
	Median	68.7
	Q1, Q3	56.00, 81.00
	Min, max	42.0, 92.0
Change at Month 3	n	30
	Mean (SD)	2.5 (18.8)
	Median	2.0
	Q1, Q3	-6.00, 9.00
	Min, max	-32.0, 44.0
Month 6	n	27
	Mean (SD)	74.9 (13.4)
	Median	75.0
	Q1, Q3	63.00, 88.00
	Min, max	47.3, 95.0
Change at Month 6	n	27
	Mean (SD)	10.0 (16.0)
	Median	12.0
	Q1, Q3	0.00, 21.00
	Min, max	-21.7, 43.0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.5.5
 Summary of FACT-BMT Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥ 18 and ≤ 35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

FACT_BMT Trial Outcome Index

Visit	Statistics	Total N = 30
Month 12	n	30
	Mean (SD)	78.5 (11.4)
	Median	78.5
	Q1, Q3	72.00, 90.00
	Min, max	55.0, 94.0
Change at Month 12	n	30
	Mean (SD)	12.8 (12.7)
	Median	11.7
	Q1, Q3	6.00, 19.00
	Min, max	-14.0, 44.0
Month 18	n	28
	Mean (SD)	78.7 (15.1)
	Median	82.0
	Q1, Q3	74.50, 90.50
	Min, max	35.0, 94.0
Change at Month 18	n	28
	Mean (SD)	13.7 (15.6)
	Median	11.5
	Q1, Q3	3.00, 25.00
	Min, max	-13.0, 47.0
Month 24	n	26
	Mean (SD)	75.8 (13.8)
	Median	77.0
	Q1, Q3	67.33, 88.00
	Min, max	37.0, 94.0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.5.5
 Summary of FACT-BMT Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥ 18 and ≤ 35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

FACT_BMT Trial Outcome Index

Visit	Statistics	Total N = 30
Change at Month 24	n	26
	Mean (SD)	11.9 (15.7)
	Median	15.0
	Q1, Q3	0.00, 21.00
	Min, max	-17.0, 42.0
Month 36	n	17
	Mean (SD)	75.1 (14.2)
	Median	76.3
	Q1, Q3	65.00, 86.00
	Min, max	49.0, 93.0
Change at Month 36	n	17
	Mean (SD)	15.9 (17.5)
	Median	13.0
	Q1, Q3	2.00, 28.33
	Min, max	-14.0, 54.0
Month 48	n	3
	Mean (SD)	75.7 (16.3)
	Median	70.0
	Q1, Q3	63.00, 94.00
	Min, max	63.0, 94.0
Change at Month 48	n	3
	Mean (SD)	29.0 (25.2)
	Median	22.0
	Q1, Q3	8.00, 57.00
	Min, max	8.0, 57.0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.5.5
 Summary of FACT-BMT Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥ 18 and ≤ 35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

FACT_BMT Trial Outcome Index

Visit	Statistics	Total N = 30
Month 60	n	1
	Mean (SD)	93.0 (--)
	Median	93.0
	Q1, Q3	93.00, 93.00
	Min, max	93.0, 93.0
Change at Month 60	n	1
	Mean (SD)	56.0 (--)
	Median	56.0
	Q1, Q3	56.00, 56.00
	Min, max	56.0, 56.0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.5.5
 Summary of FACT-BMT Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Physical

Visit	Statistics	Total N = 30
Baseline	n	30
	Mean (SD)	18.8 (7.1)
	Median	21.0
	Q1, Q3	14.00, 25.00
	Min, max	5.0, 28.0
Month 3	n	30
	Mean (SD)	21.3 (5.8)
	Median	22.7
	Q1, Q3	17.00, 26.00
	Min, max	9.0, 28.0
Change at Month 3	n	30
	Mean (SD)	2.5 (7.5)
	Median	2.5
	Q1, Q3	-2.00, 6.00
	Min, max	-12.0, 21.0
Month 6	n	27
	Mean (SD)	23.6 (4.0)
	Median	24.0
	Q1, Q3	21.00, 28.00
	Min, max	15.0, 28.0
Change at Month 6	n	27
	Mean (SD)	5.1 (6.7)
	Median	4.0
	Q1, Q3	0.00, 10.00
	Min, max	-7.5, 20.0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.5.5
 Summary of FACT-BMT Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥ 18 and ≤ 35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Physical

Visit	Statistics	Total N = 30
Month 12	n	30
	Mean (SD)	24.4 (3.9)
	Median	25.0
	Q1, Q3	23.00, 27.00
	Min, max	14.0, 28.0
Change at Month 12	n	30
	Mean (SD)	5.6 (6.5)
	Median	4.5
	Q1, Q3	1.00, 8.00
	Min, max	-5.0, 22.0
Month 18	n	28
	Mean (SD)	24.7 (4.8)
	Median	26.0
	Q1, Q3	24.50, 28.00
	Min, max	7.0, 28.0
Change at Month 18	n	28
	Mean (SD)	6.2 (7.0)
	Median	4.0
	Q1, Q3	0.50, 11.50
	Min, max	-3.0, 22.0
Month 24	n	26
	Mean (SD)	24.2 (3.7)
	Median	25.0
	Q1, Q3	23.00, 27.00
	Min, max	13.0, 28.0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.5.5
 Summary of FACT-BMT Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥ 18 and ≤ 35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Physical

Visit	Statistics	Total N = 30
Change at Month 24	n	26
	Mean (SD)	6.3 (6.9)
	Median	4.5
	Q1, Q3	0.00, 12.00
	Min, max	-3.0, 21.0
Month 36	n	17
	Mean (SD)	24.4 (3.7)
	Median	26.0
	Q1, Q3	23.00, 27.00
	Min, max	15.0, 28.0
Change at Month 36	n	17
	Mean (SD)	7.9 (6.4)
	Median	7.0
	Q1, Q3	5.00, 9.00
	Min, max	-1.0, 22.0
Month 48	n	3
	Mean (SD)	23.3 (3.2)
	Median	22.0
	Q1, Q3	21.00, 27.00
	Min, max	21.0, 27.0
Change at Month 48	n	3
	Mean (SD)	13.0 (7.9)
	Median	10.0
	Q1, Q3	7.00, 22.00
	Min, max	7.0, 22.0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.5.5
 Summary of FACT-BMT Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥ 18 and ≤ 35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Physical

Visit	Statistics	Total N = 30
Month 60	n	1
	Mean (SD)	28.0 (--)
	Median	28.0
	Q1, Q3	28.00, 28.00
	Min, max	28.0, 28.0
Change at Month 60	n	1
	Mean (SD)	23.0 (--)
	Median	23.0
	Q1, Q3	23.00, 23.00
	Min, max	23.0, 23.0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.5.5
 Summary of FACT-BMT Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥ 18 and ≤ 35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Social/Family

Visit	Statistics	Total N = 30
Baseline	n	30
	Mean (SD)	21.4 (7.0)
	Median	23.1
	Q1, Q3	19.00, 26.00
	Min, max	0.0, 28.0
Month 3	n	30
	Mean (SD)	22.6 (4.9)
	Median	23.5
	Q1, Q3	21.00, 26.00
	Min, max	9.8, 28.0
Change at Month 3	n	30
	Mean (SD)	1.3 (8.6)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-3.50, 5.00
	Min, max	-14.7, 28.0
Month 6	n	27
	Mean (SD)	22.9 (4.9)
	Median	24.0
	Q1, Q3	20.00, 27.00
	Min, max	11.0, 28.0
Change at Month 6	n	27
	Mean (SD)	1.9 (6.9)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-2.00, 4.83
	Min, max	-8.0, 28.0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.5.5
 Summary of FACT-BMT Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Social/Family

Visit	Statistics	Total N = 30
Month 12	n	30
	Mean (SD)	23.4 (5.0)
	Median	24.8
	Q1, Q3	21.00, 27.00
	Min, max	8.0, 28.0
Change at Month 12	n	30
	Mean (SD)	2.0 (6.6)
	Median	0.5
	Q1, Q3	-1.00, 3.83
	Min, max	-5.8, 27.0
Month 18	n	28
	Mean (SD)	22.9 (6.0)
	Median	25.0
	Q1, Q3	21.00, 27.50
	Min, max	7.0, 28.0
Change at Month 18	n	28
	Mean (SD)	1.9 (7.6)
	Median	0.2
	Q1, Q3	-1.33, 4.50
	Min, max	-9.7, 28.0
Month 24	n	26
	Mean (SD)	23.4 (5.3)
	Median	24.5
	Q1, Q3	21.00, 28.00
	Min, max	7.0, 28.0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.5.5
 Summary of FACT-BMT Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Social/Family

Visit	Statistics	Total N = 30
Change at Month 24	n	26
	Mean (SD)	1.7 (6.3)
	Median	1.0
	Q1, Q3	-0.50, 3.00
	Min, max	-12.0, 22.2
Month 36	n	17
	Mean (SD)	21.8 (5.7)
	Median	22.0
	Q1, Q3	20.00, 26.00
	Min, max	6.0, 28.0
Change at Month 36	n	17
	Mean (SD)	2.3 (7.3)
	Median	3.0
	Q1, Q3	1.00, 5.00
	Min, max	-13.0, 15.2
Month 48	n	3
	Mean (SD)	24.7 (3.1)
	Median	24.0
	Q1, Q3	22.00, 28.00
	Min, max	22.0, 28.0
Change at Month 48	n	3
	Mean (SD)	8.3 (11.0)
	Median	2.0
	Q1, Q3	1.83, 21.00
	Min, max	1.8, 21.0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.5.5
 Summary of FACT-BMT Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥ 18 and ≤ 35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Social/Family

Visit	Statistics	Total N = 30
Month 60	n	1
	Mean (SD)	28.0 (--)
	Median	28.0
	Q1, Q3	28.00, 28.00
	Min, max	28.0, 28.0
Change at Month 60	n	1
	Mean (SD)	21.0 (--)
	Median	21.0
	Q1, Q3	21.00, 21.00
	Min, max	21.0, 21.0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.5.5
 Summary of FACT-BMT Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥ 18 and ≤ 35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

FACT-BMT Total Score

Visit	Statistics	Total N = 30
Baseline	n	30
	Mean (SD)	102.9 (22.5)
	Median	106.0
	Q1, Q3	91.00, 122.50
	Min, max	48.0, 134.9
Month 3	n	30
	Mean (SD)	111.2 (20.0)
	Median	109.5
	Q1, Q3	94.00, 132.00
	Min, max	68.7, 143.0
Change at Month 3	n	30
	Mean (SD)	8.3 (29.6)
	Median	7.9
	Q1, Q3	-6.50, 21.00
	Min, max	-41.9, 81.0
Month 6	n	27
	Mean (SD)	118.5 (18.9)
	Median	122.5
	Q1, Q3	106.83, 137.00
	Min, max	83.0, 146.0
Change at Month 6	n	27
	Mean (SD)	16.4 (23.1)
	Median	16.0
	Q1, Q3	0.00, 35.00
	Min, max	-23.8, 62.0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.5.5
 Summary of FACT-BMT Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥ 18 and ≤ 35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

FACT-BMT Total Score

Visit	Statistics	Total N = 30
Month 12	n	30
	Mean (SD)	123.4 (16.3)
	Median	121.5
	Q1, Q3	113.17, 137.00
	Min, max	93.0, 146.0
Change at Month 12	n	30
	Mean (SD)	20.5 (19.6)
	Median	16.5
	Q1, Q3	9.08, 32.17
	Min, max	-10.8, 73.0
Month 18	n	28
	Mean (SD)	122.2 (22.5)
	Median	129.0
	Q1, Q3	119.00, 138.50
	Min, max	53.3, 145.0
Change at Month 18	n	28
	Mean (SD)	20.6 (23.7)
	Median	16.5
	Q1, Q3	0.50, 34.42
	Min, max	-27.7, 74.0
Month 24	n	26
	Mean (SD)	119.9 (20.0)
	Median	123.0
	Q1, Q3	108.00, 136.00
	Min, max	74.0, 146.0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.5.5
 Summary of FACT-BMT Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥ 18 and ≤ 35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

FACT-BMT Total Score

Visit	Statistics	Total N = 30
Change at Month 24	n	26
	Mean (SD)	19.3 (22.5)
	Median	18.0
	Q1, Q3	0.00, 39.00
	Min, max	-21.0, 58.0
Month 36	n	17
	Mean (SD)	116.4 (23.4)
	Median	120.3
	Q1, Q3	103.00, 133.50
	Min, max	64.0, 144.0
Change at Month 36	n	17
	Mean (SD)	22.8 (28.5)
	Median	24.0
	Q1, Q3	-2.50, 42.50
	Min, max	-20.2, 88.0
Month 48	n	3
	Mean (SD)	122.0 (21.4)
	Median	115.0
	Q1, Q3	105.00, 146.00
	Min, max	105.0, 146.0
Change at Month 48	n	3
	Mean (SD)	47.3 (46.1)
	Median	36.0
	Q1, Q3	7.83, 98.00
	Min, max	7.8, 98.0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.5.5
 Summary of FACT-BMT Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥ 18 and ≤ 35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

FACT-BMT Total Score

Visit	Statistics	Total N = 30
Month 60	n	1
	Mean (SD)	145.0 (--)
	Median	145.0
	Q1, Q3	145.00, 145.00
	Min, max	145.0, 145.0
Change at Month 60	n	1
	Mean (SD)	97.0 (--)
	Median	97.0
	Q1, Q3	97.00, 97.00
	Min, max	97.0, 97.0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.5.6
≥15% Improvement from Baseline in Total Scale in FACT-BMT Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Bone Marrow Transplant

	Total N = 30 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	30
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 3	2 (6.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	27
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 6	7 (25.9)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	30
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 12	8 (26.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	28
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 18	10 (35.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	26
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 24	8 (30.8)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	17
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 36	8 (47.1)
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	3
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 48	1 (33.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	1
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 60	1 (100.0)

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.
Program: GMA\CTX001\germandossier\clinostat_prod\121_DMC24Q3\t-qs-fb-g18-res-imp-pes.sas Creation: 13NOV2024 10:24

Table 2.5.6
 ≥15% Improvement from Baseline in Total Scale in FACT-BMT Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Emotional

	Total N = 30 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	30
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 3	16 (53.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	27
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 6	14 (51.9)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	30
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 12	16 (53.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	28
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 18	15 (53.6)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	26
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 24	18 (69.2)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	17
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 36	9 (52.9)
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	3
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 48	2 (66.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	1
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 60	1 (100.0)

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.
 Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat_prod\121_DMC24Q3\t-qs-fb-g18-res-imp-pes.sas Creation: 13NOV2024 10:24

Table 2.5.6
 ≥15% Improvement from Baseline in Total Scale in FACT-BMT Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Functional

	Total N = 30 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	30
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 3	6 (20.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	27
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 6	9 (33.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	30
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 12	10 (33.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	28
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 18	10 (35.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	26
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 24	11 (42.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	17
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 36	9 (52.9)
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	3
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 48	2 (66.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	1
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 60	1 (100.0)

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat_prod\121_DMC24Q3\t-qs-fb-g18-res-imp-pes.sas
 Creation: 13NOV2024 10:24

Table 2.5.6
 ≥15% Improvement from Baseline in Total Scale in FACT-BMT Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

FACT-G Total Score

	Total N = 30 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	30
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 3	9 (30.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	27
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 6	11 (40.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	30
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 12	13 (43.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	28
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 18	10 (35.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	26
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 24	11 (42.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	17
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 36	9 (52.9)
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	3
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 48	2 (66.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	1
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 60	1 (100.0)

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat_prod\121_DMC24Q3\t-qs-fb-g18-res-imp-pes.sas
 Creation: 13NOV2024 10:24

Table 2.5.6
≥15% Improvement from Baseline in Total Scale in FACT-BMT Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Physical

	Total N = 30 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	30
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 3	9 (30.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	27
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 6	13 (48.1)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	30
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 12	15 (50.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	28
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 18	12 (42.9)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	26
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 24	13 (50.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	17
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 36	13 (76.5)
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	3
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 48	3 (100.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	1
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 60	1 (100.0)

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.
Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat_prod\121_DMC24Q3\t-qs-fb-g18-res-imp-pes.sas Creation: 13NOV2024 10:24

Table 2.5.6
≥15% Improvement from Baseline in Total Scale in FACT-BMT Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Social/Family

	Total N = 30 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	30
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 3	8 (26.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	27
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 6	7 (25.9)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	30
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 12	6 (20.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	28
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 18	7 (25.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	26
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 24	5 (19.2)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	17
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 36	5 (29.4)
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	3
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 48	1 (33.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	1
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 60	1 (100.0)

Table 2.5.6
≥15% Improvement from Baseline in Total Scale in FACT-BMT Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

FACT-BMT Total Score	Total N = 30 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	30
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 3	7 (23.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	27
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 6	11 (40.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	30
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 12	11 (36.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	28
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 18	10 (35.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	26
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 24	12 (46.2)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	17
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 36	9 (52.9)
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	3
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 48	2 (66.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	1
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 60	1 (100.0)

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.
Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat_prod\121_DMC24Q3\t-qs-fb-g18-res-imp-pes.sas Creation: 13NOV2024 10:24

Table 2.5.7
 ≥15% Worsening from Baseline in Total Scale in FACT-BMT Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Bone Marrow Transplant

	Total N = 30 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	30
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 3	2 (6.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	27
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 6	2 (7.4)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	30
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 12	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	28
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 18	2 (7.1)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	26
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 24	2 (7.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	17
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 36	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	3
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 48	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	1
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 60	0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Table 2.5.7
 ≥15% Worsening from Baseline in Total Scale in FACT-BMT Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Emotional

	Total N = 30 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	30
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 3	2 (6.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	27
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 6	1 (3.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	30
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 12	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	28
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 18	1 (3.6)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	26
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 24	1 (3.8)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	17
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 36	2 (11.8)
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	3
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 48	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	1
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 60	0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Table 2.5.7
 ≥15% Worsening from Baseline in Total Scale in FACT-BMT Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Functional

	Total N = 30 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	30
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 3	10 (33.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	27
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 6	4 (14.8)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	30
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 12	2 (6.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	28
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 18	2 (7.1)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	26
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 24	3 (11.5)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	17
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 36	1 (5.9)
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	3
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 48	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	1
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 60	0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Table 2.5.7
 ≥15% Worsening from Baseline in Total Scale in FACT-BMT Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

FACT-G Total Score

	Total N = 30 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	30
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 3	6 (20.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	27
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 6	1 (3.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	30
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 12	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	28
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 18	1 (3.6)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	26
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 24	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	17
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 36	1 (5.9)
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	3
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 48	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	1
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 60	0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Table 2.5.7
 ≥15% Worsening from Baseline in Total Scale in FACT-BMT Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Physical

	Total N = 30 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	30
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 3	4 (13.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	27
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 6	1 (3.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	30
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 12	1 (3.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	28
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 18	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	26
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 24	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	17
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 36	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	3
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 48	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	1
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 60	0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Table 2.5.7
≥15% Worsening from Baseline in Total Scale in FACT-BMT Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Social/Family

	Total N = 30 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	30
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 3	7 (23.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	27
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 6	4 (14.8)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	30
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 12	3 (10.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	28
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 18	3 (10.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	26
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 24	2 (7.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	17
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 36	3 (17.6)
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	3
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 48	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	1
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 60	0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.
Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat_prod\121_DMC24Q3\t-qs-fb-g18-res-wor-pes.sas Creation: 06NOV2024 9:49

Table 2.5.7
 ≥15% Worsening from Baseline in Total Scale in FACT-BMT Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

FACT-BMT Total Score

	Total N = 30 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	30
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 3	5 (16.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	27
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 6	1 (3.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	30
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 12	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	28
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 18	1 (3.6)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	26
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 24	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	17
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 36	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	3
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 48	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	1
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 60	0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Table 2.6.5
 Summary of PedsQL Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Emotional)

Visit	Statistics	Total N = 12
Baseline	n	11
	Mean (SD)	65.9 (20.7)
	Median	65.0
	Q1, Q3	50.00, 85.00
	Min, max	25.0, 95.0
Month 3	n	11
	Mean (SD)	75.0 (19.4)
	Median	70.0
	Q1, Q3	60.00, 95.00
	Min, max	50.0, 100.0
Change at Month 3	n	11
	Mean (SD)	9.1 (11.6)
	Median	5.0
	Q1, Q3	0.00, 20.00
	Min, max	-5.0, 30.0
Month 6	n	11
	Mean (SD)	84.1 (18.5)
	Median	90.0
	Q1, Q3	75.00, 100.00
	Min, max	45.0, 100.0
Change at Month 6	n	11
	Mean (SD)	18.2 (19.3)
	Median	10.0
	Q1, Q3	5.00, 40.00
	Min, max	-5.0, 55.0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.6.5
 Summary of PedsQL Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Emotional)

Visit	Statistics	Total N = 12
Month 12	n	10
	Mean (SD)	83.5 (12.5)
	Median	75.0
	Q1, Q3	75.00, 100.00
	Min, max	70.0, 100.0
Change at Month 12	n	9
	Mean (SD)	19.4 (17.2)
	Median	10.0
	Q1, Q3	5.00, 30.00
	Min, max	0.0, 50.0
Month 18	n	12
	Mean (SD)	76.3 (26.9)
	Median	82.5
	Q1, Q3	62.50, 97.50
	Min, max	10.0, 100.0
Change at Month 18	n	11
	Mean (SD)	10.9 (22.8)
	Median	10.0
	Q1, Q3	5.00, 25.00
	Min, max	-40.0, 50.0
Month 24	n	6
	Mean (SD)	87.5 (10.8)
	Median	85.0
	Q1, Q3	80.00, 100.00
	Min, max	75.0, 100.0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.6.5
Summary of PedsQL Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Child/Teen (Emotional)

Visit	Statistics	Total N = 12
Change at Month 24	n	6
	Mean (SD)	16.7 (20.2)
	Median	15.0
	Q1, Q3	5.00, 25.00
	Min, max	-10.0, 50.0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
- Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.6.5
 Summary of PedsQL Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Physical)

Visit	Statistics	Total N = 12
Baseline	n	11
	Mean (SD)	54.8 (24.1)
	Median	59.4
	Q1, Q3	34.38, 68.75
	Min, max	9.4, 100.0
Month 3	n	11
	Mean (SD)	68.5 (23.6)
	Median	65.6
	Q1, Q3	50.00, 93.75
	Min, max	31.3, 100.0
Change at Month 3	n	11
	Mean (SD)	13.6 (24.6)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-6.25, 40.63
	Min, max	-15.6, 53.1
Month 6	n	11
	Mean (SD)	81.0 (20.7)
	Median	87.5
	Q1, Q3	62.50, 100.00
	Min, max	37.5, 100.0
Change at Month 6	n	11
	Mean (SD)	26.1 (26.4)
	Median	18.8
	Q1, Q3	3.13, 40.63
	Min, max	0.0, 71.9

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.6.5
 Summary of PedsQL Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Physical)

Visit	Statistics	Total N = 12
Month 12	n	10
	Mean (SD)	90.9 (11.5)
	Median	93.8
	Q1, Q3	87.50, 100.00
	Min, max	65.6, 100.0
Change at Month 12	n	9
	Mean (SD)	35.4 (26.6)
	Median	28.1
	Q1, Q3	18.75, 53.13
	Min, max	0.0, 78.1
Month 18	n	12
	Mean (SD)	79.9 (14.4)
	Median	81.3
	Q1, Q3	65.63, 92.19
	Min, max	56.3, 100.0
Change at Month 18	n	11
	Mean (SD)	23.6 (25.8)
	Median	21.9
	Q1, Q3	0.00, 43.75
	Min, max	-6.3, 78.1
Month 24	n	6
	Mean (SD)	85.9 (15.5)
	Median	90.6
	Q1, Q3	84.38, 93.75
	Min, max	56.3, 100.0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.6.5
Summary of PedsQL Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Child/Teen (Physical)

Visit	Statistics	Total N = 12
Change at Month 24	n	6
	Mean (SD)	37.5 (23.3)
	Median	31.3
	Q1, Q3	21.88, 46.88
	Min, max	15.6, 78.1

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
- Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.6.5
 Summary of PedsQL Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Psychosocial)

Visit	Statistics	Total N = 12
Baseline	n	11
	Mean (SD)	61.7 (13.2)
	Median	56.7
	Q1, Q3	48.33, 76.67
	Min, max	48.3, 81.7
Month 3	n	11
	Mean (SD)	77.0 (13.3)
	Median	80.0
	Q1, Q3	66.67, 88.33
	Min, max	50.0, 95.0
Change at Month 3	n	11
	Mean (SD)	15.3 (12.6)
	Median	18.3
	Q1, Q3	0.00, 25.00
	Min, max	-1.7, 36.7
Month 6	n	11
	Mean (SD)	83.4 (13.7)
	Median	81.7
	Q1, Q3	78.33, 100.00
	Min, max	56.7, 100.0
Change at Month 6	n	11
	Mean (SD)	21.7 (15.9)
	Median	23.3
	Q1, Q3	5.00, 30.83
	Min, max	-1.7, 51.7

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.6.5
 Summary of PedsQL Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Psychosocial)

Visit	Statistics	Total N = 12
Month 12	n	10
	Mean (SD)	81.4 (13.9)
	Median	84.2
	Q1, Q3	76.67, 87.50
	Min, max	56.7, 100.0
Change at Month 12	n	9
	Mean (SD)	21.0 (13.9)
	Median	23.3
	Q1, Q3	10.00, 32.50
	Min, max	-3.3, 36.7
Month 18	n	12
	Mean (SD)	75.8 (19.4)
	Median	81.7
	Q1, Q3	69.17, 85.83
	Min, max	23.3, 100.0
Change at Month 18	n	11
	Mean (SD)	14.5 (18.2)
	Median	16.7
	Q1, Q3	5.00, 23.33
	Min, max	-28.3, 40.0
Month 24	n	6
	Mean (SD)	88.9 (7.1)
	Median	87.5
	Q1, Q3	85.00, 93.33
	Min, max	80.0, 100.0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.6.5
Summary of PedsQL Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Child/Teen (Psychosocial)

Visit	Statistics	Total N = 12
Change at Month 24	n	6
	Mean (SD)	26.7 (15.7)
	Median	26.7
	Q1, Q3	16.67, 41.67
	Min, max	3.3, 45.0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
- Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.6.5
 Summary of PedsQL Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (School)

Visit	Statistics	Total N = 12
Baseline	n	11
	Mean (SD)	45.5 (16.9)
	Median	40.0
	Q1, Q3	35.00, 60.00
	Min, max	15.0, 75.0
Month 3	n	9
	Mean (SD)	71.1 (16.0)
	Median	75.0
	Q1, Q3	60.00, 85.00
	Min, max	45.0, 90.0
Change at Month 3	n	9
	Mean (SD)	21.7 (17.0)
	Median	25.0
	Q1, Q3	5.00, 30.00
	Min, max	0.0, 50.0
Month 6	n	9
	Mean (SD)	76.7 (19.7)
	Median	75.0
	Q1, Q3	65.00, 100.00
	Min, max	45.0, 100.0
Change at Month 6	n	9
	Mean (SD)	27.2 (22.8)
	Median	35.0
	Q1, Q3	5.00, 45.00
	Min, max	-10.0, 50.0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.6.5
 Summary of PedsQL Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (School)

Visit	Statistics	Total N = 12
Month 12	n	9
	Mean (SD)	68.3 (24.5)
	Median	65.0
	Q1, Q3	55.00, 85.00
	Min, max	25.0, 100.0
Change at Month 12	n	8
	Mean (SD)	23.1 (24.3)
	Median	27.5
	Q1, Q3	2.50, 45.00
	Min, max	-15.0, 50.0
Month 18	n	11
	Mean (SD)	67.3 (23.0)
	Median	70.0
	Q1, Q3	60.00, 75.00
	Min, max	10.0, 100.0
Change at Month 18	n	10
	Mean (SD)	19.5 (27.3)
	Median	20.0
	Q1, Q3	-5.00, 45.00
	Min, max	-30.0, 50.0
Month 24	n	6
	Mean (SD)	84.2 (14.6)
	Median	87.5
	Q1, Q3	75.00, 95.00
	Min, max	60.0, 100.0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.6.5
Summary of PedsQL Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Child/Teen (School)

Visit	Statistics	Total N = 12
Change at Month 24	n	6
	Mean (SD)	45.0 (20.0)
	Median	52.5
	Q1, Q3	20.00, 60.00
	Min, max	20.0, 65.0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
- Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.6.5
 Summary of PedsQL Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Social)

Visit	Statistics	Total N = 12
Baseline	n	11
	Mean (SD)	73.6 (17.6)
	Median	70.0
	Q1, Q3	65.00, 90.00
	Min, max	45.0, 100.0
Month 3	n	11
	Mean (SD)	83.6 (14.8)
	Median	85.0
	Q1, Q3	75.00, 100.00
	Min, max	55.0, 100.0
Change at Month 3	n	11
	Mean (SD)	10.0 (17.7)
	Median	15.0
	Q1, Q3	-5.00, 15.00
	Min, max	-10.0, 50.0
Month 6	n	11
	Mean (SD)	90.5 (12.9)
	Median	100.0
	Q1, Q3	80.00, 100.00
	Min, max	65.0, 100.0
Change at Month 6	n	11
	Mean (SD)	16.8 (18.6)
	Median	15.0
	Q1, Q3	5.00, 15.00
	Min, max	0.0, 55.0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.6.5
 Summary of PedsQL Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Social)

Visit	Statistics	Total N = 12
Month 12	n	10
	Mean (SD)	90.5 (16.9)
	Median	97.5
	Q1, Q3	90.00, 100.00
	Min, max	45.0, 100.0
Change at Month 12	n	9
	Mean (SD)	15.0 (17.5)
	Median	15.0
	Q1, Q3	5.00, 15.00
	Min, max	-5.0, 55.0
Month 18	n	12
	Mean (SD)	85.8 (15.6)
	Median	87.5
	Q1, Q3	80.00, 100.00
	Min, max	50.0, 100.0
Change at Month 18	n	11
	Mean (SD)	12.3 (19.3)
	Median	15.0
	Q1, Q3	-5.00, 15.00
	Min, max	-15.0, 55.0
Month 24	n	6
	Mean (SD)	95.0 (8.4)
	Median	100.0
	Q1, Q3	90.00, 100.00
	Min, max	80.0, 100.0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.6.5
Summary of PedsQL Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Child/Teen (Social)

Visit	Statistics	Total N = 12
Change at Month 24	n	6
	Mean (SD)	18.3 (18.9)
	Median	15.0
	Q1, Q3	10.00, 15.00
	Min, max	0.0, 55.0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
- Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.6.5
 Summary of PedsQL Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Total)

Visit	Statistics	Total N = 12
Baseline	n	11
	Mean (SD)	59.3 (15.6)
	Median	56.5
	Q1, Q3	47.83, 70.65
	Min, max	34.8, 88.0
Month 3	n	11
	Mean (SD)	73.7 (14.3)
	Median	72.8
	Q1, Q3	61.11, 88.04
	Min, max	50.0, 94.6
Change at Month 3	n	11
	Mean (SD)	14.5 (15.3)
	Median	16.3
	Q1, Q3	0.00, 23.91
	Min, max	-6.5, 42.4
Month 6	n	11
	Mean (SD)	82.3 (13.7)
	Median	83.7
	Q1, Q3	68.48, 100.00
	Min, max	63.0, 100.0
Change at Month 6	n	11
	Mean (SD)	23.0 (18.2)
	Median	21.7
	Q1, Q3	6.52, 35.87
	Min, max	-1.1, 57.6

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.6.5
 Summary of PedsQL Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Total)

Visit	Statistics	Total N = 12
Month 12	n	10
	Mean (SD)	84.7 (10.1)
	Median	85.3
	Q1, Q3	78.26, 90.22
	Min, max	70.7, 100.0
Change at Month 12	n	9
	Mean (SD)	26.0 (15.3)
	Median	27.7
	Q1, Q3	20.65, 29.35
	Min, max	-2.2, 50.0
Month 18	n	12
	Mean (SD)	77.3 (15.8)
	Median	82.1
	Q1, Q3	69.02, 86.41
	Min, max	38.0, 100.0
Change at Month 18	n	11
	Mean (SD)	17.7 (19.2)
	Median	18.5
	Q1, Q3	5.43, 29.35
	Min, max	-18.5, 50.0
Month 24	n	6
	Mean (SD)	87.9 (9.5)
	Median	88.6
	Q1, Q3	84.78, 93.48
	Min, max	71.7, 100.0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.6.5
Summary of PedsQL Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Child/Teen (Total)

Visit	Statistics	Total N = 12
Change at Month 24	n	6
	Mean (SD)	30.4 (16.8)
	Median	27.2
	Q1, Q3	18.48, 45.65
	Min, max	9.8, 54.3

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
- Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.6.6
 ≥15% Improvement from Baseline in Total Scale in PedsQL Scores for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Emotional)

	Total N = 12 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	11
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 3	3 (27.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	11
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 6	4 (36.4)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	9
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 12	4 (44.4)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	11
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 18	4 (36.4)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	6
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 24	2 (33.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	0
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 36	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	0
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 48	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	0
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 60	0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Table 2.6.6
≥15% Improvement from Baseline in Total Scale in PedsQL Scores for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set
Child/Teen (Physical)

	Total N = 12 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	11
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 3	4 (36.4)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	11
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 6	6 (54.5)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	9
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 12	7 (77.8)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	11
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 18	6 (54.5)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	6
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 24	6 (100.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	0
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 36	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	0
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 48	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	0
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 60	0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Table 2.6.6
≥15% Improvement from Baseline in Total Scale in PedsQL Scores for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Child/Teen (Psychosocial)

	Total N = 12 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	11
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 3	6 (54.5)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	11
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 6	8 (72.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	9
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 12	6 (66.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	11
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 18	6 (54.5)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	6
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 24	5 (83.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	0
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 36	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	0
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 48	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	0
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 60	0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Table 2.6.6
 ≥15% Improvement from Baseline in Total Scale in PedsQL Scores for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set
 Child/Teen (School)

	Total N = 12 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	9
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 3	6 (66.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	9
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 6	6 (66.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	8
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 12	5 (62.5)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	10
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 18	5 (50.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	6
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 24	6 (100.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	0
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 36	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	0
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 48	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	0
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 60	0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat_prod\121_DMC24Q3\t-qs-pq-118-res-imp-pes.sas Creation: 06NOV2024 9:49

Table 2.6.6
≥15% Improvement from Baseline in Total Scale in PedsQL Scores for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Child/Teen (Social)

	Total N = 12 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	11
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 3	2 (18.2)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	11
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 6	2 (18.2)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	9
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 12	2 (22.2)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	11
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 18	2 (18.2)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	6
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 24	1 (16.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	0
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 36	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	0
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 48	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	0
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 60	0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.
Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat_prod\121_DMC24Q3\t-qs-pq-118-res-imp-pes.sas Creation: 06NOV2024 9:49

Table 2.6.6
≥15% Improvement from Baseline in Total Scale in PedsQL Scores for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Child/Teen (Total)

	Total N = 12 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	11
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 3	6 (54.5)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	11
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 6	8 (72.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	9
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 12	7 (77.8)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	11
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 18	7 (63.6)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	6
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 24	5 (83.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	0
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 36	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	0
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 48	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	0
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 60	0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.

- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.

- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Table 2.6.7
 ≥15% Worsening from Baseline in Total Scale in PedsQL Scores for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Emotional)

	Total N = 12 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	11
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 3	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	11
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 6	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	9
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 12	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	11
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 18	1 (9.1)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	6
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 24	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	0
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 36	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	0
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 48	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	0
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 60	0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat_prod\121_DMC24Q3\t-qs-pq-118-res-wor-pes.sas
 Creation: 06NOV2024 9:49

Table 2.6.7
 ≥15% Worsening from Baseline in Total Scale in PedsQL Scores for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set
 Child/Teen (Physical)

	Total N = 12 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	11
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 3	1 (9.1)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	11
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 6	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	9
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 12	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	11
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 18	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	6
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 24	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	0
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 36	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	0
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 48	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	0
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 60	0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat_prod\121_DMC24Q3\t-qs-pq-118-res-wor-pes.sas Creation: 06NOV2024 9:49

Table 2.6.7
≥15% Worsening from Baseline in Total Scale in PedsQL Scores for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Child/Teen (Psychosocial)

	Total N = 12 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	11
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 3	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	11
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 6	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	9
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 12	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	11
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 18	1 (9.1)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	6
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 24	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	0
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 36	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	0
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 48	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	0
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 60	0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Table 2.6.7
 ≥15% Worsening from Baseline in Total Scale in PedsQL Scores for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set
 Child/Teen (School)

	Total N = 12 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	9
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 3	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	9
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 6	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	8
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 12	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	10
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 18	1 (10.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	6
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 24	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	0
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 36	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	0
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 48	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	0
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 60	0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat_prod\121_DMC24Q3\t-qs-pq-118-res-wor-pes.sas Creation: 06NOV2024 9:49

Table 2.6.7
≥15% Worsening from Baseline in Total Scale in PedsQL Scores for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Child/Teen (Social)

	Total N = 12 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	11
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 3	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	11
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 6	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	9
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 12	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	11
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 18	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	6
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 24	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	0
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 36	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	0
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 48	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	0
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 60	0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.

- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.

- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Table 2.6.7
 ≥15% Worsening from Baseline in Total Scale in PedsQL Scores for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Total)

	Total N = 12 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	11
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 3	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	11
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 6	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	9
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 12	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	11
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 18	1 (9.1)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	6
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 24	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	0
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 36	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	0
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 48	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	0
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 60	0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Table 2.7.5
 Summary of PedsQL SCD Module Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Communication I)

Visit	Statistics	Total N = 12
Baseline	n	11
	Mean (SD)	68.9 (22.1)
	Median	75.0
	Q1, Q3	50.00, 91.67
	Min, max	25.0, 100.0
Month 3	n	11
	Mean (SD)	80.3 (24.2)
	Median	91.7
	Q1, Q3	75.00, 100.00
	Min, max	25.0, 100.0
Change at Month 3	n	11
	Mean (SD)	11.4 (14.1)
	Median	8.3
	Q1, Q3	0.00, 25.00
	Min, max	0.0, 41.7
Month 6	n	11
	Mean (SD)	82.6 (30.6)
	Median	100.0
	Q1, Q3	75.00, 100.00
	Min, max	0.0, 100.0
Change at Month 6	n	11
	Mean (SD)	13.6 (19.8)
	Median	8.3
	Q1, Q3	0.00, 33.33
	Min, max	-25.0, 41.7

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.7.5
 Summary of PedsQL SCD Module Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Communication I)

Visit	Statistics	Total N = 12
Month 12	n	10
	Mean (SD)	83.3 (17.1)
	Median	83.3
	Q1, Q3	66.67, 100.00
	Min, max	58.3, 100.0
Change at Month 12	n	9
	Mean (SD)	14.8 (21.6)
	Median	25.0
	Q1, Q3	-8.33, 33.33
	Min, max	-16.7, 41.7
Month 18	n	10
	Mean (SD)	80.8 (23.3)
	Median	87.5
	Q1, Q3	66.67, 100.00
	Min, max	25.0, 100.0
Change at Month 18	n	10
	Mean (SD)	14.2 (15.2)
	Median	12.5
	Q1, Q3	0.00, 25.00
	Min, max	0.0, 41.7
Month 24	n	7
	Mean (SD)	88.1 (15.9)
	Median	100.0
	Q1, Q3	66.67, 100.00
	Min, max	66.7, 100.0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.7.5
Summary of PedsQL SCD Module Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Child/Teen (Communication I)

Visit	Statistics	Total N = 12
Change at Month 24	n	6
	Mean (SD)	16.7 (24.7)
	Median	25.0
	Q1, Q3	0.00, 33.33
	Min, max	-25.0, 41.7

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
- Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.7.5
 Summary of PedsQL SCD Module Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Communication II)

Visit	Statistics	Total N = 12
Baseline	n	11
	Mean (SD)	47.7 (30.5)
	Median	50.0
	Q1, Q3	8.33, 75.00
	Min, max	0.0, 91.7
Month 3	n	11
	Mean (SD)	77.3 (19.0)
	Median	75.0
	Q1, Q3	66.67, 100.00
	Min, max	41.7, 100.0
Change at Month 3	n	11
	Mean (SD)	29.5 (37.0)
	Median	25.0
	Q1, Q3	0.00, 50.00
	Min, max	0.0, 100.0
Month 6	n	11
	Mean (SD)	78.8 (23.7)
	Median	83.3
	Q1, Q3	66.67, 100.00
	Min, max	25.0, 100.0
Change at Month 6	n	11
	Mean (SD)	31.1 (36.3)
	Median	16.7
	Q1, Q3	0.00, 50.00
	Min, max	-16.7, 100.0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.7.5
 Summary of PedsQL SCD Module Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Communication II)

Visit	Statistics	Total N = 12
Month 12	n	10
	Mean (SD)	68.3 (26.9)
	Median	66.7
	Q1, Q3	58.33, 83.33
	Min, max	8.3, 100.0
Change at Month 12	n	9
	Mean (SD)	23.1 (40.3)
	Median	8.3
	Q1, Q3	0.00, 41.67
	Min, max	-16.7, 100.0
Month 18	n	10
	Mean (SD)	72.5 (15.7)
	Median	75.0
	Q1, Q3	66.67, 83.33
	Min, max	41.7, 100.0
Change at Month 18	n	10
	Mean (SD)	25.0 (36.4)
	Median	16.7
	Q1, Q3	0.00, 41.67
	Min, max	-16.7, 100.0
Month 24	n	7
	Mean (SD)	67.9 (36.8)
	Median	66.7
	Q1, Q3	50.00, 100.00
	Min, max	0.0, 100.0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.7.5
Summary of PedsQL SCD Module Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Child/Teen (Communication II)

Visit	Statistics	Total N = 12
Change at Month 24	n	6
	Mean (SD)	27.8 (58.4)
	Median	16.7
	Q1, Q3	-8.33, 91.67
	Min, max	-50.0, 100.0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
- Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.7.5
 Summary of PedsQL SCD Module Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Emotions)

Visit	Statistics	Total N = 12
Baseline	n	11
	Mean (SD)	46.6 (31.2)
	Median	37.5
	Q1, Q3	25.00, 75.00
	Min, max	0.0, 100.0
Month 3	n	11
	Mean (SD)	61.4 (33.3)
	Median	75.0
	Q1, Q3	37.50, 100.00
	Min, max	0.0, 100.0
Change at Month 3	n	11
	Mean (SD)	14.8 (29.5)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 25.00
	Min, max	-25.0, 87.5
Month 6	n	11
	Mean (SD)	69.3 (26.4)
	Median	75.0
	Q1, Q3	50.00, 100.00
	Min, max	25.0, 100.0
Change at Month 6	n	11
	Mean (SD)	22.7 (23.6)
	Median	12.5
	Q1, Q3	0.00, 50.00
	Min, max	0.0, 62.5

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.7.5
 Summary of PedsQL SCD Module Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Emotions)

Visit	Statistics	Total N = 12
Month 12	n	10
	Mean (SD)	70.0 (29.6)
	Median	68.8
	Q1, Q3	62.50, 100.00
	Min, max	0.0, 100.0
Change at Month 12	n	9
	Mean (SD)	23.6 (23.8)
	Median	25.0
	Q1, Q3	0.00, 50.00
	Min, max	-12.5, 50.0
Month 18	n	10
	Mean (SD)	77.5 (25.5)
	Median	75.0
	Q1, Q3	75.00, 100.00
	Min, max	12.5, 100.0
Change at Month 18	n	10
	Mean (SD)	26.3 (30.9)
	Median	25.0
	Q1, Q3	0.00, 50.00
	Min, max	-12.5, 87.5
Month 24	n	7
	Mean (SD)	76.8 (31.0)
	Median	75.0
	Q1, Q3	75.00, 100.00
	Min, max	12.5, 100.0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.7.5
Summary of PedsQL SCD Module Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Child/Teen (Emotions)

Visit	Statistics	Total N = 12
Change at Month 24	n	6
	Mean (SD)	29.2 (34.2)
	Median	18.8
	Q1, Q3	0.00, 50.00
	Min, max	0.0, 87.5

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
- Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.7.5
 Summary of PedsQL SCD Module Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Pain and Hurt)

Visit	Statistics	Total N = 12
Baseline	n	11
	Mean (SD)	53.3 (15.8)
	Median	58.3
	Q1, Q3	38.89, 69.44
	Min, max	30.6, 75.0
Month 3	n	11
	Mean (SD)	65.9 (22.1)
	Median	63.9
	Q1, Q3	52.78, 75.00
	Min, max	25.0, 100.0
Change at Month 3	n	11
	Mean (SD)	12.6 (23.5)
	Median	11.1
	Q1, Q3	-2.78, 30.56
	Min, max	-22.2, 61.1
Month 6	n	11
	Mean (SD)	76.8 (21.3)
	Median	75.0
	Q1, Q3	52.78, 100.00
	Min, max	44.4, 100.0
Change at Month 6	n	11
	Mean (SD)	23.5 (23.5)
	Median	16.7
	Q1, Q3	0.00, 41.67
	Min, max	-2.8, 69.4

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.7.5
 Summary of PedsQL SCD Module Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Pain and Hurt)

Visit	Statistics	Total N = 12
Month 12	n	10
	Mean (SD)	81.5 (23.5)
	Median	87.8
	Q1, Q3	72.22, 100.00
	Min, max	25.0, 100.0
Change at Month 12	n	9
	Mean (SD)	25.4 (25.3)
	Median	30.6
	Q1, Q3	8.33, 38.89
	Min, max	-22.2, 61.1
Month 18	n	10
	Mean (SD)	71.1 (25.3)
	Median	65.3
	Q1, Q3	58.33, 100.00
	Min, max	22.2, 100.0
Change at Month 18	n	10
	Mean (SD)	15.8 (22.8)
	Median	13.9
	Q1, Q3	5.56, 27.78
	Min, max	-25.0, 61.1
Month 24	n	7
	Mean (SD)	79.8 (18.7)
	Median	77.8
	Q1, Q3	69.44, 100.00
	Min, max	47.2, 100.0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.7.5
Summary of PedsQL SCD Module Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Child/Teen (Pain and Hurt)

Visit	Statistics	Total N = 12
Change at Month 24	n	6
	Mean (SD)	29.6 (20.1)
	Median	30.6
	Q1, Q3	19.44, 36.11
	Min, max	0.0, 61.1

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
- Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.7.5
 Summary of PedsQL SCD Module Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Pain Impact)

Visit	Statistics	Total N = 12
Baseline	n	11
	Mean (SD)	32.7 (21.5)
	Median	27.5
	Q1, Q3	15.00, 52.50
	Min, max	5.0, 67.5
Month 3	n	11
	Mean (SD)	60.2 (23.5)
	Median	57.5
	Q1, Q3	45.00, 75.00
	Min, max	16.7, 100.0
Change at Month 3	n	11
	Mean (SD)	27.4 (28.6)
	Median	20.3
	Q1, Q3	0.00, 35.00
	Min, max	-2.5, 85.0
Month 6	n	11
	Mean (SD)	77.0 (21.2)
	Median	80.0
	Q1, Q3	62.50, 100.00
	Min, max	30.0, 100.0
Change at Month 6	n	11
	Mean (SD)	44.2 (29.9)
	Median	52.5
	Q1, Q3	25.00, 72.50
	Min, max	0.0, 85.0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.7.5
 Summary of PedsQL SCD Module Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Pain Impact)

Visit	Statistics	Total N = 12
Month 12	n	10
	Mean (SD)	70.2 (22.8)
	Median	67.2
	Q1, Q3	62.50, 87.50
	Min, max	25.0, 100.0
Change at Month 12	n	9
	Mean (SD)	34.4 (34.7)
	Median	32.5
	Q1, Q3	10.00, 55.00
	Min, max	-12.5, 85.0
Month 18	n	10
	Mean (SD)	73.9 (18.3)
	Median	75.0
	Q1, Q3	65.00, 87.50
	Min, max	43.8, 100.0
Change at Month 18	n	10
	Mean (SD)	38.4 (31.6)
	Median	31.3
	Q1, Q3	15.00, 75.00
	Min, max	-8.8, 85.0
Month 24	n	7
	Mean (SD)	82.5 (16.8)
	Median	80.0
	Q1, Q3	62.50, 100.00
	Min, max	62.5, 100.0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.7.5
Summary of PedsQL SCD Module Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Child/Teen (Pain Impact)

Visit	Statistics	Total N = 12
Change at Month 24	n	6
	Mean (SD)	61.7 (22.9)
	Median	65.0
	Q1, Q3	52.50, 80.00
	Min, max	22.5, 85.0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
- Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.7.5
 Summary of PedsQL SCD Module Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Pain Management)

Visit	Statistics	Total N = 12
Baseline	n	11
	Mean (SD)	54.5 (25.8)
	Median	50.0
	Q1, Q3	37.50, 75.00
	Min, max	12.5, 100.0
Month 3	n	11
	Mean (SD)	77.3 (14.6)
	Median	75.0
	Q1, Q3	75.00, 87.50
	Min, max	50.0, 100.0
Change at Month 3	n	11
	Mean (SD)	22.7 (22.2)
	Median	25.0
	Q1, Q3	0.00, 37.50
	Min, max	0.0, 62.5
Month 6	n	11
	Mean (SD)	79.5 (21.8)
	Median	75.0
	Q1, Q3	50.00, 100.00
	Min, max	50.0, 100.0
Change at Month 6	n	11
	Mean (SD)	25.0 (23.7)
	Median	12.5
	Q1, Q3	0.00, 50.00
	Min, max	0.0, 62.5

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.7.5
 Summary of PedsQL SCD Module Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Pain Management)

Visit	Statistics	Total N = 12
Month 12	n	10
	Mean (SD)	80.0 (19.7)
	Median	75.0
	Q1, Q3	75.00, 100.00
	Min, max	50.0, 100.0
Change at Month 12	n	9
	Mean (SD)	20.8 (30.0)
	Median	12.5
	Q1, Q3	0.00, 50.00
	Min, max	-25.0, 62.5
Month 18	n	10
	Mean (SD)	77.5 (24.9)
	Median	75.0
	Q1, Q3	75.00, 100.00
	Min, max	25.0, 100.0
Change at Month 18	n	10
	Mean (SD)	21.3 (35.9)
	Median	18.8
	Q1, Q3	0.00, 50.00
	Min, max	-25.0, 87.5
Month 24	n	7
	Mean (SD)	83.9 (21.3)
	Median	100.0
	Q1, Q3	62.50, 100.00
	Min, max	50.0, 100.0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.7.5
Summary of PedsQL SCD Module Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Child/Teen (Pain Management)

Visit	Statistics	Total N = 12
Change at Month 24	n	6
	Mean (SD)	37.5 (30.6)
	Median	37.5
	Q1, Q3	12.50, 50.00
	Min, max	0.0, 87.5

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
- Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.7.5
 Summary of PedsQL SCD Module Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Treatment)

Visit	Statistics	Total N = 12
Baseline	n	11
	Mean (SD)	64.6 (16.0)
	Median	67.9
	Q1, Q3	50.00, 78.57
	Min, max	32.1, 85.7
Month 3	n	11
	Mean (SD)	77.9 (18.1)
	Median	78.6
	Q1, Q3	67.86, 96.43
	Min, max	42.9, 100.0
Change at Month 3	n	11
	Mean (SD)	13.3 (14.5)
	Median	10.7
	Q1, Q3	3.57, 14.29
	Min, max	0.0, 50.0
Month 6	n	11
	Mean (SD)	84.7 (16.1)
	Median	92.9
	Q1, Q3	78.57, 100.00
	Min, max	50.0, 100.0
Change at Month 6	n	11
	Mean (SD)	20.1 (14.0)
	Median	17.9
	Q1, Q3	10.71, 28.57
	Min, max	0.0, 50.0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.7.5
 Summary of PedsQL SCD Module Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Treatment)

Visit	Statistics	Total N = 12
Month 12	n	10
	Mean (SD)	78.9 (15.3)
	Median	82.1
	Q1, Q3	64.29, 92.86
	Min, max	57.1, 100.0
Change at Month 12	n	9
	Mean (SD)	14.7 (17.6)
	Median	7.1
	Q1, Q3	3.57, 25.00
	Min, max	-7.1, 50.0
Month 18	n	10
	Mean (SD)	81.4 (17.2)
	Median	83.9
	Q1, Q3	67.86, 100.00
	Min, max	53.6, 100.0
Change at Month 18	n	10
	Mean (SD)	18.2 (16.4)
	Median	21.4
	Q1, Q3	7.14, 25.00
	Min, max	-7.1, 50.0
Month 24	n	7
	Mean (SD)	88.3 (10.7)
	Median	89.3
	Q1, Q3	78.57, 100.00
	Min, max	71.4, 100.0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.7.5
Summary of PedsQL SCD Module Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Child/Teen (Treatment)

Visit	Statistics	Total N = 12
Change at Month 24	n	6
	Mean (SD)	22.0 (19.9)
	Median	25.0
	Q1, Q3	7.14, 32.14
	Min, max	-7.1, 50.0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
- Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.7.5
 Summary of PedsQL SCD Module Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Total)

Visit	Statistics	Total N = 12
Baseline	n	11
	Mean (SD)	52.4 (14.1)
	Median	46.5
	Q1, Q3	41.28, 68.02
	Min, max	37.2, 73.3
Month 3	n	11
	Mean (SD)	71.6 (15.1)
	Median	67.4
	Q1, Q3	63.69, 77.33
	Min, max	51.7, 99.4
Change at Month 3	n	11
	Mean (SD)	19.2 (19.9)
	Median	14.5
	Q1, Q3	0.00, 25.39
	Min, max	-2.0, 57.6
Month 6	n	11
	Mean (SD)	80.3 (14.5)
	Median	77.4
	Q1, Q3	67.44, 99.42
	Min, max	60.7, 100.0
Change at Month 6	n	11
	Mean (SD)	27.9 (19.3)
	Median	30.2
	Q1, Q3	11.68, 47.67
	Min, max	-0.6, 54.7

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.7.5
 Summary of PedsQL SCD Module Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Total)

Visit	Statistics	Total N = 12
Month 12	n	10
	Mean (SD)	76.7 (13.6)
	Median	74.1
	Q1, Q3	66.07, 83.14
	Min, max	61.6, 100.0
Change at Month 12	n	9
	Mean (SD)	23.1 (19.4)
	Median	25.6
	Q1, Q3	4.65, 36.63
	Min, max	-2.0, 52.9
Month 18	n	10
	Mean (SD)	77.2 (16.3)
	Median	82.0
	Q1, Q3	66.86, 88.37
	Min, max	49.4, 100.0
Change at Month 18	n	10
	Mean (SD)	23.7 (19.7)
	Median	18.6
	Q1, Q3	12.79, 36.63
	Min, max	-8.4, 55.2
Month 24	n	7
	Mean (SD)	83.3 (14.3)
	Median	82.6
	Q1, Q3	67.44, 100.00
	Min, max	64.5, 100.0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.7.5
Summary of PedsQL SCD Module Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Child/Teen (Total)

Visit	Statistics	Total N = 12
Change at Month 24	n	6
	Mean (SD)	34.7 (19.0)
	Median	29.7
	Q1, Q3	22.09, 52.91
	Min, max	12.8, 61.0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
- Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.7.5
 Summary of PedsQL SCD Module Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Worry I)

Visit	Statistics	Total N = 12
Baseline	n	11
	Mean (SD)	57.3 (15.1)
	Median	55.0
	Q1, Q3	45.00, 75.00
	Min, max	40.0, 85.0
Month 3	n	11
	Mean (SD)	79.5 (16.2)
	Median	80.0
	Q1, Q3	70.00, 95.00
	Min, max	55.0, 100.0
Change at Month 3	n	11
	Mean (SD)	22.3 (22.2)
	Median	15.0
	Q1, Q3	0.00, 50.00
	Min, max	0.0, 55.0
Month 6	n	11
	Mean (SD)	86.8 (15.0)
	Median	90.0
	Q1, Q3	75.00, 100.00
	Min, max	55.0, 100.0
Change at Month 6	n	11
	Mean (SD)	29.5 (19.2)
	Median	35.0
	Q1, Q3	15.00, 45.00
	Min, max	-5.0, 50.0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.7.5
 Summary of PedsQL SCD Module Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Worry I)

Visit	Statistics	Total N = 12
Month 12	n	10
	Mean (SD)	74.0 (20.9)
	Median	70.0
	Q1, Q3	60.00, 90.00
	Min, max	35.0, 100.0
Change at Month 12	n	9
	Mean (SD)	17.8 (19.2)
	Median	15.0
	Q1, Q3	10.00, 30.00
	Min, max	-15.0, 45.0
Month 18	n	10
	Mean (SD)	82.0 (12.5)
	Median	82.5
	Q1, Q3	70.00, 90.00
	Min, max	60.0, 100.0
Change at Month 18	n	10
	Mean (SD)	23.5 (15.3)
	Median	25.0
	Q1, Q3	5.00, 30.00
	Min, max	5.0, 45.0
Month 24	n	7
	Mean (SD)	86.4 (17.5)
	Median	90.0
	Q1, Q3	70.00, 100.00
	Min, max	55.0, 100.0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.7.5
Summary of PedsQL SCD Module Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Child/Teen (Worry I)

Visit	Statistics	Total N = 12
Change at Month 24	n	6
	Mean (SD)	30.0 (16.1)
	Median	27.5
	Q1, Q3	25.00, 45.00
	Min, max	5.0, 50.0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
- Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.7.5
 Summary of PedsQL SCD Module Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Worry II)

Visit	Statistics	Total N = 12
Baseline	n	11
	Mean (SD)	77.3 (20.0)
	Median	75.0
	Q1, Q3	62.50, 100.00
	Min, max	50.0, 100.0
Month 3	n	11
	Mean (SD)	92.0 (11.6)
	Median	100.0
	Q1, Q3	75.00, 100.00
	Min, max	75.0, 100.0
Change at Month 3	n	11
	Mean (SD)	14.8 (17.5)
	Median	12.5
	Q1, Q3	0.00, 25.00
	Min, max	0.0, 50.0
Month 6	n	11
	Mean (SD)	92.0 (14.0)
	Median	100.0
	Q1, Q3	75.00, 100.00
	Min, max	62.5, 100.0
Change at Month 6	n	11
	Mean (SD)	14.8 (17.5)
	Median	12.5
	Q1, Q3	0.00, 25.00
	Min, max	0.0, 50.0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.7.5
 Summary of PedsQL SCD Module Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Worry II)

Visit	Statistics	Total N = 12
Month 12	n	10
	Mean (SD)	93.8 (10.6)
	Median	100.0
	Q1, Q3	87.50, 100.00
	Min, max	75.0, 100.0
Change at Month 12	n	9
	Mean (SD)	13.9 (21.1)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 25.00
	Min, max	-12.5, 50.0
Month 18	n	10
	Mean (SD)	93.8 (8.8)
	Median	100.0
	Q1, Q3	87.50, 100.00
	Min, max	75.0, 100.0
Change at Month 18	n	10
	Mean (SD)	16.3 (20.5)
	Median	12.5
	Q1, Q3	0.00, 37.50
	Min, max	-12.5, 50.0
Month 24	n	7
	Mean (SD)	100.0 (0.0)
	Median	100.0
	Q1, Q3	100.00, 100.00
	Min, max	100.0, 100.0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.7.5
Summary of PedsQL SCD Module Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Child/Teen (Worry II)

Visit	Statistics	Total N = 12
Change at Month 24	n	6
	Mean (SD)	18.8 (22.0)
	Median	12.5
	Q1, Q3	0.00, 37.50
	Min, max	0.0, 50.0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
- Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.7.6

≥15% Improvement from Baseline in Total Scale in PedsQL SCD Module Scores for Subjects ≥12 and <18 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Communication I)

	Total N = 12 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	11
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 3	4 (36.4)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	11
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 6	5 (45.5)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	9
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 12	5 (55.6)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	10
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 18	5 (50.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	6
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 24	4 (66.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	0
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 36	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	0
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 48	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	0
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 60	0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Program: GMA\CTX001\germandossier\clinostat_prod\121_DMC24Q3\t-qs-pqscd-118-res-imp-pes.sas Creation: 06NOV2024 9:49

Table 2.7.6
≥15% Improvement from Baseline in Total Scale in PedsQL SCD Module Scores for Subjects ≥12 and <18 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Child/Teen (Communication II)

	Total N = 12 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	11
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 3	6 (54.5)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	11
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 6	6 (54.5)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	9
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 12	3 (33.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	10
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 18	6 (60.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	6
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 24	3 (50.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	0
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 36	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	0
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 48	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	0
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 60	0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Table 2.7.6

≥15% Improvement from Baseline in Total Scale in PedsQL SCD Module Scores for Subjects ≥12 and <18 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Child/Teen (Emotions)

	Total N = 12 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	11
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 3	4 (36.4)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	11
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 6	5 (45.5)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	9
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 12	6 (66.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	10
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 18	6 (60.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	6
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 24	3 (50.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	0
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 36	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	0
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 48	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	0
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 60	0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.
Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat_prod\121_DMC24Q3\t-qs-pqscd-118-res-imp-pes.sas Creation: 06NOV2024 9:49

Table 2.7.6
 ≥15% Improvement from Baseline in Total Scale in PedsQL SCD Module Scores for Subjects ≥12 and <18 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Pain and Hurt)

	Total N = 12 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	11
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 3	5 (45.5)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	11
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 6	6 (54.5)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	9
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 12	6 (66.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	10
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 18	4 (40.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	6
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 24	5 (83.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	0
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 36	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	0
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 48	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	0
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 60	0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.
 Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat_prod\121_DMC24Q3\t-qs-pqscd-118-res-imp-pes.sas Creation: 06NOV2024 9:49

Table 2.7.6

≥15% Improvement from Baseline in Total Scale in PedsQL SCD Module Scores for Subjects ≥12 and <18 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Child/Teen (Pain Impact)

	Total N = 12 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	11
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 3	7 (63.6)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	11
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 6	9 (81.8)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	9
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 12	6 (66.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	10
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 18	7 (70.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	6
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 24	6 (100.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	0
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 36	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	0
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 48	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	0
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 60	0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.
Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat_prod\121_DMC24Q3\t-qs-pqscd-118-res-imp-pes.sas Creation: 06NOV2024 9:49

Table 2.7.6

≥15% Improvement from Baseline in Total Scale in PedsQL SCD Module Scores for Subjects ≥12 and <18 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Child/Teen (Pain Management)

	Total N = 12 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	11
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 3	6 (54.5)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	11
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 6	5 (45.5)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	9
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 12	4 (44.4)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	10
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 18	5 (50.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	6
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 24	4 (66.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	0
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 36	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	0
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 48	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	0
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 60	0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat_prod\121_DMC24Q3\t-qs-pqscd-118-res-imp-pes.sas
Creation: 06NOV2024 9:49

Table 2.7.6
≥15% Improvement from Baseline in Total Scale in PedsQL SCD Module Scores for Subjects ≥12 and <18 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Child/Teen (Treatment)

	Total N = 12 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	11
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 3	2 (18.2)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	11
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 6	6 (54.5)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	9
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 12	4 (44.4)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	10
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 18	7 (70.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	6
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 24	4 (66.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	0
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 36	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	0
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 48	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	0
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 60	0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.

- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.

- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat_prod\121_DMC24Q3\t-qs-pqscd-118-res-imp-pes.sas

Creation: 06NOV2024 9:49

Table 2.7.6

≥15% Improvement from Baseline in Total Scale in PedsQL SCD Module Scores for Subjects ≥12 and <18 Years of Age at Screening Primary Efficacy Set

Child/Teen (Total)

	Total N = 12 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	11
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 3	5 (45.5)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	11
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 6	8 (72.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	9
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 12	6 (66.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	10
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 18	5 (50.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	6
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 24	5 (83.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	0
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 36	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	0
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 48	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	0
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 60	0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.
Program: GMA\CTX001\germandossier\clinostat_prod\121_DMC24Q3\t-qs-pqscd-118-res-imp-pes.sas
Creation: 06NOV2024 9:49

Table 2.7.6

≥15% Improvement from Baseline in Total Scale in PedsQL SCD Module Scores for Subjects ≥12 and <18 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Child/Teen (Worry I)

	Total N = 12 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	11
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 3	5 (45.5)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	11
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 6	8 (72.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	9
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 12	4 (44.4)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	10
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 18	7 (70.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	6
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 24	5 (83.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	0
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 36	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	0
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 48	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	0
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 60	0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Table 2.7.6
 ≥15% Improvement from Baseline in Total Scale in PedsQL SCD Module Scores for Subjects ≥12 and <18 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Worry II)

	Total N = 12 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	11
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 3	4 (36.4)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	11
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 6	4 (36.4)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	9
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 12	4 (44.4)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	10
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 18	4 (40.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	6
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 24	3 (50.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	0
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 36	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	0
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 48	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	0
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 60	0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.
 Program: GMA\CTX001\germandossier\clinostat_prod\121_DMC24Q3\t-qs-pqscd-118-res-imp-pes.sas Creation: 06NOV2024 9:49

Table 2.7.7

≥15% Worsening from Baseline in Total Scale in PedsQL SCD Module Scores for Subjects ≥12 and <18 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Communication I)

	Total N = 12 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	11
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 3	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	11
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 6	1 (9.1)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	9
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 12	1 (11.1)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	10
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 18	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	6
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 24	1 (16.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	0
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 36	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	0
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 48	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	0
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 60	0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat_prod\121_DMC24Q3\t-qs-pqscd-118-res-wor-pes.sas
 Creation: 06NOV2024 9:49

Table 2.7.7

≥15% Worsening from Baseline in Total Scale in PedsQL SCD Module Scores for Subjects ≥12 and <18 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Child/Teen (Communication II)

	Total N = 12 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	11
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 3	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	11
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 6	1 (9.1)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	9
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 12	1 (11.1)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	10
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 18	1 (10.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	6
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 24	1 (16.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	0
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 36	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	0
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 48	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	0
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 60	0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.
Program: GMA\CTX001\germandossier\clinostat_prod\121_DMC24Q3\t-qs-pqscd-118-res-wor-pes.sas Creation: 06NOV2024 9:49

Table 2.7.7
 ≥15% Worsening from Baseline in Total Scale in PedsQL SCD Module Scores for Subjects ≥12 and <18 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Emotions)

	Total N = 12 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	11
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 3	1 (9.1)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	11
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 6	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	9
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 12	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	10
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 18	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	6
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 24	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	0
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 36	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	0
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 48	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	0
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 60	0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.
 Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat_prod\121_DMC24Q3\t-qs-pqscd-118-res-wor-pes.sas Creation: 06NOV2024 9:49

Table 2.7.7

≥15% Worsening from Baseline in Total Scale in PedsQL SCD Module Scores for Subjects ≥12 and <18 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Child/Teen (Pain and Hurt)

	Total N = 12 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	11
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 3	1 (9.1)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	11
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 6	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	9
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 12	1 (11.1)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	10
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 18	1 (10.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	6
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 24	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	0
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 36	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	0
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 48	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	0
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 60	0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat_prod\121_DMC24Q3\t-qs-pqscd-118-res-wor-pes.sas Creation: 06NOV2024 9:49

Table 2.7.7

≥15% Worsening from Baseline in Total Scale in PedsQL SCD Module Scores for Subjects ≥12 and <18 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Pain Impact)

	Total N = 12 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	11
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 3	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	11
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 6	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	9
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 12	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	10
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 18	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	6
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 24	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	0
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 36	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	0
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 48	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	0
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 60	0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.
 Program: GMA\CTX001\germandossier\clinostat_prod\121_DMC24Q3\t-qs-pqscd-118-res-wor-pes.sas Creation: 06NOV2024 9:49

Table 2.7.7

≥15% Worsening from Baseline in Total Scale in PedsQL SCD Module Scores for Subjects ≥12 and <18 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Pain Management)

	Total N = 12 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	11
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 3	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	11
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 6	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	9
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 12	1 (11.1)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	10
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 18	2 (20.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	6
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 24	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	0
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 36	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	0
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 48	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	0
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 60	0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.
 Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat_prod\121_DMC24Q3\t-qs-pqscd-118-res-wor-pes.sas Creation: 06NOV2024 9:49

Table 2.7.7
≥15% Worsening from Baseline in Total Scale in PedsQL SCD Module Scores for Subjects ≥12 and <18 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Child/Teen (Treatment)

	Total N = 12 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	11
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 3	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	11
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 6	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	9
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 12	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	10
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 18	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	6
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 24	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	0
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 36	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	0
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 48	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	0
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 60	0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.
Program: GMA\CTX001\germandossier\clinostat_prod\121_DMC24Q3\t-qs-pqscd-118-res-wor-pes.sas Creation: 06NOV2024 9:49

Table 2.7.7
≥15% Worsening from Baseline in Total Scale in PedsQL SCD Module Scores for Subjects ≥12 and <18 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Child/Teen (Total)

	Total N = 12 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	11
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 3	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	11
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 6	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	9
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 12	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	10
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 18	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	6
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 24	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	0
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 36	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	0
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 48	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	0
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 60	0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.
Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat_prod\121_DMC24Q3\t-qs-pqscd-118-res-wor-pes.sas Creation: 06NOV2024 9:49

Table 2.7.7

≥15% Worsening from Baseline in Total Scale in PedsQL SCD Module Scores for Subjects ≥12 and <18 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Child/Teen (Worry I)

	Total N = 12 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	11
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 3	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	11
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 6	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	9
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 12	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	10
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 18	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	6
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 24	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	0
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 36	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	0
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 48	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	0
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 60	0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.
Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat_prod\121_DMC24Q3\t-qs-pqscd-118-res-wor-pes.sas
Creation: 06NOV2024 9:49

Table 2.7.7

≥15% Worsening from Baseline in Total Scale in PedsQL SCD Module Scores for Subjects ≥12 and <18 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Child/Teen (Worry II)

	Total N = 12 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	11
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 3	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	11
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 6	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	9
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 12	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	10
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 18	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	6
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 24	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	0
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 36	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	0
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 48	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	0
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 60	0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.

- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.

- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Table 2.8.5
 Summary of ASCQ-Me Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

SCD Medical History Checklist

Visit	Statistics	Total N = 30
Month 12	n	30
	Mean (SD)	1.7 (1.3)
	Median	2.0
	Q1, Q3	0.00, 3.00
	Min, max	0.0, 4.0
Change at Month 12	n	29
	Mean (SD)	-0.4 (1.3)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-1.00, 0.00
	Min, max	-3.0, 3.0
Month 18	n	28
	Mean (SD)	1.7 (1.4)
	Median	2.0
	Q1, Q3	0.50, 3.00
	Min, max	0.0, 4.0
Change at Month 18	n	27
	Mean (SD)	-0.3 (1.2)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-1.00, 1.00
	Min, max	-3.0, 2.0
Month 24	n	26
	Mean (SD)	2.0 (1.5)
	Median	2.0
	Q1, Q3	1.00, 3.00
	Min, max	0.0, 6.0

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.8.5
 Summary of ASCQ-Me Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

SCD Medical History Checklist

Visit	Statistics	Total N = 30
Change at Month 24	n	25
	Mean (SD)	-0.3 (1.5)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-1.00, 1.00
	Min, max	-3.0, 3.0
Month 36	n	17
	Mean (SD)	2.4 (1.5)
	Median	2.0
	Q1, Q3	1.00, 3.00
	Min, max	0.0, 5.0
Change at Month 36	n	16
	Mean (SD)	-0.4 (1.4)
	Median	-0.5
	Q1, Q3	-1.00, 0.50
	Min, max	-3.0, 2.0
Month 48	n	3
	Mean (SD)	0.3 (0.6)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 1.00
	Min, max	0.0, 1.0
Change at Month 48	n	2
	Mean (SD)	-2.0 (1.4)
	Median	-2.0
	Q1, Q3	-3.00, -1.00
	Min, max	-3.0, -1.0

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.8.5
 Summary of ASCQ-Me Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

SCD Medical History Checklist

Visit	Statistics	Total N = 30
Month 60	n	1
	Mean (SD)	1.0 (--)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 1.0
Change at Month 60	n	1
	Mean (SD)	-2.0 (--)
	Median	-2.0
	Q1, Q3	-2.00, -2.00
	Min, max	-2.0, -2.0

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.8.5
 Summary of ASCQ-Me Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Pain Episode Frequency

Visit	Statistics	Total N = 30
Baseline	n	30
	Mean (SD)	8.2 (1.6)
	Median	8.0
	Q1, Q3	7.00, 9.00
	Min, max	5.0, 11.0
Month 3	n	29
	Mean (SD)	4.8 (2.8)
	Median	5.0
	Q1, Q3	2.00, 7.00
	Min, max	0.0, 11.0
Change at Month 3	n	29
	Mean (SD)	-3.4 (2.8)
	Median	-3.0
	Q1, Q3	-5.00, -1.00
	Min, max	-8.0, 2.0
Month 6	n	27
	Mean (SD)	4.0 (2.4)
	Median	2.0
	Q1, Q3	2.00, 7.00
	Min, max	2.0, 8.0
Change at Month 6	n	27
	Mean (SD)	-4.1 (2.5)
	Median	-4.0
	Q1, Q3	-6.00, -2.00
	Min, max	-8.0, 0.0

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.8.5
 Summary of ASCQ-Me Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Pain Episode Frequency

Visit	Statistics	Total N = 30
Month 12	n	30
	Mean (SD)	3.3 (2.1)
	Median	2.0
	Q1, Q3	2.00, 5.00
	Min, max	2.0, 9.0
Change at Month 12	n	30
	Mean (SD)	-4.9 (2.1)
	Median	-5.0
	Q1, Q3	-7.00, -3.00
	Min, max	-8.0, 0.0
Month 18	n	28
	Mean (SD)	3.0 (2.1)
	Median	2.0
	Q1, Q3	2.00, 2.50
	Min, max	1.0, 9.0
Change at Month 18	n	28
	Mean (SD)	-5.4 (2.5)
	Median	-6.0
	Q1, Q3	-7.00, -3.50
	Min, max	-9.0, 1.0
Month 24	n	26
	Mean (SD)	2.8 (1.7)
	Median	2.0
	Q1, Q3	2.00, 2.00
	Min, max	2.0, 8.0

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.8.5
 Summary of ASCQ-Me Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Pain Episode Frequency

Visit	Statistics	Total N = 30
Change at Month 24	n	26
	Mean (SD)	-5.6 (2.2)
	Median	-6.0
	Q1, Q3	-7.00, -4.00
	Min, max	-9.0, 0.0
Month 36	n	17
	Mean (SD)	2.8 (1.6)
	Median	2.0
	Q1, Q3	2.00, 3.00
	Min, max	1.0, 6.0
Change at Month 36	n	17
	Mean (SD)	-5.4 (2.1)
	Median	-6.0
	Q1, Q3	-7.00, -4.00
	Min, max	-9.0, -1.0
Month 48	n	3
	Mean (SD)	2.0 (0.0)
	Median	2.0
	Q1, Q3	2.00, 2.00
	Min, max	2.0, 2.0
Change at Month 48	n	3
	Mean (SD)	-6.0 (1.0)
	Median	-6.0
	Q1, Q3	-7.00, -5.00
	Min, max	-7.0, -5.0

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.8.5
 Summary of ASCQ-Me Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Pain Episode Frequency

Visit	Statistics	Total N = 30
Month 60	n	1
	Mean (SD)	2.0 (--)
	Median	2.0
	Q1, Q3	2.00, 2.00
	Min, max	2.0, 2.0
Change at Month 60	n	1
	Mean (SD)	-6.0 (--)
	Median	-6.0
	Q1, Q3	-6.00, -6.00
	Min, max	-6.0, -6.0

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.8.5
 Summary of ASCQ-Me Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Pain Episode Frequency Standardized Score

Visit	Statistics	Total N = 30
Baseline	n	30
	Mean (SD)	52.8 (6.2)
	Median	51.8
	Q1, Q3	47.96, 55.73
	Min, max	40.2, 63.5
Month 3	n	29
	Mean (SD)	39.5 (11.0)
	Median	40.2
	Q1, Q3	28.53, 47.96
	Min, max	20.8, 63.5
Change at Month 3	n	29
	Mean (SD)	-13.3 (10.8)
	Median	-11.7
	Q1, Q3	-19.43, -3.89
	Min, max	-31.1, 7.8
Month 6	n	27
	Mean (SD)	36.4 (9.4)
	Median	28.5
	Q1, Q3	28.53, 47.96
	Min, max	28.5, 51.8
Change at Month 6	n	27
	Mean (SD)	-16.1 (9.7)
	Median	-15.5
	Q1, Q3	-23.32, -7.77
	Min, max	-31.1, 0.0

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.8.5
 Summary of ASCQ-Me Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Pain Episode Frequency Standardized Score

Visit	Statistics	Total N = 30
Month 12	n	30
	Mean (SD)	33.6 (8.2)
	Median	28.5
	Q1, Q3	28.53, 40.19
	Min, max	28.5, 55.7
Change at Month 12	n	30
	Mean (SD)	-19.2 (8.2)
	Median	-19.4
	Q1, Q3	-27.21, -11.66
	Min, max	-31.1, 0.0
Month 18	n	28
	Mean (SD)	32.3 (8.0)
	Median	28.5
	Q1, Q3	28.53, 30.47
	Min, max	24.6, 55.7
Change at Month 18	n	28
	Mean (SD)	-20.8 (9.6)
	Median	-23.3
	Q1, Q3	-27.21, -13.60
	Min, max	-35.0, 3.9
Month 24	n	26
	Mean (SD)	31.5 (6.6)
	Median	28.5
	Q1, Q3	28.53, 28.53
	Min, max	28.5, 51.8

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.8.5
 Summary of ASCQ-Me Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Pain Episode Frequency Standardized Score

Visit	Statistics	Total N = 30
Change at Month 24	n	26
	Mean (SD)	-21.7 (8.5)
	Median	-23.3
	Q1, Q3	-27.21, -15.55
	Min, max	-35.0, 0.0
Month 36	n	17
	Mean (SD)	31.7 (6.2)
	Median	28.5
	Q1, Q3	28.53, 32.41
	Min, max	24.6, 44.1
Change at Month 36	n	17
	Mean (SD)	-21.0 (8.0)
	Median	-23.3
	Q1, Q3	-27.21, -15.55
	Min, max	-35.0, -3.9
Month 48	n	3
	Mean (SD)	28.5 (0.0)
	Median	28.5
	Q1, Q3	28.53, 28.53
	Min, max	28.5, 28.5
Change at Month 48	n	3
	Mean (SD)	-23.3 (3.9)
	Median	-23.3
	Q1, Q3	-27.21, -19.43
	Min, max	-27.2, -19.4

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.8.5
 Summary of ASCQ-Me Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Pain Episode Frequency Standardized Score

Visit	Statistics	Total N = 30
Month 60	n	1
	Mean (SD)	28.5 (--)
	Median	28.5
	Q1, Q3	28.53, 28.53
	Min, max	28.5, 28.5
Change at Month 60	n	1
	Mean (SD)	-23.3 (--)
	Median	-23.3
	Q1, Q3	-23.32, -23.32
	Min, max	-23.3, -23.3

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.8.5
 Summary of ASCQ-Me Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Pain Episode Severity

Visit	Statistics	Total N = 30
Baseline	n	30
	Mean (SD)	15.7 (3.9)
	Median	16.0
	Q1, Q3	14.00, 18.00
	Min, max	7.0, 22.0
Month 3	n	28
	Mean (SD)	13.6 (5.5)
	Median	15.0
	Q1, Q3	11.00, 18.50
	Min, max	0.0, 20.0
Change at Month 3	n	28
	Mean (SD)	-2.3 (5.2)
	Median	-1.0
	Q1, Q3	-4.50, 0.00
	Min, max	-15.0, 6.0
Month 6	n	27
	Mean (SD)	15.1 (5.1)
	Median	15.0
	Q1, Q3	12.00, 20.00
	Min, max	2.0, 21.0
Change at Month 6	n	27
	Mean (SD)	-0.6 (4.9)
	Median	-1.0
	Q1, Q3	-4.00, 2.00
	Min, max	-9.0, 11.0

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.8.5
 Summary of ASCQ-Me Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Pain Episode Severity

Visit	Statistics	Total N = 30
Month 12	n	30
	Mean (SD)	14.3 (5.1)
	Median	15.0
	Q1, Q3	10.00, 19.00
	Min, max	2.0, 22.0
Change at Month 12	n	30
	Mean (SD)	-1.3 (5.1)
	Median	-1.0
	Q1, Q3	-4.00, 1.00
	Min, max	-12.0, 7.0
Month 18	n	28
	Mean (SD)	15.0 (5.3)
	Median	16.5
	Q1, Q3	12.00, 19.00
	Min, max	2.0, 21.0
Change at Month 18	n	28
	Mean (SD)	-0.6 (4.5)
	Median	-1.0
	Q1, Q3	-2.50, 1.50
	Min, max	-12.0, 10.0
Month 24	n	26
	Mean (SD)	16.0 (4.3)
	Median	17.0
	Q1, Q3	13.00, 19.00
	Min, max	6.0, 21.0

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.8.5
 Summary of ASCQ-Me Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Pain Episode Severity

Visit	Statistics	Total N = 30
Change at Month 24	n	26
	Mean (SD)	-0.1 (5.8)
	Median	-0.5
	Q1, Q3	-2.00, 3.00
	Min, max	-16.0, 12.0
Month 36	n	17
	Mean (SD)	14.5 (5.2)
	Median	15.0
	Q1, Q3	11.00, 19.00
	Min, max	5.0, 21.0
Change at Month 36	n	17
	Mean (SD)	-2.2 (6.1)
	Median	-1.0
	Q1, Q3	-8.00, 1.00
	Min, max	-11.0, 10.0
Month 48	n	3
	Mean (SD)	19.0 (2.0)
	Median	19.0
	Q1, Q3	17.00, 21.00
	Min, max	17.0, 21.0
Change at Month 48	n	3
	Mean (SD)	0.0 (1.0)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-1.00, 1.00
	Min, max	-1.0, 1.0

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.8.5
 Summary of ASCQ-Me Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Pain Episode Severity

Visit	Statistics	Total N = 30
Month 60	n	1
	Mean (SD)	22.0 (--)
	Median	22.0
	Q1, Q3	22.00, 22.00
	Min, max	22.0, 22.0
Change at Month 60	n	1
	Mean (SD)	1.0 (--)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 1.0

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.8.5
 Summary of ASCQ-Me Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Pain Episode Severity Standardized Score

Visit	Statistics	Total N = 30
Baseline	n	30
	Mean (SD)	51.5 (9.0)
	Median	52.3
	Q1, Q3	47.62, 56.98
	Min, max	31.2, 66.3
Month 3	n	28
	Mean (SD)	46.6 (13.0)
	Median	50.0
	Q1, Q3	40.60, 58.15
	Min, max	14.9, 61.7
Change at Month 3	n	28
	Mean (SD)	-5.4 (12.1)
	Median	-2.3
	Q1, Q3	-10.53, 0.00
	Min, max	-35.1, 14.0
Month 6	n	27
	Mean (SD)	50.3 (11.9)
	Median	50.0
	Q1, Q3	42.94, 61.65
	Min, max	19.5, 64.0
Change at Month 6	n	27
	Mean (SD)	-1.4 (11.6)
	Median	-2.3
	Q1, Q3	-9.36, 4.68
	Min, max	-21.1, 25.7

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.8.5
 Summary of ASCQ-Me Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Pain Episode Severity Standardized Score

Visit	Statistics	Total N = 30
Month 12	n	30
	Mean (SD)	48.4 (12.0)
	Median	50.0
	Q1, Q3	38.26, 59.31
	Min, max	19.5, 66.3
Change at Month 12	n	30
	Mean (SD)	-3.1 (11.8)
	Median	-2.3
	Q1, Q3	-9.36, 2.34
	Min, max	-28.1, 16.4
Month 18	n	28
	Mean (SD)	50.0 (12.5)
	Median	53.5
	Q1, Q3	42.94, 59.31
	Min, max	19.5, 64.0
Change at Month 18	n	28
	Mean (SD)	-1.5 (10.4)
	Median	-2.3
	Q1, Q3	-5.85, 3.51
	Min, max	-28.1, 23.4
Month 24	n	26
	Mean (SD)	52.2 (10.2)
	Median	54.6
	Q1, Q3	45.28, 59.31
	Min, max	28.9, 64.0

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.8.5
 Summary of ASCQ-Me Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Pain Episode Severity Standardized Score

Visit	Statistics	Total N = 30
Change at Month 24	n	26
	Mean (SD)	-0.2 (13.5)
	Median	-1.2
	Q1, Q3	-4.68, 7.02
	Min, max	-37.4, 28.1
Month 36	n	17
	Mean (SD)	48.7 (12.2)
	Median	50.0
	Q1, Q3	40.60, 59.31
	Min, max	26.6, 64.0
Change at Month 36	n	17
	Mean (SD)	-5.1 (14.3)
	Median	-2.3
	Q1, Q3	-18.71, 2.34
	Min, max	-25.7, 23.4
Month 48	n	3
	Mean (SD)	59.3 (4.7)
	Median	59.3
	Q1, Q3	54.64, 63.99
	Min, max	54.6, 64.0
Change at Month 48	n	3
	Mean (SD)	0.0 (2.3)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-2.34, 2.34
	Min, max	-2.3, 2.3

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.8.5
 Summary of ASCQ-Me Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Pain Episode Severity Standardized Score

Visit	Statistics	Total N = 30
Month 60	n	1
	Mean (SD)	66.3 (--)
	Median	66.3
	Q1, Q3	66.33, 66.33
	Min, max	66.3, 66.3
Change at Month 60	n	1
	Mean (SD)	2.3 (--)
	Median	2.3
	Q1, Q3	2.34, 2.34
	Min, max	2.3, 2.3

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.8.5
 Summary of ASCQ-Me Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Emotional

Visit	Statistics	Total N = 30
Baseline	n	29
	Mean (SD)	19.7 (4.9)
	Median	22.0
	Q1, Q3	17.00, 23.00
	Min, max	5.0, 25.0
Month 3	n	29
	Mean (SD)	20.9 (4.2)
	Median	23.0
	Q1, Q3	18.00, 24.00
	Min, max	8.0, 25.0
Change at Month 3	n	28
	Mean (SD)	1.0 (4.8)
	Median	0.5
	Q1, Q3	-1.00, 4.00
	Min, max	-11.0, 10.0
Month 6	n	27
	Mean (SD)	23.0 (2.9)
	Median	24.0
	Q1, Q3	22.00, 25.00
	Min, max	13.0, 25.0
Change at Month 6	n	26
	Mean (SD)	3.6 (5.2)
	Median	2.0
	Q1, Q3	0.00, 7.00
	Min, max	-5.0, 19.0

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.8.5
 Summary of ASCQ-Me Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Emotional

Visit	Statistics	Total N = 30
Month 12	n	30
	Mean (SD)	23.6 (2.6)
	Median	25.0
	Q1, Q3	23.00, 25.00
	Min, max	15.0, 25.0
Change at Month 12	n	29
	Mean (SD)	3.8 (4.6)
	Median	3.0
	Q1, Q3	1.00, 6.00
	Min, max	-2.0, 20.0
Month 18	n	28
	Mean (SD)	23.0 (3.9)
	Median	25.0
	Q1, Q3	23.00, 25.00
	Min, max	10.0, 25.0
Change at Month 18	n	27
	Mean (SD)	3.5 (4.8)
	Median	2.0
	Q1, Q3	1.00, 7.00
	Min, max	-7.0, 17.0
Month 24	n	26
	Mean (SD)	23.0 (3.5)
	Median	25.0
	Q1, Q3	23.00, 25.00
	Min, max	14.0, 25.0

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.8.5
 Summary of ASCQ-Me Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Emotional

Visit	Statistics	Total N = 30
Change at Month 24	n	25
	Mean (SD)	4.0 (5.1)
	Median	2.0
	Q1, Q3	1.00, 6.00
	Min, max	-3.0, 20.0
Month 36	n	16
	Mean (SD)	22.4 (3.1)
	Median	24.0
	Q1, Q3	20.50, 25.00
	Min, max	15.0, 25.0
Change at Month 36	n	15
	Mean (SD)	4.0 (4.4)
	Median	4.0
	Q1, Q3	1.00, 6.00
	Min, max	-2.0, 14.0
Month 48	n	2
	Mean (SD)	24.5 (0.7)
	Median	24.5
	Q1, Q3	24.00, 25.00
	Min, max	24.0, 25.0
Change at Month 48	n	2
	Mean (SD)	6.5 (3.5)
	Median	6.5
	Q1, Q3	4.00, 9.00
	Min, max	4.0, 9.0

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.8.5
 Summary of ASCQ-Me Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Emotional

Visit	Statistics	Total N = 30
Month 60	n	1
	Mean (SD)	25.0 (--)
	Median	25.0
	Q1, Q3	25.00, 25.00
	Min, max	25.0, 25.0
Change at Month 60	n	1
	Mean (SD)	9.0 (--)
	Median	9.0
	Q1, Q3	9.00, 9.00
	Min, max	9.0, 9.0

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.8.5
 Summary of ASCQ-Me Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Emotional Standardized Score

Visit	Statistics	Total N = 30
Baseline	n	29
	Mean (SD)	52.5 (8.5)
	Median	55.2
	Q1, Q3	47.40, 57.30
	Min, max	26.8, 65.6
Month 3	n	29
	Mean (SD)	55.0 (7.8)
	Median	57.3
	Q1, Q3	48.70, 60.50
	Min, max	35.3, 65.6
Change at Month 3	n	28
	Mean (SD)	2.3 (9.5)
	Median	0.9
	Q1, Q3	-2.65, 10.40
	Min, max	-21.9, 18.2
Month 6	n	27
	Mean (SD)	59.5 (6.4)
	Median	60.5
	Q1, Q3	55.20, 65.60
	Min, max	42.5, 65.6
Change at Month 6	n	26
	Mean (SD)	7.6 (10.2)
	Median	5.3
	Q1, Q3	0.00, 14.30
	Min, max	-14.1, 33.7

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.8.5
 Summary of ASCQ-Me Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Emotional Standardized Score

Visit	Statistics	Total N = 30
Month 12	n	30
	Mean (SD)	61.3 (5.9)
	Median	65.6
	Q1, Q3	57.30, 65.60
	Min, max	44.9, 65.6
Change at Month 12	n	29
	Mean (SD)	8.6 (9.1)
	Median	8.3
	Q1, Q3	5.10, 11.80
	Min, max	-5.3, 38.8
Month 18	n	28
	Mean (SD)	60.5 (7.7)
	Median	65.6
	Q1, Q3	57.30, 65.60
	Min, max	38.5, 65.6
Change at Month 18	n	27
	Mean (SD)	8.3 (8.6)
	Median	8.3
	Q1, Q3	1.20, 14.80
	Min, max	-8.9, 28.4
Month 24	n	26
	Mean (SD)	60.3 (7.3)
	Median	65.6
	Q1, Q3	57.30, 65.60
	Min, max	43.7, 65.6

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.8.5
 Summary of ASCQ-Me Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Emotional Standardized Score

Visit	Statistics	Total N = 30
Change at Month 24	n	25
	Mean (SD)	9.5 (9.3)
	Median	8.3
	Q1, Q3	3.20, 12.30
	Min, max	-3.7, 38.8
Month 36	n	16
	Mean (SD)	58.2 (7.0)
	Median	60.5
	Q1, Q3	52.40, 65.60
	Min, max	44.9, 65.6
Change at Month 36	n	15
	Mean (SD)	8.5 (7.8)
	Median	9.0
	Q1, Q3	4.00, 12.30
	Min, max	-4.0, 23.3
Month 48	n	2
	Mean (SD)	63.1 (3.6)
	Median	63.1
	Q1, Q3	60.50, 65.60
	Min, max	60.5, 65.6
Change at Month 48	n	2
	Mean (SD)	14.2 (7.4)
	Median	14.2
	Q1, Q3	9.00, 19.40
	Min, max	9.0, 19.4

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.8.5
 Summary of ASCQ-Me Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Emotional Standardized Score

Visit	Statistics	Total N = 30
Month 60	n	1
	Mean (SD)	65.6 (--)
	Median	65.6
	Q1, Q3	65.60, 65.60
	Min, max	65.6, 65.6
Change at Month 60	n	1
	Mean (SD)	19.4 (--)
	Median	19.4
	Q1, Q3	19.40, 19.40
	Min, max	19.4, 19.4

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.8.5
 Summary of ASCQ-Me Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Pain

Visit	Statistics	Total N = 30
Baseline	n	29
	Mean (SD)	20.3 (5.5)
	Median	22.0
	Q1, Q3	17.00, 25.00
	Min, max	9.0, 25.0
Month 3	n	28
	Mean (SD)	21.6 (4.3)
	Median	23.5
	Q1, Q3	20.00, 25.00
	Min, max	9.0, 25.0
Change at Month 3	n	27
	Mean (SD)	1.7 (4.6)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 4.00
	Min, max	-6.0, 15.0
Month 6	n	27
	Mean (SD)	22.6 (3.7)
	Median	25.0
	Q1, Q3	21.00, 25.00
	Min, max	10.0, 25.0
Change at Month 6	n	26
	Mean (SD)	2.7 (4.7)
	Median	1.0
	Q1, Q3	0.00, 5.00
	Min, max	-4.0, 15.0

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.8.5
 Summary of ASCQ-Me Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Pain

Visit	Statistics	Total N = 30
Month 12	n	30
	Mean (SD)	23.0 (3.1)
	Median	25.0
	Q1, Q3	22.00, 25.00
	Min, max	15.0, 25.0
Change at Month 12	n	29
	Mean (SD)	2.6 (4.5)
	Median	1.0
	Q1, Q3	0.00, 4.00
	Min, max	-4.0, 15.0
Month 18	n	28
	Mean (SD)	23.8 (3.1)
	Median	25.0
	Q1, Q3	24.50, 25.00
	Min, max	12.0, 25.0
Change at Month 18	n	27
	Mean (SD)	3.7 (5.3)
	Median	2.0
	Q1, Q3	0.00, 6.00
	Min, max	-5.0, 15.0
Month 24	n	26
	Mean (SD)	23.5 (2.7)
	Median	25.0
	Q1, Q3	23.00, 25.00
	Min, max	15.0, 25.0

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.8.5
 Summary of ASCQ-Me Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Pain

Visit	Statistics	Total N = 30
Change at Month 24	n	25
	Mean (SD)	4.0 (5.1)
	Median	3.0
	Q1, Q3	0.00, 7.00
	Min, max	-6.0, 15.0
Month 36	n	17
	Mean (SD)	23.4 (2.9)
	Median	25.0
	Q1, Q3	23.00, 25.00
	Min, max	16.0, 25.0
Change at Month 36	n	16
	Mean (SD)	4.1 (4.4)
	Median	2.5
	Q1, Q3	0.50, 7.00
	Min, max	0.0, 15.0
Month 48	n	3
	Mean (SD)	22.7 (2.5)
	Median	23.0
	Q1, Q3	20.00, 25.00
	Min, max	20.0, 25.0
Change at Month 48	n	2
	Mean (SD)	0.5 (0.7)
	Median	0.5
	Q1, Q3	0.00, 1.00
	Min, max	0.0, 1.0

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.8.5
 Summary of ASCQ-Me Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Pain

Visit	Statistics	Total N = 30
Month 60	n	1
	Mean (SD)	25.0 (--)
	Median	25.0
	Q1, Q3	25.00, 25.00
	Min, max	25.0, 25.0
Change at Month 60	n	1
	Mean (SD)	0.0 (--)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	0.0, 0.0

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.8.5
 Summary of ASCQ-Me Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Pain Standardized Score

Visit	Statistics	Total N = 30
Baseline	n	29
	Mean (SD)	53.8 (9.9)
	Median	54.0
	Q1, Q3	47.10, 63.80
	Min, max	34.9, 63.8
Month 3	n	28
	Mean (SD)	55.9 (8.3)
	Median	56.9
	Q1, Q3	51.20, 63.80
	Min, max	34.9, 63.8
Change at Month 3	n	27
	Mean (SD)	3.0 (8.6)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 9.50
	Min, max	-11.3, 27.1
Month 6	n	27
	Mean (SD)	57.8 (7.5)
	Median	63.8
	Q1, Q3	52.50, 63.80
	Min, max	36.7, 63.8
Change at Month 6	n	26
	Mean (SD)	4.6 (9.0)
	Median	3.0
	Q1, Q3	0.00, 9.80
	Min, max	-11.3, 27.1

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.8.5
 Summary of ASCQ-Me Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Pain Standardized Score

Visit	Statistics	Total N = 30
Month 12	n	30
	Mean (SD)	58.8 (6.6)
	Median	63.8
	Q1, Q3	54.00, 63.80
	Min, max	44.4, 63.8
Change at Month 12	n	29
	Mean (SD)	4.8 (8.6)
	Median	4.1
	Q1, Q3	0.00, 10.80
	Min, max	-8.0, 27.1
Month 18	n	28
	Mean (SD)	60.8 (6.3)
	Median	63.8
	Q1, Q3	60.90, 63.80
	Min, max	39.9, 63.8
Change at Month 18	n	27
	Mean (SD)	7.6 (9.9)
	Median	5.8
	Q1, Q3	0.00, 13.90
	Min, max	-12.6, 27.1
Month 24	n	26
	Mean (SD)	60.1 (6.1)
	Median	63.8
	Q1, Q3	55.80, 63.80
	Min, max	44.4, 63.8

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.8.5
 Summary of ASCQ-Me Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Pain Standardized Score

Visit	Statistics	Total N = 30
Change at Month 24	n	25
	Mean (SD)	8.2 (9.2)
	Median	8.0
	Q1, Q3	0.00, 11.30
	Min, max	-13.9, 27.1
Month 36	n	17
	Mean (SD)	59.6 (6.4)
	Median	63.8
	Q1, Q3	55.80, 63.80
	Min, max	45.7, 63.8
Change at Month 36	n	16
	Mean (SD)	8.1 (7.9)
	Median	5.8
	Q1, Q3	1.40, 13.20
	Min, max	0.0, 27.1
Month 48	n	3
	Mean (SD)	56.9 (6.4)
	Median	55.8
	Q1, Q3	51.20, 63.80
	Min, max	51.2, 63.8
Change at Month 48	n	2
	Mean (SD)	0.9 (1.3)
	Median	0.9
	Q1, Q3	0.00, 1.80
	Min, max	0.0, 1.8

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.8.5
 Summary of ASCQ-Me Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Pain Standardized Score

Visit	Statistics	Total N = 30
Month 60	n	1
	Mean (SD)	63.8 (--)
	Median	63.8
	Q1, Q3	63.80, 63.80
	Min, max	63.8, 63.8
Change at Month 60	n	1
	Mean (SD)	0.0 (--)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	0.0, 0.0

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.8.5
 Summary of ASCQ-Me Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Social Function

Visit	Statistics	Total N = 30
Baseline	n	29
	Mean (SD)	16.7 (5.8)
	Median	17.0
	Q1, Q3	12.00, 22.00
	Min, max	7.0, 25.0
Month 3	n	29
	Mean (SD)	17.9 (6.7)
	Median	20.0
	Q1, Q3	11.00, 23.00
	Min, max	5.0, 25.0
Change at Month 3	n	28
	Mean (SD)	0.9 (7.7)
	Median	1.5
	Q1, Q3	-5.00, 5.50
	Min, max	-13.0, 16.0
Month 6	n	27
	Mean (SD)	21.0 (4.4)
	Median	22.0
	Q1, Q3	20.00, 25.00
	Min, max	8.0, 25.0
Change at Month 6	n	26
	Mean (SD)	4.7 (6.0)
	Median	3.0
	Q1, Q3	0.00, 10.00
	Min, max	-5.0, 18.0

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.8.5
 Summary of ASCQ-Me Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Social Function

Visit	Statistics	Total N = 30
Month 12	n	29
	Mean (SD)	22.8 (3.3)
	Median	24.0
	Q1, Q3	22.00, 25.00
	Min, max	12.0, 25.0
Change at Month 12	n	28
	Mean (SD)	5.8 (5.4)
	Median	4.5
	Q1, Q3	1.50, 10.50
	Min, max	-1.0, 17.0
Month 18	n	28
	Mean (SD)	21.9 (5.1)
	Median	25.0
	Q1, Q3	21.00, 25.00
	Min, max	8.0, 25.0
Change at Month 18	n	27
	Mean (SD)	5.1 (7.3)
	Median	4.0
	Q1, Q3	1.00, 11.00
	Min, max	-16.0, 17.0
Month 24	n	26
	Mean (SD)	22.6 (4.4)
	Median	25.0
	Q1, Q3	22.00, 25.00
	Min, max	5.0, 25.0

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.8.5
 Summary of ASCQ-Me Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Social Function

Visit	Statistics	Total N = 30
Change at Month 24	n	25
	Mean (SD)	6.6 (6.6)
	Median	6.0
	Q1, Q3	2.00, 12.00
	Min, max	-9.0, 18.0
Month 36	n	17
	Mean (SD)	22.5 (2.9)
	Median	24.0
	Q1, Q3	20.00, 25.00
	Min, max	17.0, 25.0
Change at Month 36	n	16
	Mean (SD)	7.9 (5.1)
	Median	8.5
	Q1, Q3	4.00, 12.50
	Min, max	-3.0, 15.0
Month 48	n	3
	Mean (SD)	21.3 (3.2)
	Median	20.0
	Q1, Q3	19.00, 25.00
	Min, max	19.0, 25.0
Change at Month 48	n	2
	Mean (SD)	12.5 (3.5)
	Median	12.5
	Q1, Q3	10.00, 15.00
	Min, max	10.0, 15.0

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.8.5
 Summary of ASCQ-Me Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Social Function

Visit	Statistics	Total N = 30
Month 60	n	1
	Mean (SD)	25.0 (--)
	Median	25.0
	Q1, Q3	25.00, 25.00
	Min, max	25.0, 25.0
Change at Month 60	n	1
	Mean (SD)	15.0 (--)
	Median	15.0
	Q1, Q3	15.00, 15.00
	Min, max	15.0, 15.0

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.8.5
 Summary of ASCQ-Me Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Social Function Standardized Score

Visit	Statistics	Total N = 30
Baseline	n	29
	Mean (SD)	50.8 (11.2)
	Median	50.5
	Q1, Q3	42.10, 59.80
	Min, max	32.5, 69.8
Month 3	n	29
	Mean (SD)	53.1 (13.4)
	Median	55.8
	Q1, Q3	40.40, 62.10
	Min, max	26.0, 69.8
Change at Month 3	n	28
	Mean (SD)	1.8 (15.0)
	Median	2.9
	Q1, Q3	-10.65, 10.80
	Min, max	-23.0, 29.6
Month 6	n	27
	Mean (SD)	59.3 (9.3)
	Median	59.8
	Q1, Q3	55.80, 69.80
	Min, max	34.7, 69.8
Change at Month 6	n	26
	Mean (SD)	9.3 (11.8)
	Median	5.8
	Q1, Q3	0.00, 17.70
	Min, max	-9.2, 37.3

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.8.5
 Summary of ASCQ-Me Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Social Function Standardized Score

Visit	Statistics	Total N = 30
Month 12	n	29
	Mean (SD)	63.6 (7.6)
	Median	64.9
	Q1, Q3	59.80, 69.80
	Min, max	42.1, 69.8
Change at Month 12	n	28
	Mean (SD)	12.1 (10.8)
	Median	9.0
	Q1, Q3	4.15, 19.65
	Min, max	-4.9, 35.1
Month 18	n	28
	Mean (SD)	62.1 (10.8)
	Median	69.8
	Q1, Q3	57.70, 69.80
	Min, max	34.7, 69.8
Change at Month 18	n	27
	Mean (SD)	11.1 (14.6)
	Median	12.1
	Q1, Q3	2.20, 23.40
	Min, max	-33.0, 35.1
Month 24	n	26
	Mean (SD)	63.3 (10.0)
	Median	69.8
	Q1, Q3	59.80, 69.80
	Min, max	26.0, 69.8

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.8.5
 Summary of ASCQ-Me Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Social Function Standardized Score

Visit	Statistics	Total N = 30
Change at Month 24	n	25
	Mean (SD)	13.7 (13.4)
	Median	15.8
	Q1, Q3	5.10, 24.20
	Min, max	-19.6, 37.3
Month 36	n	17
	Mean (SD)	62.9 (7.5)
	Median	64.9
	Q1, Q3	55.80, 69.80
	Min, max	50.5, 69.8
Change at Month 36	n	16
	Mean (SD)	16.5 (9.8)
	Median	17.9
	Q1, Q3	8.85, 23.60
	Min, max	-5.5, 31.1
Month 48	n	3
	Mean (SD)	59.9 (8.6)
	Median	55.8
	Q1, Q3	54.00, 69.80
	Min, max	54.0, 69.8
Change at Month 48	n	2
	Mean (SD)	24.2 (9.8)
	Median	24.2
	Q1, Q3	17.20, 31.10
	Min, max	17.2, 31.1

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.8.5
 Summary of ASCQ-Me Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Social Function Standardized Score

Visit	Statistics	Total N = 30
Month 60	n	1
	Mean (SD)	69.8 (--)
	Median	69.8
	Q1, Q3	69.80, 69.80
	Min, max	69.8, 69.8
Change at Month 60	n	1
	Mean (SD)	31.1 (--)
	Median	31.1
	Q1, Q3	31.10, 31.10
	Min, max	31.1, 31.1

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.8.5
 Summary of ASCQ-Me Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Stiffness

Visit	Statistics	Total N = 30
Baseline	n	29
	Mean (SD)	20.3 (4.6)
	Median	22.0
	Q1, Q3	17.00, 23.00
	Min, max	11.0, 25.0
Month 3	n	29
	Mean (SD)	20.1 (5.8)
	Median	23.0
	Q1, Q3	16.00, 25.00
	Min, max	7.0, 25.0
Change at Month 3	n	28
	Mean (SD)	-0.1 (3.7)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-1.00, 2.00
	Min, max	-11.0, 7.0
Month 6	n	27
	Mean (SD)	20.1 (5.8)
	Median	22.0
	Q1, Q3	18.00, 25.00
	Min, max	6.0, 25.0
Change at Month 6	n	26
	Mean (SD)	-0.3 (5.4)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-2.00, 2.00
	Min, max	-16.0, 8.0

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.8.5
 Summary of ASCQ-Me Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Stiffness

Visit	Statistics	Total N = 30
Month 12	n	30
	Mean (SD)	22.0 (3.7)
	Median	23.0
	Q1, Q3	20.00, 25.00
	Min, max	13.0, 25.0
Change at Month 12	n	29
	Mean (SD)	1.8 (4.9)
	Median	2.0
	Q1, Q3	-1.00, 5.00
	Min, max	-10.0, 11.0
Month 18	n	28
	Mean (SD)	22.0 (4.6)
	Median	24.0
	Q1, Q3	21.00, 25.00
	Min, max	8.0, 25.0
Change at Month 18	n	27
	Mean (SD)	1.6 (4.9)
	Median	1.0
	Q1, Q3	0.00, 4.00
	Min, max	-11.0, 10.0
Month 24	n	26
	Mean (SD)	22.7 (3.5)
	Median	24.5
	Q1, Q3	22.00, 25.00
	Min, max	11.0, 25.0

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.8.5
 Summary of ASCQ-Me Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Stiffness

Visit	Statistics	Total N = 30
Change at Month 24	n	25
	Mean (SD)	2.9 (5.0)
	Median	3.0
	Q1, Q3	0.00, 7.00
	Min, max	-12.0, 11.0
Month 36	n	17
	Mean (SD)	21.2 (4.8)
	Median	23.0
	Q1, Q3	18.00, 25.00
	Min, max	8.0, 25.0
Change at Month 36	n	16
	Mean (SD)	2.3 (6.1)
	Median	2.5
	Q1, Q3	0.00, 5.50
	Min, max	-15.0, 11.0
Month 48	n	3
	Mean (SD)	21.7 (4.9)
	Median	24.0
	Q1, Q3	16.00, 25.00
	Min, max	16.0, 25.0
Change at Month 48	n	2
	Mean (SD)	6.0 (5.7)
	Median	6.0
	Q1, Q3	2.00, 10.00
	Min, max	2.0, 10.0

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.8.5
 Summary of ASCQ-Me Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Stiffness

Visit	Statistics	Total N = 30
Month 60	n	1
	Mean (SD)	25.0 (--)
	Median	25.0
	Q1, Q3	25.00, 25.00
	Min, max	25.0, 25.0
Change at Month 60	n	1
	Mean (SD)	2.0 (--)
	Median	2.0
	Q1, Q3	2.00, 2.00
	Min, max	2.0, 2.0

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.8.5
 Summary of ASCQ-Me Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Stiffness Standardized Score

Visit	Statistics	Total N = 30
Baseline	n	29
	Mean (SD)	53.6 (8.6)
	Median	54.7
	Q1, Q3	46.70, 57.00
	Min, max	38.4, 65.4
Month 3	n	29
	Mean (SD)	54.2 (11.1)
	Median	57.0
	Q1, Q3	45.40, 65.40
	Min, max	31.5, 65.4
Change at Month 3	n	28
	Mean (SD)	0.8 (7.7)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-3.05, 4.25
	Min, max	-17.1, 17.3
Month 6	n	27
	Mean (SD)	53.7 (10.9)
	Median	54.7
	Q1, Q3	48.10, 65.40
	Min, max	29.0, 65.4
Change at Month 6	n	26
	Mean (SD)	-0.1 (10.1)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-5.20, 8.40
	Min, max	-25.5, 17.3

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.8.5
 Summary of ASCQ-Me Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Stiffness Standardized Score

Visit	Statistics	Total N = 30
Month 12	n	30
	Mean (SD)	57.3 (8.2)
	Median	57.0
	Q1, Q3	51.00, 65.40
	Min, max	41.3, 65.4
Change at Month 12	n	29
	Mean (SD)	4.0 (10.0)
	Median	5.5
	Q1, Q3	-1.40, 10.70
	Min, max	-17.3, 20.0
Month 18	n	28
	Mean (SD)	57.5 (9.1)
	Median	59.9
	Q1, Q3	52.70, 65.40
	Min, max	33.5, 65.4
Change at Month 18	n	27
	Mean (SD)	3.6 (9.1)
	Median	2.9
	Q1, Q3	0.00, 10.70
	Min, max	-17.1, 20.0
Month 24	n	26
	Mean (SD)	59.0 (7.8)
	Median	62.7
	Q1, Q3	54.70, 65.40
	Min, max	38.4, 65.4

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.8.5
 Summary of ASCQ-Me Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Stiffness Standardized Score

Visit	Statistics	Total N = 30
Change at Month 24	n	25
	Mean (SD)	6.3 (9.6)
	Median	8.3
	Q1, Q3	0.00, 12.70
	Min, max	-18.6, 22.7
Month 36	n	17
	Mean (SD)	56.0 (9.6)
	Median	57.0
	Q1, Q3	48.10, 65.40
	Min, max	33.5, 65.4
Change at Month 36	n	16
	Mean (SD)	5.1 (10.9)
	Median	5.8
	Q1, Q3	0.00, 9.40
	Min, max	-23.5, 22.7
Month 48	n	3
	Mean (SD)	56.9 (10.3)
	Median	59.9
	Q1, Q3	45.40, 65.40
	Min, max	45.4, 65.4
Change at Month 48	n	2
	Mean (SD)	12.8 (6.2)
	Median	12.8
	Q1, Q3	8.40, 17.20
	Min, max	8.4, 17.2

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.8.5
 Summary of ASCQ-Me Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Stiffness Standardized Score

Visit	Statistics	Total N = 30
Month 60	n	1
	Mean (SD)	65.4 (--)
	Median	65.4
	Q1, Q3	65.40, 65.40
	Min, max	65.4, 65.4
Change at Month 60	n	1
	Mean (SD)	8.4 (--)
	Median	8.4
	Q1, Q3	8.40, 8.40
	Min, max	8.4, 8.4

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.8.5
 Summary of ASCQ-Me Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Sleep

Visit	Statistics	Total N = 30
Baseline	n	29
	Mean (SD)	14.7 (5.3)
	Median	14.0
	Q1, Q3	11.00, 19.00
	Min, max	5.0, 25.0
Month 3	n	29
	Mean (SD)	15.8 (6.2)
	Median	15.0
	Q1, Q3	11.00, 21.00
	Min, max	5.0, 25.0
Change at Month 3	n	28
	Mean (SD)	1.0 (5.3)
	Median	0.5
	Q1, Q3	-2.00, 3.00
	Min, max	-13.0, 11.0
Month 6	n	27
	Mean (SD)	16.8 (5.3)
	Median	16.0
	Q1, Q3	13.00, 21.00
	Min, max	6.0, 25.0
Change at Month 6	n	26
	Mean (SD)	2.0 (6.2)
	Median	1.0
	Q1, Q3	-2.00, 5.00
	Min, max	-10.0, 15.0

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.8.5
 Summary of ASCQ-Me Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Sleep

Visit	Statistics	Total N = 30
Month 12	n	30
	Mean (SD)	16.9 (5.2)
	Median	17.0
	Q1, Q3	13.00, 21.00
	Min, max	9.0, 25.0
Change at Month 12	n	29
	Mean (SD)	2.3 (4.1)
	Median	1.0
	Q1, Q3	-1.00, 6.00
	Min, max	-3.0, 11.0
Month 18	n	28
	Mean (SD)	16.7 (5.4)
	Median	18.0
	Q1, Q3	13.00, 21.00
	Min, max	5.0, 24.0
Change at Month 18	n	27
	Mean (SD)	2.0 (5.4)
	Median	1.0
	Q1, Q3	-3.00, 5.00
	Min, max	-5.0, 14.0
Month 24	n	26
	Mean (SD)	16.8 (5.6)
	Median	18.0
	Q1, Q3	14.00, 21.00
	Min, max	5.0, 25.0

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.8.5
 Summary of ASCQ-Me Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Sleep

Visit	Statistics	Total N = 30
Change at Month 24	n	25
	Mean (SD)	2.9 (5.0)
	Median	3.0
	Q1, Q3	0.00, 6.00
	Min, max	-10.0, 12.0
Month 36	n	17
	Mean (SD)	16.1 (6.1)
	Median	16.0
	Q1, Q3	13.00, 21.00
	Min, max	5.0, 24.0
Change at Month 36	n	16
	Mean (SD)	3.8 (4.9)
	Median	2.5
	Q1, Q3	0.00, 7.50
	Min, max	-3.0, 15.0
Month 48	n	3
	Mean (SD)	13.0 (7.5)
	Median	12.0
	Q1, Q3	6.00, 21.00
	Min, max	6.0, 21.0
Change at Month 48	n	2
	Mean (SD)	5.5 (9.2)
	Median	5.5
	Q1, Q3	-1.00, 12.00
	Min, max	-1.0, 12.0

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.8.5
 Summary of ASCQ-Me Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Sleep

Visit	Statistics	Total N = 30
Month 60	n	1
	Mean (SD)	21.0 (--)
	Median	21.0
	Q1, Q3	21.00, 21.00
	Min, max	21.0, 21.0
Change at Month 60	n	1
	Mean (SD)	12.0 (--)
	Median	12.0
	Q1, Q3	12.00, 12.00
	Min, max	12.0, 12.0

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.8.5
 Summary of ASCQ-Me Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Sleep Standardized Score

Visit	Statistics	Total N = 30
Baseline	n	29
	Mean (SD)	48.8 (9.2)
	Median	48.2
	Q1, Q3	43.20, 55.30
	Min, max	27.9, 69.1
Month 3	n	29
	Mean (SD)	50.6 (11.1)
	Median	49.7
	Q1, Q3	43.20, 58.20
	Min, max	27.9, 69.1
Change at Month 3	n	28
	Mean (SD)	1.6 (9.4)
	Median	1.0
	Q1, Q3	-4.35, 5.45
	Min, max	-20.9, 21.8
Month 6	n	27
	Mean (SD)	52.5 (9.1)
	Median	51.1
	Q1, Q3	46.70, 58.20
	Min, max	32.3, 69.1
Change at Month 6	n	26
	Mean (SD)	3.6 (10.8)
	Median	1.5
	Q1, Q3	-3.60, 8.60
	Min, max	-15.0, 28.8

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.8.5
 Summary of ASCQ-Me Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Sleep Standardized Score

Visit	Statistics	Total N = 30
Month 12	n	30
	Mean (SD)	52.7 (8.7)
	Median	52.5
	Q1, Q3	46.70, 58.20
	Min, max	39.5, 69.1
Change at Month 12	n	29
	Mean (SD)	4.0 (7.1)
	Median	1.7
	Q1, Q3	-1.80, 10.00
	Min, max	-6.2, 18.0
Month 18	n	28
	Mean (SD)	51.6 (9.5)
	Median	53.9
	Q1, Q3	46.70, 58.20
	Min, max	27.9, 64.4
Change at Month 18	n	27
	Mean (SD)	2.9 (9.2)
	Median	1.7
	Q1, Q3	-4.30, 9.10
	Min, max	-13.5, 22.4
Month 24	n	26
	Mean (SD)	52.1 (10.1)
	Median	53.9
	Q1, Q3	48.20, 58.20
	Min, max	27.9, 69.1

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.8.5
 Summary of ASCQ-Me Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Sleep Standardized Score

Visit	Statistics	Total N = 30
Change at Month 24	n	25
	Mean (SD)	4.7 (8.2)
	Median	4.7
	Q1, Q3	0.00, 11.50
	Min, max	-15.0, 18.7
Month 36	n	17
	Mean (SD)	50.4 (11.0)
	Median	51.1
	Q1, Q3	46.70, 58.20
	Min, max	27.9, 64.4
Change at Month 36	n	16
	Mean (SD)	5.7 (8.3)
	Median	4.5
	Q1, Q3	0.00, 10.90
	Min, max	-7.2, 24.9
Month 48	n	3
	Mean (SD)	45.2 (13.0)
	Median	45.0
	Q1, Q3	32.30, 58.20
	Min, max	32.3, 58.2
Change at Month 48	n	2
	Mean (SD)	8.0 (15.2)
	Median	8.0
	Q1, Q3	-2.80, 18.70
	Min, max	-2.8, 18.7

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.8.5
 Summary of ASCQ-Me Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Sleep Standardized Score

Visit	Statistics	Total N = 30
Month 60	n	1
	Mean (SD)	58.2 (--)
	Median	58.2
	Q1, Q3	58.20, 58.20
	Min, max	58.2, 58.2
Change at Month 60	n	1
	Mean (SD)	18.7 (--)
	Median	18.7
	Q1, Q3	18.70, 18.70
	Min, max	18.7, 18.7

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.8.6
 ≥15% Improvement from Baseline in Total Scale in ASCQ-Me Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

SCD Medical History Checklist

	Total N = 30 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	27
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 3	1 (3.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	26
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 6	2 (7.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	29
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 12	5 (17.2)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	27
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 18	5 (18.5)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	25
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 24	6 (24.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	16
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 36	3 (18.8)
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	2
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 48	1 (50.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	1
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 60	1 (100.0)

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.
 Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat_prod\121_DMC24Q3\t-qs-am-g18-res-imp-pes.sas Creation: 06NOV2024 9:48

Table 2.8.6
≥15% Improvement from Baseline in Total Scale in ASCQ-Me Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Pain Episode Frequency

	Total N = 30 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	29
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 3	21 (72.4)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	27
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 6	22 (81.5)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	30
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 12	28 (93.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	28
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 18	26 (92.9)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	26
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 24	25 (96.2)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	17
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 36	16 (94.1)
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	3
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 48	3 (100.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	1
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 60	1 (100.0)

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Table 2.8.6
≥15% Improvement from Baseline in Total Scale in ASCQ-Me Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Pain Episode Frequency Standardized Score

	Total N = 30 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	29
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 3	12 (41.4)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	27
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 6	15 (55.6)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	30
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 12	22 (73.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	28
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 18	21 (75.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	26
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 24	22 (84.6)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	17
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 36	13 (76.5)
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	3
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 48	3 (100.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	1
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 60	1 (100.0)

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Table 2.8.6
≥15% Improvement from Baseline in Total Scale in ASCQ-Me Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Pain Episode Severity

	Total N = 30 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	28
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 3	10 (35.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	27
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 6	7 (25.9)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	30
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 12	8 (26.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	28
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 18	5 (17.9)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	26
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 24	5 (19.2)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	17
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 36	6 (35.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	3
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 48	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	1
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 60	0

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Table 2.8.6
 $\geq 15\%$ Improvement from Baseline in Total Scale in ASCQ-Me Scores for Subjects ≥ 18 and ≤ 35 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Pain Episode Severity Standardized Score

	Total N = 30 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	28
$\geq 15\%$ improvement from baseline in total scale at Month 3	4 (14.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	27
$\geq 15\%$ improvement from baseline in total scale at Month 6	2 (7.4)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	30
$\geq 15\%$ improvement from baseline in total scale at Month 12	5 (16.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	28
$\geq 15\%$ improvement from baseline in total scale at Month 18	2 (7.1)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	26
$\geq 15\%$ improvement from baseline in total scale at Month 24	2 (7.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	17
$\geq 15\%$ improvement from baseline in total scale at Month 36	5 (29.4)
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	3
$\geq 15\%$ improvement from baseline in total scale at Month 48	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	1
$\geq 15\%$ improvement from baseline in total scale at Month 60	0

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Table 2.8.6
 ≥15% Improvement from Baseline in Total Scale in ASCQ-Me Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Emotional

	Total N = 30 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	28
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 3	8 (28.6)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	26
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 6	11 (42.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	29
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 12	11 (37.9)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	27
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 18	10 (37.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	25
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 24	11 (44.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	15
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 36	8 (53.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	2
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 48	2 (100.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	1
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 60	1 (100.0)

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat_prod\121_DMC24Q3\t-qs-am-g18-res-imp-pes.sas
 Creation: 06NOV2024 9:48

Table 2.8.6
 ≥15% Improvement from Baseline in Total Scale in ASCQ-Me Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Emotional Standardized Score

	Total N = 30 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	28
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 3	3 (10.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	26
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 6	6 (23.1)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	29
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 12	5 (17.2)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	27
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 18	6 (22.2)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	25
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 24	5 (20.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	15
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 36	2 (13.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	2
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 48	1 (50.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	1
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 60	1 (100.0)

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.
 Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat_prod\121_DMC24Q3\t-qs-am-g18-res-imp-pes.sas Creation: 06NOV2024 9:48

Table 2.8.6
 ≥15% Improvement from Baseline in Total Scale in ASCQ-Me Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Pain

	Total N = 30 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	27
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 3	7 (25.9)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	26
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 6	8 (30.8)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	29
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 12	9 (31.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	27
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 18	11 (40.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	25
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 24	11 (44.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	16
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 36	6 (37.5)
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	2
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 48	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	1
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 60	0

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat_prod\121_DMC24Q3\t-qs-am-g18-res-imp-pes.sas Creation: 06NOV2024 9:48

Table 2.8.6
≥15% Improvement from Baseline in Total Scale in ASCQ-Me Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Pain Standardized Score

	Total N = 30 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	27
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 3	2 (7.4)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	26
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 6	3 (11.5)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	29
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 12	4 (13.8)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	27
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 18	6 (22.2)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	25
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 24	5 (20.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	16
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 36	3 (18.8)
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	2
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 48	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	1
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 60	0

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Table 2.8.6
 ≥15% Improvement from Baseline in Total Scale in ASCQ-Me Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Social Function

	Total N = 30 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	28
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 3	8 (28.6)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	26
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 6	13 (50.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	28
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 12	16 (57.1)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	27
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 18	16 (59.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	25
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 24	16 (64.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	16
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 36	13 (81.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	2
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 48	2 (100.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	1
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 60	1 (100.0)

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Program: GMA\CTX001\germandossier\clinostat_prod\121_DMC24Q3\t-qs-am-g18-res-imp-pes.sas Creation: 06NOV2024 9:48

Table 2.8.6
 ≥15% Improvement from Baseline in Total Scale in ASCQ-Me Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Social Function Standardized Score

	Total N = 30 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	28
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 3	5 (17.9)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	26
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 6	9 (34.6)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	28
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 12	11 (39.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	27
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 18	12 (44.4)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	25
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 24	13 (52.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	16
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 36	9 (56.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	2
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 48	2 (100.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	1
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 60	1 (100.0)

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Program: GMA\CTX001\germandossier\clinostat_prod\121_DMC24Q3\t-qs-am-g18-res-imp-pes.sas
 Creation: 06NOV2024 9:48

Table 2.8.6
 ≥15% Improvement from Baseline in Total Scale in ASCQ-Me Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Stiffness

	Total N = 30 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	28
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 3	3 (10.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	26
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 6	5 (19.2)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	29
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 12	11 (37.9)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	27
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 18	7 (25.9)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	25
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 24	11 (44.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	16
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 36	7 (43.8)
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	2
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 48	1 (50.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	1
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 60	0

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.
 Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat_prod\121_DMC24Q3\t-qs-am-g18-res-imp-pes.sas Creation: 06NOV2024 9:48

Table 2.8.6
≥15% Improvement from Baseline in Total Scale in ASCQ-Me Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Stiffness Standardized Score

	Total N = 30 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	28
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 3	1 (3.6)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	26
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 6	1 (3.8)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	29
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 12	4 (13.8)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	27
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 18	2 (7.4)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	25
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 24	4 (16.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	16
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 36	2 (12.5)
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	2
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 48	1 (50.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	1
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 60	0

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Table 2.8.6
 ≥15% Improvement from Baseline in Total Scale in ASCQ-Me Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Sleep

	Total N = 30 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	28
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 3	6 (21.4)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	26
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 6	8 (30.8)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	29
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 12	12 (41.4)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	27
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 18	10 (37.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	25
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 24	10 (40.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	16
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 36	7 (43.8)
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	2
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 48	1 (50.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	1
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 60	1 (100.0)

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat_prod\121_DMC24Q3\t-qs-am-g18-res-imp-pes.sas Creation: 06NOV2024 9:48

Table 2.8.6
≥15% Improvement from Baseline in Total Scale in ASCQ-Me Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

	Total N = 30 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	28
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 3	3 (10.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	26
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 6	4 (15.4)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	29
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 12	2 (6.9)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	27
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 18	3 (11.1)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	25
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 24	2 (8.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	16
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 36	2 (12.5)
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	2
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 48	1 (50.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	1
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 60	1 (100.0)

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.
Program: GMA\CTX001\germandossier\clinostat_prod\121_DMC24Q3\t-qs-am-g18-res-imp-pes.sas Creation: 06NOV2024 9:48

Table 2.8.7
≥15% Worsening from Baseline in Total Scale in ASCQ-Me Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

SCD Medical History Checklist

	Total N = 30 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	27
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 3	4 (14.8)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	26
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 6	1 (3.8)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	29
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 12	2 (6.9)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	27
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 18	1 (3.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	25
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 24	3 (12.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	16
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 36	2 (12.5)
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	2
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 48	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	1
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 60	0

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.
Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat_prod\121_DMC24Q3\t-qs-am-g18-res-wor-pes.sas Creation: 06NOV2024 9:48

Table 2.8.7
≥15% Worsening from Baseline in Total Scale in ASCQ-Me Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Pain Episode Frequency

	Total N = 30 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	29
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 3	1 (3.4)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	27
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 6	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	30
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 12	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	28
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 18	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	26
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 24	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	17
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 36	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	3
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 48	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	1
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 60	0

Table 2.8.7
≥15% Worsening from Baseline in Total Scale in ASCQ-Me Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Pain Episode Frequency Standardized Score

	Total N = 30 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	29
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 3	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	27
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 6	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	30
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 12	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	28
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 18	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	26
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 24	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	17
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 36	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	3
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 48	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	1
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 60	0

Table 2.8.7
 ≥15% Worsening from Baseline in Total Scale in ASCQ-Me Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Pain Episode Severity

	Total N = 30 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	28
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 3	4 (14.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	27
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 6	4 (14.8)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	30
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 12	5 (16.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	28
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 18	5 (17.9)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	26
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 24	6 (23.1)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	17
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 36	2 (11.8)
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	3
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 48	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	1
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 60	0

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat_prod\121_DMC24Q3\t-qs-am-g18-res-wor-pes.sas Creation: 06NOV2024 9:48

Table 2.8.7
≥15% Worsening from Baseline in Total Scale in ASCQ-Me Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Pain Episode Severity Standardized Score

	Total N = 30 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	28
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 3	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	27
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 6	3 (11.1)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	30
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 12	3 (10.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	28
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 18	1 (3.6)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	26
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 24	3 (11.5)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	17
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 36	2 (11.8)
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	3
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 48	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	1
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 60	0

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.

- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.

- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Table 2.8.7
≥15% Worsening from Baseline in Total Scale in ASCQ-Me Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Emotional

	Total N = 30 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	28
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 3	4 (14.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	26
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 6	1 (3.8)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	29
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 12	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	27
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 18	1 (3.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	25
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 24	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	15
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 36	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	2
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 48	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	1
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 60	0

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Table 2.8.7
≥15% Worsening from Baseline in Total Scale in ASCQ-Me Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Emotional Standardized Score

	Total N = 30 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	28
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 3	1 (3.6)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	26
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 6	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	29
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 12	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	27
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 18	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	25
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 24	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	15
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 36	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	2
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 48	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	1
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 60	0

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Table 2.8.7
 ≥15% Worsening from Baseline in Total Scale in ASCQ-Me Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Pain

	Total N = 30 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	27
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 3	4 (14.8)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	26
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 6	1 (3.8)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	29
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 12	1 (3.4)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	27
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 18	1 (3.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	25
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 24	1 (4.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	16
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 36	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	2
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 48	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	1
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 60	0

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat_prod\121_DMC24Q3\t-qs-am-g18-res-wor-pes.sas Creation: 06NOV2024 9:48

Table 2.8.7
 ≥15% Worsening from Baseline in Total Scale in ASCQ-Me Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Pain Standardized Score

	Total N = 30 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	27
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 3	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	26
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 6	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	29
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 12	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	27
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 18	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	25
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 24	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	16
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 36	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	2
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 48	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	1
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 60	0

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat_prod\121_DMC24Q3\t-qs-am-g18-res-wor-pes.sas Creation: 06NOV2024 9:48

Table 2.8.7
≥15% Worsening from Baseline in Total Scale in ASCQ-Me Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Social Function

	Total N = 30 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	28
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 3	7 (25.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	26
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 6	1 (3.8)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	28
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 12	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	27
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 18	2 (7.4)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	25
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 24	1 (4.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	16
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 36	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	2
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 48	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	1
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 60	0

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Table 2.8.7
 ≥15% Worsening from Baseline in Total Scale in ASCQ-Me Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Social Function Standardized Score

	Total N = 30 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	28
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 3	5 (17.9)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	26
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 6	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	28
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 12	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	27
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 18	1 (3.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	25
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 24	1 (4.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	16
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 36	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	2
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 48	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	1
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 60	0

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat_prod\121_DMC24Q3\t-qs-am-g18-res-wor-pes.sas Creation: 06NOV2024 9:48

Table 2.8.7
 ≥15% Worsening from Baseline in Total Scale in ASCQ-Me Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Stiffness

	Total N = 30 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	28
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 3	3 (10.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	26
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 6	4 (15.4)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	29
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 12	4 (13.8)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	27
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 18	3 (11.1)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	25
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 24	1 (4.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	16
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 36	1 (6.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	2
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 48	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	1
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 60	0

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat_prod\121_DMC24Q3\t-qs-am-g18-res-wor-pes.sas Creation: 06NOV2024 9:48

Table 2.8.7
 ≥15% Worsening from Baseline in Total Scale in ASCQ-Me Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Stiffness Standardized Score

	Total N = 30 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	28
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 3	2 (7.1)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	26
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 6	2 (7.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	29
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 12	2 (6.9)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	27
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 18	2 (7.4)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	25
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 24	1 (4.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	16
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 36	1 (6.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	2
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 48	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	1
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 60	0

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat_prod\121_DMC24Q3\t-qs-am-g18-res-wor-pes.sas Creation: 06NOV2024 9:48

Table 2.8.7
 ≥15% Worsening from Baseline in Total Scale in ASCQ-Me Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Sleep

	Total N = 30 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	28
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 3	4 (14.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	26
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 6	3 (11.5)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	29
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 12	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	27
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 18	5 (18.5)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	25
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 24	2 (8.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	16
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 36	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	2
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 48	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	1
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 60	0

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Table 2.8.7
 ≥15% Worsening from Baseline in Total Scale in ASCQ-Me Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Sleep Standardized Score

	Total N = 30 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	28
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 3	1 (3.6)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	26
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 6	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	29
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 12	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	27
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 18	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	25
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 24	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	16
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 36	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	2
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 48	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	1
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 60	0

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
 - The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Table 3.1.1.1
 Overview of Adverse Events Before and After CTX001 Infusion and Overall
 Safety Analysis Set

	ENROLL to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Number of AEs (Total)	936	2081	3017
Number of AEs related or possibly related to CTX001 (Total)	--	25	25
Number of AEs related or possibly related to Busulfan (Total)	99	689	788
Number of AEs related or possibly related to Plerixafor (Total)	123	0	123
Number of grade 3/4 AEs (Total)	134	458	592
Number of SAEs (Total)	82	75	157
Number of SAEs related or possibly related to CTX001 (Total)	--	0	0
Number of SAEs related or possibly related to Busulfan (Total)	0	10	10

- MedDRA version 27.0.
- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.
- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.
- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval.
- Subjects with CTX001 infusion/Busulfan dosing, N2/N3: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval and have received CTX001 infusion/Busulfan dosing.
- Percentages are calculated as $n/N1*100$ within each interval, unless otherwise specified. Percentages of subjects with AEs/SAEs related or possibly related to CTX001/Busulfan are calculated relative to the number of subjects with CTX001 infusion/Busulfan dosing within each interval, as $n/N2*100$ or $n/N3*100$. Percentages of subjects with AEs by strongest relationship to CTX001/Busulfan are calculated relative to the number of subjects with CTX001 infusion/Busulfan dosing within each interval, as $n/N2*100$ or $n/N3*100$.
- When summarizing number of events for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted multiple times in that category and study interval.
- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.
- An AE with relationship missing to Plerixafor/Busulfan/CTX001 is counted as related to Plerixafor/Busulfan/CTX001 in this table.
- If subjects only have one event which has missing toxicity grade, then the subject will be summarized in the "Missing" category.
- Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

Table 3.1.1.1
 Overview of Adverse Events Before and After CTX001 Infusion and Overall
 Safety Analysis Set

	ENROLL to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Evaluable subjects, N1	58	46	58
Subjects with CTX001 infusion, N2	--	46	46
Subjects with Busulfan dosing, N3	46	46	46
Subjects with any AEs	57 (98.3)	46 (100.0)	58 (100.0)
Subjects with AEs related or possibly related to CTX001	--	13 (28.3)	13 (28.3)
Subjects with AEs related or possibly related to Busulfan	35 (76.1)	46 (100.0)	46 (100.0)
Subjects with grade 3/4 AEs	37 (63.8)	46 (100.0)	53 (91.4)
Subjects with SAEs	31 (53.4)	20 (43.5)	38 (65.5)
Subjects with SAEs related or possibly related to CTX001	--	0	0
Subjects with SAEs related or possibly related to Busulfan	0	5 (10.9)	5 (10.9)

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval.

- Subjects with CTX001 infusion/Busulfan dosing, N2/N3: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval and have received CTX001 infusion/Busulfan dosing.

- Percentages are calculated as $n/N1*100$ within each interval, unless otherwise specified. Percentages of subjects with AEs/SAEs related or possibly related to CTX001/Busulfan are calculated relative to the number of subjects with CTX001 infusion/Busulfan dosing within each interval, as $n/N2*100$ or $n/N3*100$. Percentages of subjects with AEs by strongest relationship to CTX001/Busulfan are calculated relative to the number of subjects with CTX001 infusion/Busulfan dosing within each interval, as $n/N2*100$ or $n/N3*100$.

- When summarizing number of events for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted multiple times in that category and study interval.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- An AE with relationship missing to Plerixafor/Busulfan/CTX001 is counted as related to Plerixafor/Busulfan/CTX001 in this table.

- If subjects only have one event which has missing toxicity grade, then the subject will be summarized in the "Missing" category.

- Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

Table 3.1.1.1
 Overview of Adverse Events Before and After CTX001 Infusion and Overall
 Safety Analysis Set

	ENROLL to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Subjects with AEs leading to study discontinuation	0	0	0
Subjects with AEs leading to death	0	1 (2.2)	1 (1.7)
Subjects with AEs by maximum toxicity grade			
Grade 1	4 (6.9)	0	1 (1.7)
Grade 2	16 (27.6)	0	4 (6.9)
Grade 3	29 (50.0)	15 (32.6)	20 (34.5)
Grade 4	8 (13.8)	30 (65.2)	32 (55.2)
Grade 5	0	1 (2.2)	1 (1.7)
Missing	0	0	0
Subjects with AEs by strongest relationship to any study drug			
Not Related	10 (17.2)	0	3 (5.2)
Unlikely Related	1 (1.7)	0	1 (1.7)
Possibly Related	15 (25.9)	5 (10.9)	9 (15.5)
Related	31 (53.4)	41 (89.1)	45 (77.6)

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval.

- Subjects with CTX001 infusion/Busulfan dosing, N2/N3: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval and have received CTX001 infusion/Busulfan dosing.

- Percentages are calculated as $n/N1*100$ within each interval, unless otherwise specified. Percentages of subjects with AEs/SAEs related or possibly related to CTX001/Busulfan are calculated relative to the number of subjects with CTX001 infusion/Busulfan dosing within each interval, as $n/N2*100$ or $n/N3*100$. Percentages of subjects with AEs by strongest relationship to CTX001/Busulfan are calculated relative to the number of subjects with CTX001 infusion/Busulfan dosing within each interval, as $n/N2*100$ or $n/N3*100$.

- When summarizing number of events for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted multiple times in that category and study interval.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- An AE with relationship missing to Plerixafor/Busulfan/CTX001 is counted as related to Plerixafor/Busulfan/CTX001 in this table.

- If subjects only have one event which has missing toxicity grade, then the subject will be summarized in the "Missing" category.

- Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

Table 3.1.1.1
 Overview of Adverse Events Before and After CTX001 Infusion and Overall
 Safety Analysis Set

	ENROLL to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Subjects with AEs by strongest relationship to CTX001			
Not Related	--	29 (63.0)	28 (60.9)
Unlikely Related	--	4 (8.7)	5 (10.9)
Possibly Related	--	4 (8.7)	4 (8.7)
Related	--	9 (19.6)	9 (19.6)
Subjects with AEs by strongest relationship to Busulfan			
Not Related	10 (21.7)	0	0
Unlikely Related	0	0	0
Possibly Related	12 (26.1)	5 (10.9)	5 (10.9)
Related	23 (50.0)	41 (89.1)	41 (89.1)

- MedDRA version 27.0.
 - PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.
 - Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval.
 - Subjects with CTX001 infusion/Busulfan dosing, N2/N3: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval and have received CTX001 infusion/Busulfan dosing.
 - Percentages are calculated as $n/N1*100$ within each interval, unless otherwise specified. Percentages of subjects with AEs/SAEs related or possibly related to CTX001/Busulfan are calculated relative to the number of subjects with CTX001 infusion/Busulfan dosing within each interval, as $n/N2*100$ or $n/N3*100$. Percentages of subjects with AEs by strongest relationship to CTX001/Busulfan are calculated relative to the number of subjects with CTX001 infusion/Busulfan dosing within each interval, as $n/N2*100$ or $n/N3*100$.
 - When summarizing number of events for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted multiple times in that category and study interval.
 - When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.
 - An AE with relationship missing to Plerixafor/Busulfan/CTX001 is counted as related to Plerixafor/Busulfan/CTX001 in this table.
 - If subjects only have one event which has missing toxicity grade, then the subject will be summarized in the "Missing" category.
 - Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.
 Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat_prod\121_DMC24Q3\t-ae-sum-intervall1.sas
 Creation: 15OCT2024 15:21

Table 3.1.1.1
 Overview of Adverse Events Before and After CTX001 Infusion and Overall
 Safety Analysis Set

	ENROLL to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Subjects with AEs by strongest relationship to Plerixafor			
Not Related	21 (36.2)	45 (97.8)	21 (36.2)
Unlikely Related	4 (6.9)	1 (2.2)	5 (8.6)
Possibly Related	18 (31.0)	0	18 (31.0)
Related	14 (24.1)	0	14 (24.1)

- MedDRA version 27.0.
 - PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.
 - Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval.
 - Subjects with CTX001 infusion/Busulfan dosing, N2/N3: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval and have received CTX001 infusion/Busulfan dosing.
 - Percentages are calculated as $n/N1*100$ within each interval, unless otherwise specified. Percentages of subjects with AEs/SAEs related or possibly related to CTX001/Busulfan are calculated relative to the number of subjects with CTX001 infusion/Busulfan dosing within each interval, as $n/N2*100$ or $n/N3*100$. Percentages of subjects with AEs by strongest relationship to CTX001/Busulfan are calculated relative to the number of subjects with CTX001 infusion/Busulfan dosing within each interval, as $n/N2*100$ or $n/N3*100$.
 - When summarizing number of events for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted multiple times in that category and study interval.
 - When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.
 - An AE with relationship missing to Plerixafor/Busulfan/CTX001 is counted as related to Plerixafor/Busulfan/CTX001 in this table.
 - If subjects only have one event which has missing toxicity grade, then the subject will be summarized in the "Missing" category.
 - Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.
 Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat_prod\121_DMC24Q3\t-ae-sum-intervall1.sas
 Creation: 15OCT2024 15:21

Table 3.1.1.2
 Overview of Adverse Events for Additional Study Intervals
 Safety Analysis Set

	ENROLL to <MOB N = 58 n (%)	MOB to <COND N = 58 n (%)	COND to NE N = 58 n (%)	>NE to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Number of AEs (Total)	75	668	1089	1185	3017
Number of AEs related or possibly related to CTX001 (Total)	--	--	2	23	25
Number of AEs related or possibly related to Busulfan (Total)	--	--	631	157	788
Number of AEs related or possibly related to Plerixafor (Total)	--	123	0	0	123
Number of grade 3/4 AEs (Total)	19	97	309	167	592
Number of SAEs (Total)	18	64	7	68	157
Number of SAEs related or possibly related to CTX001 (Total)	--	--	0	0	0
Number of SAEs related or possibly related to Busulfan (Total)	--	--	5	5	10

- MedDRA version 27.0.
 - PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.
 - Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval.
 - Subjects with CTX001 infusion/Busulfan dosing, N2/N3: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval and have received CTX001 infusion/Busulfan dosing.
 - Percentages are calculated as $n/N1*100$ within each interval, unless otherwise specified. Percentages of subjects with AEs/SAEs related or possibly related to CTX001/Busulfan are calculated relative to the number of subjects with CTX001 infusion/Busulfan dosing within each interval, as $n/N2*100$ or $n/N3*100$. Percentages of subjects with AEs by strongest relationship to CTX001/Busulfan are calculated relative to the number of subjects with CTX001 infusion/Busulfan dosing within each interval, as $n/N2*100$ or $n/N3*100$.
 - When summarizing number of events for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted multiple times in that category and study interval.
 - When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.
 - An AE with relationship missing to Plerixafor/Busulfan/CTX001 is counted as related to Plerixafor/Busulfan/CTX001 in this table.
 - If subjects only have one event which has missing toxicity grade, then the subject will be summarized in the "Missing" category.
 - Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.
 Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat_prod\121_DMC24Q3\t-ae-sum-interval2.sas
 Creation: 15OCT2024 15:21

Table 3.1.1.2
 Overview of Adverse Events for Additional Study Intervals
 Safety Analysis Set

	ENROLL to <MOB N = 58 n (%)	MOB to <COND N = 58 n (%)	COND to NE N = 58 n (%)	>NE to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Evaluable subjects, N1	58	58	46	46	58
Subjects with CTX001 infusion, N2	--	--	46	46	46
Subjects with Busulfan dosing, N3	--	--	46	46	46
Subjects with any AEs	36 (62.1)	56 (96.6)	46 (100.0)	44 (95.7)	58 (100.0)
Subjects with AEs related or possibly related to CTX001	--	--	2 (4.3)	11 (23.9)	13 (28.3)
Subjects with AEs related or possibly related to Busulfan	--	--	46 (100.0)	37 (80.4)	46 (100.0)
Subjects with grade 3/4 AEs	13 (22.4)	29 (50.0)	45 (97.8)	33 (71.7)	53 (91.4)

- MedDRA version 27.0.
 - PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.
 - Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval.
 - Subjects with CTX001 infusion/Busulfan dosing, N2/N3: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval and have received CTX001 infusion/Busulfan dosing.
 - Percentages are calculated as $n/N1*100$ within each interval, unless otherwise specified. Percentages of subjects with AEs/SAEs related or possibly related to CTX001/Busulfan are calculated relative to the number of subjects with CTX001 infusion/Busulfan dosing within each interval, as $n/N2*100$ or $n/N3*100$. Percentages of subjects with AEs by strongest relationship to CTX001/Busulfan are calculated relative to the number of subjects with CTX001 infusion/Busulfan dosing within each interval, as $n/N2*100$ or $n/N3*100$.
 - When summarizing number of events for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted multiple times in that category and study interval.
 - When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.
 - An AE with relationship missing to Plerixafor/Busulfan/CTX001 is counted as related to Plerixafor/Busulfan/CTX001 in this table.
 - If subjects only have one event which has missing toxicity grade, then the subject will be summarized in the "Missing" category.
 - Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.
 Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat_prod\121_DMC24Q3\t-ae-sum-interval2.sas
 Creation: 15OCT2024 15:21

Table 3.1.1.2
 Overview of Adverse Events for Additional Study Intervals
 Safety Analysis Set

	ENROLL to <MOB N = 58 n (%)	MOB to <COND N = 58 n (%)	COND to NE N = 58 n (%)	>NE to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Subjects with SAEs	12 (20.7)	25 (43.1)	4 (8.7)	20 (43.5)	38 (65.5)
Subjects with SAEs related or possibly related to CTX001	--	--	0	0	0
Subjects with SAEs related or possibly related to Busulfan	--	--	3 (6.5)	2 (4.3)	5 (10.9)
Subjects with AEs leading to study discontinuation	0	0	0	0	0
Subjects with AEs leading to death	0	0	0	1 (2.2)	1 (1.7)

- MedDRA version 27.0.
 - PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.
 - Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval.
 - Subjects with CTX001 infusion/Busulfan dosing, N2/N3: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval and have received CTX001 infusion/Busulfan dosing.
 - Percentages are calculated as $n/N1*100$ within each interval, unless otherwise specified. Percentages of subjects with AEs/SAEs related or possibly related to CTX001/Busulfan are calculated relative to the number of subjects with CTX001 infusion/Busulfan dosing within each interval, as $n/N2*100$ or $n/N3*100$. Percentages of subjects with AEs by strongest relationship to CTX001/Busulfan are calculated relative to the number of subjects with CTX001 infusion/Busulfan dosing within each interval, as $n/N2*100$ or $n/N3*100$.
 - When summarizing number of events for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted multiple times in that category and study interval.
 - When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.
 - An AE with relationship missing to Plerixafor/Busulfan/CTX001 is counted as related to Plerixafor/Busulfan/CTX001 in this table.
 - If subjects only have one event which has missing toxicity grade, then the subject will be summarized in the "Missing" category.
 - Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.
 Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat_prod\121_DMC24Q3\t-ae-sum-interval2.sas
 Creation: 15OCT2024 15:21

Table 3.1.1.2
 Overview of Adverse Events for Additional Study Intervals
 Safety Analysis Set

	ENROLL to <MOB N = 58 n (%)	MOB to <COND N = 58 n (%)	COND to NE N = 58 n (%)	>NE to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Subjects with AEs by maximum toxicity grade					
Grade 1	3 (5.2)	7 (12.1)	0	2 (4.3)	1 (1.7)
Grade 2	20 (34.5)	20 (34.5)	1 (2.2)	9 (19.6)	4 (6.9)
Grade 3	13 (22.4)	22 (37.9)	16 (34.8)	28 (60.9)	20 (34.5)
Grade 4	0	7 (12.1)	29 (63.0)	4 (8.7)	32 (55.2)
Grade 5	0	0	0	1 (2.2)	1 (1.7)
Missing	0	0	0	0	0
Subjects with AEs by strongest relationship to any study drug					
Not Related	--	20 (34.5)	0	6 (13.0)	3 (5.2)
Unlikely Related	--	4 (6.9)	0	1 (2.2)	1 (1.7)
Possibly Related	--	18 (31.0)	5 (10.9)	10 (21.7)	9 (15.5)
Related	--	14 (24.1)	41 (89.1)	27 (58.7)	45 (77.6)

- MedDRA version 27.0.
 - PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.
 - Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval.
 - Subjects with CTX001 infusion/Busulfan dosing, N2/N3: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval and have received CTX001 infusion/Busulfan dosing.
 - Percentages are calculated as $n/N1*100$ within each interval, unless otherwise specified. Percentages of subjects with AEs/SAEs related or possibly related to CTX001/Busulfan are calculated relative to the number of subjects with CTX001 infusion/Busulfan dosing within each interval, as $n/N2*100$ or $n/N3*100$. Percentages of subjects with AEs by strongest relationship to CTX001/Busulfan are calculated relative to the number of subjects with CTX001 infusion/Busulfan dosing within each interval, as $n/N2*100$ or $n/N3*100$.
 - When summarizing number of events for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted multiple times in that category and study interval.
 - When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.
 - An AE with relationship missing to Plerixafor/Busulfan/CTX001 is counted as related to Plerixafor/Busulfan/CTX001 in this table.
 - If subjects only have one event which has missing toxicity grade, then the subject will be summarized in the "Missing" category.
 - Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.
 Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat_prod\121_DMC24Q3\t-ae-sum-interval2.sas
 Creation: 15OCT2024 15:21

Table 3.1.1.2
 Overview of Adverse Events for Additional Study Intervals
 Safety Analysis Set

	ENROLL to <MOB N = 58 n (%)	MOB to <COND N = 58 n (%)	COND to NE N = 58 n (%)	>NE to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Subjects with AEs by strongest relationship to CTX001					
Not Related	--	--	41 (89.1)	29 (63.0)	28 (60.9)
Unlikely Related	--	--	3 (6.5)	4 (8.7)	5 (10.9)
Possibly Related	--	--	2 (4.3)	2 (4.3)	4 (8.7)
Related	--	--	0	9 (19.6)	9 (19.6)
Subjects with AEs by strongest relationship to Busulfan					
Not Related	--	--	0	6 (13.0)	0
Unlikely Related	--	--	0	1 (2.2)	0
Possibly Related	--	--	5 (10.9)	12 (26.1)	5 (10.9)
Related	--	--	41 (89.1)	25 (54.3)	41 (89.1)

- MedDRA version 27.0.
 - PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.
 - Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval.
 - Subjects with CTX001 infusion/Busulfan dosing, N2/N3: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval and have received CTX001 infusion/Busulfan dosing.
 - Percentages are calculated as $n/N1*100$ within each interval, unless otherwise specified. Percentages of subjects with AEs/SAEs related or possibly related to CTX001/Busulfan are calculated relative to the number of subjects with CTX001 infusion/Busulfan dosing within each interval, as $n/N2*100$ or $n/N3*100$. Percentages of subjects with AEs by strongest relationship to CTX001/Busulfan are calculated relative to the number of subjects with CTX001 infusion/Busulfan dosing within each interval, as $n/N2*100$ or $n/N3*100$.
 - When summarizing number of events for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted multiple times in that category and study interval.
 - When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.
 - An AE with relationship missing to Plerixafor/Busulfan/CTX001 is counted as related to Plerixafor/Busulfan/CTX001 in this table.
 - If subjects only have one event which has missing toxicity grade, then the subject will be summarized in the "Missing" category.
 - Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.
 Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat_prod\121_DMC24Q3\t-ae-sum-interval2.sas
 Creation: 15OCT2024 15:21

Table 3.1.1.2
 Overview of Adverse Events for Additional Study Intervals
 Safety Analysis Set

	ENROLL to <MOB N = 58 n (%)	MOB to <COND N = 58 n (%)	COND to NE N = 58 n (%)	>NE to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Subjects with AEs by strongest relationship to Plerixafor					
Not Related	--	20 (34.5)	46 (100.0)	43 (93.5)	21 (36.2)
Unlikely Related	--	4 (6.9)	0	1 (2.2)	5 (8.6)
Possibly Related	--	18 (31.0)	0	0	18 (31.0)
Related	--	14 (24.1)	0	0	14 (24.1)

- MedDRA version 27.0.
 - PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.
 - Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval.
 - Subjects with CTX001 infusion/Busulfan dosing, N2/N3: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval and have received CTX001 infusion/Busulfan dosing.
 - Percentages are calculated as $n/N1*100$ within each interval, unless otherwise specified. Percentages of subjects with AEs/SAEs related or possibly related to CTX001/Busulfan are calculated relative to the number of subjects with CTX001 infusion/Busulfan dosing within each interval, as $n/N2*100$ or $n/N3*100$. Percentages of subjects with AEs by strongest relationship to CTX001/Busulfan are calculated relative to the number of subjects with CTX001 infusion/Busulfan dosing within each interval, as $n/N2*100$ or $n/N3*100$.
 - When summarizing number of events for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted multiple times in that category and study interval.
 - When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.
 - An AE with relationship missing to Plerixafor/Busulfan/CTX001 is counted as related to Plerixafor/Busulfan/CTX001 in this table.
 - If subjects only have one event which has missing toxicity grade, then the subject will be summarized in the "Missing" category.
 - Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.
 Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat_prod\121_DMC24Q3\t-ae-sum-interval2.sas
 Creation: 15OCT2024 15:21

Table 3.1.2.1
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term Before and After CTX001 Infusion and Overall
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	ENROLL to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Evaluable subjects, N1	58	46	58
Subjects with any AEs	57 (98.3)	46 (100.0)	58 (100.0)
General disorders and administration site conditions	31 (53.4)	45 (97.8)	50 (86.2)
Pyrexia	7 (12.1)	20 (43.5)	24 (41.4)
Mucosal inflammation	0	17 (37.0)	17 (29.3)
Fatigue	7 (12.1)	16 (34.8)	19 (32.8)
Oedema peripheral	3 (5.2)	13 (28.3)	14 (24.1)
Pain	12 (20.7)	12 (26.1)	19 (32.8)
Drug withdrawal syndrome	0	9 (19.6)	9 (15.5)
Non-cardiac chest pain	5 (8.6)	9 (19.6)	10 (17.2)
Chest pain	2 (3.4)	6 (13.0)	7 (12.1)
Blood and lymphatic system disorders	9 (15.5)	44 (95.7)	46 (79.3)
Febrile neutropenia	0	25 (54.3)	25 (43.1)
Anaemia	3 (5.2)	17 (37.0)	19 (32.8)
Neutropenia	0	14 (30.4)	14 (24.1)
Thrombocytopenia	2 (3.4)	13 (28.3)	14 (24.1)
Lymphopenia	0	5 (10.9)	5 (8.6)

- MedDRA version 27.0.
 - PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.
 - Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1 \times 100$.
 - When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.
 - Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.2.1
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	ENROLL to <CTX001	CTX001 to M24	ENROLL to M24
	N = 58 n (%)	N = 58 n (%)	N = 58 n (%)
Gastrointestinal disorders	48 (82.8)	43 (93.5)	53 (91.4)
Nausea	44 (75.9)	32 (69.6)	47 (81.0)
Stomatitis	0	29 (63.0)	29 (50.0)
Vomiting	23 (39.7)	27 (58.7)	34 (58.6)
Abdominal pain	20 (34.5)	24 (52.2)	33 (56.9)
Constipation	18 (31.0)	21 (45.7)	30 (51.7)
Diarrhoea	8 (13.8)	20 (43.5)	26 (44.8)
Abdominal pain upper	2 (3.4)	12 (26.1)	14 (24.1)
Gastritis	1 (1.7)	11 (23.9)	12 (20.7)
Gastroesophageal reflux disease	0	8 (17.4)	8 (13.8)
Dyspepsia	4 (6.9)	5 (10.9)	8 (13.8)
Haematochezia	0	5 (10.9)	5 (8.6)
Paraesthesia oral	7 (12.1)	1 (2.2)	8 (13.8)
Investigations	21 (36.2)	41 (89.1)	45 (77.6)
Platelet count decreased	4 (6.9)	21 (45.7)	21 (36.2)
Neutrophil count decreased	0	17 (37.0)	17 (29.3)
Alanine aminotransferase increased	4 (6.9)	11 (23.9)	13 (22.4)
Aspartate aminotransferase increased	4 (6.9)	11 (23.9)	13 (22.4)
CD4 lymphocytes decreased	0	9 (19.6)	9 (15.5)
International normalised ratio increased	0	8 (17.4)	8 (13.8)
Weight decreased	0	8 (17.4)	8 (13.8)
Blood alkaline phosphatase increased	1 (1.7)	6 (13.0)	7 (12.1)
White blood cell count decreased	0	6 (13.0)	6 (10.3)

- MedDRA version 27.0.
- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.
- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.
- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as n/N1*100.
- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.
- Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.
- Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.
- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat_prod\121_DMC24Q3\t-ae-socpt-10pct-intervall1.sas
 Creation: 15OCT2024 15:18

Table 3.1.2.1
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	ENROLL to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Blood bilirubin increased	5 (8.6)	4 (8.7)	9 (15.5)
Skin and subcutaneous tissue disorders	19 (32.8)	35 (76.1)	43 (74.1)
Pruritus	14 (24.1)	23 (50.0)	34 (58.6)
Skin hyperpigmentation	0	16 (34.8)	16 (27.6)
Skin exfoliation	0	10 (21.7)	10 (17.2)
Alopecia	0	8 (17.4)	8 (13.8)
Dry skin	2 (3.4)	6 (13.0)	8 (13.8)
Rash	1 (1.7)	5 (10.9)	5 (8.6)
Metabolism and nutrition disorders	34 (58.6)	34 (73.9)	43 (74.1)
Decreased appetite	6 (10.3)	21 (45.7)	25 (43.1)
Hypokalaemia	14 (24.1)	15 (32.6)	21 (36.2)
Hypomagnesaemia	20 (34.5)	9 (19.6)	24 (41.4)
Hyperphosphataemia	2 (3.4)	7 (15.2)	9 (15.5)
Iron overload	1 (1.7)	5 (10.9)	6 (10.3)
Hypocalcaemia	20 (34.5)	1 (2.2)	21 (36.2)
Infections and infestations	21 (36.2)	33 (71.7)	40 (69.0)
COVID-19	6 (10.3)	12 (26.1)	17 (29.3)
Oral candidiasis	0	10 (21.7)	10 (17.2)
Upper respiratory tract infection	1 (1.7)	8 (17.4)	8 (13.8)
Pneumonia	1 (1.7)	5 (10.9)	6 (10.3)

- MedDRA version 27.0.
 - PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.
 - Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1 \times 100$.
 - When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.
 - Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.
- Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat_prod\121_DMC24Q3\t-ae-socpt-10pct-interval1.sas
 Creation: 15OCT2024 15:18

Table 3.1.2.1
Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	ENROLL to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Nervous system disorders	35 (60.3)	33 (71.7)	46 (79.3)
Headache	18 (31.0)	25 (54.3)	33 (56.9)
Dizziness	5 (8.6)	11 (23.9)	14 (24.1)
Paraesthesia	17 (29.3)	6 (13.0)	20 (34.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	30 (51.7)	31 (67.4)	39 (67.2)
Arthralgia	10 (17.2)	20 (43.5)	23 (39.7)
Pain in extremity	13 (22.4)	20 (43.5)	26 (44.8)
Back pain	15 (25.9)	16 (34.8)	22 (37.9)
Neck pain	5 (8.6)	10 (21.7)	10 (17.2)
Bone pain	5 (8.6)	6 (13.0)	11 (19.0)
Myalgia	2 (3.4)	4 (8.7)	6 (10.3)
Injury, poisoning and procedural complications	38 (65.5)	28 (60.9)	47 (81.0)
Procedural pain	13 (22.4)	9 (19.6)	15 (25.9)
Transfusion reaction	3 (5.2)	3 (6.5)	6 (10.3)
Vascular access site pain	29 (50.0)	2 (4.3)	31 (53.4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	17 (29.3)	26 (56.5)	36 (62.1)
Epistaxis	3 (5.2)	10 (21.7)	11 (19.0)
Oropharyngeal pain	3 (5.2)	9 (19.6)	12 (20.7)
Cough	6 (10.3)	8 (17.4)	13 (22.4)

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.2.1
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	ENROLL to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Dyspnoea	2 (3.4)	4 (8.7)	6 (10.3)
Reproductive system and breast disorders	5 (8.6)	20 (43.5)	21 (36.2)
Amenorrhoea	1 (1.7)	5 (10.9)	6 (10.3)
Eye disorders	3 (5.2)	19 (41.3)	20 (34.5)
Vision blurred	0	6 (13.0)	6 (10.3)
Psychiatric disorders	9 (15.5)	18 (39.1)	23 (39.7)
Anxiety	5 (8.6)	9 (19.6)	13 (22.4)
Insomnia	2 (3.4)	7 (15.2)	8 (13.8)
Depression	2 (3.4)	4 (8.7)	6 (10.3)
Vascular disorders	10 (17.2)	17 (37.0)	23 (39.7)
Hypertension	3 (5.2)	7 (15.2)	10 (17.2)
Hot flush	0	5 (10.9)	5 (8.6)
Hypotension	6 (10.3)	3 (6.5)	8 (13.8)
Renal and urinary disorders	2 (3.4)	14 (30.4)	15 (25.9)
Dysuria	0	8 (17.4)	8 (13.8)
Hepatobiliary disorders	6 (10.3)	13 (28.3)	17 (29.3)
Cholelithiasis	2 (3.4)	9 (19.6)	11 (19.0)

- MedDRA version 27.0.
- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.
- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.
- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.
- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.
- Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.
- Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.
- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.2.1
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	ENROLL to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Cardiac disorders	4 (6.9)	10 (21.7)	12 (20.7)
Tachycardia	2 (3.4)	9 (19.6)	10 (17.2)
Ear and labyrinth disorders	1 (1.7)	7 (15.2)	8 (13.8)
Immune system disorders	4 (6.9)	3 (6.5)	6 (10.3)

- MedDRA version 27.0.
 - PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.
 - Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.
 - When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.
 - Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat_prod\121_DMC24Q3\t-ae-socpt-10pct-intervall1.sas
 Creation: 15OCT2024 15:18

Table 3.1.2.2
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term for Additional Study Intervals
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	ENROLL to <MOB N = 58 n (%)	MOB to <COND N = 58 n (%)	COND to NE N = 58 n (%)	>NE to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Evaluable subjects, N1	58	58	46	46	58
Subjects with any AEs	36 (62.1)	56 (96.6)	46 (100.0)	44 (95.7)	58 (100.0)
Gastrointestinal disorders	5 (8.6)	40 (69.0)	44 (95.7)	36 (78.3)	53 (91.4)
Nausea	2 (3.4)	31 (53.4)	38 (82.6)	26 (56.5)	47 (81.0)
Vomiting	2 (3.4)	13 (22.4)	24 (52.2)	23 (50.0)	34 (58.6)
Abdominal pain	1 (1.7)	15 (25.9)	22 (47.8)	16 (34.8)	33 (56.9)
Constipation	0	11 (19.0)	19 (41.3)	15 (32.6)	30 (51.7)
Stomatitis	0	0	29 (63.0)	0	29 (50.0)
Diarrhoea	0	7 (12.1)	13 (28.3)	13 (28.3)	26 (44.8)
Abdominal pain upper	0	2 (3.4)	7 (15.2)	6 (13.0)	14 (24.1)
Gastritis	0	1 (1.7)	6 (13.0)	5 (10.9)	12 (20.7)
Dyspepsia	0	3 (5.2)	5 (10.9)	2 (4.3)	8 (13.8)
Gastrooesophageal reflux disease	0	0	3 (6.5)	6 (13.0)	8 (13.8)
Paraesthesia oral	1 (1.7)	6 (10.3)	0	1 (2.2)	8 (13.8)
General disorders and administration site conditions	5 (8.6)	25 (43.1)	40 (87.0)	33 (71.7)	50 (86.2)
Pyrexia	1 (1.7)	6 (10.3)	15 (32.6)	13 (28.3)	24 (41.4)
Fatigue	0	6 (10.3)	9 (19.6)	9 (19.6)	19 (32.8)
Pain	0	9 (15.5)	10 (21.7)	10 (21.7)	19 (32.8)
Mucosal inflammation	0	0	17 (37.0)	0	17 (29.3)

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1 \times 100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.2.2
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term for Additional Study Intervals
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	ENROLL to <MOB N = 58 n (%)	MOB to <COND N = 58 n (%)	COND to NE N = 58 n (%)	>NE to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Oedema peripheral	0	2 (3.4)	6 (13.0)	8 (17.4)	14 (24.1)
Non-cardiac chest pain	0	4 (6.9)	6 (13.0)	5 (10.9)	10 (17.2)
Drug withdrawal syndrome	0	0	2 (4.3)	8 (17.4)	9 (15.5)
Chest pain	0	2 (3.4)	1 (2.2)	6 (13.0)	7 (12.1)
Injury, poisoning and procedural complications	22 (37.9)	29 (50.0)	17 (37.0)	21 (45.7)	47 (81.0)
Vascular access site pain	17 (29.3)	21 (36.2)	6 (13.0)	0	31 (53.4)
Procedural pain	10 (17.2)	5 (8.6)	0	9 (19.6)	15 (25.9)
Transfusion reaction	1 (1.7)	2 (3.4)	3 (6.5)	0	6 (10.3)
Blood and lymphatic system disorders	2 (3.4)	6 (10.3)	39 (84.8)	17 (37.0)	46 (79.3)
Febrile neutropenia	0	0	25 (54.3)	0	25 (43.1)
Anaemia	0	3 (5.2)	14 (30.4)	6 (13.0)	19 (32.8)
Neutropenia	0	0	13 (28.3)	3 (6.5)	14 (24.1)
Thrombocytopenia	0	1 (1.7)	11 (23.9)	3 (6.5)	14 (24.1)
Lymphopenia	0	0	0	5 (10.9)	5 (8.6)
Nervous system disorders	3 (5.2)	28 (48.3)	26 (56.5)	26 (56.5)	46 (79.3)
Headache	0	12 (20.7)	16 (34.8)	16 (34.8)	33 (56.9)
Paraesthesia	0	17 (29.3)	0	6 (13.0)	20 (34.5)
Dizziness	1 (1.7)	4 (6.9)	4 (8.7)	10 (21.7)	14 (24.1)

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.2.2
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term for Additional Study Intervals
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	ENROLL to <MOB N = 58 n (%)	MOB to <COND N = 58 n (%)	COND to NE N = 58 n (%)	>NE to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Investigations	1 (1.7)	13 (22.4)	38 (82.6)	29 (63.0)	45 (77.6)
Platelet count decreased	0	4 (6.9)	21 (45.7)	3 (6.5)	21 (36.2)
Neutrophil count decreased	0	0	17 (37.0)	1 (2.2)	17 (29.3)
Alanine aminotransferase increased	0	0	6 (13.0)	10 (21.7)	13 (22.4)
Aspartate aminotransferase increased	0	0	6 (13.0)	9 (19.6)	13 (22.4)
Blood bilirubin increased	0	0	6 (13.0)	3 (6.5)	9 (15.5)
CD4 lymphocytes decreased	0	0	0	9 (19.6)	9 (15.5)
International normalised ratio increased	0	0	7 (15.2)	2 (4.3)	8 (13.8)
Weight decreased	0	0	3 (6.5)	5 (10.9)	8 (13.8)
Blood alkaline phosphatase increased	0	0	1 (2.2)	6 (13.0)	7 (12.1)
White blood cell count decreased	0	0	6 (13.0)	0	6 (10.3)
Metabolism and nutrition disorders	2 (3.4)	31 (53.4)	35 (76.1)	19 (41.3)	43 (74.1)
Decreased appetite	1 (1.7)	2 (3.4)	22 (47.8)	5 (10.9)	25 (43.1)
Hypomagnesaemia	0	20 (34.5)	5 (10.9)	5 (10.9)	24 (41.4)
Hypocalcaemia	1 (1.7)	20 (34.5)	1 (2.2)	0	21 (36.2)
Hypokalaemia	0	12 (20.7)	14 (30.4)	5 (10.9)	21 (36.2)
Hyperphosphataemia	0	2 (3.4)	7 (15.2)	1 (2.2)	9 (15.5)
Iron overload	0	1 (1.7)	0	5 (10.9)	6 (10.3)

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.2.2
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term for Additional Study Intervals
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	ENROLL to <MOB N = 58 n (%)	MOB to <COND N = 58 n (%)	COND to NE N = 58 n (%)	>NE to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (3.4)	14 (24.1)	30 (65.2)	24 (52.2)	43 (74.1)
Pruritus	1 (1.7)	12 (20.7)	25 (54.3)	3 (6.5)	34 (58.6)
Skin hyperpigmentation	0	0	4 (8.7)	13 (28.3)	16 (27.6)
Skin exfoliation	0	0	1 (2.2)	9 (19.6)	10 (17.2)
Alopecia	0	0	6 (13.0)	2 (4.3)	8 (13.8)
Dry skin	0	0	4 (8.7)	4 (8.7)	8 (13.8)
Infections and infestations	7 (12.1)	17 (29.3)	13 (28.3)	29 (63.0)	40 (69.0)
COVID-19	1 (1.7)	6 (10.3)	0	12 (26.1)	17 (29.3)
Oral candidiasis	0	0	2 (4.3)	8 (17.4)	10 (17.2)
Upper respiratory tract infection	1 (1.7)	0	0	8 (17.4)	8 (13.8)
Pneumonia	1 (1.7)	0	1 (2.2)	4 (8.7)	6 (10.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2 (3.4)	23 (39.7)	25 (54.3)	27 (58.7)	39 (67.2)
Pain in extremity	0	9 (15.5)	18 (39.1)	10 (21.7)	26 (44.8)
Arthralgia	0	10 (17.2)	11 (23.9)	17 (37.0)	23 (39.7)
Back pain	2 (3.4)	8 (13.8)	11 (23.9)	14 (30.4)	22 (37.9)
Bone pain	0	5 (8.6)	2 (4.3)	4 (8.7)	11 (19.0)
Neck pain	0	4 (6.9)	9 (19.6)	1 (2.2)	10 (17.2)
Myalgia	0	2 (3.4)	0	4 (8.7)	6 (10.3)

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.2.2
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term for Additional Study Intervals
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	ENROLL to <MOB N = 58 n (%)	MOB to <COND N = 58 n (%)	COND to NE N = 58 n (%)	>NE to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (3.4)	13 (22.4)	20 (43.5)	17 (37.0)	36 (62.1)
Cough	0	4 (6.9)	4 (8.7)	6 (13.0)	13 (22.4)
Oropharyngeal pain	0	2 (3.4)	8 (17.4)	5 (10.9)	12 (20.7)
Epistaxis	0	3 (5.2)	8 (17.4)	4 (8.7)	11 (19.0)
Dyspnoea	0	2 (3.4)	1 (2.2)	3 (6.5)	6 (10.3)
Psychiatric disorders	0	6 (10.3)	11 (23.9)	11 (23.9)	23 (39.7)
Anxiety	0	4 (6.9)	6 (13.0)	4 (8.7)	13 (22.4)
Insomnia	0	1 (1.7)	4 (8.7)	5 (10.9)	8 (13.8)
Depression	0	2 (3.4)	0	4 (8.7)	6 (10.3)
Vascular disorders	3 (5.2)	7 (12.1)	6 (13.0)	16 (34.8)	23 (39.7)
Hypertension	0	1 (1.7)	4 (8.7)	6 (13.0)	10 (17.2)
Hypotension	3 (5.2)	5 (8.6)	1 (2.2)	3 (6.5)	8 (13.8)
Hot flush	0	0	0	5 (10.9)	5 (8.6)
Reproductive system and breast disorders	0	2 (3.4)	17 (37.0)	12 (26.1)	21 (36.2)
Amenorrhoea	0	0	1 (2.2)	5 (10.9)	6 (10.3)
Eye disorders	0	2 (3.4)	7 (15.2)	14 (30.4)	20 (34.5)
Vision blurred	0	0	2 (4.3)	4 (8.7)	6 (10.3)

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.2.2
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term for Additional Study Intervals
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	ENROLL to <MOB N = 58 n (%)	MOB to <COND N = 58 n (%)	COND to NE N = 58 n (%)	>NE to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Hepatobiliary disorders	2 (3.4)	2 (3.4)	7 (15.2)	11 (23.9)	17 (29.3)
Cholelithiasis	1 (1.7)	1 (1.7)	2 (4.3)	8 (17.4)	11 (19.0)
Renal and urinary disorders	0	1 (1.7)	12 (26.1)	4 (8.7)	15 (25.9)
Dysuria	0	0	6 (13.0)	3 (6.5)	8 (13.8)
Cardiac disorders	0	3 (5.2)	6 (13.0)	8 (17.4)	12 (20.7)
Tachycardia	0	2 (3.4)	4 (8.7)	6 (13.0)	10 (17.2)
Ear and labyrinth disorders	0	1 (1.7)	2 (4.3)	5 (10.9)	8 (13.8)
Immune system disorders	0	4 (6.9)	0	3 (6.5)	6 (10.3)

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.1

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Evaluable subjects, N1	58	46	58
Subjects with any AEs	57 (98.3)	46 (100.0)	58 (100.0)
Grade 1/Mild	4 (6.9)	0	1 (1.7)
Grade 2/Moderate	16 (27.6)	0	4 (6.9)
Grade 3/Severe	29 (50.0)	15 (32.6)	20 (34.5)
Grade 4/Life Threatening	8 (13.8)	31 (67.4)	33 (56.9)
General disorders and administration site conditions	31 (53.4)	45 (97.8)	50 (86.2)
Grade 1/Mild	9 (15.5)	7 (15.2)	3 (5.2)
Grade 2/Moderate	16 (27.6)	18 (39.1)	23 (39.7)
Grade 3/Severe	6 (10.3)	20 (43.5)	24 (41.4)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Pyrexia	7 (12.1)	20 (43.5)	24 (41.4)
Grade 1/Mild	3 (5.2)	6 (13.0)	8 (13.8)
Grade 2/Moderate	3 (5.2)	14 (30.4)	15 (25.9)
Grade 3/Severe	1 (1.7)	0	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0

- MedDRA version 27.0.
 - PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.
 - Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.
 - When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.
 - Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.
- Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat_prod\121_DMC24Q3\t-ae-socpt-sev-10pct-intervall1.sas
 Creation: 15OCT2024 15:21

Table 3.1.3.1

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Mucosal inflammation	0	17 (37.0)	17 (29.3)
Grade 1/Mild	0	0	0
Grade 2/Moderate	0	2 (4.3)	2 (3.4)
Grade 3/Severe	0	15 (32.6)	15 (25.9)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Fatigue	7 (12.1)	16 (34.8)	19 (32.8)
Grade 1/Mild	5 (8.6)	9 (19.6)	10 (17.2)
Grade 2/Moderate	2 (3.4)	5 (10.9)	7 (12.1)
Grade 3/Severe	0	2 (4.3)	2 (3.4)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Oedema peripheral	3 (5.2)	13 (28.3)	14 (24.1)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	8 (17.4)	8 (13.8)
Grade 2/Moderate	2 (3.4)	5 (10.9)	6 (10.3)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0

- MedDRA version 27.0.
- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.
- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.
- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1 \times 100$.
- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.
- Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.
- Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.
- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.1
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Pain	12 (20.7)	12 (26.1)	19 (32.8)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	1 (2.2)	0
Grade 2/Moderate	9 (15.5)	8 (17.4)	14 (24.1)
Grade 3/Severe	2 (3.4)	3 (6.5)	5 (8.6)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Drug withdrawal syndrome	0	9 (19.6)	9 (15.5)
Grade 1/Mild	0	2 (4.3)	2 (3.4)
Grade 2/Moderate	0	7 (15.2)	7 (12.1)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Non-cardiac chest pain	5 (8.6)	9 (19.6)	10 (17.2)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	4 (8.7)	2 (3.4)
Grade 2/Moderate	4 (6.9)	1 (2.2)	4 (6.9)
Grade 3/Severe	0	4 (8.7)	4 (6.9)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0

- MedDRA version 27.0.
 - PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.
 - Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1 \times 100$.
 - When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.
 - Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.1
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Chest pain	2 (3.4)	6 (13.0)	7 (12.1)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	2 (4.3)	3 (5.2)
Grade 2/Moderate	0	4 (8.7)	3 (5.2)
Grade 3/Severe	1 (1.7)	0	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Blood and lymphatic system disorders	9 (15.5)	44 (95.7)	46 (79.3)
Grade 1/Mild	2 (3.4)	3 (6.5)	3 (5.2)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	4 (8.7)	5 (8.6)
Grade 3/Severe	6 (10.3)	26 (56.5)	27 (46.6)
Grade 4/Life Threatening	0	11 (23.9)	11 (19.0)
Febrile neutropenia	0	25 (54.3)	25 (43.1)
Grade 1/Mild	0	0	0
Grade 2/Moderate	0	0	0
Grade 3/Severe	0	25 (54.3)	25 (43.1)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0

- MedDRA version 27.0.
 - PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.
 - Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.
 - When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.
 - Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.1
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Anaemia	3 (5.2)	17 (37.0)	19 (32.8)
Grade 1/Mild	0	3 (6.5)	3 (5.2)
Grade 2/Moderate	0	2 (4.3)	2 (3.4)
Grade 3/Severe	3 (5.2)	12 (26.1)	14 (24.1)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Neutropenia	0	14 (30.4)	14 (24.1)
Grade 1/Mild	0	0	0
Grade 2/Moderate	0	3 (6.5)	3 (5.2)
Grade 3/Severe	0	3 (6.5)	3 (5.2)
Grade 4/Life Threatening	0	8 (17.4)	8 (13.8)
Thrombocytopenia	2 (3.4)	13 (28.3)	14 (24.1)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	0	0
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	1 (2.2)	2 (3.4)
Grade 3/Severe	0	4 (8.7)	4 (6.9)
Grade 4/Life Threatening	0	8 (17.4)	8 (13.8)

- MedDRA version 27.0.
- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.
- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.
- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.
- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.
- Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.
- Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.
- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.1
Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Lymphopenia	0	5 (10.9)	5 (8.6)
Grade 1/Mild	0	0	0
Grade 2/Moderate	0	5 (10.9)	5 (8.6)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Gastrointestinal disorders	48 (82.8)	43 (93.5)	53 (91.4)
Grade 1/Mild	12 (20.7)	5 (10.9)	11 (19.0)
Grade 2/Moderate	27 (46.6)	8 (17.4)	10 (17.2)
Grade 3/Severe	9 (15.5)	30 (65.2)	32 (55.2)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Nausea	44 (75.9)	32 (69.6)	47 (81.0)
Grade 1/Mild	13 (22.4)	10 (21.7)	11 (19.0)
Grade 2/Moderate	28 (48.3)	18 (39.1)	29 (50.0)
Grade 3/Severe	3 (5.2)	4 (8.7)	7 (12.1)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0

- MedDRA version 27.0.
- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.
- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.
- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.
- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.
- Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.
- Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.
- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.1
Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Stomatitis	0	29 (63.0)	29 (50.0)
Grade 1/Mild	0	1 (2.2)	1 (1.7)
Grade 2/Moderate	0	3 (6.5)	3 (5.2)
Grade 3/Severe	0	25 (54.3)	25 (43.1)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Vomiting	23 (39.7)	27 (58.7)	34 (58.6)
Grade 1/Mild	9 (15.5)	12 (26.1)	13 (22.4)
Grade 2/Moderate	14 (24.1)	12 (26.1)	18 (31.0)
Grade 3/Severe	0	3 (6.5)	3 (5.2)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Abdominal pain	20 (34.5)	24 (52.2)	33 (56.9)
Grade 1/Mild	8 (13.8)	8 (17.4)	11 (19.0)
Grade 2/Moderate	8 (13.8)	11 (23.9)	15 (25.9)
Grade 3/Severe	4 (6.9)	5 (10.9)	7 (12.1)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0

- MedDRA version 27.0.
- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.
- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.
- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.
- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.
- Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.
- Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.
- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.1

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Constipation	18 (31.0)	21 (45.7)	30 (51.7)
Grade 1/Mild	7 (12.1)	9 (19.6)	13 (22.4)
Grade 2/Moderate	11 (19.0)	8 (17.4)	13 (22.4)
Grade 3/Severe	0	4 (8.7)	4 (6.9)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Diarrhoea	8 (13.8)	20 (43.5)	26 (44.8)
Grade 1/Mild	6 (10.3)	12 (26.1)	16 (27.6)
Grade 2/Moderate	2 (3.4)	5 (10.9)	7 (12.1)
Grade 3/Severe	0	3 (6.5)	3 (5.2)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Abdominal pain upper	2 (3.4)	12 (26.1)	14 (24.1)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	8 (17.4)	9 (15.5)
Grade 2/Moderate	0	1 (2.2)	1 (1.7)
Grade 3/Severe	1 (1.7)	3 (6.5)	4 (6.9)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0

- MedDRA version 27.0.
 - PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.
 - Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1 \times 100$.
 - When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.
 - Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.1
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Gastritis	1 (1.7)	11 (23.9)	12 (20.7)
Grade 1/Mild	0	2 (4.3)	2 (3.4)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	9 (19.6)	10 (17.2)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Gastroesophageal reflux disease	0	8 (17.4)	8 (13.8)
Grade 1/Mild	0	2 (4.3)	2 (3.4)
Grade 2/Moderate	0	6 (13.0)	6 (10.3)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Dyspepsia	4 (6.9)	5 (10.9)	8 (13.8)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	1 (2.2)	2 (3.4)
Grade 2/Moderate	3 (5.2)	4 (8.7)	6 (10.3)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0

- MedDRA version 27.0.
 - PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.
 - Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.
 - When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.
 - Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.1
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Haematochezia	0	5 (10.9)	5 (8.6)
Grade 1/Mild	0	4 (8.7)	4 (6.9)
Grade 2/Moderate	0	1 (2.2)	1 (1.7)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Paraesthesia oral	7 (12.1)	1 (2.2)	8 (13.8)
Grade 1/Mild	4 (6.9)	1 (2.2)	5 (8.6)
Grade 2/Moderate	3 (5.2)	0	3 (5.2)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Investigations	21 (36.2)	41 (89.1)	45 (77.6)
Grade 1/Mild	6 (10.3)	9 (19.6)	8 (13.8)
Grade 2/Moderate	8 (13.8)	6 (13.0)	10 (17.2)
Grade 3/Severe	6 (10.3)	6 (13.0)	7 (12.1)
Grade 4/Life Threatening	1 (1.7)	20 (43.5)	20 (34.5)

- MedDRA version 27.0.
 - PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.
 - Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.
 - When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.
 - Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.1
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Platelet count decreased	4 (6.9)	21 (45.7)	21 (36.2)
Grade 1/Mild	0	0	0
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	0	0
Grade 3/Severe	3 (5.2)	11 (23.9)	11 (19.0)
Grade 4/Life Threatening	0	10 (21.7)	10 (17.2)
Neutrophil count decreased	0	17 (37.0)	17 (29.3)
Grade 1/Mild	0	0	0
Grade 2/Moderate	0	0	0
Grade 3/Severe	0	1 (2.2)	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	0	16 (34.8)	16 (27.6)
Alanine aminotransferase increased	4 (6.9)	11 (23.9)	13 (22.4)
Grade 1/Mild	3 (5.2)	7 (15.2)	8 (13.8)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	1 (2.2)	2 (3.4)
Grade 3/Severe	0	3 (6.5)	3 (5.2)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0

- MedDRA version 27.0.
 - PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.
 - Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1 \times 100$.
 - When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.
 - Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.
 Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat_prod\121_DMC24Q3\t-ae-socpt-sev-10pct-intervall1.sas Creation: 15OCT2024 15:21

Table 3.1.3.1

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Blood bilirubin increased	5 (8.6)	4 (8.7)	9 (15.5)
Grade 1/Mild	2 (3.4)	1 (2.2)	3 (5.2)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	2 (4.3)	3 (5.2)
Grade 3/Severe	1 (1.7)	1 (2.2)	2 (3.4)
Grade 4/Life Threatening	1 (1.7)	0	1 (1.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	19 (32.8)	35 (76.1)	43 (74.1)
Grade 1/Mild	6 (10.3)	8 (17.4)	10 (17.2)
Grade 2/Moderate	13 (22.4)	21 (45.7)	27 (46.6)
Grade 3/Severe	0	5 (10.9)	5 (8.6)
Grade 4/Life Threatening	0	1 (2.2)	1 (1.7)
Pruritus	14 (24.1)	23 (50.0)	34 (58.6)
Grade 1/Mild	4 (6.9)	5 (10.9)	9 (15.5)
Grade 2/Moderate	10 (17.2)	13 (28.3)	20 (34.5)
Grade 3/Severe	0	5 (10.9)	5 (8.6)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0

- MedDRA version 27.0.
 - PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.
 - Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.
 - When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.
 - Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.
- Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat_prod\121_DMC24Q3\t-ae-socpt-sev-10pct-intervall1.sas
 Creation: 15OCT2024 15:21

Table 3.1.3.1
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Skin hyperpigmentation	0	16 (34.8)	16 (27.6)
Grade 1/Mild	0	6 (13.0)	6 (10.3)
Grade 2/Moderate	0	10 (21.7)	10 (17.2)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Skin exfoliation	0	10 (21.7)	10 (17.2)
Grade 1/Mild	0	9 (19.6)	9 (15.5)
Grade 2/Moderate	0	1 (2.2)	1 (1.7)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Alopecia	0	8 (17.4)	8 (13.8)
Grade 1/Mild	0	5 (10.9)	5 (8.6)
Grade 2/Moderate	0	3 (6.5)	3 (5.2)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0

-
- MedDRA version 27.0.
 - PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.
 - Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as n/N1*100.
 - When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.
 - Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.1
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Dry skin	2 (3.4)	6 (13.0)	8 (13.8)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	2 (4.3)	3 (5.2)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	4 (8.7)	5 (8.6)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Rash	1 (1.7)	5 (10.9)	5 (8.6)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	3 (6.5)	3 (5.2)
Grade 2/Moderate	0	2 (4.3)	2 (3.4)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	34 (58.6)	34 (73.9)	43 (74.1)
Grade 1/Mild	17 (29.3)	5 (10.9)	8 (13.8)
Grade 2/Moderate	12 (20.7)	6 (13.0)	9 (15.5)
Grade 3/Severe	1 (1.7)	21 (45.7)	20 (34.5)
Grade 4/Life Threatening	4 (6.9)	2 (4.3)	6 (10.3)

- MedDRA version 27.0.
- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.
- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.
- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1 * 100$.
- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.
- Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.
- Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.
- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.1
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Decreased appetite	6 (10.3)	21 (45.7)	25 (43.1)
Grade 1/Mild	2 (3.4)	1 (2.2)	2 (3.4)
Grade 2/Moderate	3 (5.2)	2 (4.3)	4 (6.9)
Grade 3/Severe	1 (1.7)	18 (39.1)	19 (32.8)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Hypokalaemia	14 (24.1)	15 (32.6)	21 (36.2)
Grade 1/Mild	9 (15.5)	8 (17.4)	11 (19.0)
Grade 2/Moderate	4 (6.9)	5 (10.9)	8 (13.8)
Grade 3/Severe	1 (1.7)	2 (4.3)	2 (3.4)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Hypomagnesaemia	20 (34.5)	9 (19.6)	24 (41.4)
Grade 1/Mild	15 (25.9)	9 (19.6)	19 (32.8)
Grade 2/Moderate	5 (8.6)	0	5 (8.6)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0

- MedDRA version 27.0.
- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.
- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.
- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.
- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.
- Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.
- Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.
- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.1
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Hyperphosphataemia	2 (3.4)	7 (15.2)	9 (15.5)
Grade 1/Mild	2 (3.4)	3 (6.5)	5 (8.6)
Grade 2/Moderate	0	4 (8.7)	4 (6.9)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Iron overload	1 (1.7)	5 (10.9)	6 (10.3)
Grade 1/Mild	0	0	0
Grade 2/Moderate	0	1 (2.2)	1 (1.7)
Grade 3/Severe	1 (1.7)	4 (8.7)	5 (8.6)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Hypocalcaemia	20 (34.5)	1 (2.2)	21 (36.2)
Grade 1/Mild	12 (20.7)	0	12 (20.7)
Grade 2/Moderate	4 (6.9)	0	4 (6.9)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	4 (6.9)	1 (2.2)	5 (8.6)

- MedDRA version 27.0.
 - PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.
 - Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.
 - When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.
 - Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.
 Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat_prod\121_DMC24Q3\t-ae-socpt-sev-10pct-intervall1.sas Creation: 15OCT2024 15:21

Table 3.1.3.1
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Infections and infestations	21 (36.2)	33 (71.7)	40 (69.0)
Grade 1/Mild	3 (5.2)	6 (13.0)	3 (5.2)
Grade 2/Moderate	6 (10.3)	17 (37.0)	17 (29.3)
Grade 3/Severe	11 (19.0)	9 (19.6)	18 (31.0)
Grade 4/Life Threatening	1 (1.7)	1 (2.2)	2 (3.4)
COVID-19	6 (10.3)	12 (26.1)	17 (29.3)
Grade 1/Mild	4 (6.9)	2 (4.3)	5 (8.6)
Grade 2/Moderate	2 (3.4)	8 (17.4)	10 (17.2)
Grade 3/Severe	0	2 (4.3)	2 (3.4)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Oral candidiasis	0	10 (21.7)	10 (17.2)
Grade 1/Mild	0	3 (6.5)	3 (5.2)
Grade 2/Moderate	0	7 (15.2)	7 (12.1)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0

- MedDRA version 27.0.
- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.
- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.
- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.
- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.
- Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.
- Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.
- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.1

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Upper respiratory tract infection	1 (1.7)	8 (17.4)	8 (13.8)
Grade 1/Mild	0	3 (6.5)	2 (3.4)
Grade 2/Moderate	0	5 (10.9)	5 (8.6)
Grade 3/Severe	1 (1.7)	0	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Pneumonia	1 (1.7)	5 (10.9)	6 (10.3)
Grade 1/Mild	0	0	0
Grade 2/Moderate	0	1 (2.2)	1 (1.7)
Grade 3/Severe	1 (1.7)	4 (8.7)	5 (8.6)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Nervous system disorders	35 (60.3)	33 (71.7)	46 (79.3)
Grade 1/Mild	16 (27.6)	9 (19.6)	11 (19.0)
Grade 2/Moderate	13 (22.4)	16 (34.8)	23 (39.7)
Grade 3/Severe	6 (10.3)	8 (17.4)	12 (20.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0

- MedDRA version 27.0.
- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.
- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.
- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1 \times 100$.
- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.
- Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.
- Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.
- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.1
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Headache	18 (31.0)	25 (54.3)	33 (56.9)
Grade 1/Mild	10 (17.2)	9 (19.6)	14 (24.1)
Grade 2/Moderate	6 (10.3)	11 (23.9)	14 (24.1)
Grade 3/Severe	2 (3.4)	5 (10.9)	5 (8.6)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Dizziness	5 (8.6)	11 (23.9)	14 (24.1)
Grade 1/Mild	4 (6.9)	8 (17.4)	10 (17.2)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	2 (4.3)	3 (5.2)
Grade 3/Severe	0	1 (2.2)	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Paraesthesia	17 (29.3)	6 (13.0)	20 (34.5)
Grade 1/Mild	10 (17.2)	6 (13.0)	13 (22.4)
Grade 2/Moderate	7 (12.1)	0	7 (12.1)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0

- MedDRA version 27.0.
 - PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.
 - Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.
 - When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.
 - Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.1

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	30 (51.7)	31 (67.4)	39 (67.2)
Grade 1/Mild	9 (15.5)	3 (6.5)	5 (8.6)
Grade 2/Moderate	12 (20.7)	18 (39.1)	21 (36.2)
Grade 3/Severe	9 (15.5)	10 (21.7)	13 (22.4)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Arthralgia	10 (17.2)	20 (43.5)	23 (39.7)
Grade 1/Mild	5 (8.6)	6 (13.0)	6 (10.3)
Grade 2/Moderate	4 (6.9)	11 (23.9)	14 (24.1)
Grade 3/Severe	1 (1.7)	3 (6.5)	3 (5.2)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Pain in extremity	13 (22.4)	20 (43.5)	26 (44.8)
Grade 1/Mild	3 (5.2)	3 (6.5)	4 (6.9)
Grade 2/Moderate	8 (13.8)	15 (32.6)	20 (34.5)
Grade 3/Severe	2 (3.4)	2 (4.3)	2 (3.4)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0

- MedDRA version 27.0.
 - PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.
 - Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.
 - When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.
 - Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.1
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Back pain	15 (25.9)	16 (34.8)	22 (37.9)
Grade 1/Mild	2 (3.4)	1 (2.2)	3 (5.2)
Grade 2/Moderate	7 (12.1)	10 (21.7)	12 (20.7)
Grade 3/Severe	6 (10.3)	5 (10.9)	7 (12.1)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Neck pain	5 (8.6)	10 (21.7)	10 (17.2)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	1 (2.2)	1 (1.7)
Grade 2/Moderate	2 (3.4)	7 (15.2)	7 (12.1)
Grade 3/Severe	2 (3.4)	2 (4.3)	2 (3.4)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Bone pain	5 (8.6)	6 (13.0)	11 (19.0)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	1 (2.2)	2 (3.4)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	5 (10.9)	6 (10.3)
Grade 3/Severe	3 (5.2)	0	3 (5.2)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0

- MedDRA version 27.0.
- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.
- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.
- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.
- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.
- Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.
- Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.
- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.1
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Myalgia	2 (3.4)	4 (8.7)	6 (10.3)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	2 (4.3)	3 (5.2)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	2 (4.3)	3 (5.2)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	38 (65.5)	28 (60.9)	47 (81.0)
Grade 1/Mild	7 (12.1)	11 (23.9)	7 (12.1)
Grade 2/Moderate	23 (39.7)	11 (23.9)	27 (46.6)
Grade 3/Severe	7 (12.1)	5 (10.9)	11 (19.0)
Grade 4/Life Threatening	1 (1.7)	1 (2.2)	2 (3.4)
Procedural pain	13 (22.4)	9 (19.6)	15 (25.9)
Grade 1/Mild	3 (5.2)	5 (10.9)	3 (5.2)
Grade 2/Moderate	8 (13.8)	3 (6.5)	9 (15.5)
Grade 3/Severe	2 (3.4)	1 (2.2)	3 (5.2)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0

- MedDRA version 27.0.
- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.
- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.
- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.
- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.
- Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.
- Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.
- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.1
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Transfusion reaction	3 (5.2)	3 (6.5)	6 (10.3)
Grade 1/Mild	0	1 (2.2)	1 (1.7)
Grade 2/Moderate	2 (3.4)	2 (4.3)	4 (6.9)
Grade 3/Severe	1 (1.7)	0	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Vascular access site pain	29 (50.0)	2 (4.3)	31 (53.4)
Grade 1/Mild	7 (12.1)	2 (4.3)	9 (15.5)
Grade 2/Moderate	20 (34.5)	0	20 (34.5)
Grade 3/Severe	2 (3.4)	0	2 (3.4)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	17 (29.3)	26 (56.5)	36 (62.1)
Grade 1/Mild	5 (8.6)	7 (15.2)	10 (17.2)
Grade 2/Moderate	8 (13.8)	12 (26.1)	15 (25.9)
Grade 3/Severe	4 (6.9)	7 (15.2)	11 (19.0)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0

- MedDRA version 27.0.
 - PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.
 - Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.
 - When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.
 - Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.
 Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat_prod\121_DMC24Q3\t-ae-socpt-sev-10pct-intervall1.sas Creation: 15OCT2024 15:21

Table 3.1.3.1
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Epistaxis	3 (5.2)	10 (21.7)	11 (19.0)
Grade 1/Mild	2 (3.4)	3 (6.5)	4 (6.9)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	5 (10.9)	5 (8.6)
Grade 3/Severe	0	2 (4.3)	2 (3.4)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Oropharyngeal pain	3 (5.2)	9 (19.6)	12 (20.7)
Grade 1/Mild	2 (3.4)	1 (2.2)	3 (5.2)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	5 (10.9)	6 (10.3)
Grade 3/Severe	0	3 (6.5)	3 (5.2)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Cough	6 (10.3)	8 (17.4)	13 (22.4)
Grade 1/Mild	4 (6.9)	6 (13.0)	10 (17.2)
Grade 2/Moderate	2 (3.4)	2 (4.3)	3 (5.2)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0

- MedDRA version 27.0.
 - PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.
 - Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1 \times 100$.
 - When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.
 - Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.1
Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Dyspnoea	2 (3.4)	4 (8.7)	6 (10.3)
Grade 1/Mild	0	3 (6.5)	3 (5.2)
Grade 2/Moderate	2 (3.4)	0	2 (3.4)
Grade 3/Severe	0	1 (2.2)	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	5 (8.6)	20 (43.5)	21 (36.2)
Grade 1/Mild	2 (3.4)	7 (15.2)	7 (12.1)
Grade 2/Moderate	3 (5.2)	11 (23.9)	12 (20.7)
Grade 3/Severe	0	2 (4.3)	2 (3.4)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Amenorrhoea	1 (1.7)	5 (10.9)	6 (10.3)
Grade 1/Mild	0	0	0
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	5 (10.9)	6 (10.3)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0

- MedDRA version 27.0.
- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.
- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.
- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.
- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.
- Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.
- Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.
- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.1
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Eye disorders	3 (5.2)	19 (41.3)	20 (34.5)
Grade 1/Mild	3 (5.2)	9 (19.6)	10 (17.2)
Grade 2/Moderate	0	8 (17.4)	8 (13.8)
Grade 3/Severe	0	2 (4.3)	2 (3.4)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
 Vision blurred	 0	 6 (13.0)	 6 (10.3)
Grade 1/Mild	0	3 (6.5)	3 (5.2)
Grade 2/Moderate	0	2 (4.3)	2 (3.4)
Grade 3/Severe	0	1 (2.2)	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
 Psychiatric disorders	 9 (15.5)	 18 (39.1)	 23 (39.7)
Grade 1/Mild	3 (5.2)	9 (19.6)	9 (15.5)
Grade 2/Moderate	3 (5.2)	7 (15.2)	9 (15.5)
Grade 3/Severe	2 (3.4)	2 (4.3)	4 (6.9)
Grade 4/Life Threatening	1 (1.7)	0	1 (1.7)

- MedDRA version 27.0.
 - PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.
 - Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1 \times 100$.
 - When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.
 - Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.
 Program: GMA\CTX001\germandossier\clinostat_prod\121_DMC24Q3\t-ae-socpt-sev-10pct-intervall.sas Creation: 15OCT2024 15:21

Table 3.1.3.1
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Anxiety	5 (8.6)	9 (19.6)	13 (22.4)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	3 (6.5)	4 (6.9)
Grade 2/Moderate	2 (3.4)	5 (10.9)	6 (10.3)
Grade 3/Severe	2 (3.4)	1 (2.2)	3 (5.2)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Insomnia	2 (3.4)	7 (15.2)	8 (13.8)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	5 (10.9)	5 (8.6)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	2 (4.3)	3 (5.2)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Depression	2 (3.4)	4 (8.7)	6 (10.3)
Grade 1/Mild	0	1 (2.2)	1 (1.7)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	2 (4.3)	3 (5.2)
Grade 3/Severe	0	1 (2.2)	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	1 (1.7)	0	1 (1.7)

- MedDRA version 27.0.
 - PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.
 - Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.
 - When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.
 - Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.
 Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat_prod\121_DMC24Q3\t-ae-socpt-sev-10pct-intervall1.sas Creation: 15OCT2024 15:21

Table 3.1.3.1
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Vascular disorders	10 (17.2)	17 (37.0)	23 (39.7)
Grade 1/Mild	2 (3.4)	5 (10.9)	5 (8.6)
Grade 2/Moderate	4 (6.9)	8 (17.4)	10 (17.2)
Grade 3/Severe	4 (6.9)	4 (8.7)	8 (13.8)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
 Hypertension	3 (5.2)	7 (15.2)	10 (17.2)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	0	1 (1.7)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	5 (10.9)	6 (10.3)
Grade 3/Severe	1 (1.7)	2 (4.3)	3 (5.2)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
 Hot flush	0	5 (10.9)	5 (8.6)
Grade 1/Mild	0	5 (10.9)	5 (8.6)
Grade 2/Moderate	0	0	0
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0

- MedDRA version 27.0.
 - PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.
 - Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.
 - When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.
 - Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.1

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Hypotension	6 (10.3)	3 (6.5)	8 (13.8)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	1 (2.2)	1 (1.7)
Grade 2/Moderate	2 (3.4)	1 (2.2)	3 (5.2)
Grade 3/Severe	3 (5.2)	1 (2.2)	4 (6.9)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Renal and urinary disorders	2 (3.4)	14 (30.4)	15 (25.9)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	9 (19.6)	9 (15.5)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	4 (8.7)	5 (8.6)
Grade 3/Severe	0	1 (2.2)	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Dysuria	0	8 (17.4)	8 (13.8)
Grade 1/Mild	0	8 (17.4)	8 (13.8)
Grade 2/Moderate	0	0	0
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0

- MedDRA version 27.0.
 - PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.
 - Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.
 - When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.
 - Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.1
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Hepatobiliary disorders	6 (10.3)	13 (28.3)	17 (29.3)
Grade 1/Mild	0	2 (4.3)	2 (3.4)
Grade 2/Moderate	2 (3.4)	3 (6.5)	3 (5.2)
Grade 3/Severe	3 (5.2)	8 (17.4)	11 (19.0)
Grade 4/Life Threatening	1 (1.7)	0	1 (1.7)
Cholelithiasis	2 (3.4)	9 (19.6)	11 (19.0)
Grade 1/Mild	0	3 (6.5)	3 (5.2)
Grade 2/Moderate	0	1 (2.2)	1 (1.7)
Grade 3/Severe	2 (3.4)	5 (10.9)	7 (12.1)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Cardiac disorders	4 (6.9)	10 (21.7)	12 (20.7)
Grade 1/Mild	2 (3.4)	3 (6.5)	5 (8.6)
Grade 2/Moderate	2 (3.4)	4 (8.7)	4 (6.9)
Grade 3/Severe	0	3 (6.5)	3 (5.2)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0

- MedDRA version 27.0.
- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.
- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.
- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.
- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.
- Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.
- Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.
- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.1

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Tachycardia	2 (3.4)	9 (19.6)	10 (17.2)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	4 (8.7)	5 (8.6)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	4 (8.7)	4 (6.9)
Grade 3/Severe	0	1 (2.2)	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	1 (1.7)	7 (15.2)	8 (13.8)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	5 (10.9)	6 (10.3)
Grade 2/Moderate	0	2 (4.3)	2 (3.4)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Immune system disorders	4 (6.9)	3 (6.5)	6 (10.3)
Grade 1/Mild	0	2 (4.3)	2 (3.4)
Grade 2/Moderate	3 (5.2)	1 (2.2)	3 (5.2)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	1 (1.7)	0	1 (1.7)

- MedDRA version 27.0.
- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.
- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.
- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.
- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.
- Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.
- Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.
- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.
Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat_prod\121_DMC24Q3\t-ae-socpt-sev-10pct-intervall1.sas
Creation: 15OCT2024 15:21

Table 3.1.3.2
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity for Additional Study Intervals
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <MOB N = 58 n (%)	MOB to <COND N = 58 n (%)	COND to NE N = 58 n (%)	>NE to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Evaluable subjects, N1	58	58	46	46	58
Subjects with any AEs	36 (62.1)	56 (96.6)	46 (100.0)	44 (95.7)	58 (100.0)
Grade 1/Mild	3 (5.2)	7 (12.1)	0	2 (4.3)	1 (1.7)
Grade 2/Moderate	20 (34.5)	20 (34.5)	1 (2.2)	9 (19.6)	4 (6.9)
Grade 3/Severe	13 (22.4)	22 (37.9)	16 (34.8)	28 (60.9)	20 (34.5)
Grade 4/Life Threatening	0	7 (12.1)	29 (63.0)	5 (10.9)	33 (56.9)
Gastrointestinal disorders	5 (8.6)	40 (69.0)	44 (95.7)	36 (78.3)	53 (91.4)
Grade 1/Mild	3 (5.2)	19 (32.8)	4 (8.7)	7 (15.2)	11 (19.0)
Grade 2/Moderate	2 (3.4)	15 (25.9)	12 (26.1)	19 (41.3)	10 (17.2)
Grade 3/Severe	0	6 (10.3)	28 (60.9)	10 (21.7)	32 (55.2)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Nausea	2 (3.4)	31 (53.4)	38 (82.6)	26 (56.5)	47 (81.0)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	19 (32.8)	7 (15.2)	12 (26.1)	11 (19.0)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	12 (20.7)	24 (52.2)	13 (28.3)	29 (50.0)
Grade 3/Severe	0	0	7 (15.2)	1 (2.2)	7 (12.1)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.2
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity for Additional Study Intervals
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <MOB N = 58 n (%)	MOB to <COND N = 58 n (%)	COND to NE N = 58 n (%)	>NE to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Vomiting	2 (3.4)	13 (22.4)	24 (52.2)	23 (50.0)	34 (58.6)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	6 (10.3)	10 (21.7)	12 (26.1)	13 (22.4)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	7 (12.1)	12 (26.1)	10 (21.7)	18 (31.0)
Grade 3/Severe	0	0	2 (4.3)	1 (2.2)	3 (5.2)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Abdominal pain	1 (1.7)	15 (25.9)	22 (47.8)	16 (34.8)	33 (56.9)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	6 (10.3)	5 (10.9)	5 (10.9)	11 (19.0)
Grade 2/Moderate	0	5 (8.6)	16 (34.8)	7 (15.2)	15 (25.9)
Grade 3/Severe	0	4 (6.9)	1 (2.2)	4 (8.7)	7 (12.1)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Constipation	0	11 (19.0)	19 (41.3)	15 (32.6)	30 (51.7)
Grade 1/Mild	0	6 (10.3)	9 (19.6)	4 (8.7)	13 (22.4)
Grade 2/Moderate	0	5 (8.6)	10 (21.7)	7 (15.2)	13 (22.4)
Grade 3/Severe	0	0	0	4 (8.7)	4 (6.9)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.2
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity for Additional Study Intervals
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <MOB N = 58 n (%)	MOB to <COND N = 58 n (%)	COND to NE N = 58 n (%)	>NE to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Stomatitis	0	0	29 (63.0)	0	29 (50.0)
Grade 1/Mild	0	0	1 (2.2)	0	1 (1.7)
Grade 2/Moderate	0	0	3 (6.5)	0	3 (5.2)
Grade 3/Severe	0	0	25 (54.3)	0	25 (43.1)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Diarrhoea	0	7 (12.1)	13 (28.3)	13 (28.3)	26 (44.8)
Grade 1/Mild	0	5 (8.6)	10 (21.7)	7 (15.2)	16 (27.6)
Grade 2/Moderate	0	2 (3.4)	3 (6.5)	3 (6.5)	7 (12.1)
Grade 3/Severe	0	0	0	3 (6.5)	3 (5.2)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Abdominal pain upper	0	2 (3.4)	7 (15.2)	6 (13.0)	14 (24.1)
Grade 1/Mild	0	1 (1.7)	4 (8.7)	4 (8.7)	9 (15.5)
Grade 2/Moderate	0	0	2 (4.3)	0	1 (1.7)
Grade 3/Severe	0	1 (1.7)	1 (2.2)	2 (4.3)	4 (6.9)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.2
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity for Additional Study Intervals
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <MOB N = 58 n (%)	MOB to <COND N = 58 n (%)	COND to NE N = 58 n (%)	>NE to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Gastritis	0	1 (1.7)	6 (13.0)	5 (10.9)	12 (20.7)
Grade 1/Mild	0	0	0	2 (4.3)	2 (3.4)
Grade 2/Moderate	0	1 (1.7)	6 (13.0)	3 (6.5)	10 (17.2)
Grade 3/Severe	0	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Dyspepsia	0	3 (5.2)	5 (10.9)	2 (4.3)	8 (13.8)
Grade 1/Mild	0	1 (1.7)	1 (2.2)	0	2 (3.4)
Grade 2/Moderate	0	2 (3.4)	4 (8.7)	2 (4.3)	6 (10.3)
Grade 3/Severe	0	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Gastroesophageal reflux disease	0	0	3 (6.5)	6 (13.0)	8 (13.8)
Grade 1/Mild	0	0	1 (2.2)	2 (4.3)	2 (3.4)
Grade 2/Moderate	0	0	2 (4.3)	4 (8.7)	6 (10.3)
Grade 3/Severe	0	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.2
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity for Additional Study Intervals
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <MOB N = 58 n (%)	MOB to <COND N = 58 n (%)	COND to NE N = 58 n (%)	>NE to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Paraesthesia oral	1 (1.7)	6 (10.3)	0	1 (2.2)	8 (13.8)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	3 (5.2)	0	1 (2.2)	5 (8.6)
Grade 2/Moderate	0	3 (5.2)	0	0	3 (5.2)
Grade 3/Severe	0	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	5 (8.6)	25 (43.1)	40 (87.0)	33 (71.7)	50 (86.2)
Grade 1/Mild	2 (3.4)	9 (15.5)	5 (10.9)	8 (17.4)	3 (5.2)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	13 (22.4)	15 (32.6)	21 (45.7)	23 (39.7)
Grade 3/Severe	2 (3.4)	3 (5.2)	20 (43.5)	4 (8.7)	24 (41.4)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Pyrexia	1 (1.7)	6 (10.3)	15 (32.6)	13 (28.3)	24 (41.4)
Grade 1/Mild	0	4 (6.9)	7 (15.2)	4 (8.7)	8 (13.8)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	2 (3.4)	7 (15.2)	9 (19.6)	15 (25.9)
Grade 3/Severe	0	0	1 (2.2)	0	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.2
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity for Additional Study Intervals
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <MOB N = 58 n (%)	MOB to <COND N = 58 n (%)	COND to NE N = 58 n (%)	>NE to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Fatigue	0	6 (10.3)	9 (19.6)	9 (19.6)	19 (32.8)
Grade 1/Mild	0	5 (8.6)	3 (6.5)	7 (15.2)	10 (17.2)
Grade 2/Moderate	0	1 (1.7)	5 (10.9)	1 (2.2)	7 (12.1)
Grade 3/Severe	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)	2 (3.4)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Pain	0	9 (15.5)	10 (21.7)	10 (21.7)	19 (32.8)
Grade 1/Mild	0	1 (1.7)	1 (2.2)	1 (2.2)	0
Grade 2/Moderate	0	7 (12.1)	6 (13.0)	7 (15.2)	14 (24.1)
Grade 3/Severe	0	1 (1.7)	3 (6.5)	2 (4.3)	5 (8.6)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Mucosal inflammation	0	0	17 (37.0)	0	17 (29.3)
Grade 1/Mild	0	0	0	0	0
Grade 2/Moderate	0	0	2 (4.3)	0	2 (3.4)
Grade 3/Severe	0	0	15 (32.6)	0	15 (25.9)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.2
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity for Additional Study Intervals
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <MOB N = 58 n (%)	MOB to <COND N = 58 n (%)	COND to NE N = 58 n (%)	>NE to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Oedema peripheral	0	2 (3.4)	6 (13.0)	8 (17.4)	14 (24.1)
Grade 1/Mild	0	1 (1.7)	3 (6.5)	5 (10.9)	8 (13.8)
Grade 2/Moderate	0	1 (1.7)	3 (6.5)	3 (6.5)	6 (10.3)
Grade 3/Severe	0	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Non-cardiac chest pain	0	4 (6.9)	6 (13.0)	5 (10.9)	10 (17.2)
Grade 1/Mild	0	0	3 (6.5)	3 (6.5)	2 (3.4)
Grade 2/Moderate	0	4 (6.9)	0	1 (2.2)	4 (6.9)
Grade 3/Severe	0	0	3 (6.5)	1 (2.2)	4 (6.9)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Drug withdrawal syndrome	0	0	2 (4.3)	8 (17.4)	9 (15.5)
Grade 1/Mild	0	0	1 (2.2)	2 (4.3)	2 (3.4)
Grade 2/Moderate	0	0	1 (2.2)	6 (13.0)	7 (12.1)
Grade 3/Severe	0	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.2
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity for Additional Study Intervals
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <MOB N = 58 n (%)	MOB to <COND N = 58 n (%)	COND to NE N = 58 n (%)	>NE to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Chest pain	0	2 (3.4)	1 (2.2)	6 (13.0)	7 (12.1)
Grade 1/Mild	0	1 (1.7)	0	2 (4.3)	3 (5.2)
Grade 2/Moderate	0	0	1 (2.2)	4 (8.7)	3 (5.2)
Grade 3/Severe	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	22 (37.9)	29 (50.0)	17 (37.0)	21 (45.7)	47 (81.0)
Grade 1/Mild	4 (6.9)	6 (10.3)	10 (21.7)	8 (17.4)	7 (12.1)
Grade 2/Moderate	16 (27.6)	17 (29.3)	7 (15.2)	7 (15.2)	27 (46.6)
Grade 3/Severe	2 (3.4)	5 (8.6)	0	5 (10.9)	11 (19.0)
Grade 4/Life Threatening	0	1 (1.7)	0	1 (2.2)	2 (3.4)
Vascular access site pain	17 (29.3)	21 (36.2)	6 (13.0)	0	31 (53.4)
Grade 1/Mild	4 (6.9)	4 (6.9)	4 (8.7)	0	9 (15.5)
Grade 2/Moderate	12 (20.7)	16 (27.6)	2 (4.3)	0	20 (34.5)
Grade 3/Severe	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	2 (3.4)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.2
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity for Additional Study Intervals
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <MOB N = 58 n (%)	MOB to <COND N = 58 n (%)	COND to NE N = 58 n (%)	>NE to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Procedural pain	10 (17.2)	5 (8.6)	0	9 (19.6)	15 (25.9)
Grade 1/Mild	3 (5.2)	1 (1.7)	0	5 (10.9)	3 (5.2)
Grade 2/Moderate	6 (10.3)	3 (5.2)	0	3 (6.5)	9 (15.5)
Grade 3/Severe	1 (1.7)	1 (1.7)	0	1 (2.2)	3 (5.2)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Transfusion reaction	1 (1.7)	2 (3.4)	3 (6.5)	0	6 (10.3)
Grade 1/Mild	0	0	1 (2.2)	0	1 (1.7)
Grade 2/Moderate	0	2 (3.4)	2 (4.3)	0	4 (6.9)
Grade 3/Severe	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Blood and lymphatic system disorders	2 (3.4)	6 (10.3)	39 (84.8)	17 (37.0)	46 (79.3)
Grade 1/Mild	0	0	1 (2.2)	2 (4.3)	3 (5.2)
Grade 2/Moderate	0	1 (1.7)	2 (4.3)	8 (17.4)	5 (8.6)
Grade 3/Severe	2 (3.4)	5 (8.6)	25 (54.3)	7 (15.2)	27 (46.6)
Grade 4/Life Threatening	0	0	11 (23.9)	0	11 (19.0)

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.2
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity for Additional Study Intervals
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <MOB N = 58 n (%)	MOB to <COND N = 58 n (%)	COND to NE N = 58 n (%)	>NE to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Febrile neutropenia	0	0	25 (54.3)	0	25 (43.1)
Grade 1/Mild	0	0	0	0	0
Grade 2/Moderate	0	0	0	0	0
Grade 3/Severe	0	0	25 (54.3)	0	25 (43.1)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Anaemia	0	3 (5.2)	14 (30.4)	6 (13.0)	19 (32.8)
Grade 1/Mild	0	0	0	3 (6.5)	3 (5.2)
Grade 2/Moderate	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)	2 (3.4)
Grade 3/Severe	0	3 (5.2)	13 (28.3)	2 (4.3)	14 (24.1)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Neutropenia	0	0	13 (28.3)	3 (6.5)	14 (24.1)
Grade 1/Mild	0	0	0	1 (2.2)	0
Grade 2/Moderate	0	0	2 (4.3)	1 (2.2)	3 (5.2)
Grade 3/Severe	0	0	3 (6.5)	1 (2.2)	3 (5.2)
Grade 4/Life Threatening	0	0	8 (17.4)	0	8 (13.8)

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.2
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity for Additional Study Intervals
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <MOB N = 58 n (%)	MOB to <COND N = 58 n (%)	COND to NE N = 58 n (%)	>NE to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Thrombocytopenia	0	1 (1.7)	11 (23.9)	3 (6.5)	14 (24.1)
Grade 1/Mild	0	0	0	0	0
Grade 2/Moderate	0	1 (1.7)	0	1 (2.2)	2 (3.4)
Grade 3/Severe	0	0	3 (6.5)	2 (4.3)	4 (6.9)
Grade 4/Life Threatening	0	0	8 (17.4)	0	8 (13.8)
Lymphopenia	0	0	0	5 (10.9)	5 (8.6)
Grade 1/Mild	0	0	0	0	0
Grade 2/Moderate	0	0	0	5 (10.9)	5 (8.6)
Grade 3/Severe	0	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Nervous system disorders	3 (5.2)	28 (48.3)	26 (56.5)	26 (56.5)	46 (79.3)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	13 (22.4)	6 (13.0)	11 (23.9)	11 (19.0)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	11 (19.0)	15 (32.6)	11 (23.9)	23 (39.7)
Grade 3/Severe	1 (1.7)	4 (6.9)	5 (10.9)	4 (8.7)	12 (20.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.2
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity for Additional Study Intervals
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <MOB N = 58 n (%)	MOB to <COND N = 58 n (%)	COND to NE N = 58 n (%)	>NE to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Headache	0	12 (20.7)	16 (34.8)	16 (34.8)	33 (56.9)
Grade 1/Mild	0	6 (10.3)	3 (6.5)	8 (17.4)	14 (24.1)
Grade 2/Moderate	0	5 (8.6)	9 (19.6)	6 (13.0)	14 (24.1)
Grade 3/Severe	0	1 (1.7)	4 (8.7)	2 (4.3)	5 (8.6)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Paraesthesia	0	17 (29.3)	0	6 (13.0)	20 (34.5)
Grade 1/Mild	0	10 (17.2)	0	6 (13.0)	13 (22.4)
Grade 2/Moderate	0	7 (12.1)	0	0	7 (12.1)
Grade 3/Severe	0	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Dizziness	1 (1.7)	4 (6.9)	4 (8.7)	10 (21.7)	14 (24.1)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	3 (5.2)	3 (6.5)	7 (15.2)	10 (17.2)
Grade 2/Moderate	0	1 (1.7)	1 (2.2)	2 (4.3)	3 (5.2)
Grade 3/Severe	0	0	0	1 (2.2)	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.2
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity for Additional Study Intervals
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <MOB N = 58 n (%)	MOB to <COND N = 58 n (%)	COND to NE N = 58 n (%)	>NE to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Investigations	1 (1.7)	13 (22.4)	38 (82.6)	29 (63.0)	45 (77.6)
Grade 1/Mild	0	2 (3.4)	8 (17.4)	6 (13.0)	8 (13.8)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	6 (10.3)	5 (10.9)	11 (23.9)	10 (17.2)
Grade 3/Severe	0	5 (8.6)	7 (15.2)	9 (19.6)	7 (12.1)
Grade 4/Life Threatening	0	0	18 (39.1)	3 (6.5)	20 (34.5)
Platelet count decreased	0	4 (6.9)	21 (45.7)	3 (6.5)	21 (36.2)
Grade 1/Mild	0	0	0	0	0
Grade 2/Moderate	0	1 (1.7)	0	0	0
Grade 3/Severe	0	3 (5.2)	12 (26.1)	2 (4.3)	11 (19.0)
Grade 4/Life Threatening	0	0	9 (19.6)	1 (2.2)	10 (17.2)
Neutrophil count decreased	0	0	17 (37.0)	1 (2.2)	17 (29.3)
Grade 1/Mild	0	0	0	0	0
Grade 2/Moderate	0	0	0	0	0
Grade 3/Severe	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	16 (34.8)	0	16 (27.6)

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.2
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity for Additional Study Intervals
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <MOB N = 58 n (%)	MOB to <COND N = 58 n (%)	COND to NE N = 58 n (%)	>NE to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Alanine aminotransferase increased	0	0	6 (13.0)	10 (21.7)	13 (22.4)
Grade 1/Mild	0	0	5 (10.9)	6 (13.0)	8 (13.8)
Grade 2/Moderate	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)	2 (3.4)
Grade 3/Severe	0	0	0	3 (6.5)	3 (5.2)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Aspartate aminotransferase increased	0	0	6 (13.0)	9 (19.6)	13 (22.4)
Grade 1/Mild	0	0	4 (8.7)	5 (10.9)	7 (12.1)
Grade 2/Moderate	0	0	2 (4.3)	2 (4.3)	4 (6.9)
Grade 3/Severe	0	0	0	2 (4.3)	2 (3.4)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Blood bilirubin increased	0	0	6 (13.0)	3 (6.5)	9 (15.5)
Grade 1/Mild	0	0	2 (4.3)	1 (2.2)	3 (5.2)
Grade 2/Moderate	0	0	2 (4.3)	1 (2.2)	3 (5.2)
Grade 3/Severe	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)	2 (3.4)
Grade 4/Life Threatening	0	0	1 (2.2)	0	1 (1.7)

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.2
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity for Additional Study Intervals
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <MOB N = 58 n (%)	MOB to <COND N = 58 n (%)	COND to NE N = 58 n (%)	>NE to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
CD4 lymphocytes decreased	0	0	0	9 (19.6)	9 (15.5)
Grade 1/Mild	0	0	0	0	0
Grade 2/Moderate	0	0	0	4 (8.7)	4 (6.9)
Grade 3/Severe	0	0	0	5 (10.9)	5 (8.6)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
International normalised ratio increased	0	0	7 (15.2)	2 (4.3)	8 (13.8)
Grade 1/Mild	0	0	1 (2.2)	0	0
Grade 2/Moderate	0	0	4 (8.7)	2 (4.3)	6 (10.3)
Grade 3/Severe	0	0	2 (4.3)	0	2 (3.4)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Weight decreased	0	0	3 (6.5)	5 (10.9)	8 (13.8)
Grade 1/Mild	0	0	0	3 (6.5)	3 (5.2)
Grade 2/Moderate	0	0	0	2 (4.3)	2 (3.4)
Grade 3/Severe	0	0	3 (6.5)	0	3 (5.2)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1 \times 100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.2
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity for Additional Study Intervals
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <MOB N = 58 n (%)	MOB to <COND N = 58 n (%)	COND to NE N = 58 n (%)	>NE to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Blood alkaline phosphatase increased	0	0	1 (2.2)	6 (13.0)	7 (12.1)
Grade 1/Mild	0	0	0	3 (6.5)	3 (5.2)
Grade 2/Moderate	0	0	0	3 (6.5)	3 (5.2)
Grade 3/Severe	0	0	1 (2.2)	0	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
White blood cell count decreased	0	0	6 (13.0)	0	6 (10.3)
Grade 1/Mild	0	0	0	0	0
Grade 2/Moderate	0	0	0	0	0
Grade 3/Severe	0	0	1 (2.2)	0	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	5 (10.9)	0	5 (8.6)
Metabolism and nutrition disorders	2 (3.4)	31 (53.4)	35 (76.1)	19 (41.3)	43 (74.1)
Grade 1/Mild	2 (3.4)	16 (27.6)	8 (17.4)	3 (6.5)	8 (13.8)
Grade 2/Moderate	0	11 (19.0)	6 (13.0)	10 (21.7)	9 (15.5)
Grade 3/Severe	0	0	20 (43.5)	5 (10.9)	20 (34.5)
Grade 4/Life Threatening	0	4 (6.9)	1 (2.2)	1 (2.2)	6 (10.3)

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.2
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity for Additional Study Intervals
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <MOB N = 58 n (%)	MOB to <COND N = 58 n (%)	COND to NE N = 58 n (%)	>NE to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Decreased appetite	1 (1.7)	2 (3.4)	22 (47.8)	5 (10.9)	25 (43.1)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	1 (1.7)	0	1 (2.2)	2 (3.4)
Grade 2/Moderate	0	1 (1.7)	3 (6.5)	4 (8.7)	4 (6.9)
Grade 3/Severe	0	0	19 (41.3)	0	19 (32.8)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Hypomagnesaemia	0	20 (34.5)	5 (10.9)	5 (10.9)	24 (41.4)
Grade 1/Mild	0	15 (25.9)	5 (10.9)	5 (10.9)	19 (32.8)
Grade 2/Moderate	0	5 (8.6)	0	0	5 (8.6)
Grade 3/Severe	0	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Hypocalcaemia	1 (1.7)	20 (34.5)	1 (2.2)	0	21 (36.2)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	12 (20.7)	0	0	12 (20.7)
Grade 2/Moderate	0	4 (6.9)	0	0	4 (6.9)
Grade 3/Severe	0	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	4 (6.9)	1 (2.2)	0	5 (8.6)

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1 \times 100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.2
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity for Additional Study Intervals
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <MOB N = 58 n (%)	MOB to <COND N = 58 n (%)	COND to NE N = 58 n (%)	>NE to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Hypokalaemia	0	12 (20.7)	14 (30.4)	5 (10.9)	21 (36.2)
Grade 1/Mild	0	7 (12.1)	9 (19.6)	2 (4.3)	11 (19.0)
Grade 2/Moderate	0	4 (6.9)	4 (8.7)	2 (4.3)	8 (13.8)
Grade 3/Severe	0	1 (1.7)	1 (2.2)	1 (2.2)	2 (3.4)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Hyperphosphataemia	0	2 (3.4)	7 (15.2)	1 (2.2)	9 (15.5)
Grade 1/Mild	0	2 (3.4)	3 (6.5)	1 (2.2)	5 (8.6)
Grade 2/Moderate	0	0	4 (8.7)	0	4 (6.9)
Grade 3/Severe	0	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Iron overload	0	1 (1.7)	0	5 (10.9)	6 (10.3)
Grade 1/Mild	0	0	0	0	0
Grade 2/Moderate	0	0	0	1 (2.2)	1 (1.7)
Grade 3/Severe	0	1 (1.7)	0	4 (8.7)	5 (8.6)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.2
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity for Additional Study Intervals
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <MOB N = 58 n (%)	MOB to <COND N = 58 n (%)	COND to NE N = 58 n (%)	>NE to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (3.4)	14 (24.1)	30 (65.2)	24 (52.2)	43 (74.1)
Grade 1/Mild	0	3 (5.2)	10 (21.7)	7 (15.2)	10 (17.2)
Grade 2/Moderate	2 (3.4)	11 (19.0)	15 (32.6)	16 (34.8)	27 (46.6)
Grade 3/Severe	0	0	5 (10.9)	0	5 (8.6)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	1 (2.2)	1 (1.7)
Pruritus	1 (1.7)	12 (20.7)	25 (54.3)	3 (6.5)	34 (58.6)
Grade 1/Mild	0	3 (5.2)	7 (15.2)	1 (2.2)	9 (15.5)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	9 (15.5)	13 (28.3)	2 (4.3)	20 (34.5)
Grade 3/Severe	0	0	5 (10.9)	0	5 (8.6)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Skin hyperpigmentation	0	0	4 (8.7)	13 (28.3)	16 (27.6)
Grade 1/Mild	0	0	2 (4.3)	4 (8.7)	6 (10.3)
Grade 2/Moderate	0	0	2 (4.3)	9 (19.6)	10 (17.2)
Grade 3/Severe	0	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1 \times 100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.2
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity for Additional Study Intervals
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <MOB N = 58 n (%)	MOB to <COND N = 58 n (%)	COND to NE N = 58 n (%)	>NE to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Skin exfoliation	0	0	1 (2.2)	9 (19.6)	10 (17.2)
Grade 1/Mild	0	0	1 (2.2)	8 (17.4)	9 (15.5)
Grade 2/Moderate	0	0	0	1 (2.2)	1 (1.7)
Grade 3/Severe	0	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Alopecia	0	0	6 (13.0)	2 (4.3)	8 (13.8)
Grade 1/Mild	0	0	4 (8.7)	1 (2.2)	5 (8.6)
Grade 2/Moderate	0	0	2 (4.3)	1 (2.2)	3 (5.2)
Grade 3/Severe	0	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Dry skin	0	0	4 (8.7)	4 (8.7)	8 (13.8)
Grade 1/Mild	0	0	1 (2.2)	2 (4.3)	3 (5.2)
Grade 2/Moderate	0	0	3 (6.5)	2 (4.3)	5 (8.6)
Grade 3/Severe	0	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.2
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity for Additional Study Intervals
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <MOB N = 58 n (%)	MOB to <COND N = 58 n (%)	COND to NE N = 58 n (%)	>NE to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Infections and infestations	7 (12.1)	17 (29.3)	13 (28.3)	29 (63.0)	40 (69.0)
Grade 1/Mild	0	3 (5.2)	3 (6.5)	5 (10.9)	3 (5.2)
Grade 2/Moderate	3 (5.2)	5 (8.6)	5 (10.9)	17 (37.0)	17 (29.3)
Grade 3/Severe	4 (6.9)	8 (13.8)	5 (10.9)	6 (13.0)	18 (31.0)
Grade 4/Life Threatening	0	1 (1.7)	0	1 (2.2)	2 (3.4)
COVID-19	1 (1.7)	6 (10.3)	0	12 (26.1)	17 (29.3)
Grade 1/Mild	0	4 (6.9)	0	2 (4.3)	5 (8.6)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	2 (3.4)	0	8 (17.4)	10 (17.2)
Grade 3/Severe	0	0	0	2 (4.3)	2 (3.4)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Oral candidiasis	0	0	2 (4.3)	8 (17.4)	10 (17.2)
Grade 1/Mild	0	0	1 (2.2)	2 (4.3)	3 (5.2)
Grade 2/Moderate	0	0	1 (2.2)	6 (13.0)	7 (12.1)
Grade 3/Severe	0	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.2
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity for Additional Study Intervals
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <MOB N = 58 n (%)	MOB to <COND N = 58 n (%)	COND to NE N = 58 n (%)	>NE to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Upper respiratory tract infection	1 (1.7)	0	0	8 (17.4)	8 (13.8)
Grade 1/Mild	0	0	0	3 (6.5)	2 (3.4)
Grade 2/Moderate	0	0	0	5 (10.9)	5 (8.6)
Grade 3/Severe	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Pneumonia	1 (1.7)	0	1 (2.2)	4 (8.7)	6 (10.3)
Grade 1/Mild	0	0	0	0	0
Grade 2/Moderate	0	0	0	1 (2.2)	1 (1.7)
Grade 3/Severe	1 (1.7)	0	1 (2.2)	3 (6.5)	5 (8.6)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2 (3.4)	23 (39.7)	25 (54.3)	27 (58.7)	39 (67.2)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	9 (15.5)	6 (13.0)	3 (6.5)	5 (8.6)
Grade 2/Moderate	0	7 (12.1)	16 (34.8)	16 (34.8)	21 (36.2)
Grade 3/Severe	1 (1.7)	7 (12.1)	3 (6.5)	8 (17.4)	13 (22.4)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.2
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity for Additional Study Intervals
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <MOB N = 58 n (%)	MOB to <COND N = 58 n (%)	COND to NE N = 58 n (%)	>NE to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Pain in extremity	0	9 (15.5)	18 (39.1)	10 (21.7)	26 (44.8)
Grade 1/Mild	0	2 (3.4)	6 (13.0)	0	4 (6.9)
Grade 2/Moderate	0	6 (10.3)	11 (23.9)	9 (19.6)	20 (34.5)
Grade 3/Severe	0	1 (1.7)	1 (2.2)	1 (2.2)	2 (3.4)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Arthralgia	0	10 (17.2)	11 (23.9)	17 (37.0)	23 (39.7)
Grade 1/Mild	0	5 (8.6)	3 (6.5)	6 (13.0)	6 (10.3)
Grade 2/Moderate	0	4 (6.9)	7 (15.2)	8 (17.4)	14 (24.1)
Grade 3/Severe	0	1 (1.7)	1 (2.2)	3 (6.5)	3 (5.2)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Back pain	2 (3.4)	8 (13.8)	11 (23.9)	14 (30.4)	22 (37.9)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	0	2 (4.3)	1 (2.2)	3 (5.2)
Grade 2/Moderate	0	3 (5.2)	7 (15.2)	9 (19.6)	12 (20.7)
Grade 3/Severe	1 (1.7)	5 (8.6)	2 (4.3)	4 (8.7)	7 (12.1)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.2
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity for Additional Study Intervals
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <MOB N = 58 n (%)	MOB to <COND N = 58 n (%)	COND to NE N = 58 n (%)	>NE to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Bone pain	0	5 (8.6)	2 (4.3)	4 (8.7)	11 (19.0)
Grade 1/Mild	0	1 (1.7)	0	1 (2.2)	2 (3.4)
Grade 2/Moderate	0	1 (1.7)	2 (4.3)	3 (6.5)	6 (10.3)
Grade 3/Severe	0	3 (5.2)	0	0	3 (5.2)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Neck pain	0	4 (6.9)	9 (19.6)	1 (2.2)	10 (17.2)
Grade 1/Mild	0	1 (1.7)	0	1 (2.2)	1 (1.7)
Grade 2/Moderate	0	2 (3.4)	7 (15.2)	0	7 (12.1)
Grade 3/Severe	0	1 (1.7)	2 (4.3)	0	2 (3.4)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Myalgia	0	2 (3.4)	0	4 (8.7)	6 (10.3)
Grade 1/Mild	0	1 (1.7)	0	2 (4.3)	3 (5.2)
Grade 2/Moderate	0	1 (1.7)	0	2 (4.3)	3 (5.2)
Grade 3/Severe	0	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.2
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity for Additional Study Intervals
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <MOB N = 58 n (%)	MOB to <COND N = 58 n (%)	COND to NE N = 58 n (%)	>NE to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (3.4)	13 (22.4)	20 (43.5)	17 (37.0)	36 (62.1)
Grade 1/Mild	0	5 (8.6)	4 (8.7)	7 (15.2)	10 (17.2)
Grade 2/Moderate	0	6 (10.3)	10 (21.7)	6 (13.0)	15 (25.9)
Grade 3/Severe	2 (3.4)	2 (3.4)	6 (13.0)	4 (8.7)	11 (19.0)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Cough	0	4 (6.9)	4 (8.7)	6 (13.0)	13 (22.4)
Grade 1/Mild	0	3 (5.2)	3 (6.5)	5 (10.9)	10 (17.2)
Grade 2/Moderate	0	1 (1.7)	1 (2.2)	1 (2.2)	3 (5.2)
Grade 3/Severe	0	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Oropharyngeal pain	0	2 (3.4)	8 (17.4)	5 (10.9)	12 (20.7)
Grade 1/Mild	0	1 (1.7)	1 (2.2)	3 (6.5)	3 (5.2)
Grade 2/Moderate	0	1 (1.7)	5 (10.9)	1 (2.2)	6 (10.3)
Grade 3/Severe	0	0	2 (4.3)	1 (2.2)	3 (5.2)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1 \times 100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.2
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity for Additional Study Intervals
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <MOB N = 58 n (%)	MOB to <COND N = 58 n (%)	COND to NE N = 58 n (%)	>NE to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Epistaxis	0	3 (5.2)	8 (17.4)	4 (8.7)	11 (19.0)
Grade 1/Mild	0	2 (3.4)	1 (2.2)	3 (6.5)	4 (6.9)
Grade 2/Moderate	0	1 (1.7)	5 (10.9)	0	5 (8.6)
Grade 3/Severe	0	0	2 (4.3)	1 (2.2)	2 (3.4)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Dyspnoea	0	2 (3.4)	1 (2.2)	3 (6.5)	6 (10.3)
Grade 1/Mild	0	0	1 (2.2)	2 (4.3)	3 (5.2)
Grade 2/Moderate	0	2 (3.4)	0	0	2 (3.4)
Grade 3/Severe	0	0	0	1 (2.2)	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Psychiatric disorders	0	6 (10.3)	11 (23.9)	11 (23.9)	23 (39.7)
Grade 1/Mild	0	2 (3.4)	5 (10.9)	5 (10.9)	9 (15.5)
Grade 2/Moderate	0	1 (1.7)	6 (13.0)	4 (8.7)	9 (15.5)
Grade 3/Severe	0	2 (3.4)	0	2 (4.3)	4 (6.9)
Grade 4/Life Threatening	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.2
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity for Additional Study Intervals
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <MOB N = 58 n (%)	MOB to <COND N = 58 n (%)	COND to NE N = 58 n (%)	>NE to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Anxiety	0	4 (6.9)	6 (13.0)	4 (8.7)	13 (22.4)
Grade 1/Mild	0	1 (1.7)	2 (4.3)	1 (2.2)	4 (6.9)
Grade 2/Moderate	0	1 (1.7)	4 (8.7)	2 (4.3)	6 (10.3)
Grade 3/Severe	0	2 (3.4)	0	1 (2.2)	3 (5.2)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Insomnia	0	1 (1.7)	4 (8.7)	5 (10.9)	8 (13.8)
Grade 1/Mild	0	1 (1.7)	1 (2.2)	4 (8.7)	5 (8.6)
Grade 2/Moderate	0	0	3 (6.5)	1 (2.2)	3 (5.2)
Grade 3/Severe	0	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Depression	0	2 (3.4)	0	4 (8.7)	6 (10.3)
Grade 1/Mild	0	0	0	1 (2.2)	1 (1.7)
Grade 2/Moderate	0	1 (1.7)	0	2 (4.3)	3 (5.2)
Grade 3/Severe	0	0	0	1 (2.2)	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.2
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity for Additional Study Intervals
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <MOB N = 58 n (%)	MOB to <COND N = 58 n (%)	COND to NE N = 58 n (%)	>NE to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Vascular disorders	3 (5.2)	7 (12.1)	6 (13.0)	16 (34.8)	23 (39.7)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	1 (1.7)	2 (4.3)	7 (15.2)	5 (8.6)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	3 (5.2)	1 (2.2)	7 (15.2)	10 (17.2)
Grade 3/Severe	1 (1.7)	3 (5.2)	3 (6.5)	2 (4.3)	8 (13.8)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Hypertension	0	1 (1.7)	4 (8.7)	6 (13.0)	10 (17.2)
Grade 1/Mild	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (1.7)
Grade 2/Moderate	0	1 (1.7)	2 (4.3)	3 (6.5)	6 (10.3)
Grade 3/Severe	0	0	1 (2.2)	2 (4.3)	3 (5.2)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Hypotension	3 (5.2)	5 (8.6)	1 (2.2)	3 (6.5)	8 (13.8)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	1 (1.7)	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (1.7)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	1 (1.7)	0	1 (2.2)	3 (5.2)
Grade 3/Severe	1 (1.7)	3 (5.2)	0	1 (2.2)	4 (6.9)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.2
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity for Additional Study Intervals
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <MOB N = 58 n (%)	MOB to <COND N = 58 n (%)	COND to NE N = 58 n (%)	>NE to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Hot flush	0	0	0	5 (10.9)	5 (8.6)
Grade 1/Mild	0	0	0	5 (10.9)	5 (8.6)
Grade 2/Moderate	0	0	0	0	0
Grade 3/Severe	0	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	0	2 (3.4)	17 (37.0)	12 (26.1)	21 (36.2)
Grade 1/Mild	0	1 (1.7)	7 (15.2)	4 (8.7)	7 (12.1)
Grade 2/Moderate	0	1 (1.7)	8 (17.4)	8 (17.4)	12 (20.7)
Grade 3/Severe	0	0	2 (4.3)	0	2 (3.4)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Amenorrhoea	0	0	1 (2.2)	5 (10.9)	6 (10.3)
Grade 1/Mild	0	0	0	0	0
Grade 2/Moderate	0	0	1 (2.2)	5 (10.9)	6 (10.3)
Grade 3/Severe	0	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1 \times 100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.2
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity for Additional Study Intervals
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <MOB N = 58 n (%)	MOB to <COND N = 58 n (%)	COND to NE N = 58 n (%)	>NE to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Eye disorders	0	2 (3.4)	7 (15.2)	14 (30.4)	20 (34.5)
Grade 1/Mild	0	2 (3.4)	3 (6.5)	7 (15.2)	10 (17.2)
Grade 2/Moderate	0	0	4 (8.7)	5 (10.9)	8 (13.8)
Grade 3/Severe	0	0	0	2 (4.3)	2 (3.4)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
 Vision blurred	0	0	2 (4.3)	4 (8.7)	6 (10.3)
Grade 1/Mild	0	0	1 (2.2)	2 (4.3)	3 (5.2)
Grade 2/Moderate	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)	2 (3.4)
Grade 3/Severe	0	0	0	1 (2.2)	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
 Hepatobiliary disorders	2 (3.4)	2 (3.4)	7 (15.2)	11 (23.9)	17 (29.3)
Grade 1/Mild	0	0	1 (2.2)	2 (4.3)	2 (3.4)
Grade 2/Moderate	0	0	4 (8.7)	2 (4.3)	3 (5.2)
Grade 3/Severe	2 (3.4)	1 (1.7)	2 (4.3)	7 (15.2)	11 (19.0)
Grade 4/Life Threatening	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.2
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity for Additional Study Intervals
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <MOB N = 58 n (%)	MOB to <COND N = 58 n (%)	COND to NE N = 58 n (%)	>NE to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Cholelithiasis	1 (1.7)	1 (1.7)	2 (4.3)	8 (17.4)	11 (19.0)
Grade 1/Mild	0	0	1 (2.2)	2 (4.3)	3 (5.2)
Grade 2/Moderate	0	0	0	1 (2.2)	1 (1.7)
Grade 3/Severe	1 (1.7)	1 (1.7)	1 (2.2)	5 (10.9)	7 (12.1)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Renal and urinary disorders	0	1 (1.7)	12 (26.1)	4 (8.7)	15 (25.9)
Grade 1/Mild	0	0	8 (17.4)	3 (6.5)	9 (15.5)
Grade 2/Moderate	0	1 (1.7)	4 (8.7)	0	5 (8.6)
Grade 3/Severe	0	0	0	1 (2.2)	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Dysuria	0	0	6 (13.0)	3 (6.5)	8 (13.8)
Grade 1/Mild	0	0	6 (13.0)	3 (6.5)	8 (13.8)
Grade 2/Moderate	0	0	0	0	0
Grade 3/Severe	0	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.2
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity for Additional Study Intervals
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <MOB N = 58 n (%)	MOB to <COND N = 58 n (%)	COND to NE N = 58 n (%)	>NE to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Cardiac disorders	0	3 (5.2)	6 (13.0)	8 (17.4)	12 (20.7)
Grade 1/Mild	0	1 (1.7)	3 (6.5)	4 (8.7)	5 (8.6)
Grade 2/Moderate	0	2 (3.4)	3 (6.5)	1 (2.2)	4 (6.9)
Grade 3/Severe	0	0	0	3 (6.5)	3 (5.2)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Tachycardia	0	2 (3.4)	4 (8.7)	6 (13.0)	10 (17.2)
Grade 1/Mild	0	1 (1.7)	1 (2.2)	4 (8.7)	5 (8.6)
Grade 2/Moderate	0	1 (1.7)	3 (6.5)	1 (2.2)	4 (6.9)
Grade 3/Severe	0	0	0	1 (2.2)	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	0	1 (1.7)	2 (4.3)	5 (10.9)	8 (13.8)
Grade 1/Mild	0	1 (1.7)	1 (2.2)	4 (8.7)	6 (10.3)
Grade 2/Moderate	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)	2 (3.4)
Grade 3/Severe	0	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.4.1

Summary of Grade 3/4 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	ENROLL to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Evaluable subjects, N1	58	46	58
Subjects with any Grade 3/4 AEs	37 (63.8)	46 (100.0)	53 (91.4)
Blood and lymphatic system disorders	6 (10.3)	37 (80.4)	38 (65.5)
Febrile neutropenia	0	25 (54.3)	25 (43.1)
Anaemia	3 (5.2)	12 (26.1)	14 (24.1)
Thrombocytopenia	0	12 (26.1)	12 (20.7)
Neutropenia	0	11 (23.9)	11 (19.0)
Leukopenia	0	3 (6.5)	3 (5.2)
Sickle cell anaemia with crisis	3 (5.2)	0	3 (5.2)
Gastrointestinal disorders	9 (15.5)	30 (65.2)	32 (55.2)
Stomatitis	0	25 (54.3)	25 (43.1)
Abdominal pain	4 (6.9)	5 (10.9)	7 (12.1)
Constipation	0	4 (8.7)	4 (6.9)
Nausea	3 (5.2)	4 (8.7)	7 (12.1)
Abdominal pain upper	1 (1.7)	3 (6.5)	4 (6.9)
Diarrhoea	0	3 (6.5)	3 (5.2)
Vomiting	0	3 (6.5)	3 (5.2)
Investigations	7 (12.1)	26 (56.5)	27 (46.6)
Platelet count decreased	3 (5.2)	21 (45.7)	21 (36.2)
Neutrophil count decreased	0	17 (37.0)	17 (29.3)

- MedDRA version 27.0.
 - PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.
 - Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as n/N1*100.
 - When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.
 - Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 5% of patients in any study interval.
 Program: GMA\CTX001\germandossier\clinostat_prod\121_DMC24Q3\t-ae-socpt-g34-5pct-intervall.sas Creation: 15OCT2024 15:21

Table 3.1.4.1

Summary of Grade 3/4 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	ENROLL to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
White blood cell count decreased	0	6 (13.0)	6 (10.3)
CD4 lymphocytes decreased	0	5 (10.9)	5 (8.6)
Alanine aminotransferase increased	0	3 (6.5)	3 (5.2)
Weight decreased	0	3 (6.5)	3 (5.2)
Blood bilirubin increased	2 (3.4)	1 (2.2)	3 (5.2)
Metabolism and nutrition disorders	5 (8.6)	23 (50.0)	26 (44.8)
Decreased appetite	1 (1.7)	18 (39.1)	19 (32.8)
Iron overload	1 (1.7)	4 (8.7)	5 (8.6)
Hypocalcaemia	4 (6.9)	1 (2.2)	5 (8.6)
General disorders and administration site conditions	6 (10.3)	20 (43.5)	24 (41.4)
Mucosal inflammation	0	15 (32.6)	15 (25.9)
Non-cardiac chest pain	0	4 (8.7)	4 (6.9)
Pain	2 (3.4)	3 (6.5)	5 (8.6)
Infections and infestations	12 (20.7)	10 (21.7)	20 (34.5)
Pneumonia	1 (1.7)	4 (8.7)	5 (8.6)
Sepsis	1 (1.7)	2 (4.3)	3 (5.2)
Staphylococcal bacteraemia	2 (3.4)	1 (2.2)	3 (5.2)
Vascular device infection	3 (5.2)	1 (2.2)	4 (6.9)

- MedDRA version 27.0.
- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.
- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.
- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1 \times 100$.
- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.
- Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.
- Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.
- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 5% of patients in any study interval.

Table 3.1.4.2
 Summary of Grade 3/4 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term for Additional Study Intervals
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	ENROLL to <MOB N = 58 n (%)	MOB to <COND N = 58 n (%)	COND to NE N = 58 n (%)	>NE to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Evaluable subjects, N1	58	58	46	46	58
Subjects with any Grade 3/4 AEs	13 (22.4)	29 (50.0)	45 (97.8)	33 (71.7)	53 (91.4)
Blood and lymphatic system disorders	2 (3.4)	5 (8.6)	36 (78.3)	7 (15.2)	38 (65.5)
Febrile neutropenia	0	0	25 (54.3)	0	25 (43.1)
Anaemia	0	3 (5.2)	13 (28.3)	2 (4.3)	14 (24.1)
Thrombocytopenia	0	0	11 (23.9)	2 (4.3)	12 (20.7)
Neutropenia	0	0	11 (23.9)	1 (2.2)	11 (19.0)
Leukopenia	0	0	3 (6.5)	1 (2.2)	3 (5.2)
Sickle cell anaemia with crisis	2 (3.4)	2 (3.4)	0	0	3 (5.2)
Gastrointestinal disorders	0	6 (10.3)	28 (60.9)	10 (21.7)	32 (55.2)
Stomatitis	0	0	25 (54.3)	0	25 (43.1)
Abdominal pain	0	4 (6.9)	1 (2.2)	4 (8.7)	7 (12.1)
Nausea	0	0	7 (15.2)	1 (2.2)	7 (12.1)
Abdominal pain upper	0	1 (1.7)	1 (2.2)	2 (4.3)	4 (6.9)
Constipation	0	0	0	4 (8.7)	4 (6.9)
Diarrhoea	0	0	0	3 (6.5)	3 (5.2)
Vomiting	0	0	2 (4.3)	1 (2.2)	3 (5.2)

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1 \times 100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 5% of patients in any study interval.

Table 3.1.4.2
 Summary of Grade 3/4 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term for Additional Study Intervals
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	ENROLL to <MOB N = 58 n (%)	MOB to <COND N = 58 n (%)	COND to NE N = 58 n (%)	>NE to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Investigations	0	5 (8.6)	25 (54.3)	12 (26.1)	27 (46.6)
Platelet count decreased	0	3 (5.2)	21 (45.7)	3 (6.5)	21 (36.2)
Neutrophil count decreased	0	0	17 (37.0)	1 (2.2)	17 (29.3)
White blood cell count decreased	0	0	6 (13.0)	0	6 (10.3)
CD4 lymphocytes decreased	0	0	0	5 (10.9)	5 (8.6)
Alanine aminotransferase increased	0	0	0	3 (6.5)	3 (5.2)
Blood bilirubin increased	0	0	2 (4.3)	1 (2.2)	3 (5.2)
Weight decreased	0	0	3 (6.5)	0	3 (5.2)
Metabolism and nutrition disorders	0	4 (6.9)	21 (45.7)	6 (13.0)	26 (44.8)
Decreased appetite	0	0	19 (41.3)	0	19 (32.8)
Hypocalcaemia	0	4 (6.9)	1 (2.2)	0	5 (8.6)
Iron overload	0	1 (1.7)	0	4 (8.7)	5 (8.6)
General disorders and administration site conditions	2 (3.4)	3 (5.2)	20 (43.5)	4 (8.7)	24 (41.4)
Mucosal inflammation	0	0	15 (32.6)	0	15 (25.9)
Pain	0	1 (1.7)	3 (6.5)	2 (4.3)	5 (8.6)
Non-cardiac chest pain	0	0	3 (6.5)	1 (2.2)	4 (6.9)
Infections and infestations	4 (6.9)	9 (15.5)	5 (10.9)	7 (15.2)	20 (34.5)
Pneumonia	1 (1.7)	0	1 (2.2)	3 (6.5)	5 (8.6)
Vascular device infection	0	3 (5.2)	0	1 (2.2)	4 (6.9)

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 5% of patients in any study interval.

Table 3.1.4.2
 Summary of Grade 3/4 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term for Additional Study Intervals
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	ENROLL to <MOB N = 58 n (%)	MOB to <COND N = 58 n (%)	COND to NE N = 58 n (%)	>NE to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Sepsis	0	1 (1.7)	1 (2.2)	1 (2.2)	3 (5.2)
Staphylococcal bacteraemia	0	2 (3.4)	1 (2.2)	0	3 (5.2)
Injury, poisoning and procedural complications	2 (3.4)	6 (10.3)	0	6 (13.0)	13 (22.4)
Procedural pain	1 (1.7)	1 (1.7)	0	1 (2.2)	3 (5.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (1.7)	7 (12.1)	3 (6.5)	8 (17.4)	13 (22.4)
Back pain	1 (1.7)	5 (8.6)	2 (4.3)	4 (8.7)	7 (12.1)
Arthralgia	0	1 (1.7)	1 (2.2)	3 (6.5)	3 (5.2)
Bone pain	0	3 (5.2)	0	0	3 (5.2)
Osteonecrosis	0	1 (1.7)	0	2 (4.3)	3 (5.2)
Hepatobiliary disorders	2 (3.4)	2 (3.4)	2 (4.3)	7 (15.2)	12 (20.7)
Cholelithiasis	1 (1.7)	1 (1.7)	1 (2.2)	5 (10.9)	7 (12.1)
Nervous system disorders	1 (1.7)	4 (6.9)	5 (10.9)	4 (8.7)	12 (20.7)
Headache	0	1 (1.7)	4 (8.7)	2 (4.3)	5 (8.6)
Migraine	0	1 (1.7)	0	2 (4.3)	3 (5.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (3.4)	2 (3.4)	6 (13.0)	4 (8.7)	11 (19.0)

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 5% of patients in any study interval.

Table 3.1.5.1
 Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	ENROLL to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Evaluable subjects, N1	58	46	58
Subjects with any SAEs	31 (53.4)	20 (43.5)	38 (65.5)
Infections and infestations	15 (25.9)	10 (21.7)	22 (37.9)
Pneumonia	1 (1.7)	4 (8.7)	5 (8.6)
Sepsis	1 (1.7)	2 (4.3)	3 (5.2)
Vascular device infection	3 (5.2)	0	3 (5.2)
Gastrointestinal disorders	5 (8.6)	7 (15.2)	9 (15.5)
Abdominal pain	4 (6.9)	3 (6.5)	5 (8.6)
Constipation	0	3 (6.5)	3 (5.2)
Abdominal pain upper	1 (1.7)	2 (4.3)	3 (5.2)
General disorders and administration site conditions	7 (12.1)	6 (13.0)	11 (19.0)
Pyrexia	2 (3.4)	4 (8.7)	5 (8.6)
Pain	1 (1.7)	2 (4.3)	3 (5.2)
Hepatobiliary disorders	3 (5.2)	5 (10.9)	8 (13.8)
Cholelithiasis	2 (3.4)	4 (8.7)	6 (10.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4 (6.9)	4 (8.7)	8 (13.8)

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 5% of patients in any study interval.

Table 3.1.5.1
Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	ENROLL to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	7 (12.1)	3 (6.5)	8 (13.8)
Back pain	4 (6.9)	2 (4.3)	6 (10.3)
Blood and lymphatic system disorders	3 (5.2)	2 (4.3)	5 (8.6)
Sickle cell anaemia with crisis	3 (5.2)	0	3 (5.2)
Injury, poisoning and procedural complications	6 (10.3)	2 (4.3)	7 (12.1)
Nervous system disorders	5 (8.6)	1 (2.2)	6 (10.3)
Psychiatric disorders	3 (5.2)	1 (2.2)	4 (6.9)
Anxiety	2 (3.4)	1 (2.2)	3 (5.2)
Vascular disorders	3 (5.2)	1 (2.2)	4 (6.9)

- MedDRA version 27.0.
- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.
- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.
- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.
- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.
- Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.
- Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.
- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 5% of patients in any study interval.
Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat_prod\121_DMC24Q3\t-ae-sae-socpt-5pct-intervall1.sas Creation: 15OCT2024 15:18

Table 3.1.5.2
 Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term for Additional Study Intervals
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	ENROLL to <MOB N = 58 n (%)	MOB to <COND N = 58 n (%)	COND to NE N = 58 n (%)	>NE to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Evaluable subjects, N1	58	58	46	46	58
Subjects with any SAEs	12 (20.7)	25 (43.1)	4 (8.7)	20 (43.5)	38 (65.5)
Infections and infestations	6 (10.3)	11 (19.0)	2 (4.3)	8 (17.4)	22 (37.9)
Pneumonia	1 (1.7)	0	1 (2.2)	3 (6.5)	5 (8.6)
Sepsis	0	1 (1.7)	1 (2.2)	1 (2.2)	3 (5.2)
Vascular device infection	0	3 (5.2)	0	0	3 (5.2)
General disorders and administration site conditions	2 (3.4)	5 (8.6)	1 (2.2)	5 (10.9)	11 (19.0)
Pyrexia	1 (1.7)	1 (1.7)	0	4 (8.7)	5 (8.6)
Pain	0	1 (1.7)	0	2 (4.3)	3 (5.2)
Gastrointestinal disorders	0	5 (8.6)	0	7 (15.2)	9 (15.5)
Abdominal pain	0	4 (6.9)	0	3 (6.5)	5 (8.6)
Abdominal pain upper	0	1 (1.7)	0	2 (4.3)	3 (5.2)
Constipation	0	0	0	3 (6.5)	3 (5.2)
Hepatobiliary disorders	2 (3.4)	1 (1.7)	0	5 (10.9)	8 (13.8)
Cholelithiasis	1 (1.7)	1 (1.7)	0	4 (8.7)	6 (10.3)

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1 \times 100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 5% of patients in any study interval.

Table 3.1.5.2
 Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term for Additional Study Intervals
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	ENROLL to <MOB N = 58 n (%)	MOB to <COND N = 58 n (%)	COND to NE N = 58 n (%)	>NE to M24 N = 58 n (%)	ENROLL to M24 N = 58 n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (1.7)	6 (10.3)	0	3 (6.5)	8 (13.8)
Back pain	1 (1.7)	3 (5.2)	0	2 (4.3)	6 (10.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (3.4)	2 (3.4)	1 (2.2)	3 (6.5)	8 (13.8)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (1.7)	5 (8.6)	0	2 (4.3)	7 (12.1)
Nervous system disorders	0	5 (8.6)	0	1 (2.2)	6 (10.3)
Blood and lymphatic system disorders	2 (3.4)	2 (3.4)	1 (2.2)	1 (2.2)	5 (8.6)
Sickle cell anaemia with crisis	2 (3.4)	2 (3.4)	0	0	3 (5.2)
Psychiatric disorders	0	3 (5.2)	0	1 (2.2)	4 (6.9)
Anxiety	0	2 (3.4)	0	1 (2.2)	3 (5.2)
Vascular disorders	1 (1.7)	3 (5.2)	1 (2.2)	0	4 (6.9)

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 5% of patients in any study interval.

Table 3.1.6
 Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation by System Organ Class and Preferred Term
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	Discontinue Plerixafor N = 58 n (%)	Discontinue Busulfan N = 58 n (%)	Discontinue CTX001 N = 58 n (%)
Evaluable subjects, N1	58	46	46
Subjects with any AEs leading to study drug discontinuation	0	0	0

- MedDRA version 27.0.
 - PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.
 - Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who have received each study drug. Percentages are calculated as $n/N1*100$.
 - When summarizing number and percentage of subjects, a subject with multiple events within a category is counted only once in that category.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the "Discontinue CTX001" column by SOC, and by PT within each SOC.
 Program: GMA\CTX001\germandossier\clinostat_prod\121_DMC24Q3\t-ae-disc-socpt.sas
 Creation: 15OCT2024 15:18

Table 3.2.1.1
 Overview of Adverse Events from Month 24 to Month 180
 Safety Analysis Set

	>M24 to M60 N = 58 n (%)	>M60 to M180 N = 58 n (%)	>M24 to M180 N = 58 n (%)
Number of AEs related or possibly related to CTX001 (Total)	0	0	0
Number of SAEs (Total)	10	0	10
Number of SAEs related or possibly related to CTX001 (Total)	0	0	0
Evaluable subjects, N1	34	1	34
Subjects with AEs related or possibly related to CTX001	0	0	0
Subjects with SAEs	5 (14.7)	0	5 (14.7)
Subjects with SAEs related or possibly related to CTX001	0	0	0

- MedDRA version 27.0.
- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.
- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.
- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit, and CTX001-related or possibly related SAEs are collected after the Month 60 visit.
- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1 \times 100$.
- The Standardized MedDRA Queries (SMQ) for "Malignant lymphomas" [Narrow], "Malignant tumours" [Narrow], "Myelodysplastic syndrome" [Narrow], and "Blood premalignant disorders" [Narrow] are used to identify Adverse Events of New Malignancies.
- The Standardized MedDRA Query (SMQ) for "Haematopoietic cytopenias" [Broad] is used to identify Adverse Events of New or Worsening Hematologic Disorders.
- The Standardized MedDRA Queries (SMQ) for (1) "Conditions associated with central nervous system haemorrhages and cerebrovascular accidents" [Narrow], (2) "Haemorrhagic central nervous system vascular conditions" [Narrow], (3) "Ischaemic central nervous system vascular conditions" [Narrow], (4) "Myocardial infarction" [Narrow], (5) "Osteonecrosis" [Narrow], as well as Preferred Term of "Retinopathy sickle cell" and High Level Term of "Skin and subcutaneous tissue ulcerations", are used to identify Adverse Events of SCD-Related Complications.
- When summarizing number of events for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted multiple times in that category and study interval.
- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.
- An AE with relationship missing to CTX001 is counted as related to CTX001 in this table.
- Study intervals: >M24 to M60: The day after Month 24 to Month 60; >M60 to M180: The day after Month 60 to Month 180; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180.

Table 3.2.1.1
 Overview of Adverse Events from Month 24 to Month 180
 Safety Analysis Set

	>M24 to M60 N = 58 n (%)	>M60 to M180 N = 58 n (%)	>M24 to M180 N = 58 n (%)
Subjects with AEs by strongest relationship to CTX001			
Not Related	6 (17.6)	0	6 (17.6)
Unlikely Related	0	0	0
Possibly Related	0	0	0
Related	0	0	0
Subjects with new malignancies	0	0	0
Subjects with new or worsening hematologic disorders	0	0	0
Subjects with SCD-related complications	1 (2.9)	0	1 (2.9)
Subjects with AEs leading to death	0	0	0

- MedDRA version 27.0.
- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.
- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.
- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit, and CTX001-related or possibly related SAEs are collected after the Month 60 visit.
- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1 \times 100$.
- The Standardized MedDRA Queries (SMQ) for "Malignant lymphomas" [Narrow], "Malignant tumours" [Narrow], "Myelodysplastic syndrome" [Narrow], and "Blood premalignant disorders" [Narrow] are used to identify Adverse Events of New Malignancies.
- The Standardized MedDRA Query (SMQ) for "Haematopoietic cytopenias" [Broad] is used to identify Adverse Events of New or Worsening Hematologic Disorders.
- The Standardized MedDRA Queries (SMQ) for (1) "Conditions associated with central nervous system haemorrhages and cerebrovascular accidents" [Narrow], (2) "Haemorrhagic central nervous system vascular conditions" [Narrow], (3) "Ischaemic central nervous system vascular conditions" [Narrow], (4) "Myocardial infarction" [Narrow], (5) "Osteonecrosis" [Narrow], as well as Preferred Term of "Retinopathy sickle cell" and High Level Term of "Skin and subcutaneous tissue ulcerations", are used to identify Adverse Events of SCD-Related Complications.
- When summarizing number of events for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted multiple times in that category and study interval.
- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.
- An AE with relationship missing to CTX001 is counted as related to CTX001 in this table.
- Study intervals: >M24 to M60: The day after Month 24 to Month 60; >M60 to M180: The day after Month 60 to Month 180; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180.

Table 3.2.1.2
 Overview of Adverse Events from Baseline to Month 180
 Safety Analysis Set

	MOB to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	>M24 to M180 N = 58 n (%)	MOB to M180 N = 58 n (%)
Number of AEs related or possibly related to CTX001 (Total)	0	25	0	25
Number of SAEs (Total)	64	75	10	149
Number of SAEs related or possibly related to CTX001 (Total)	0	0	0	0
Evaluable subjects, N1	58	46	34	58
Subjects with AEs related or possibly related to CTX001	0	13 (28.3)	0	13 (22.4)
Subjects with SAEs	25 (43.1)	20 (43.5)	5 (14.7)	34 (58.6)
Subjects with SAEs related or possibly related to CTX001	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit, and CTX001-related or possibly related SAEs are collected after the Month 60 visit.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.

- The Standardized MedDRA Queries (SMQ) for "Malignant lymphomas" [Narrow], "Malignant tumours" [Narrow], "Myelodysplastic syndrome" [Narrow], and "Blood premalignant disorders" [Narrow] are used to identify Adverse Events of New Malignancies.

- The Standardized MedDRA Query (SMQ) for "Haematopoietic cytopenias" [Broad] is used to identify Adverse Events of New or Worsening Hematologic Disorders.

- The Standardized MedDRA Queries (SMQ) for (1) "Conditions associated with central nervous system haemorrhages and cerebrovascular accidents" [Narrow], (2) "Haemorrhagic central nervous system vascular conditions" [Narrow], (3) "Ischaemic central nervous system vascular conditions" [Narrow], (4) "Myocardial infarction" [Narrow], (5) "Osteonecrosis" [Narrow], as well as Preferred Term of "Retinopathy sickle cell" and High Level Term of "Skin and subcutaneous tissue ulcerations", are used to identify Adverse Events of SCD-Related Complications.

- When summarizing number of events for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted multiple times in that category and study interval.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- An AE with relationship missing to CTX001 is counted as related to CTX001 in this table.

- Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.

Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat_prod\121_DMC24Q3\t-ae-sum-blm180.sas

Creation: 15OCT2024 15:21

Table 3.2.1.2
 Overview of Adverse Events from Baseline to Month 180
 Safety Analysis Set

	MOB to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	>M24 to M180 N = 58 n (%)	MOB to M180 N = 58 n (%)
Subjects with AEs by strongest relationship to CTX001				
Not Related	44 (75.9)	29 (63.0)	6 (17.6)	28 (48.3)
Unlikely Related	1 (1.7)	4 (8.7)	0	5 (8.6)
Possibly Related	0	4 (8.7)	0	4 (6.9)
Related	0	9 (19.6)	0	9 (15.5)
Subjects with new malignancies	0	0	0	0
Subjects with new or worsening hematologic disorders	10 (17.2)	44 (95.7)	0	45 (77.6)
Subjects with SCD-related complications	4 (6.9)	7 (15.2)	1 (2.9)	10 (17.2)
Subjects with AEs leading to death	0	1 (2.2)	0	1 (1.7)

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit, and CTX001-related or possibly related SAEs are collected after the Month 60 visit.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.

- The Standardized MedDRA Queries (SMQ) for "Malignant lymphomas" [Narrow], "Malignant tumours" [Narrow], "Myelodysplastic syndrome" [Narrow], and "Blood premalignant disorders" [Narrow] are used to identify Adverse Events of New Malignancies.

- The Standardized MedDRA Query (SMQ) for "Haematopoietic cytopenias" [Broad] is used to identify Adverse Events of New or Worsening Hematologic Disorders.

- The Standardized MedDRA Queries (SMQ) for (1) "Conditions associated with central nervous system haemorrhages and cerebrovascular accidents" [Narrow], (2) "Haemorrhagic central nervous system vascular conditions" [Narrow], (3) "Ischaemic central nervous system vascular conditions" [Narrow], (4) "Myocardial infarction" [Narrow], (5) "Osteonecrosis"[narrow], as well as Preferred Term of "Retinopathy sickle cell" and High Level Term of "Skin and subcutaneous tissue ulcerations", are used to identify Adverse Events of SCD-Related Complications.

- When summarizing number of events for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted multiple times in that category and study interval.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- An AE with relationship missing to CTX001 is counted as related to CTX001 in this table.

- Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.

Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat_prod\121_DMC24Q3\t-ae-sum-blm180.sas

Table 3.2.1.3
 Overview of Adverse Events from Neutrophil Engraftment to Month 180
 Safety Analysis Set

	>NE to M24 N = 58 n (%)	>M24 to M180 N = 58 n (%)	>NE to M180 N = 58 n (%)
Number of AEs related or possibly related to CTX001 (Total)	23	0	23
Number of SAEs (Total)	68	10	78
Number of SAEs related or possibly related to CTX001 (Total)	0	0	0
Evaluable subjects, N1	46	34	46
Subjects with AEs related or possibly related to CTX001	11 (23.9)	0	11 (23.9)
Subjects with SAEs	20 (43.5)	5 (14.7)	21 (45.7)
Subjects with SAEs related or possibly related to CTX001	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit, and CTX001-related or possibly related SAEs are collected after the Month 60 visit.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1 \times 100$.

- The Standardized MedDRA Queries (SMQ) for "Malignant lymphomas" [Narrow], "Malignant tumours" [Narrow], "Myelodysplastic syndrome" [Narrow], and "Blood premalignant disorders" [Narrow] are used to identify Adverse Events of New Malignancies.

- The Standardized MedDRA Query (SMQ) for "Haematopoietic cytopenias" [Broad] is used to identify Adverse Events of New or Worsening Hematologic Disorders.

- The Standardized MedDRA Queries (SMQ) for (1) "Conditions associated with central nervous system haemorrhages and cerebrovascular accidents" [Narrow], (2) "Haemorrhagic central nervous system vascular conditions" [Narrow], (3) "Ischaemic central nervous system vascular conditions" [Narrow], (4) "Myocardial infarction" [Narrow], (5) "Osteonecrosis" [Narrow], as well as Preferred Term of "Retinopathy sickle cell" and High Level Term of "Skin and subcutaneous tissue ulcerations", are used to identify Adverse Events of SCD-Related Complications.

- When summarizing number of events for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted multiple times in that category and study interval.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- An AE with relationship missing to CTX001 is counted as related to CTX001 in this table.

- Study intervals: >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; >NE to M180: The day after neutrophil engraftment to Month 180.

Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat_prod\121_DMC24Q3\t-ae-sum-nem180.sas

Table 3.2.1.3
 Overview of Adverse Events from Neutrophil Engraftment to Month 180
 Safety Analysis Set

	>NE to M24 N = 58 n (%)	>M24 to M180 N = 58 n (%)	>NE to M180 N = 58 n (%)
Subjects with AEs by strongest relationship to CTX001			
Not Related	29 (63.0)	6 (17.6)	29 (63.0)
Unlikely Related	4 (8.7)	0	4 (8.7)
Possibly Related	2 (4.3)	0	2 (4.3)
Related	9 (19.6)	0	9 (19.6)
Subjects with new malignancies	0	0	0
Subjects with new or worsening hematologic disorders	19 (41.3)	0	19 (41.3)
Subjects with SCD-related complications	5 (10.9)	1 (2.9)	5 (10.9)
Subjects with AEs leading to death	1 (2.2)	0	1 (2.2)

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit, and CTX001-related or possibly related SAEs are collected after the Month 60 visit.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.

- The Standardized MedDRA Queries (SMQ) for "Malignant lymphomas" [Narrow], "Malignant tumours" [Narrow], "Myelodysplastic syndrome" [Narrow], and "Blood premalignant disorders" [Narrow] are used to identify Adverse Events of New Malignancies.

- The Standardized MedDRA Query (SMQ) for "Haematopoietic cytopenias" [Broad] is used to identify Adverse Events of New or Worsening Hematologic Disorders.

- The Standardized MedDRA Queries (SMQ) for (1) "Conditions associated with central nervous system haemorrhages and cerebrovascular accidents" [Narrow], (2) "Haemorrhagic central nervous system vascular conditions" [Narrow], (3) "Ischaemic central nervous system vascular conditions" [Narrow], (4) "Myocardial infarction" [Narrow], (5) "Osteonecrosis" [Narrow], as well as Preferred Term of "Retinopathy sickle cell" and High Level Term of "Skin and subcutaneous tissue ulcerations", are used to identify Adverse Events of SCD-Related Complications.

- When summarizing number of events for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted multiple times in that category and study interval.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- An AE with relationship missing to CTX001 is counted as related to CTX001 in this table.

- Study intervals: >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; >NE to M180: The day after neutrophil engraftment to Month 180.

Table 3.2.2.1
Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term from Month 24 to Month 180
Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	>M24 to M60 N = 58 n (%)	>M60 to M180 N = 58 n (%)	>M24 to M180 N = 58 n (%)
Evaluable subjects, N1	34	1	34
Subjects with any AEs	6 (17.6)	0	6 (17.6)

- MedDRA version 27.0.
- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.
- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.
- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.
- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1 \times 100$.
- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.
- Study intervals: >M24 to M60: The day after Month 24 to Month 60; >M60 to M180: The day after Month 60 to Month 180; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180.
- Table is sorted in descending order of frequency of the ">M24 to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.
- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.
Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat_prod\121_DMC24Q3\t-ae-socpt-10pct-m24m180.sas Creation: 15OCT2024 15:21

Table 3.2.2.2
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term from Baseline to Month 180
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	MOB to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	>M24 to M180 N = 58 n (%)	MOB to M180 N = 58 n (%)
Evaluable subjects, N1	58	46	34	58
Subjects with any AEs	57 (98.3)	46 (100.0)	6 (17.6)	58 (100.0)
Gastrointestinal disorders	48 (82.8)	43 (93.5)	0	53 (91.4)
Nausea	44 (75.9)	32 (69.6)	0	47 (81.0)
Vomiting	23 (39.7)	27 (58.7)	0	34 (58.6)
Abdominal pain	19 (32.8)	24 (52.2)	0	33 (56.9)
Constipation	18 (31.0)	21 (45.7)	0	30 (51.7)
Stomatitis	0	29 (63.0)	0	29 (50.0)
Diarrhoea	8 (13.8)	20 (43.5)	0	26 (44.8)
Abdominal pain upper	2 (3.4)	12 (26.1)	0	14 (24.1)
Gastritis	1 (1.7)	11 (23.9)	0	12 (20.7)
Dyspepsia	4 (6.9)	5 (10.9)	0	8 (13.8)
Gastrooesophageal reflux disease	0	8 (17.4)	0	8 (13.8)
Paraesthesia oral	6 (10.3)	1 (2.2)	0	7 (12.1)
Haematochezia	0	5 (10.9)	0	5 (8.6)
General disorders and administration site conditions	30 (51.7)	45 (97.8)	1 (2.9)	49 (84.5)
Pyrexia	6 (10.3)	20 (43.5)	0	23 (39.7)
Fatigue	7 (12.1)	16 (34.8)	0	19 (32.8)
Pain	12 (20.7)	12 (26.1)	1 (2.9)	19 (32.8)

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1 \times 100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.2.2
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term from Baseline to Month 180
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	MOB to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	>M24 to M180 N = 58 n (%)	MOB to M180 N = 58 n (%)
Mucosal inflammation	0	17 (37.0)	0	17 (29.3)
Oedema peripheral	3 (5.2)	13 (28.3)	0	14 (24.1)
Non-cardiac chest pain	5 (8.6)	9 (19.6)	0	10 (17.2)
Drug withdrawal syndrome	0	9 (19.6)	0	9 (15.5)
Chest pain	2 (3.4)	6 (13.0)	0	7 (12.1)
Blood and lymphatic system disorders	8 (13.8)	44 (95.7)	0	46 (79.3)
Febrile neutropenia	0	25 (54.3)	0	25 (43.1)
Anaemia	3 (5.2)	17 (37.0)	0	19 (32.8)
Neutropenia	0	14 (30.4)	0	14 (24.1)
Thrombocytopenia	2 (3.4)	13 (28.3)	0	14 (24.1)
Lymphopenia	0	5 (10.9)	0	5 (8.6)
Nervous system disorders	34 (58.6)	33 (71.7)	0	45 (77.6)
Headache	18 (31.0)	25 (54.3)	0	33 (56.9)
Paraesthesia	17 (29.3)	6 (13.0)	0	20 (34.5)
Dizziness	4 (6.9)	11 (23.9)	0	13 (22.4)
Injury, poisoning and procedural complications	31 (53.4)	28 (60.9)	0	44 (75.9)
Vascular access site pain	24 (41.4)	2 (4.3)	0	26 (44.8)
Procedural pain	5 (8.6)	9 (19.6)	0	12 (20.7)

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.2.2
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term from Baseline to Month 180
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	MOB to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	>M24 to M180 N = 58 n (%)	MOB to M180 N = 58 n (%)
Investigations	20 (34.5)	41 (89.1)	0	44 (75.9)
Platelet count decreased	4 (6.9)	21 (45.7)	0	21 (36.2)
Neutrophil count decreased	0	17 (37.0)	0	17 (29.3)
Alanine aminotransferase increased	4 (6.9)	11 (23.9)	0	13 (22.4)
Aspartate aminotransferase increased	4 (6.9)	11 (23.9)	0	13 (22.4)
Blood bilirubin increased	5 (8.6)	4 (8.7)	0	9 (15.5)
CD4 lymphocytes decreased	0	9 (19.6)	0	9 (15.5)
International normalised ratio increased	0	8 (17.4)	0	8 (13.8)
Weight decreased	0	8 (17.4)	0	8 (13.8)
Blood alkaline phosphatase increased	1 (1.7)	6 (13.0)	0	7 (12.1)
White blood cell count decreased	0	6 (13.0)	0	6 (10.3)
Metabolism and nutrition disorders	34 (58.6)	34 (73.9)	0	43 (74.1)
Decreased appetite	6 (10.3)	21 (45.7)	0	25 (43.1)
Hypomagnesaemia	20 (34.5)	9 (19.6)	0	24 (41.4)
Hypocalcaemia	20 (34.5)	1 (2.2)	0	21 (36.2)
Hypokalaemia	14 (24.1)	15 (32.6)	0	21 (36.2)
Hyperphosphataemia	2 (3.4)	7 (15.2)	0	9 (15.5)
Iron overload	1 (1.7)	5 (10.9)	0	6 (10.3)

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1 \times 100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.2.2
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term from Baseline to Month 180
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	MOB to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	>M24 to M180 N = 58 n (%)	MOB to M180 N = 58 n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	19 (32.8)	35 (76.1)	0	43 (74.1)
Pruritus	14 (24.1)	23 (50.0)	0	34 (58.6)
Skin hyperpigmentation	0	16 (34.8)	0	16 (27.6)
Skin exfoliation	0	10 (21.7)	0	10 (17.2)
Alopecia	0	8 (17.4)	0	8 (13.8)
Dry skin	2 (3.4)	6 (13.0)	0	8 (13.8)
Rash	1 (1.7)	5 (10.9)	0	5 (8.6)
Infections and infestations	17 (29.3)	33 (71.7)	2 (5.9)	40 (69.0)
COVID-19	6 (10.3)	12 (26.1)	0	17 (29.3)
Oral candidiasis	0	10 (21.7)	0	10 (17.2)
Upper respiratory tract infection	0	8 (17.4)	0	8 (13.8)
Pneumonia	0	5 (10.9)	1 (2.9)	6 (10.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	28 (48.3)	31 (67.4)	3 (8.8)	40 (69.0)
Pain in extremity	13 (22.4)	20 (43.5)	0	26 (44.8)
Arthralgia	10 (17.2)	20 (43.5)	1 (2.9)	24 (41.4)
Back pain	13 (22.4)	16 (34.8)	1 (2.9)	22 (37.9)
Bone pain	5 (8.6)	6 (13.0)	0	11 (19.0)
Neck pain	5 (8.6)	10 (21.7)	0	10 (17.2)
Myalgia	2 (3.4)	4 (8.7)	0	6 (10.3)

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as n/N1*100.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.2.2
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term from Baseline to Month 180
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	MOB to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	>M24 to M180 N = 58 n (%)	MOB to M180 N = 58 n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	15 (25.9)	26 (56.5)	1 (2.9)	35 (60.3)
Cough	6 (10.3)	8 (17.4)	0	13 (22.4)
Oropharyngeal pain	3 (5.2)	9 (19.6)	0	12 (20.7)
Epistaxis	3 (5.2)	10 (21.7)	0	11 (19.0)
Dyspnoea	2 (3.4)	4 (8.7)	0	6 (10.3)
Psychiatric disorders	9 (15.5)	18 (39.1)	1 (2.9)	23 (39.7)
Anxiety	5 (8.6)	9 (19.6)	0	13 (22.4)
Insomnia	2 (3.4)	7 (15.2)	0	8 (13.8)
Depression	2 (3.4)	4 (8.7)	0	6 (10.3)
Vascular disorders	9 (15.5)	17 (37.0)	0	23 (39.7)
Hypertension	3 (5.2)	7 (15.2)	0	10 (17.2)
Hypotension	5 (8.6)	3 (6.5)	0	7 (12.1)
Hot flush	0	5 (10.9)	0	5 (8.6)
Reproductive system and breast disorders	5 (8.6)	20 (43.5)	0	21 (36.2)
Amenorrhoea	1 (1.7)	5 (10.9)	0	6 (10.3)
Eye disorders	3 (5.2)	19 (41.3)	0	20 (34.5)
Vision blurred	0	6 (13.0)	0	6 (10.3)

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.2.2
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term from Baseline to Month 180
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	MOB to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	>M24 to M180 N = 58 n (%)	MOB to M180 N = 58 n (%)
Hepatobiliary disorders	4 (6.9)	13 (28.3)	0	16 (27.6)
Cholelithiasis	1 (1.7)	9 (19.6)	0	10 (17.2)
Renal and urinary disorders	2 (3.4)	14 (30.4)	0	15 (25.9)
Dysuria	0	8 (17.4)	0	8 (13.8)
Cardiac disorders	4 (6.9)	10 (21.7)	0	12 (20.7)
Tachycardia	2 (3.4)	9 (19.6)	0	10 (17.2)
Ear and labyrinth disorders	1 (1.7)	7 (15.2)	0	8 (13.8)
Immune system disorders	4 (6.9)	3 (6.5)	0	6 (10.3)

- MedDRA version 27.0.
 - PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.
 - Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.
 - CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.
 - When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.
 - Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.2.3
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term from Neutrophil Engraftment to Month 180
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	>NE to M24 N = 58 n (%)	>M24 to M180 N = 58 n (%)	>NE to M180 N = 58 n (%)
Evaluable subjects, N1	46	34	46
Subjects with any AEs	44 (95.7)	6 (17.6)	44 (95.7)
Gastrointestinal disorders	36 (78.3)	0	36 (78.3)
Nausea	26 (56.5)	0	26 (56.5)
Vomiting	23 (50.0)	0	23 (50.0)
Abdominal pain	16 (34.8)	0	16 (34.8)
Constipation	15 (32.6)	0	15 (32.6)
Diarrhoea	13 (28.3)	0	13 (28.3)
Abdominal pain upper	6 (13.0)	0	6 (13.0)
Gastrooesophageal reflux disease	6 (13.0)	0	6 (13.0)
Gastritis	5 (10.9)	0	5 (10.9)
General disorders and administration site conditions	33 (71.7)	1 (2.9)	33 (71.7)
Pyrexia	13 (28.3)	0	13 (28.3)
Pain	10 (21.7)	1 (2.9)	10 (21.7)
Fatigue	9 (19.6)	0	9 (19.6)
Drug withdrawal syndrome	8 (17.4)	0	8 (17.4)
Oedema peripheral	8 (17.4)	0	8 (17.4)
Chest pain	6 (13.0)	0	6 (13.0)
Non-cardiac chest pain	5 (10.9)	0	5 (10.9)

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1 \times 100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; >NE to M180: The day after neutrophil engraftment to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ">NE to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.2.3
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term from Neutrophil Engraftment to Month 180
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	>NE to M24 N = 58 n (%)	>M24 to M180 N = 58 n (%)	>NE to M180 N = 58 n (%)
Infections and infestations	29 (63.0)	2 (5.9)	29 (63.0)
COVID-19	12 (26.1)	0	12 (26.1)
Oral candidiasis	8 (17.4)	0	8 (17.4)
Upper respiratory tract infection	8 (17.4)	0	8 (17.4)
Pneumonia	4 (8.7)	1 (2.9)	5 (10.9)
Investigations	29 (63.0)	0	29 (63.0)
Alanine aminotransferase increased	10 (21.7)	0	10 (21.7)
Aspartate aminotransferase increased	9 (19.6)	0	9 (19.6)
CD4 lymphocytes decreased	9 (19.6)	0	9 (19.6)
Blood alkaline phosphatase increased	6 (13.0)	0	6 (13.0)
Weight decreased	5 (10.9)	0	5 (10.9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	27 (58.7)	3 (8.8)	28 (60.9)
Arthralgia	17 (37.0)	1 (2.9)	18 (39.1)
Back pain	14 (30.4)	1 (2.9)	15 (32.6)
Pain in extremity	10 (21.7)	0	10 (21.7)
Nervous system disorders	26 (56.5)	0	26 (56.5)
Headache	16 (34.8)	0	16 (34.8)
Dizziness	10 (21.7)	0	10 (21.7)
Paraesthesia	6 (13.0)	0	6 (13.0)

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; >NE to M180: The day after neutrophil engraftment to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ">NE to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.2.3
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term from Neutrophil Engraftment to Month 180
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	>NE to M24 N = 58 n (%)	>M24 to M180 N = 58 n (%)	>NE to M180 N = 58 n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	24 (52.2)	0	24 (52.2)
Skin hyperpigmentation	13 (28.3)	0	13 (28.3)
Skin exfoliation	9 (19.6)	0	9 (19.6)
Injury, poisoning and procedural complications	21 (45.7)	0	21 (45.7)
Procedural pain	9 (19.6)	0	9 (19.6)
Metabolism and nutrition disorders	19 (41.3)	0	19 (41.3)
Decreased appetite	5 (10.9)	0	5 (10.9)
Hypokalaemia	5 (10.9)	0	5 (10.9)
Hypomagnesaemia	5 (10.9)	0	5 (10.9)
Iron overload	5 (10.9)	0	5 (10.9)
Blood and lymphatic system disorders	17 (37.0)	0	17 (37.0)
Anaemia	6 (13.0)	0	6 (13.0)
Lymphopenia	5 (10.9)	0	5 (10.9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	17 (37.0)	1 (2.9)	17 (37.0)
Cough	6 (13.0)	0	6 (13.0)
Oropharyngeal pain	5 (10.9)	0	5 (10.9)
Vascular disorders	16 (34.8)	0	16 (34.8)

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1 \times 100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; >NE to M180: The day after neutrophil engraftment to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ">NE to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.2.3
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term from Neutrophil Engraftment to Month 180
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	>NE to M24 N = 58 n (%)	>M24 to M180 N = 58 n (%)	>NE to M180 N = 58 n (%)
Hypertension	6 (13.0)	0	6 (13.0)
Hot flush	5 (10.9)	0	5 (10.9)
Eye disorders	14 (30.4)	0	14 (30.4)
Reproductive system and breast disorders	12 (26.1)	0	12 (26.1)
Amenorrhoea	5 (10.9)	0	5 (10.9)
Hepatobiliary disorders	11 (23.9)	0	11 (23.9)
Cholelithiasis	8 (17.4)	0	8 (17.4)
Psychiatric disorders	11 (23.9)	1 (2.9)	11 (23.9)
Insomnia	5 (10.9)	0	5 (10.9)
Cardiac disorders	8 (17.4)	0	8 (17.4)
Tachycardia	6 (13.0)	0	6 (13.0)
Ear and labyrinth disorders	5 (10.9)	0	5 (10.9)

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; >NE to M180: The day after neutrophil engraftment to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ">NE to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.3.2
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Baseline to Month 180
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	MOB to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	>M24 to M180 N = 58 n (%)	MOB to M180 N = 58 n (%)
Evaluable subjects, N1	58	46	34	58
Subjects with any AEs	57 (98.3)	46 (100.0)	6 (17.6)	58 (100.0)
Grade 1/Mild	7 (12.1)	0	0	1 (1.7)
Grade 2/Moderate	16 (27.6)	0	0	4 (6.9)
Grade 3/Severe	26 (44.8)	15 (32.6)	6 (17.6)	20 (34.5)
Grade 4/Life Threatening	8 (13.8)	31 (67.4)	0	33 (56.9)
Gastrointestinal disorders	48 (82.8)	43 (93.5)	0	53 (91.4)
Grade 1/Mild	12 (20.7)	5 (10.9)	0	11 (19.0)
Grade 2/Moderate	27 (46.6)	8 (17.4)	0	10 (17.2)
Grade 3/Severe	9 (15.5)	30 (65.2)	0	32 (55.2)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Nausea	44 (75.9)	32 (69.6)	0	47 (81.0)
Grade 1/Mild	13 (22.4)	10 (21.7)	0	11 (19.0)
Grade 2/Moderate	28 (48.3)	18 (39.1)	0	29 (50.0)
Grade 3/Severe	3 (5.2)	4 (8.7)	0	7 (12.1)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1 \times 100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.3.2
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Baseline to Month 180
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	MOB to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	>M24 to M180 N = 58 n (%)	MOB to M180 N = 58 n (%)
Vomiting	23 (39.7)	27 (58.7)	0	34 (58.6)
Grade 1/Mild	9 (15.5)	12 (26.1)	0	13 (22.4)
Grade 2/Moderate	14 (24.1)	12 (26.1)	0	18 (31.0)
Grade 3/Severe	0	3 (6.5)	0	3 (5.2)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Abdominal pain	19 (32.8)	24 (52.2)	0	33 (56.9)
Grade 1/Mild	7 (12.1)	8 (17.4)	0	11 (19.0)
Grade 2/Moderate	8 (13.8)	11 (23.9)	0	15 (25.9)
Grade 3/Severe	4 (6.9)	5 (10.9)	0	7 (12.1)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Constipation	18 (31.0)	21 (45.7)	0	30 (51.7)
Grade 1/Mild	7 (12.1)	9 (19.6)	0	13 (22.4)
Grade 2/Moderate	11 (19.0)	8 (17.4)	0	13 (22.4)
Grade 3/Severe	0	4 (8.7)	0	4 (6.9)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.
 - PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.
 - Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.
 - CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.
 - When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.
 - Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.3.2
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Baseline to Month 180
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	MOB to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	>M24 to M180 N = 58 n (%)	MOB to M180 N = 58 n (%)
Stomatitis	0	29 (63.0)	0	29 (50.0)
Grade 1/Mild	0	1 (2.2)	0	1 (1.7)
Grade 2/Moderate	0	3 (6.5)	0	3 (5.2)
Grade 3/Severe	0	25 (54.3)	0	25 (43.1)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Diarrhoea	8 (13.8)	20 (43.5)	0	26 (44.8)
Grade 1/Mild	6 (10.3)	12 (26.1)	0	16 (27.6)
Grade 2/Moderate	2 (3.4)	5 (10.9)	0	7 (12.1)
Grade 3/Severe	0	3 (6.5)	0	3 (5.2)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Abdominal pain upper	2 (3.4)	12 (26.1)	0	14 (24.1)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	8 (17.4)	0	9 (15.5)
Grade 2/Moderate	0	1 (2.2)	0	1 (1.7)
Grade 3/Severe	1 (1.7)	3 (6.5)	0	4 (6.9)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.
 - PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.
 - Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.
 - CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.
 - When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.
 - Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.3.2
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Baseline to Month 180
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	MOB to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	>M24 to M180 N = 58 n (%)	MOB to M180 N = 58 n (%)
Gastritis	1 (1.7)	11 (23.9)	0	12 (20.7)
Grade 1/Mild	0	2 (4.3)	0	2 (3.4)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	9 (19.6)	0	10 (17.2)
Grade 3/Severe	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Dyspepsia	4 (6.9)	5 (10.9)	0	8 (13.8)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	1 (2.2)	0	2 (3.4)
Grade 2/Moderate	3 (5.2)	4 (8.7)	0	6 (10.3)
Grade 3/Severe	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Gastrooesophageal reflux disease	0	8 (17.4)	0	8 (13.8)
Grade 1/Mild	0	2 (4.3)	0	2 (3.4)
Grade 2/Moderate	0	6 (13.0)	0	6 (10.3)
Grade 3/Severe	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.
 - PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.
 - Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.
 - CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.
 - When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.
 - Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.3.2
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Baseline to Month 180
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	MOB to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	>M24 to M180 N = 58 n (%)	MOB to M180 N = 58 n (%)
Paraesthesia oral	6 (10.3)	1 (2.2)	0	7 (12.1)
Grade 1/Mild	3 (5.2)	1 (2.2)	0	4 (6.9)
Grade 2/Moderate	3 (5.2)	0	0	3 (5.2)
Grade 3/Severe	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Haematochezia	0	5 (10.9)	0	5 (8.6)
Grade 1/Mild	0	4 (8.7)	0	4 (6.9)
Grade 2/Moderate	0	1 (2.2)	0	1 (1.7)
Grade 3/Severe	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	30 (51.7)	45 (97.8)	1 (2.9)	49 (84.5)
Grade 1/Mild	10 (17.2)	7 (15.2)	0	3 (5.2)
Grade 2/Moderate	15 (25.9)	18 (39.1)	0	23 (39.7)
Grade 3/Severe	5 (8.6)	20 (43.5)	1 (2.9)	23 (39.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.3.2
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Baseline to Month 180
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	MOB to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	>M24 to M180 N = 58 n (%)	MOB to M180 N = 58 n (%)
Pyrexia	6 (10.3)	20 (43.5)	0	23 (39.7)
Grade 1/Mild	3 (5.2)	6 (13.0)	0	8 (13.8)
Grade 2/Moderate	2 (3.4)	14 (30.4)	0	14 (24.1)
Grade 3/Severe	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Fatigue	7 (12.1)	16 (34.8)	0	19 (32.8)
Grade 1/Mild	5 (8.6)	9 (19.6)	0	10 (17.2)
Grade 2/Moderate	2 (3.4)	5 (10.9)	0	7 (12.1)
Grade 3/Severe	0	2 (4.3)	0	2 (3.4)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Pain	12 (20.7)	12 (26.1)	1 (2.9)	19 (32.8)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	1 (2.2)	0	0
Grade 2/Moderate	9 (15.5)	8 (17.4)	0	14 (24.1)
Grade 3/Severe	2 (3.4)	3 (6.5)	1 (2.9)	5 (8.6)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.
 - PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.
 - Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.
 - CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as n/N1*100.
 - When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.
 - Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.3.2
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Baseline to Month 180
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	MOB to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	>M24 to M180 N = 58 n (%)	MOB to M180 N = 58 n (%)
Mucosal inflammation	0	17 (37.0)	0	17 (29.3)
Grade 1/Mild	0	0	0	0
Grade 2/Moderate	0	2 (4.3)	0	2 (3.4)
Grade 3/Severe	0	15 (32.6)	0	15 (25.9)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Oedema peripheral	3 (5.2)	13 (28.3)	0	14 (24.1)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	8 (17.4)	0	8 (13.8)
Grade 2/Moderate	2 (3.4)	5 (10.9)	0	6 (10.3)
Grade 3/Severe	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Non-cardiac chest pain	5 (8.6)	9 (19.6)	0	10 (17.2)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	4 (8.7)	0	2 (3.4)
Grade 2/Moderate	4 (6.9)	1 (2.2)	0	4 (6.9)
Grade 3/Severe	0	4 (8.7)	0	4 (6.9)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat_prod\121_DMC24Q3\t-ae-socpt-sev-10pct-blm180.sas

Creation: 15OCT2024 15:21

Table 3.2.3.2
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Baseline to Month 180
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	MOB to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	>M24 to M180 N = 58 n (%)	MOB to M180 N = 58 n (%)
Drug withdrawal syndrome	0	9 (19.6)	0	9 (15.5)
Grade 1/Mild	0	2 (4.3)	0	2 (3.4)
Grade 2/Moderate	0	7 (15.2)	0	7 (12.1)
Grade 3/Severe	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Chest pain	2 (3.4)	6 (13.0)	0	7 (12.1)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	2 (4.3)	0	3 (5.2)
Grade 2/Moderate	0	4 (8.7)	0	3 (5.2)
Grade 3/Severe	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Blood and lymphatic system disorders	8 (13.8)	44 (95.7)	0	46 (79.3)
Grade 1/Mild	2 (3.4)	3 (6.5)	0	3 (5.2)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	4 (8.7)	0	5 (8.6)
Grade 3/Severe	5 (8.6)	26 (56.5)	0	27 (46.6)
Grade 4/Life Threatening	0	11 (23.9)	0	11 (19.0)

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1 \times 100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.3.2
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Baseline to Month 180
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	MOB to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	>M24 to M180 N = 58 n (%)	MOB to M180 N = 58 n (%)
Febrile neutropenia	0	25 (54.3)	0	25 (43.1)
Grade 1/Mild	0	0	0	0
Grade 2/Moderate	0	0	0	0
Grade 3/Severe	0	25 (54.3)	0	25 (43.1)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Anaemia	3 (5.2)	17 (37.0)	0	19 (32.8)
Grade 1/Mild	0	3 (6.5)	0	3 (5.2)
Grade 2/Moderate	0	2 (4.3)	0	2 (3.4)
Grade 3/Severe	3 (5.2)	12 (26.1)	0	14 (24.1)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Neutropenia	0	14 (30.4)	0	14 (24.1)
Grade 1/Mild	0	0	0	0
Grade 2/Moderate	0	3 (6.5)	0	3 (5.2)
Grade 3/Severe	0	3 (6.5)	0	3 (5.2)
Grade 4/Life Threatening	0	8 (17.4)	0	8 (13.8)

- MedDRA version 27.0.
- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.
- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.
- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.
- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1 \times 100$.
- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.
- Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.
- Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.
- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.3.2
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Baseline to Month 180
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	MOB to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	>M24 to M180 N = 58 n (%)	MOB to M180 N = 58 n (%)
Thrombocytopenia	2 (3.4)	13 (28.3)	0	14 (24.1)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	0	0	0
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	1 (2.2)	0	2 (3.4)
Grade 3/Severe	0	4 (8.7)	0	4 (6.9)
Grade 4/Life Threatening	0	8 (17.4)	0	8 (13.8)
Lymphopenia	0	5 (10.9)	0	5 (8.6)
Grade 1/Mild	0	0	0	0
Grade 2/Moderate	0	5 (10.9)	0	5 (8.6)
Grade 3/Severe	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Nervous system disorders	34 (58.6)	33 (71.7)	0	45 (77.6)
Grade 1/Mild	17 (29.3)	9 (19.6)	0	11 (19.0)
Grade 2/Moderate	12 (20.7)	16 (34.8)	0	23 (39.7)
Grade 3/Severe	5 (8.6)	8 (17.4)	0	11 (19.0)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.3.2
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Baseline to Month 180
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	MOB to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	>M24 to M180 N = 58 n (%)	MOB to M180 N = 58 n (%)
Headache	18 (31.0)	25 (54.3)	0	33 (56.9)
Grade 1/Mild	10 (17.2)	9 (19.6)	0	14 (24.1)
Grade 2/Moderate	6 (10.3)	11 (23.9)	0	14 (24.1)
Grade 3/Severe	2 (3.4)	5 (10.9)	0	5 (8.6)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Paraesthesia	17 (29.3)	6 (13.0)	0	20 (34.5)
Grade 1/Mild	10 (17.2)	6 (13.0)	0	13 (22.4)
Grade 2/Moderate	7 (12.1)	0	0	7 (12.1)
Grade 3/Severe	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Dizziness	4 (6.9)	11 (23.9)	0	13 (22.4)
Grade 1/Mild	3 (5.2)	8 (17.4)	0	9 (15.5)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	2 (4.3)	0	3 (5.2)
Grade 3/Severe	0	1 (2.2)	0	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.
 - PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.
 - Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.
 - CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.
 - When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.
 - Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.3.2
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Baseline to Month 180
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	MOB to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	>M24 to M180 N = 58 n (%)	MOB to M180 N = 58 n (%)
Alanine aminotransferase increased	4 (6.9)	11 (23.9)	0	13 (22.4)
Grade 1/Mild	3 (5.2)	7 (15.2)	0	8 (13.8)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	1 (2.2)	0	2 (3.4)
Grade 3/Severe	0	3 (6.5)	0	3 (5.2)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Aspartate aminotransferase increased	4 (6.9)	11 (23.9)	0	13 (22.4)
Grade 1/Mild	3 (5.2)	6 (13.0)	0	7 (12.1)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	3 (6.5)	0	4 (6.9)
Grade 3/Severe	0	2 (4.3)	0	2 (3.4)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Blood bilirubin increased	5 (8.6)	4 (8.7)	0	9 (15.5)
Grade 1/Mild	2 (3.4)	1 (2.2)	0	3 (5.2)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	2 (4.3)	0	3 (5.2)
Grade 3/Severe	1 (1.7)	1 (2.2)	0	2 (3.4)
Grade 4/Life Threatening	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1 \times 100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.3.2
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Baseline to Month 180
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	MOB to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	>M24 to M180 N = 58 n (%)	MOB to M180 N = 58 n (%)
CD4 lymphocytes decreased	0	9 (19.6)	0	9 (15.5)
Grade 1/Mild	0	0	0	0
Grade 2/Moderate	0	4 (8.7)	0	4 (6.9)
Grade 3/Severe	0	5 (10.9)	0	5 (8.6)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
International normalised ratio increased	0	8 (17.4)	0	8 (13.8)
Grade 1/Mild	0	0	0	0
Grade 2/Moderate	0	6 (13.0)	0	6 (10.3)
Grade 3/Severe	0	2 (4.3)	0	2 (3.4)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Weight decreased	0	8 (17.4)	0	8 (13.8)
Grade 1/Mild	0	3 (6.5)	0	3 (5.2)
Grade 2/Moderate	0	2 (4.3)	0	2 (3.4)
Grade 3/Severe	0	3 (6.5)	0	3 (5.2)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.
 - PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.
 - Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.
 - CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1 \times 100$.
 - When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.
 - Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.3.2
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Baseline to Month 180
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	MOB to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	>M24 to M180 N = 58 n (%)	MOB to M180 N = 58 n (%)
Blood alkaline phosphatase increased	1 (1.7)	6 (13.0)	0	7 (12.1)
Grade 1/Mild	0	3 (6.5)	0	3 (5.2)
Grade 2/Moderate	0	3 (6.5)	0	3 (5.2)
Grade 3/Severe	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
White blood cell count decreased	0	6 (13.0)	0	6 (10.3)
Grade 1/Mild	0	0	0	0
Grade 2/Moderate	0	0	0	0
Grade 3/Severe	0	1 (2.2)	0	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	0	5 (10.9)	0	5 (8.6)
Metabolism and nutrition disorders	34 (58.6)	34 (73.9)	0	43 (74.1)
Grade 1/Mild	17 (29.3)	5 (10.9)	0	8 (13.8)
Grade 2/Moderate	12 (20.7)	6 (13.0)	0	9 (15.5)
Grade 3/Severe	1 (1.7)	21 (45.7)	0	20 (34.5)
Grade 4/Life Threatening	4 (6.9)	2 (4.3)	0	6 (10.3)

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.3.2
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Baseline to Month 180
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	MOB to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	>M24 to M180 N = 58 n (%)	MOB to M180 N = 58 n (%)
Decreased appetite	6 (10.3)	21 (45.7)	0	25 (43.1)
Grade 1/Mild	2 (3.4)	1 (2.2)	0	2 (3.4)
Grade 2/Moderate	3 (5.2)	2 (4.3)	0	4 (6.9)
Grade 3/Severe	1 (1.7)	18 (39.1)	0	19 (32.8)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Hypomagnesaemia	20 (34.5)	9 (19.6)	0	24 (41.4)
Grade 1/Mild	15 (25.9)	9 (19.6)	0	19 (32.8)
Grade 2/Moderate	5 (8.6)	0	0	5 (8.6)
Grade 3/Severe	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Hypocalcaemia	20 (34.5)	1 (2.2)	0	21 (36.2)
Grade 1/Mild	12 (20.7)	0	0	12 (20.7)
Grade 2/Moderate	4 (6.9)	0	0	4 (6.9)
Grade 3/Severe	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	4 (6.9)	1 (2.2)	0	5 (8.6)

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1 \times 100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.3.2
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Baseline to Month 180
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	MOB to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	>M24 to M180 N = 58 n (%)	MOB to M180 N = 58 n (%)
Hypokalaemia	14 (24.1)	15 (32.6)	0	21 (36.2)
Grade 1/Mild	9 (15.5)	8 (17.4)	0	11 (19.0)
Grade 2/Moderate	4 (6.9)	5 (10.9)	0	8 (13.8)
Grade 3/Severe	1 (1.7)	2 (4.3)	0	2 (3.4)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Hyperphosphataemia	2 (3.4)	7 (15.2)	0	9 (15.5)
Grade 1/Mild	2 (3.4)	3 (6.5)	0	5 (8.6)
Grade 2/Moderate	0	4 (8.7)	0	4 (6.9)
Grade 3/Severe	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Iron overload	1 (1.7)	5 (10.9)	0	6 (10.3)
Grade 1/Mild	0	0	0	0
Grade 2/Moderate	0	1 (2.2)	0	1 (1.7)
Grade 3/Severe	1 (1.7)	4 (8.7)	0	5 (8.6)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.
 - PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.
 - Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.
 - CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.
 - When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.
 - Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.3.2
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Baseline to Month 180
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	MOB to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	>M24 to M180 N = 58 n (%)	MOB to M180 N = 58 n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	19 (32.8)	35 (76.1)	0	43 (74.1)
Grade 1/Mild	6 (10.3)	8 (17.4)	0	10 (17.2)
Grade 2/Moderate	13 (22.4)	21 (45.7)	0	27 (46.6)
Grade 3/Severe	0	5 (10.9)	0	5 (8.6)
Grade 4/Life Threatening	0	1 (2.2)	0	1 (1.7)
Pruritus	14 (24.1)	23 (50.0)	0	34 (58.6)
Grade 1/Mild	4 (6.9)	5 (10.9)	0	9 (15.5)
Grade 2/Moderate	10 (17.2)	13 (28.3)	0	20 (34.5)
Grade 3/Severe	0	5 (10.9)	0	5 (8.6)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Skin hyperpigmentation	0	16 (34.8)	0	16 (27.6)
Grade 1/Mild	0	6 (13.0)	0	6 (10.3)
Grade 2/Moderate	0	10 (21.7)	0	10 (17.2)
Grade 3/Severe	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1 \times 100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.3.2
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Baseline to Month 180
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	MOB to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	>M24 to M180 N = 58 n (%)	MOB to M180 N = 58 n (%)
Skin exfoliation	0	10 (21.7)	0	10 (17.2)
Grade 1/Mild	0	9 (19.6)	0	9 (15.5)
Grade 2/Moderate	0	1 (2.2)	0	1 (1.7)
Grade 3/Severe	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Alopecia	0	8 (17.4)	0	8 (13.8)
Grade 1/Mild	0	5 (10.9)	0	5 (8.6)
Grade 2/Moderate	0	3 (6.5)	0	3 (5.2)
Grade 3/Severe	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Dry skin	2 (3.4)	6 (13.0)	0	8 (13.8)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	2 (4.3)	0	3 (5.2)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	4 (8.7)	0	5 (8.6)
Grade 3/Severe	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.3.2
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Baseline to Month 180
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	MOB to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	>M24 to M180 N = 58 n (%)	MOB to M180 N = 58 n (%)
Rash	1 (1.7)	5 (10.9)	0	5 (8.6)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	3 (6.5)	0	3 (5.2)
Grade 2/Moderate	0	2 (4.3)	0	2 (3.4)
Grade 3/Severe	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Infections and infestations	17 (29.3)	33 (71.7)	2 (5.9)	40 (69.0)
Grade 1/Mild	3 (5.2)	6 (13.0)	0	5 (8.6)
Grade 2/Moderate	5 (8.6)	17 (37.0)	0	17 (29.3)
Grade 3/Severe	8 (13.8)	9 (19.6)	2 (5.9)	16 (27.6)
Grade 4/Life Threatening	1 (1.7)	1 (2.2)	0	2 (3.4)
COVID-19	6 (10.3)	12 (26.1)	0	17 (29.3)
Grade 1/Mild	4 (6.9)	2 (4.3)	0	5 (8.6)
Grade 2/Moderate	2 (3.4)	8 (17.4)	0	10 (17.2)
Grade 3/Severe	0	2 (4.3)	0	2 (3.4)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.3.2
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Baseline to Month 180
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	MOB to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	>M24 to M180 N = 58 n (%)	MOB to M180 N = 58 n (%)
Oral candidiasis	0	10 (21.7)	0	10 (17.2)
Grade 1/Mild	0	3 (6.5)	0	3 (5.2)
Grade 2/Moderate	0	7 (15.2)	0	7 (12.1)
Grade 3/Severe	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Upper respiratory tract infection	0	8 (17.4)	0	8 (13.8)
Grade 1/Mild	0	3 (6.5)	0	3 (5.2)
Grade 2/Moderate	0	5 (10.9)	0	5 (8.6)
Grade 3/Severe	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Pneumonia	0	5 (10.9)	1 (2.9)	6 (10.3)
Grade 1/Mild	0	0	0	0
Grade 2/Moderate	0	1 (2.2)	0	1 (1.7)
Grade 3/Severe	0	4 (8.7)	1 (2.9)	5 (8.6)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.3.2
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Baseline to Month 180
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	MOB to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	>M24 to M180 N = 58 n (%)	MOB to M180 N = 58 n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	28 (48.3)	31 (67.4)	3 (8.8)	40 (69.0)
Grade 1/Mild	8 (13.8)	3 (6.5)	0	5 (8.6)
Grade 2/Moderate	12 (20.7)	18 (39.1)	0	21 (36.2)
Grade 3/Severe	8 (13.8)	10 (21.7)	3 (8.8)	14 (24.1)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Pain in extremity	13 (22.4)	20 (43.5)	0	26 (44.8)
Grade 1/Mild	3 (5.2)	3 (6.5)	0	4 (6.9)
Grade 2/Moderate	8 (13.8)	15 (32.6)	0	20 (34.5)
Grade 3/Severe	2 (3.4)	2 (4.3)	0	2 (3.4)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Arthralgia	10 (17.2)	20 (43.5)	1 (2.9)	24 (41.4)
Grade 1/Mild	5 (8.6)	6 (13.0)	0	6 (10.3)
Grade 2/Moderate	4 (6.9)	11 (23.9)	1 (2.9)	15 (25.9)
Grade 3/Severe	1 (1.7)	3 (6.5)	0	3 (5.2)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.3.2
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Baseline to Month 180
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	MOB to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	>M24 to M180 N = 58 n (%)	MOB to M180 N = 58 n (%)
Back pain	13 (22.4)	16 (34.8)	1 (2.9)	22 (37.9)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	1 (2.2)	0	2 (3.4)
Grade 2/Moderate	7 (12.1)	10 (21.7)	1 (2.9)	14 (24.1)
Grade 3/Severe	5 (8.6)	5 (10.9)	0	6 (10.3)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Bone pain	5 (8.6)	6 (13.0)	0	11 (19.0)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	1 (2.2)	0	2 (3.4)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	5 (10.9)	0	6 (10.3)
Grade 3/Severe	3 (5.2)	0	0	3 (5.2)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Neck pain	5 (8.6)	10 (21.7)	0	10 (17.2)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	1 (2.2)	0	1 (1.7)
Grade 2/Moderate	2 (3.4)	7 (15.2)	0	7 (12.1)
Grade 3/Severe	2 (3.4)	2 (4.3)	0	2 (3.4)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.3.2
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Baseline to Month 180
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	MOB to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	>M24 to M180 N = 58 n (%)	MOB to M180 N = 58 n (%)
Myalgia	2 (3.4)	4 (8.7)	0	6 (10.3)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	2 (4.3)	0	3 (5.2)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	2 (4.3)	0	3 (5.2)
Grade 3/Severe	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	15 (25.9)	26 (56.5)	1 (2.9)	35 (60.3)
Grade 1/Mild	5 (8.6)	7 (15.2)	0	11 (19.0)
Grade 2/Moderate	8 (13.8)	12 (26.1)	0	14 (24.1)
Grade 3/Severe	2 (3.4)	7 (15.2)	1 (2.9)	10 (17.2)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Cough	6 (10.3)	8 (17.4)	0	13 (22.4)
Grade 1/Mild	4 (6.9)	6 (13.0)	0	10 (17.2)
Grade 2/Moderate	2 (3.4)	2 (4.3)	0	3 (5.2)
Grade 3/Severe	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.
 - PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.
 - Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.
 - CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as n/N1*100.
 - When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.
 - Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.3.2
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Baseline to Month 180
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	MOB to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	>M24 to M180 N = 58 n (%)	MOB to M180 N = 58 n (%)
Oropharyngeal pain	3 (5.2)	9 (19.6)	0	12 (20.7)
Grade 1/Mild	2 (3.4)	1 (2.2)	0	3 (5.2)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	5 (10.9)	0	6 (10.3)
Grade 3/Severe	0	3 (6.5)	0	3 (5.2)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Epistaxis	3 (5.2)	10 (21.7)	0	11 (19.0)
Grade 1/Mild	2 (3.4)	3 (6.5)	0	4 (6.9)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	5 (10.9)	0	5 (8.6)
Grade 3/Severe	0	2 (4.3)	0	2 (3.4)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Dyspnoea	2 (3.4)	4 (8.7)	0	6 (10.3)
Grade 1/Mild	0	3 (6.5)	0	3 (5.2)
Grade 2/Moderate	2 (3.4)	0	0	2 (3.4)
Grade 3/Severe	0	1 (2.2)	0	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.3.2
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Baseline to Month 180
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	MOB to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	>M24 to M180 N = 58 n (%)	MOB to M180 N = 58 n (%)
Depression	2 (3.4)	4 (8.7)	0	6 (10.3)
Grade 1/Mild	0	1 (2.2)	0	1 (1.7)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	2 (4.3)	0	3 (5.2)
Grade 3/Severe	0	1 (2.2)	0	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
Vascular disorders	9 (15.5)	17 (37.0)	0	23 (39.7)
Grade 1/Mild	2 (3.4)	5 (10.9)	0	5 (8.6)
Grade 2/Moderate	3 (5.2)	8 (17.4)	0	10 (17.2)
Grade 3/Severe	4 (6.9)	4 (8.7)	0	8 (13.8)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Hypertension	3 (5.2)	7 (15.2)	0	10 (17.2)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	5 (10.9)	0	6 (10.3)
Grade 3/Severe	1 (1.7)	2 (4.3)	0	3 (5.2)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.
 - PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.
 - Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.
 - CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.
 - When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.
 - Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.3.2
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Baseline to Month 180
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	MOB to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	>M24 to M180 N = 58 n (%)	MOB to M180 N = 58 n (%)
Hypotension	5 (8.6)	3 (6.5)	0	7 (12.1)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	1 (2.2)	0	1 (1.7)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	1 (2.2)	0	2 (3.4)
Grade 3/Severe	3 (5.2)	1 (2.2)	0	4 (6.9)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Hot flush	0	5 (10.9)	0	5 (8.6)
Grade 1/Mild	0	5 (10.9)	0	5 (8.6)
Grade 2/Moderate	0	0	0	0
Grade 3/Severe	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	5 (8.6)	20 (43.5)	0	21 (36.2)
Grade 1/Mild	2 (3.4)	7 (15.2)	0	7 (12.1)
Grade 2/Moderate	3 (5.2)	11 (23.9)	0	12 (20.7)
Grade 3/Severe	0	2 (4.3)	0	2 (3.4)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1 \times 100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.3.2
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Baseline to Month 180
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	MOB to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	>M24 to M180 N = 58 n (%)	MOB to M180 N = 58 n (%)
Amenorrhoea	1 (1.7)	5 (10.9)	0	6 (10.3)
Grade 1/Mild	0	0	0	0
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	5 (10.9)	0	6 (10.3)
Grade 3/Severe	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Eye disorders	3 (5.2)	19 (41.3)	0	20 (34.5)
Grade 1/Mild	3 (5.2)	9 (19.6)	0	10 (17.2)
Grade 2/Moderate	0	8 (17.4)	0	8 (13.8)
Grade 3/Severe	0	2 (4.3)	0	2 (3.4)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Vision blurred	0	6 (13.0)	0	6 (10.3)
Grade 1/Mild	0	3 (6.5)	0	3 (5.2)
Grade 2/Moderate	0	2 (4.3)	0	2 (3.4)
Grade 3/Severe	0	1 (2.2)	0	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.
 - PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.
 - Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.
 - CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.
 - When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.
 - Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.3.2
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Baseline to Month 180
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	MOB to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	>M24 to M180 N = 58 n (%)	MOB to M180 N = 58 n (%)
Hepatobiliary disorders	4 (6.9)	13 (28.3)	0	16 (27.6)
Grade 1/Mild	0	2 (4.3)	0	2 (3.4)
Grade 2/Moderate	2 (3.4)	3 (6.5)	0	4 (6.9)
Grade 3/Severe	1 (1.7)	8 (17.4)	0	9 (15.5)
Grade 4/Life Threatening	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
Cholelithiasis	1 (1.7)	9 (19.6)	0	10 (17.2)
Grade 1/Mild	0	3 (6.5)	0	3 (5.2)
Grade 2/Moderate	0	1 (2.2)	0	1 (1.7)
Grade 3/Severe	1 (1.7)	5 (10.9)	0	6 (10.3)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Renal and urinary disorders	2 (3.4)	14 (30.4)	0	15 (25.9)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	9 (19.6)	0	9 (15.5)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	4 (8.7)	0	5 (8.6)
Grade 3/Severe	0	1 (2.2)	0	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.3.3
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Neutrophil Engraftment to Month 180
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	>NE to M24 N = 58 n (%)	>M24 to M180 N = 58 n (%)	>NE to M180 N = 58 n (%)
Diarrhoea	13 (28.3)	0	13 (28.3)
Grade 1/Mild	7 (15.2)	0	7 (15.2)
Grade 2/Moderate	3 (6.5)	0	3 (6.5)
Grade 3/Severe	3 (6.5)	0	3 (6.5)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Abdominal pain upper	6 (13.0)	0	6 (13.0)
Grade 1/Mild	4 (8.7)	0	4 (8.7)
Grade 2/Moderate	0	0	0
Grade 3/Severe	2 (4.3)	0	2 (4.3)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Gastrooesophageal reflux disease	6 (13.0)	0	6 (13.0)
Grade 1/Mild	2 (4.3)	0	2 (4.3)
Grade 2/Moderate	4 (8.7)	0	4 (8.7)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; >NE to M180: The day after neutrophil engraftment to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ">NE to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.3.3
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Neutrophil Engraftment to Month 180
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	>NE to M24 N = 58 n (%)	>M24 to M180 N = 58 n (%)	>NE to M180 N = 58 n (%)
Gastritis	5 (10.9)	0	5 (10.9)
Grade 1/Mild	2 (4.3)	0	2 (4.3)
Grade 2/Moderate	3 (6.5)	0	3 (6.5)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
General disorders and administration site conditions	33 (71.7)	1 (2.9)	33 (71.7)
Grade 1/Mild	8 (17.4)	0	8 (17.4)
Grade 2/Moderate	21 (45.7)	0	21 (45.7)
Grade 3/Severe	4 (8.7)	1 (2.9)	4 (8.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Pyrexia	13 (28.3)	0	13 (28.3)
Grade 1/Mild	4 (8.7)	0	4 (8.7)
Grade 2/Moderate	9 (19.6)	0	9 (19.6)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1 \times 100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; >NE to M180: The day after neutrophil engraftment to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ">NE to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.3.3
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Neutrophil Engraftment to Month 180
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	>NE to M24 N = 58 n (%)	>M24 to M180 N = 58 n (%)	>NE to M180 N = 58 n (%)
Oedema peripheral	8 (17.4)	0	8 (17.4)
Grade 1/Mild	5 (10.9)	0	5 (10.9)
Grade 2/Moderate	3 (6.5)	0	3 (6.5)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Chest pain	6 (13.0)	0	6 (13.0)
Grade 1/Mild	2 (4.3)	0	2 (4.3)
Grade 2/Moderate	4 (8.7)	0	4 (8.7)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Non-cardiac chest pain	5 (10.9)	0	5 (10.9)
Grade 1/Mild	3 (6.5)	0	3 (6.5)
Grade 2/Moderate	1 (2.2)	0	1 (2.2)
Grade 3/Severe	1 (2.2)	0	1 (2.2)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; >NE to M180: The day after neutrophil engraftment to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ">NE to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.3.3
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Neutrophil Engraftment to Month 180
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	>NE to M24 N = 58 n (%)	>M24 to M180 N = 58 n (%)	>NE to M180 N = 58 n (%)
Infections and infestations	29 (63.0)	2 (5.9)	29 (63.0)
Grade 1/Mild	5 (10.9)	0	5 (10.9)
Grade 2/Moderate	17 (37.0)	0	17 (37.0)
Grade 3/Severe	6 (13.0)	2 (5.9)	6 (13.0)
Grade 4/Life Threatening	1 (2.2)	0	1 (2.2)
COVID-19	12 (26.1)	0	12 (26.1)
Grade 1/Mild	2 (4.3)	0	2 (4.3)
Grade 2/Moderate	8 (17.4)	0	8 (17.4)
Grade 3/Severe	2 (4.3)	0	2 (4.3)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Oral candidiasis	8 (17.4)	0	8 (17.4)
Grade 1/Mild	2 (4.3)	0	2 (4.3)
Grade 2/Moderate	6 (13.0)	0	6 (13.0)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; >NE to M180: The day after neutrophil engraftment to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ">NE to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.3.3
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Neutrophil Engraftment to Month 180
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	>NE to M24 N = 58 n (%)	>M24 to M180 N = 58 n (%)	>NE to M180 N = 58 n (%)
Blood alkaline phosphatase increased	6 (13.0)	0	6 (13.0)
Grade 1/Mild	3 (6.5)	0	3 (6.5)
Grade 2/Moderate	3 (6.5)	0	3 (6.5)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Weight decreased	5 (10.9)	0	5 (10.9)
Grade 1/Mild	3 (6.5)	0	3 (6.5)
Grade 2/Moderate	2 (4.3)	0	2 (4.3)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	27 (58.7)	3 (8.8)	28 (60.9)
Grade 1/Mild	3 (6.5)	0	3 (6.5)
Grade 2/Moderate	16 (34.8)	0	15 (32.6)
Grade 3/Severe	8 (17.4)	3 (8.8)	10 (21.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1 \times 100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; >NE to M180: The day after neutrophil engraftment to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ">NE to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.3.3
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Neutrophil Engraftment to Month 180
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	>NE to M24 N = 58 n (%)	>M24 to M180 N = 58 n (%)	>NE to M180 N = 58 n (%)
Arthralgia	17 (37.0)	1 (2.9)	18 (39.1)
Grade 1/Mild	6 (13.0)	0	6 (13.0)
Grade 2/Moderate	8 (17.4)	1 (2.9)	9 (19.6)
Grade 3/Severe	3 (6.5)	0	3 (6.5)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Back pain	14 (30.4)	1 (2.9)	15 (32.6)
Grade 1/Mild	1 (2.2)	0	1 (2.2)
Grade 2/Moderate	9 (19.6)	1 (2.9)	10 (21.7)
Grade 3/Severe	4 (8.7)	0	4 (8.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Pain in extremity	10 (21.7)	0	10 (21.7)
Grade 1/Mild	0	0	0
Grade 2/Moderate	9 (19.6)	0	9 (19.6)
Grade 3/Severe	1 (2.2)	0	1 (2.2)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0

- MedDRA version 27.0.
 - PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.
 - Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.
 - CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.
 - When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.
 - Study intervals: >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; >NE to M180: The day after neutrophil engraftment to Month 180.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ">NE to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.3.3
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Neutrophil Engraftment to Month 180
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	>NE to M24 N = 58 n (%)	>M24 to M180 N = 58 n (%)	>NE to M180 N = 58 n (%)
Paraesthesia	6 (13.0)	0	6 (13.0)
Grade 1/Mild	6 (13.0)	0	6 (13.0)
Grade 2/Moderate	0	0	0
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	24 (52.2)	0	24 (52.2)
Grade 1/Mild	7 (15.2)	0	7 (15.2)
Grade 2/Moderate	16 (34.8)	0	16 (34.8)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	1 (2.2)	0	1 (2.2)
Skin hyperpigmentation	13 (28.3)	0	13 (28.3)
Grade 1/Mild	4 (8.7)	0	4 (8.7)
Grade 2/Moderate	9 (19.6)	0	9 (19.6)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1 \times 100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; >NE to M180: The day after neutrophil engraftment to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ">NE to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.3.3
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Neutrophil Engraftment to Month 180
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	>NE to M24 N = 58 n (%)	>M24 to M180 N = 58 n (%)	>NE to M180 N = 58 n (%)
Skin exfoliation	9 (19.6)	0	9 (19.6)
Grade 1/Mild	8 (17.4)	0	8 (17.4)
Grade 2/Moderate	1 (2.2)	0	1 (2.2)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	21 (45.7)	0	21 (45.7)
Grade 1/Mild	8 (17.4)	0	8 (17.4)
Grade 2/Moderate	7 (15.2)	0	7 (15.2)
Grade 3/Severe	5 (10.9)	0	5 (10.9)
Grade 4/Life Threatening	1 (2.2)	0	1 (2.2)
Procedural pain	9 (19.6)	0	9 (19.6)
Grade 1/Mild	5 (10.9)	0	5 (10.9)
Grade 2/Moderate	3 (6.5)	0	3 (6.5)
Grade 3/Severe	1 (2.2)	0	1 (2.2)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1 \times 100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; >NE to M180: The day after neutrophil engraftment to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ">NE to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.3.3
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Neutrophil Engraftment to Month 180
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	>NE to M24 N = 58 n (%)	>M24 to M180 N = 58 n (%)	>NE to M180 N = 58 n (%)
Metabolism and nutrition disorders	19 (41.3)	0	19 (41.3)
Grade 1/Mild	3 (6.5)	0	3 (6.5)
Grade 2/Moderate	10 (21.7)	0	10 (21.7)
Grade 3/Severe	5 (10.9)	0	5 (10.9)
Grade 4/Life Threatening	1 (2.2)	0	1 (2.2)
Decreased appetite	5 (10.9)	0	5 (10.9)
Grade 1/Mild	1 (2.2)	0	1 (2.2)
Grade 2/Moderate	4 (8.7)	0	4 (8.7)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Hypokalaemia	5 (10.9)	0	5 (10.9)
Grade 1/Mild	2 (4.3)	0	2 (4.3)
Grade 2/Moderate	2 (4.3)	0	2 (4.3)
Grade 3/Severe	1 (2.2)	0	1 (2.2)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1 \times 100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; >NE to M180: The day after neutrophil engraftment to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ">NE to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.3.3
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Neutrophil Engraftment to Month 180
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	>NE to M24 N = 58 n (%)	>M24 to M180 N = 58 n (%)	>NE to M180 N = 58 n (%)
Hypomagnesaemia	5 (10.9)	0	5 (10.9)
Grade 1/Mild	5 (10.9)	0	5 (10.9)
Grade 2/Moderate	0	0	0
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Iron overload	5 (10.9)	0	5 (10.9)
Grade 1/Mild	0	0	0
Grade 2/Moderate	1 (2.2)	0	1 (2.2)
Grade 3/Severe	4 (8.7)	0	4 (8.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Blood and lymphatic system disorders	17 (37.0)	0	17 (37.0)
Grade 1/Mild	2 (4.3)	0	2 (4.3)
Grade 2/Moderate	8 (17.4)	0	8 (17.4)
Grade 3/Severe	7 (15.2)	0	7 (15.2)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1 \times 100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; >NE to M180: The day after neutrophil engraftment to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ">NE to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.3.3
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Neutrophil Engraftment to Month 180
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	>NE to M24 N = 58 n (%)	>M24 to M180 N = 58 n (%)	>NE to M180 N = 58 n (%)
Anaemia	6 (13.0)	0	6 (13.0)
Grade 1/Mild	3 (6.5)	0	3 (6.5)
Grade 2/Moderate	1 (2.2)	0	1 (2.2)
Grade 3/Severe	2 (4.3)	0	2 (4.3)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Lymphopenia	5 (10.9)	0	5 (10.9)
Grade 1/Mild	0	0	0
Grade 2/Moderate	5 (10.9)	0	5 (10.9)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	17 (37.0)	1 (2.9)	17 (37.0)
Grade 1/Mild	7 (15.2)	0	7 (15.2)
Grade 2/Moderate	6 (13.0)	0	5 (10.9)
Grade 3/Severe	4 (8.7)	1 (2.9)	5 (10.9)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1 \times 100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; >NE to M180: The day after neutrophil engraftment to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ">NE to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.3.3
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Neutrophil Engraftment to Month 180
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	>NE to M24 N = 58 n (%)	>M24 to M180 N = 58 n (%)	>NE to M180 N = 58 n (%)
Cough	6 (13.0)	0	6 (13.0)
Grade 1/Mild	5 (10.9)	0	5 (10.9)
Grade 2/Moderate	1 (2.2)	0	1 (2.2)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Oropharyngeal pain	5 (10.9)	0	5 (10.9)
Grade 1/Mild	3 (6.5)	0	3 (6.5)
Grade 2/Moderate	1 (2.2)	0	1 (2.2)
Grade 3/Severe	1 (2.2)	0	1 (2.2)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Vascular disorders	16 (34.8)	0	16 (34.8)
Grade 1/Mild	7 (15.2)	0	7 (15.2)
Grade 2/Moderate	7 (15.2)	0	7 (15.2)
Grade 3/Severe	2 (4.3)	0	2 (4.3)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1 \times 100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; >NE to M180: The day after neutrophil engraftment to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ">NE to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.3.3
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Neutrophil Engraftment to Month 180
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	>NE to M24 N = 58 n (%)	>M24 to M180 N = 58 n (%)	>NE to M180 N = 58 n (%)
Hypertension	6 (13.0)	0	6 (13.0)
Grade 1/Mild	1 (2.2)	0	1 (2.2)
Grade 2/Moderate	3 (6.5)	0	3 (6.5)
Grade 3/Severe	2 (4.3)	0	2 (4.3)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Hot flush	5 (10.9)	0	5 (10.9)
Grade 1/Mild	5 (10.9)	0	5 (10.9)
Grade 2/Moderate	0	0	0
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Eye disorders	14 (30.4)	0	14 (30.4)
Grade 1/Mild	7 (15.2)	0	7 (15.2)
Grade 2/Moderate	5 (10.9)	0	5 (10.9)
Grade 3/Severe	2 (4.3)	0	2 (4.3)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; >NE to M180: The day after neutrophil engraftment to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ">NE to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.3.3
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Neutrophil Engraftment to Month 180
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	>NE to M24 N = 58 n (%)	>M24 to M180 N = 58 n (%)	>NE to M180 N = 58 n (%)
Reproductive system and breast disorders	12 (26.1)	0	12 (26.1)
Grade 1/Mild	4 (8.7)	0	4 (8.7)
Grade 2/Moderate	8 (17.4)	0	8 (17.4)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Amenorrhoea	5 (10.9)	0	5 (10.9)
Grade 1/Mild	0	0	0
Grade 2/Moderate	5 (10.9)	0	5 (10.9)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Hepatobiliary disorders	11 (23.9)	0	11 (23.9)
Grade 1/Mild	2 (4.3)	0	2 (4.3)
Grade 2/Moderate	2 (4.3)	0	2 (4.3)
Grade 3/Severe	7 (15.2)	0	7 (15.2)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; >NE to M180: The day after neutrophil engraftment to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ">NE to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.3.3
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Neutrophil Engraftment to Month 180
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	>NE to M24 N = 58 n (%)	>M24 to M180 N = 58 n (%)	>NE to M180 N = 58 n (%)
Cholelithiasis	8 (17.4)	0	8 (17.4)
Grade 1/Mild	2 (4.3)	0	2 (4.3)
Grade 2/Moderate	1 (2.2)	0	1 (2.2)
Grade 3/Severe	5 (10.9)	0	5 (10.9)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Psychiatric disorders	11 (23.9)	1 (2.9)	11 (23.9)
Grade 1/Mild	5 (10.9)	0	5 (10.9)
Grade 2/Moderate	4 (8.7)	0	4 (8.7)
Grade 3/Severe	2 (4.3)	1 (2.9)	2 (4.3)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Insomnia	5 (10.9)	0	5 (10.9)
Grade 1/Mild	4 (8.7)	0	4 (8.7)
Grade 2/Moderate	1 (2.2)	0	1 (2.2)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0

- MedDRA version 27.0.
 - PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.
 - Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.
 - CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1 \times 100$.
 - When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.
 - Study intervals: >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; >NE to M180: The day after neutrophil engraftment to Month 180.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ">NE to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.3.3
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Neutrophil Engraftment to Month 180
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	>NE to M24 N = 58 n (%)	>M24 to M180 N = 58 n (%)	>NE to M180 N = 58 n (%)
Cardiac disorders	8 (17.4)	0	8 (17.4)
Grade 1/Mild	4 (8.7)	0	4 (8.7)
Grade 2/Moderate	1 (2.2)	0	1 (2.2)
Grade 3/Severe	3 (6.5)	0	3 (6.5)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Tachycardia	6 (13.0)	0	6 (13.0)
Grade 1/Mild	4 (8.7)	0	4 (8.7)
Grade 2/Moderate	1 (2.2)	0	1 (2.2)
Grade 3/Severe	1 (2.2)	0	1 (2.2)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	5 (10.9)	0	5 (10.9)
Grade 1/Mild	4 (8.7)	0	4 (8.7)
Grade 2/Moderate	1 (2.2)	0	1 (2.2)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1 \times 100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; >NE to M180: The day after neutrophil engraftment to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ">NE to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.4.2
 Summary of Grade 3/4 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term from Baseline to Month 180
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	MOB to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	>M24 to M180 N = 58 n (%)	MOB to M180 N = 58 n (%)
Evaluable subjects, N1	58	46	34	58
Subjects with any Grade 3/4 AEs	34 (58.6)	46 (100.0)	6 (17.6)	53 (91.4)
Blood and lymphatic system disorders	5 (8.6)	37 (80.4)	0	38 (65.5)
Febrile neutropenia	0	25 (54.3)	0	25 (43.1)
Anaemia	3 (5.2)	12 (26.1)	0	14 (24.1)
Thrombocytopenia	0	12 (26.1)	0	12 (20.7)
Neutropenia	0	11 (23.9)	0	11 (19.0)
Leukopenia	0	3 (6.5)	0	3 (5.2)
Gastrointestinal disorders	9 (15.5)	30 (65.2)	0	32 (55.2)
Stomatitis	0	25 (54.3)	0	25 (43.1)
Abdominal pain	4 (6.9)	5 (10.9)	0	7 (12.1)
Nausea	3 (5.2)	4 (8.7)	0	7 (12.1)
Abdominal pain upper	1 (1.7)	3 (6.5)	0	4 (6.9)
Constipation	0	4 (8.7)	0	4 (6.9)
Diarrhoea	0	3 (6.5)	0	3 (5.2)
Vomiting	0	3 (6.5)	0	3 (5.2)
Investigations	7 (12.1)	26 (56.5)	0	27 (46.6)
Platelet count decreased	3 (5.2)	21 (45.7)	0	21 (36.2)

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 5% of patients in any study interval.

Table 3.2.4.2
 Summary of Grade 3/4 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term from Baseline to Month 180
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	MOB to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	>M24 to M180 N = 58 n (%)	MOB to M180 N = 58 n (%)
Neutrophil count decreased	0	17 (37.0)	0	17 (29.3)
White blood cell count decreased	0	6 (13.0)	0	6 (10.3)
CD4 lymphocytes decreased	0	5 (10.9)	0	5 (8.6)
Alanine aminotransferase increased	0	3 (6.5)	0	3 (5.2)
Blood bilirubin increased	2 (3.4)	1 (2.2)	0	3 (5.2)
Weight decreased	0	3 (6.5)	0	3 (5.2)
Metabolism and nutrition disorders	5 (8.6)	23 (50.0)	0	26 (44.8)
Decreased appetite	1 (1.7)	18 (39.1)	0	19 (32.8)
Hypocalcaemia	4 (6.9)	1 (2.2)	0	5 (8.6)
Iron overload	1 (1.7)	4 (8.7)	0	5 (8.6)
General disorders and administration site conditions	5 (8.6)	20 (43.5)	1 (2.9)	23 (39.7)
Mucosal inflammation	0	15 (32.6)	0	15 (25.9)
Pain	2 (3.4)	3 (6.5)	1 (2.9)	5 (8.6)
Non-cardiac chest pain	0	4 (8.7)	0	4 (6.9)
Infections and infestations	9 (15.5)	10 (21.7)	2 (5.9)	18 (31.0)
Pneumonia	0	4 (8.7)	1 (2.9)	5 (8.6)
Vascular device infection	3 (5.2)	1 (2.2)	0	4 (6.9)
Sepsis	1 (1.7)	2 (4.3)	0	3 (5.2)
Staphylococcal bacteraemia	2 (3.4)	1 (2.2)	0	3 (5.2)

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1 \times 100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 5% of patients in any study interval.

Table 3.2.4.2
 Summary of Grade 3/4 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term from Baseline to Month 180
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	MOB to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	>M24 to M180 N = 58 n (%)	MOB to M180 N = 58 n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	8 (13.8)	10 (21.7)	3 (8.8)	14 (24.1)
Back pain	5 (8.6)	5 (10.9)	0	6 (10.3)
Arthralgia	1 (1.7)	3 (6.5)	0	3 (5.2)
Bone pain	3 (5.2)	0	0	3 (5.2)
Flank pain	2 (3.4)	1 (2.2)	1 (2.9)	3 (5.2)
Osteonecrosis	1 (1.7)	2 (4.3)	1 (2.9)	3 (5.2)
Injury, poisoning and procedural complications	6 (10.3)	6 (13.0)	0	11 (19.0)
Nervous system disorders	5 (8.6)	8 (17.4)	0	11 (19.0)
Headache	2 (3.4)	5 (10.9)	0	5 (8.6)
Migraine	1 (1.7)	2 (4.3)	0	3 (5.2)
Hepatobiliary disorders	2 (3.4)	8 (17.4)	0	10 (17.2)
Cholelithiasis	1 (1.7)	5 (10.9)	0	6 (10.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (3.4)	7 (15.2)	1 (2.9)	10 (17.2)
Oropharyngeal pain	0	3 (6.5)	0	3 (5.2)
Pulmonary embolism	2 (3.4)	0	1 (2.9)	3 (5.2)

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 5% of patients in any study interval.

Table 3.2.4.3
 Summary of Grade 3/4 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term from Neutrophil Engraftment to Month 180
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	>NE to M24 N = 58 n (%)	>M24 to M180 N = 58 n (%)	>NE to M180 N = 58 n (%)
Evaluable subjects, N1	46	34	46
Subjects with any Grade 3/4 AEs	33 (71.7)	6 (17.6)	34 (73.9)
Investigations	12 (26.1)	0	12 (26.1)
CD4 lymphocytes decreased	5 (10.9)	0	5 (10.9)
Alanine aminotransferase increased	3 (6.5)	0	3 (6.5)
Platelet count decreased	3 (6.5)	0	3 (6.5)
Gastrointestinal disorders	10 (21.7)	0	10 (21.7)
Abdominal pain	4 (8.7)	0	4 (8.7)
Constipation	4 (8.7)	0	4 (8.7)
Diarrhoea	3 (6.5)	0	3 (6.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	8 (17.4)	3 (8.8)	10 (21.7)
Back pain	4 (8.7)	0	4 (8.7)
Arthralgia	3 (6.5)	0	3 (6.5)
Blood and lymphatic system disorders	7 (15.2)	0	7 (15.2)
Hepatobiliary disorders	7 (15.2)	0	7 (15.2)
Cholelithiasis	5 (10.9)	0	5 (10.9)

- MedDRA version 27.0.

- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.

- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1 \times 100$.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; >NE to M180: The day after neutrophil engraftment to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ">NE to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 5% of patients in any study interval.

Table 3.2.5.2
 Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term from Baseline to Month 180
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	MOB to <CTX001 N = 58 n (%)	CTX001 to M24 N = 58 n (%)	>M24 to M180 N = 58 n (%)	MOB to M180 N = 58 n (%)
Evaluable subjects, N1	58	46	34	58
Subjects with any SAEs	25 (43.1)	20 (43.5)	5 (14.7)	34 (58.6)
Infections and infestations	11 (19.0)	10 (21.7)	2 (5.9)	20 (34.5)
Pneumonia	0	4 (8.7)	1 (2.9)	5 (8.6)
Sepsis	1 (1.7)	2 (4.3)	0	3 (5.2)
Vascular device infection	3 (5.2)	0	0	3 (5.2)
Gastrointestinal disorders	5 (8.6)	7 (15.2)	0	9 (15.5)
Abdominal pain	4 (6.9)	3 (6.5)	0	5 (8.6)
Abdominal pain upper	1 (1.7)	2 (4.3)	0	3 (5.2)
Constipation	0	3 (6.5)	0	3 (5.2)
General disorders and administration site conditions	5 (8.6)	6 (13.0)	1 (2.9)	9 (15.5)
Pyrexia	1 (1.7)	4 (8.7)	0	4 (6.9)
Pain	1 (1.7)	2 (4.3)	1 (2.9)	3 (5.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	6 (10.3)	3 (6.5)	2 (5.9)	9 (15.5)
Back pain	3 (5.2)	2 (4.3)	1 (2.9)	6 (10.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (3.4)	4 (8.7)	1 (2.9)	7 (12.1)

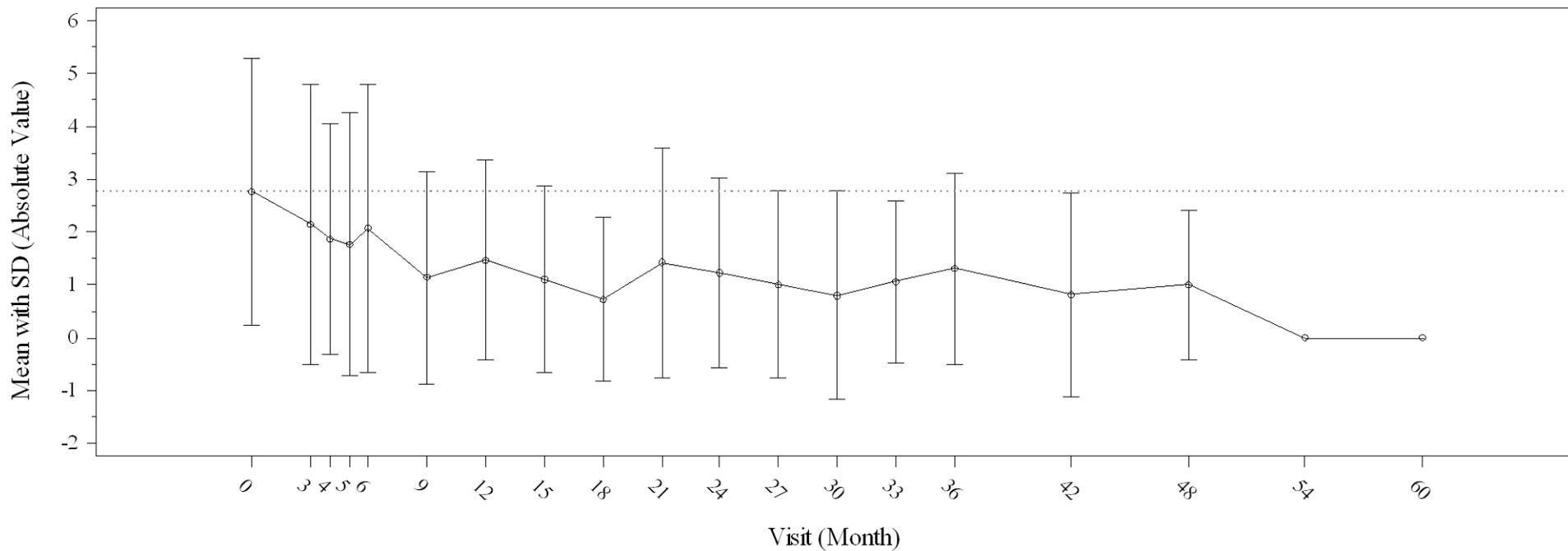
- MedDRA version 27.0.
- PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.
- Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.
- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.
- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.
- Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.
- Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.
- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 5% of patients in any study interval.

Table 3.2.5.3
 Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term from Neutrophil Engraftment to Month 180
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	>NE to M24 N = 58 n (%)	>M24 to M180 N = 58 n (%)	>NE to M180 N = 58 n (%)
Evaluable subjects, N1	46	34	46
Subjects with any SAEs	20 (43.5)	5 (14.7)	21 (45.7)
Infections and infestations	8 (17.4)	2 (5.9)	8 (17.4)
Pneumonia	3 (6.5)	1 (2.9)	4 (8.7)
Gastrointestinal disorders	7 (15.2)	0	7 (15.2)
Abdominal pain	3 (6.5)	0	3 (6.5)
Constipation	3 (6.5)	0	3 (6.5)
General disorders and administration site conditions	5 (10.9)	1 (2.9)	5 (10.9)
Pyrexia	4 (8.7)	0	4 (8.7)
Hepatobiliary disorders	5 (10.9)	0	5 (10.9)
Cholelithiasis	4 (8.7)	0	4 (8.7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	3 (6.5)	2 (5.9)	5 (10.9)
Back pain	2 (4.3)	1 (2.9)	3 (6.5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3 (6.5)	1 (2.9)	4 (8.7)

- MedDRA version 27.0.
 - PT: Preferred term; VOCs: Vaso-occlusive crises.
 - Adverse Events with PTs representing concept of VOCs are excluded.
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as $n/N1*100$.
 - When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.
 - Study intervals: >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; >NE to M180: The day after neutrophil engraftment to Month 180.
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ">NE to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 5% of patients in any study interval.
 Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat_prod\121_DMC24Q3\t-ae-sae-socpt-5pct-nem180.sas
 Creation: 15OCT2024 15:18

Figure 2.1.8
 Plot of NRS Scores at Each Visit for Subjects ≥ 18 and ≤ 35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

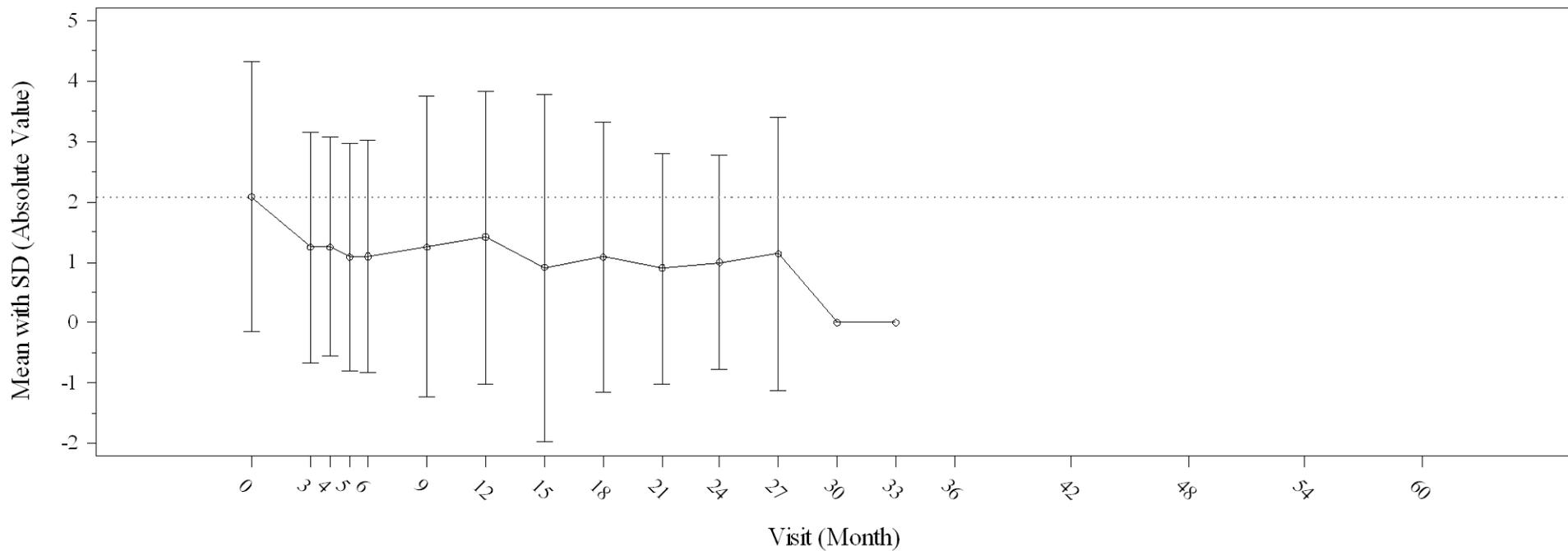


Number of subjects

30 27 30 30 27 28 30 29 29 28 26 19 20 17 16 11 2 1 1

- NRS: Pain 11-point numerical rating scale.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.

Figure 2.2.8
 Plot of NRS Scores at Each Visit for Subjects ≥ 12 and < 18 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set



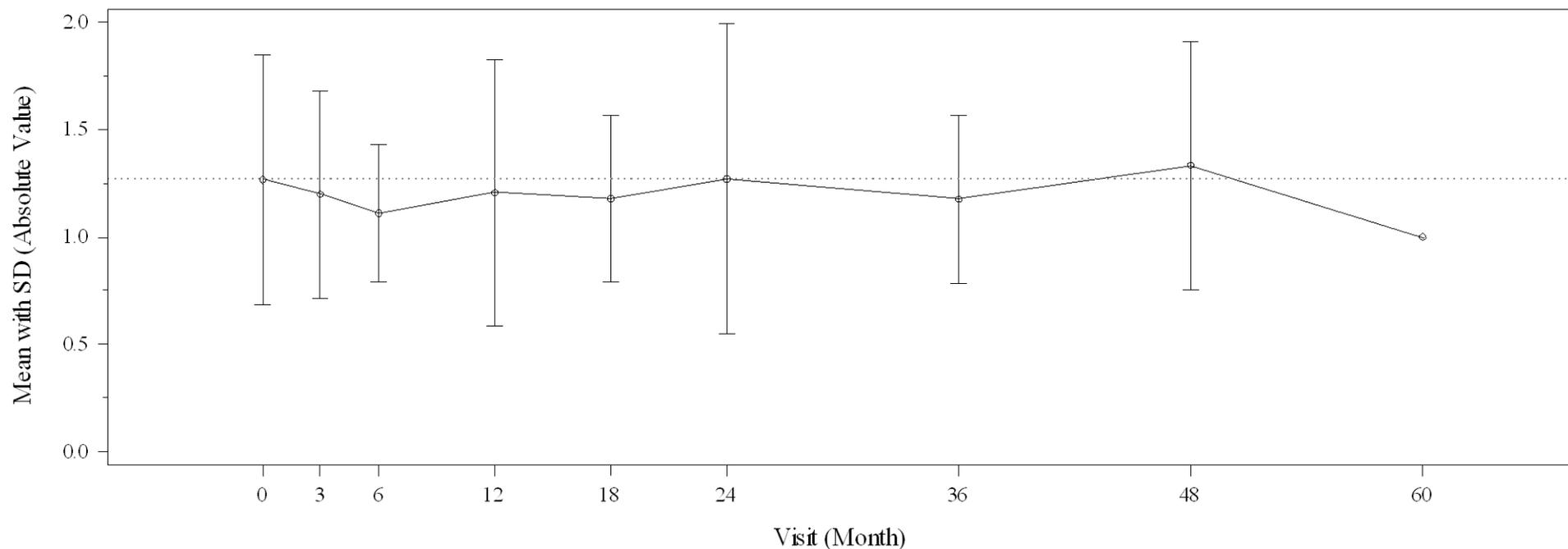
Number of subjects

12 12 12 12 11 12 12 12 12 10 8 7 6 4

- NRS: Pain 11-point numerical rating scale.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.

Figure 2.3.8
Plot of EQ-5D-5L Scores at Each Visit for Subjects ≥ 18 and ≤ 35 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Mobility

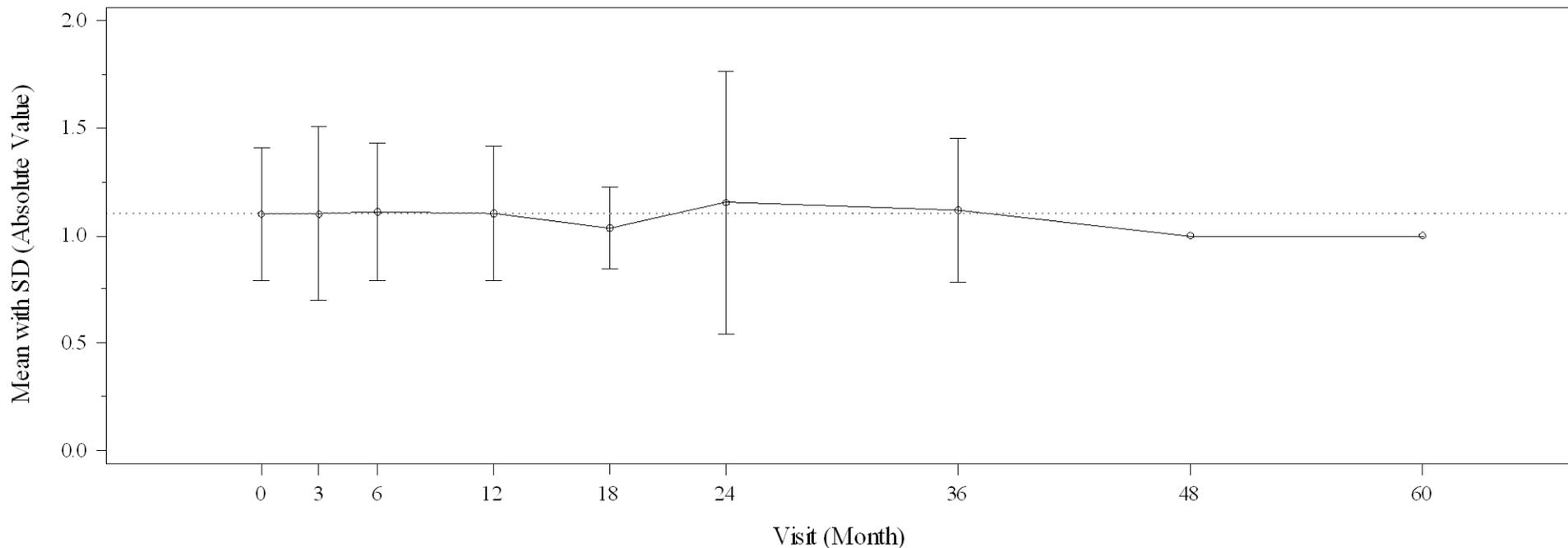


Number of subjects

30 30 27 29 28 26 17 3 1

Figure 2.3.8
Plot of EQ-5D-5L Scores at Each Visit for Subjects ≥ 18 and ≤ 35 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Self-Care

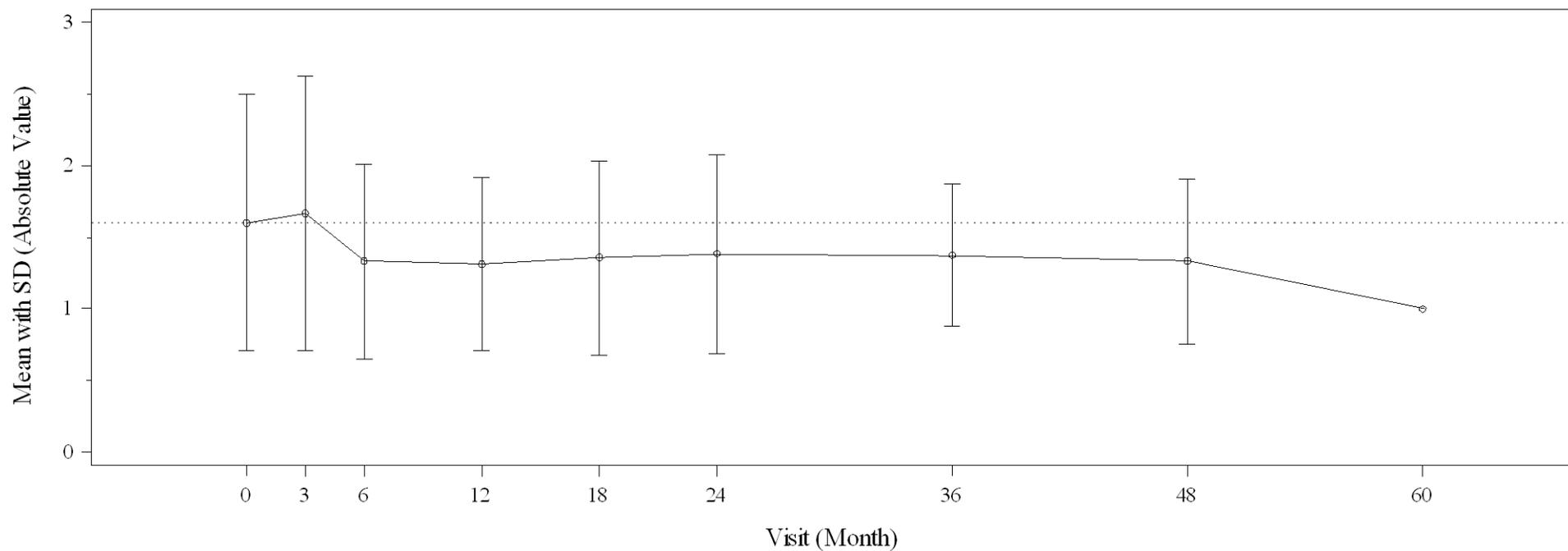


Number of subjects

30 30 27 29 28 26 17 3 1

Figure 2.3.8
Plot of EQ-5D-5L Scores at Each Visit for Subjects ≥ 18 and ≤ 35 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Usual Activities

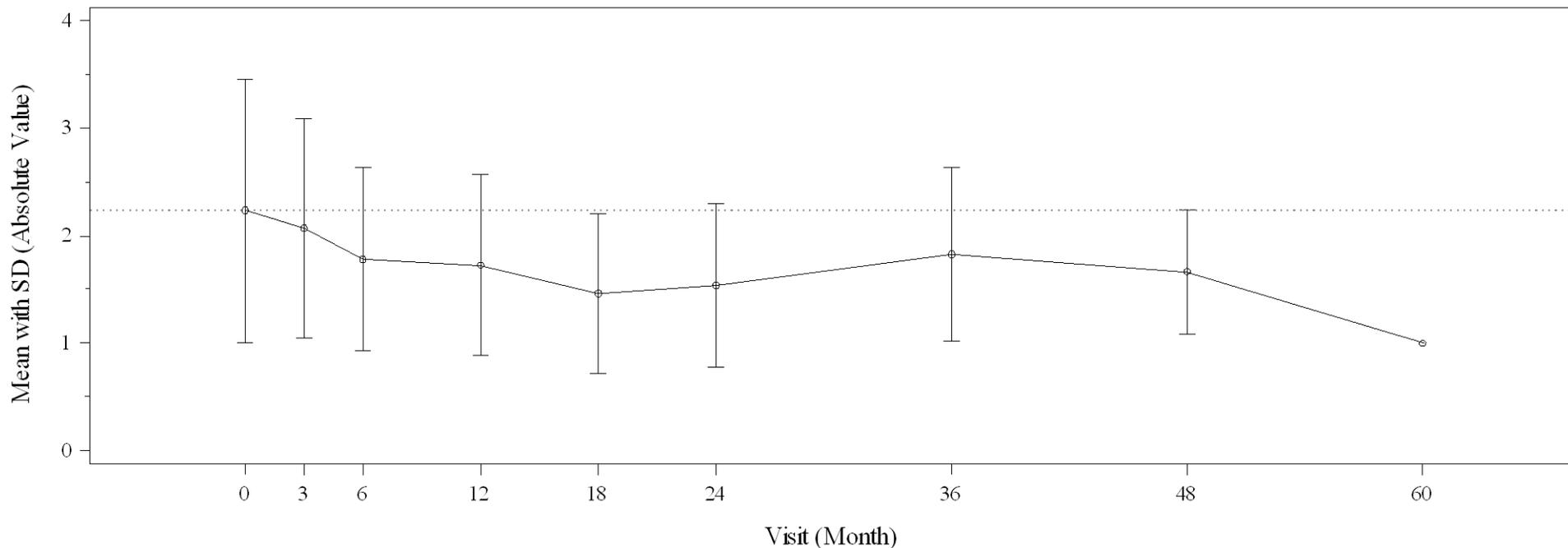


Number of subjects

30 30 27 29 28 26 16 3 1

Figure 2.3.8
Plot of EQ-5D-5L Scores at Each Visit for Subjects ≥ 18 and ≤ 35 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Pain/Discomfort



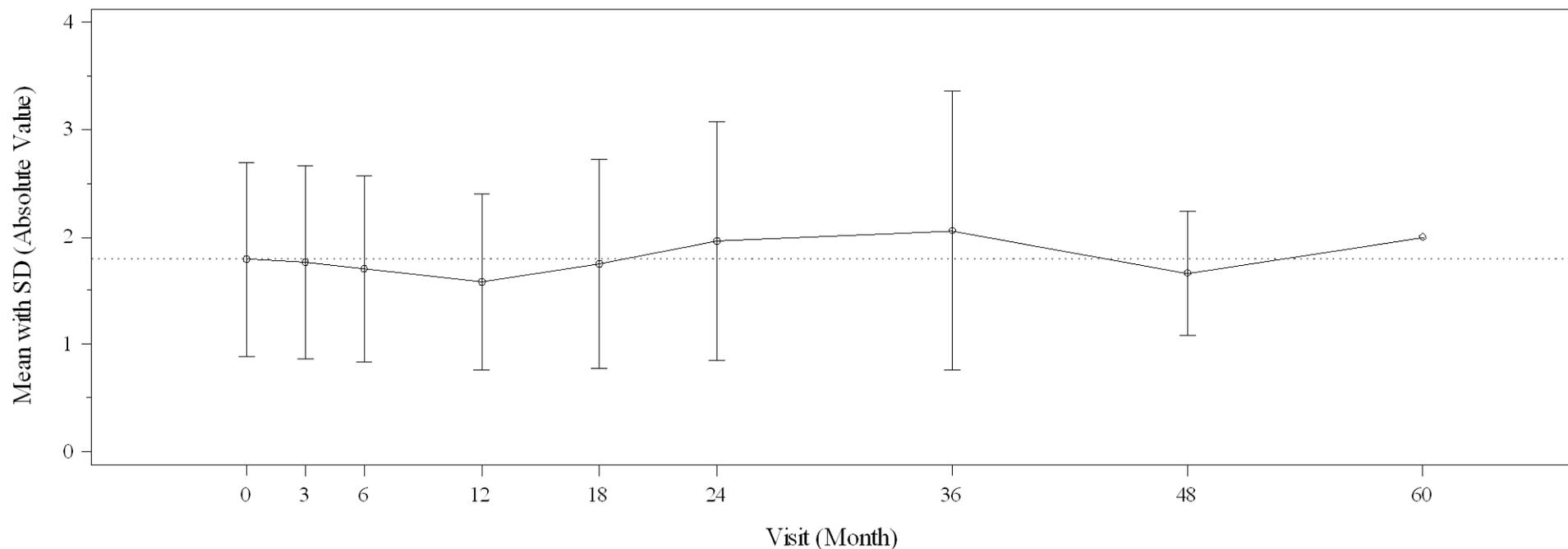
Number of subjects

30 30 27 29 28 26 17 3 1

- EQ-5D-5L: EuroQol Quality of Life Scale.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.

Figure 2.3.8
Plot of EQ-5D-5L Scores at Each Visit for Subjects ≥ 18 and ≤ 35 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Anxiety/Depression

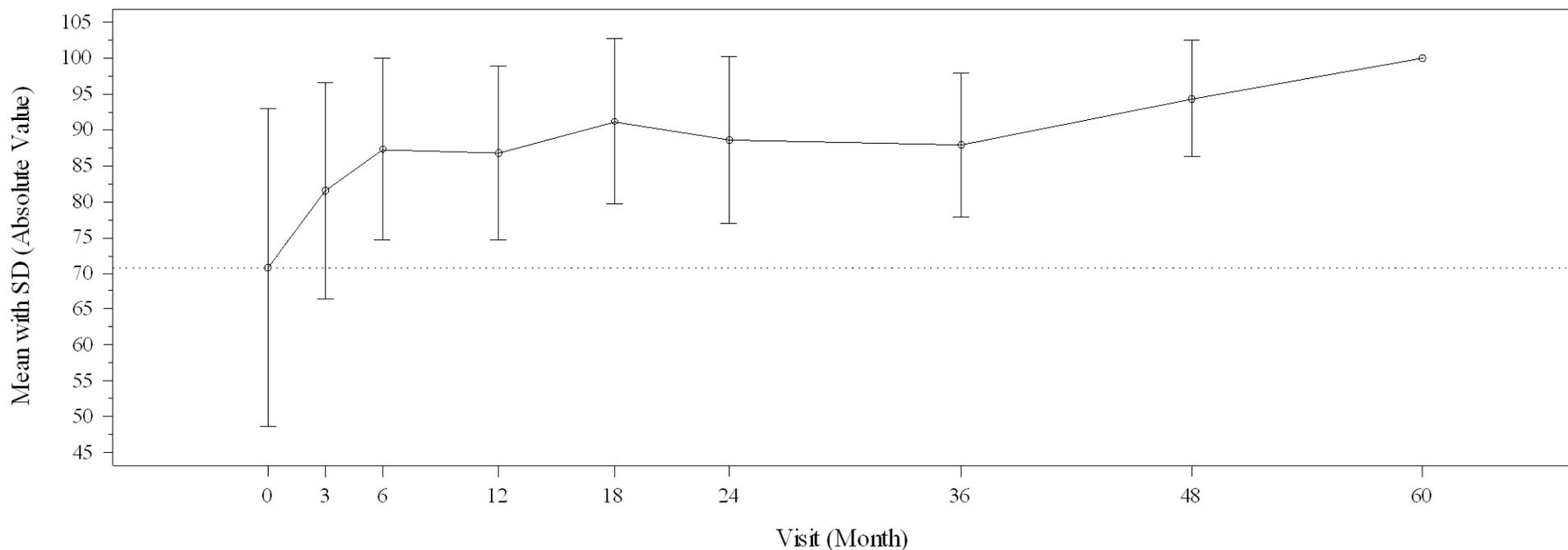


Number of subjects

29 30 27 29 28 26 17 3 1

Figure 2.3.8
Plot of EQ-5D-5L Scores at Each Visit for Subjects ≥ 18 and ≤ 35 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

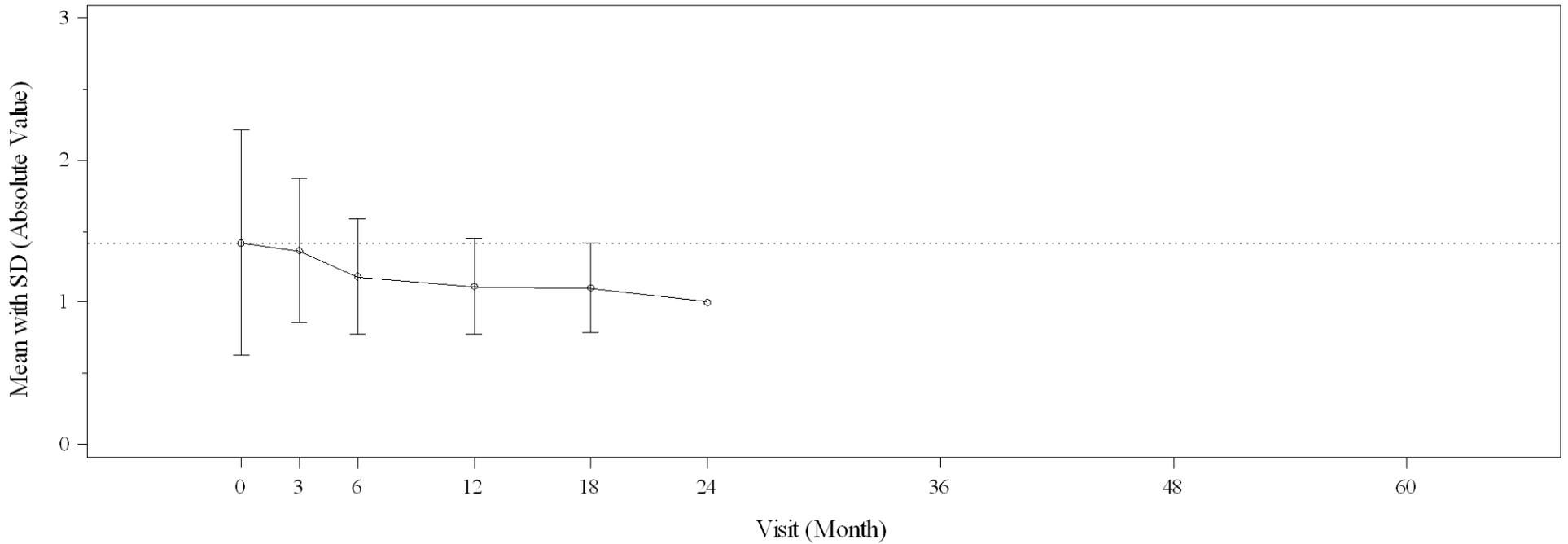
EQ VAS Score



Number of subjects

30 30 27 29 28 26 17 3 1

Figure 2.4.8
Plot of EQ-5D-Youth/Proxy Scores at Each Visit for Subjects ≥ 12 and < 18 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set
non-adult (Mobility)

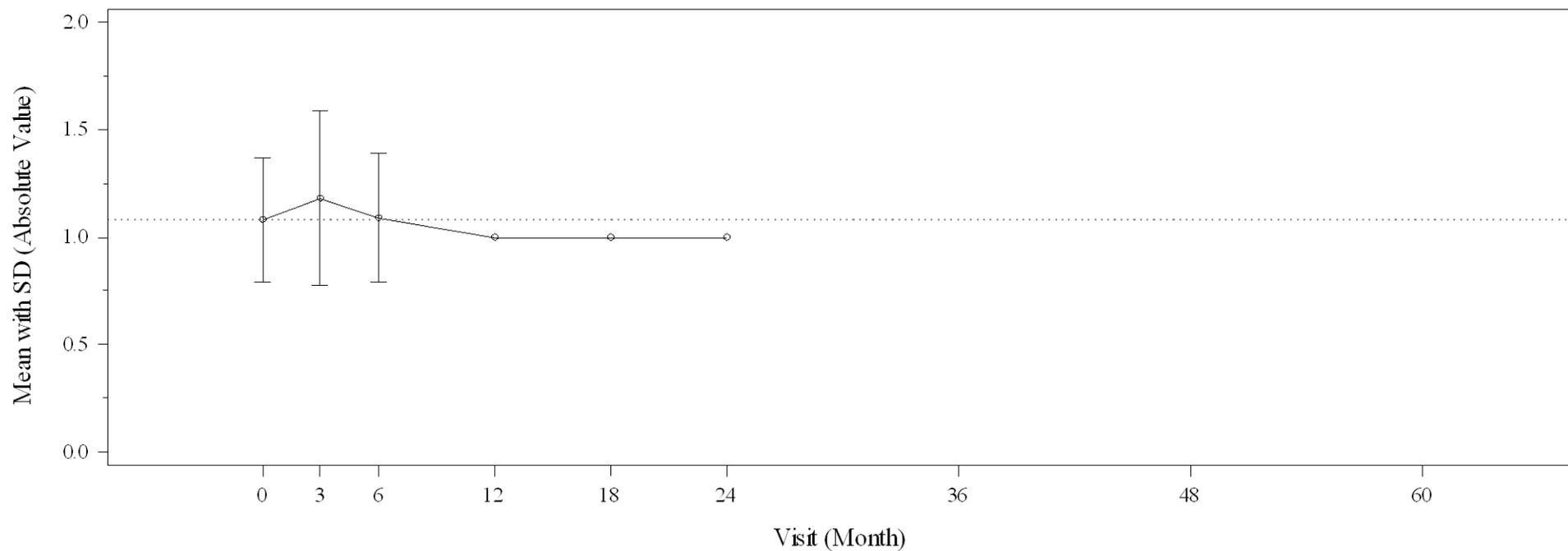


Number of subjects

12 11 11 9 10 7

Figure 2.4.8
Plot of EQ-5D-Youth/Proxy Scores at Each Visit for Subjects ≥ 12 and < 18 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

non-adult (Self-Care)



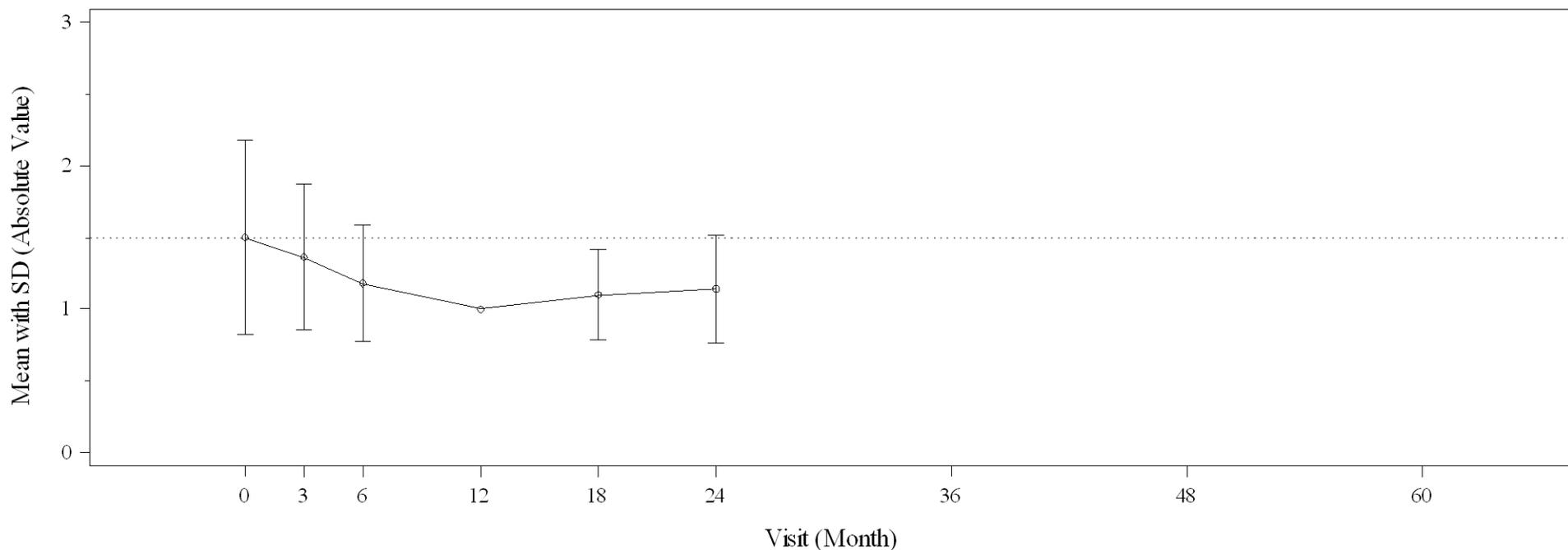
Number of subjects

12 11 11 9 10 7

- EQ-5D-Youth: EuroQol Quality of Life Scale for Children and Adolescents.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
Program: GMA\CTX001\germandossier\clinostat_prod\121_DMC24Q3\f-qs-eq5y-118-sum-pes.sas Creation: 08NOV2024 12:01

Figure 2.4.8
Plot of EQ-5D-Youth/Proxy Scores at Each Visit for Subjects ≥ 12 and < 18 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

non-adult (Usual Activities)

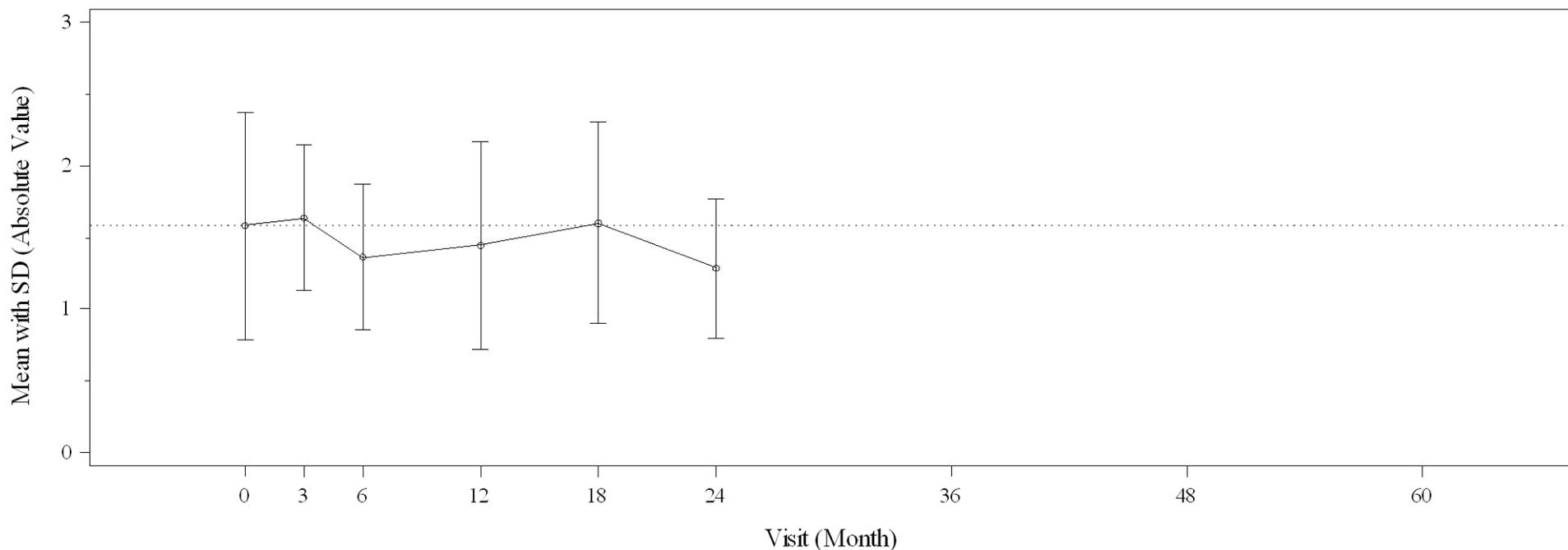


Number of subjects

12 11 11 9 10 7

Figure 2.4.8
Plot of EQ-5D-Youth/Proxy Scores at Each Visit for Subjects ≥ 12 and < 18 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

non-adult (Pain/Discomfort)



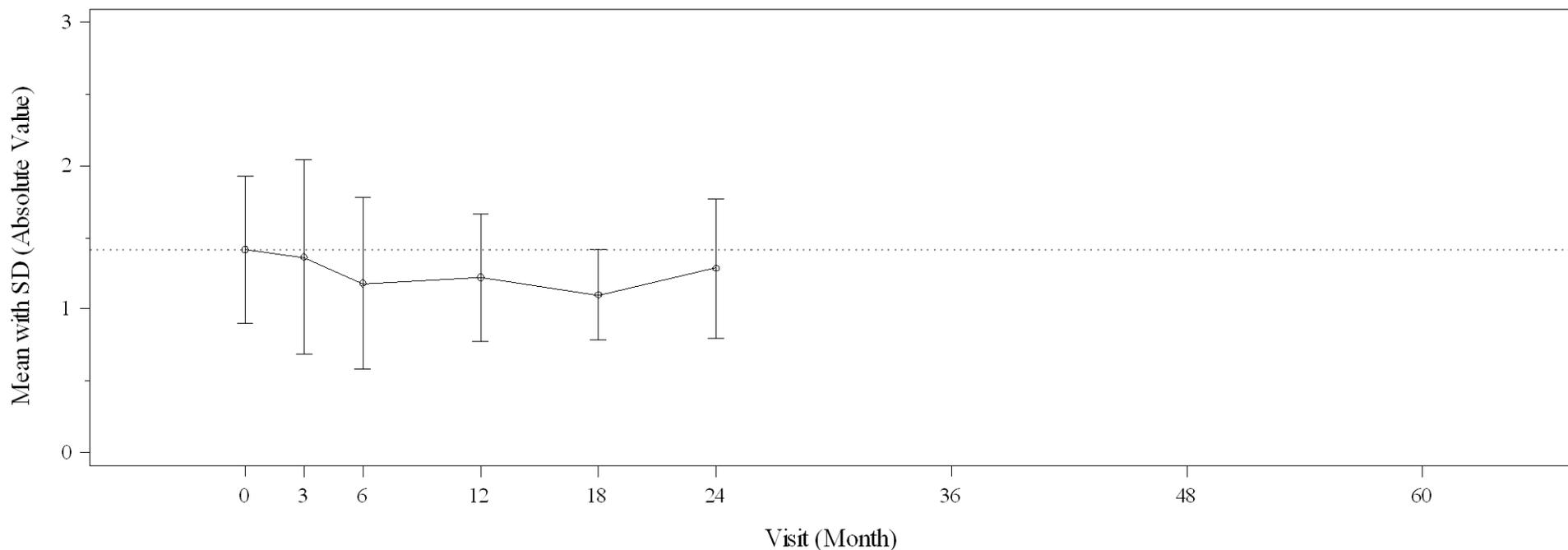
Number of subjects

12 11 11 9 10 7

- EQ-5D-Youth: EuroQol Quality of Life Scale for Children and Adolescents.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.

Figure 2.4.8
Plot of EQ-5D-Youth/Proxy Scores at Each Visit for Subjects ≥ 12 and < 18 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

non-adult (Worried/Sad/Unhappy)



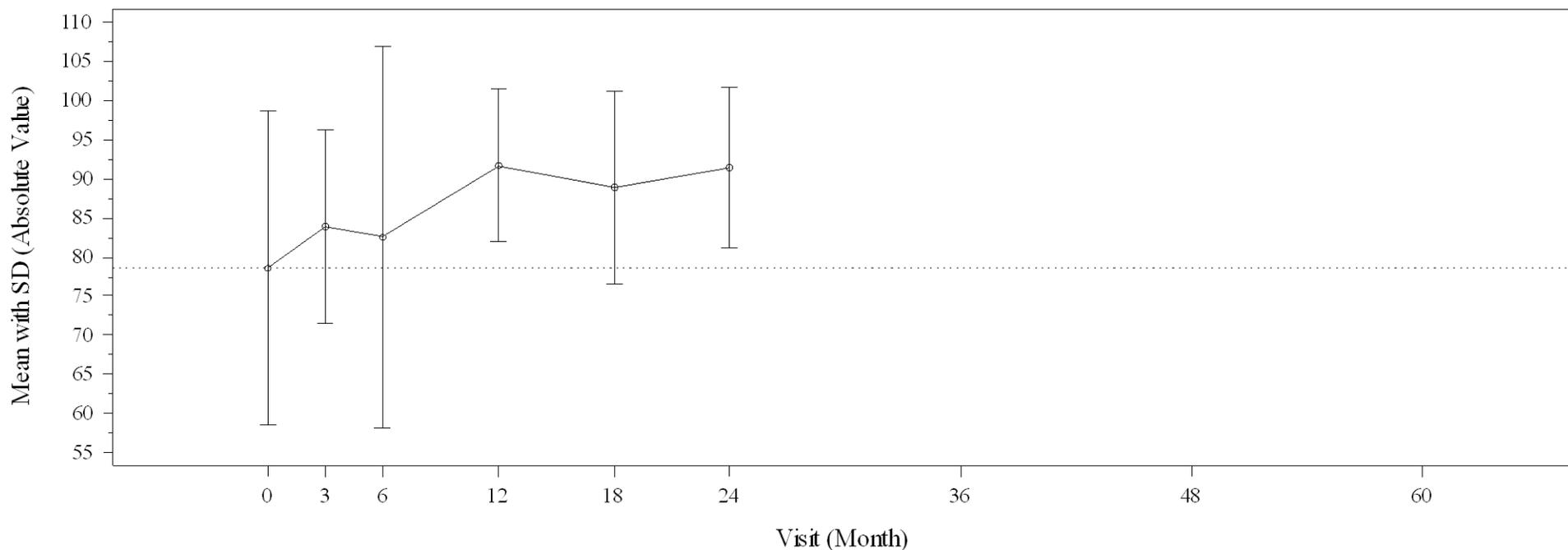
Number of subjects

12 11 11 9 10 7

- EQ-5D-Youth: EuroQol Quality of Life Scale for Children and Adolescents.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.
Program: GMA\CTX001\germandossier\clinostat_prod\121_DMC24Q3\f-qs-eq5y-118-sum-pes.sas Creation: 08NOV2024 12:01

Figure 2.4.8
Plot of EQ-5D-Youth/Proxy Scores at Each Visit for Subjects ≥ 12 and < 18 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

non-adult (EQ VAS Score)

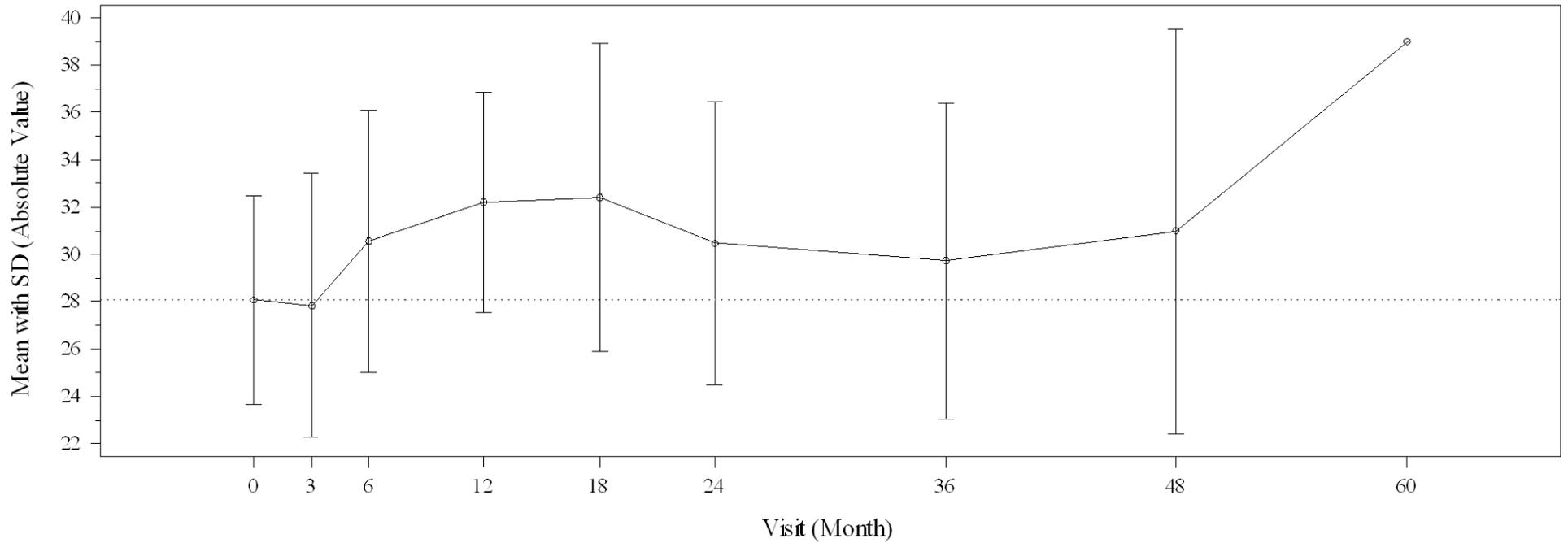


Number of subjects

12 11 11 9 10 7

Figure 2.5.8
Plot of FACT-BMT Scores at Each Visit for Subjects ≥ 18 and ≤ 35 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Bone Marrow Transplant



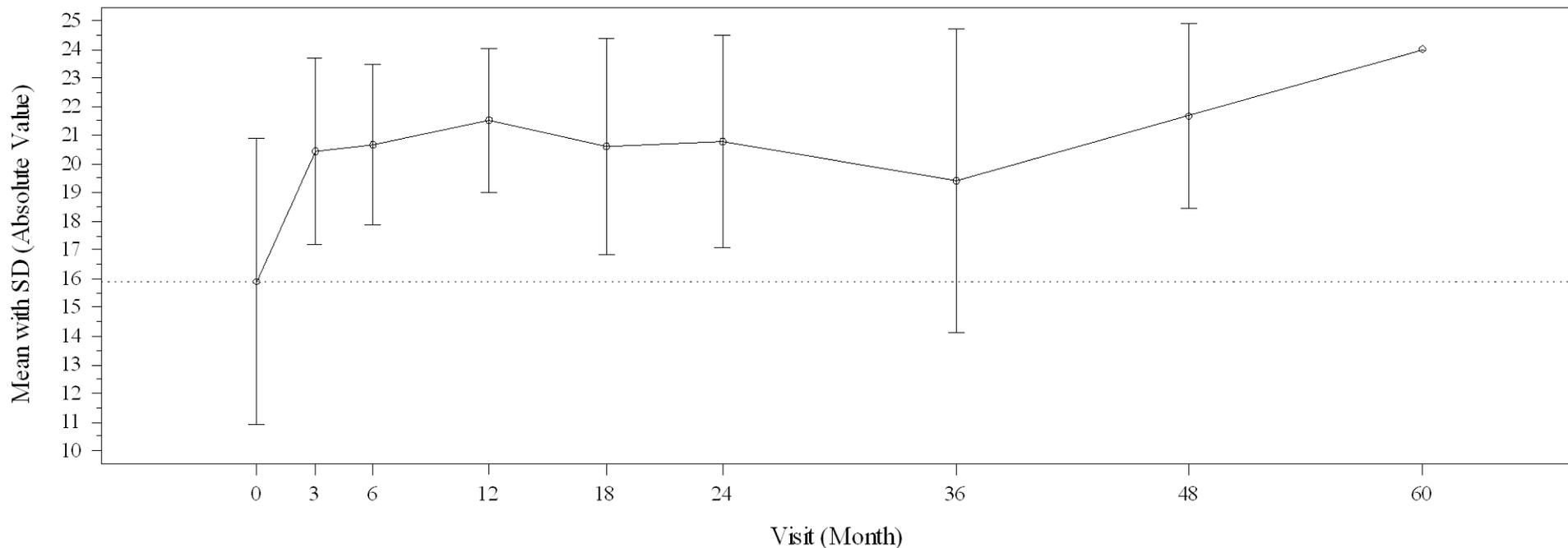
Number of subjects

30 30 27 30 28 26 17 3 1

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.

Figure 2.5.8
Plot of FACT-BMT Scores at Each Visit for Subjects ≥ 18 and ≤ 35 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Emotional



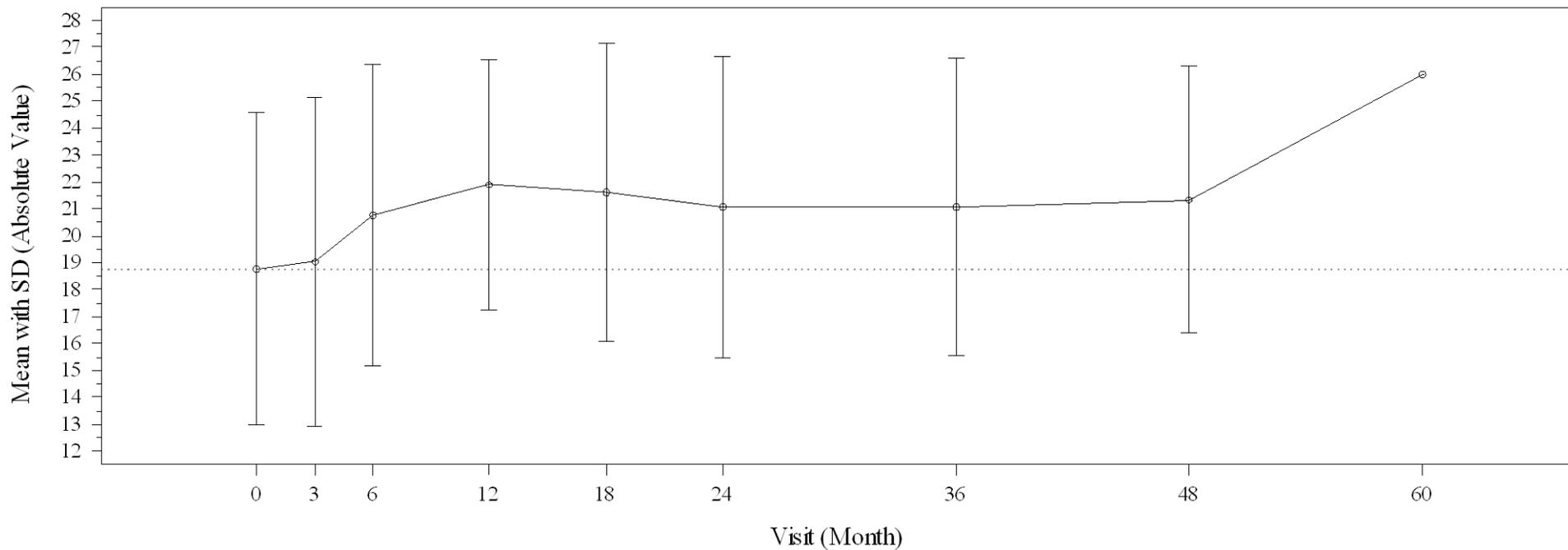
Number of subjects

30 30 27 30 28 26 17 3 1

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.

Figure 2.5.8
Plot of FACT-BMT Scores at Each Visit for Subjects ≥ 18 and ≤ 35 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Functional



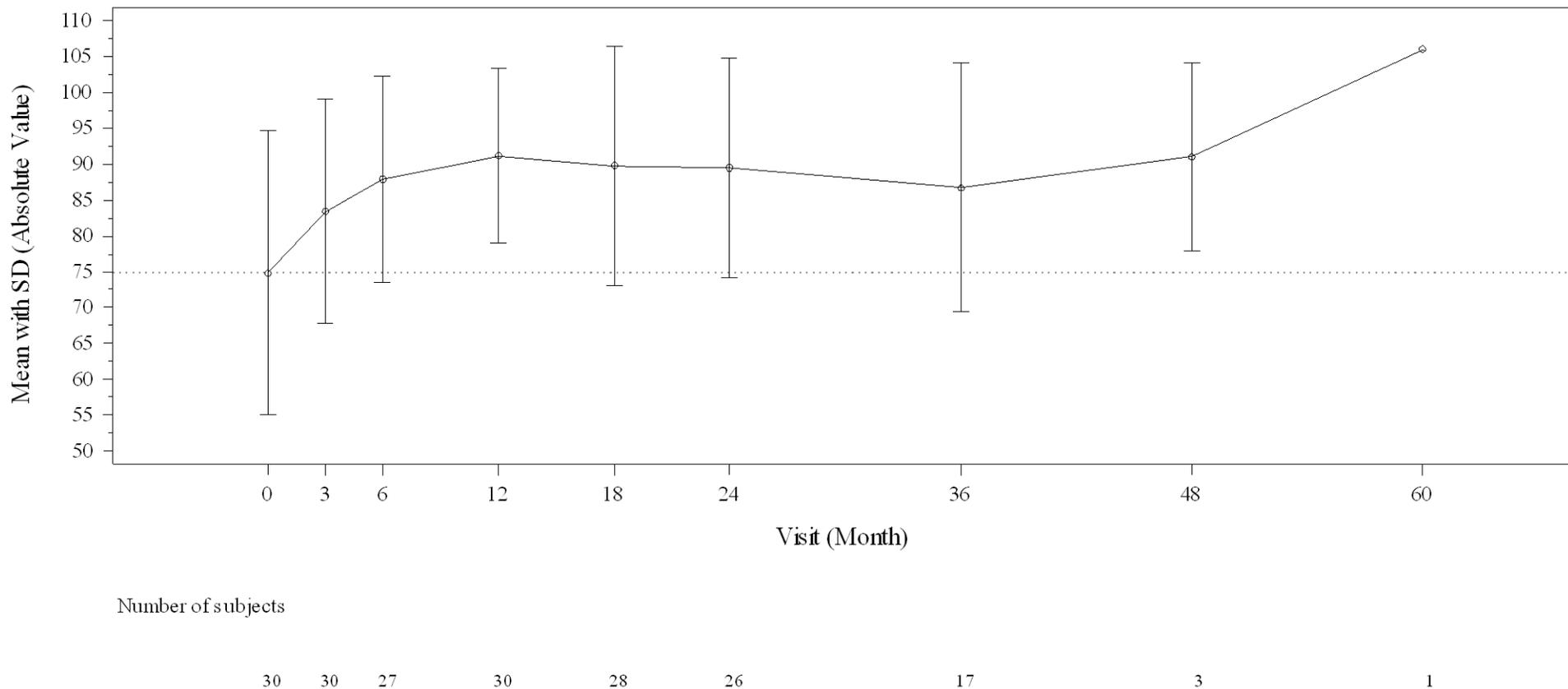
Number of subjects

30 30 27 30 28 26 17 3 1

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.

Figure 2.5.8
Plot of FACT-BMT Scores at Each Visit for Subjects ≥ 18 and ≤ 35 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

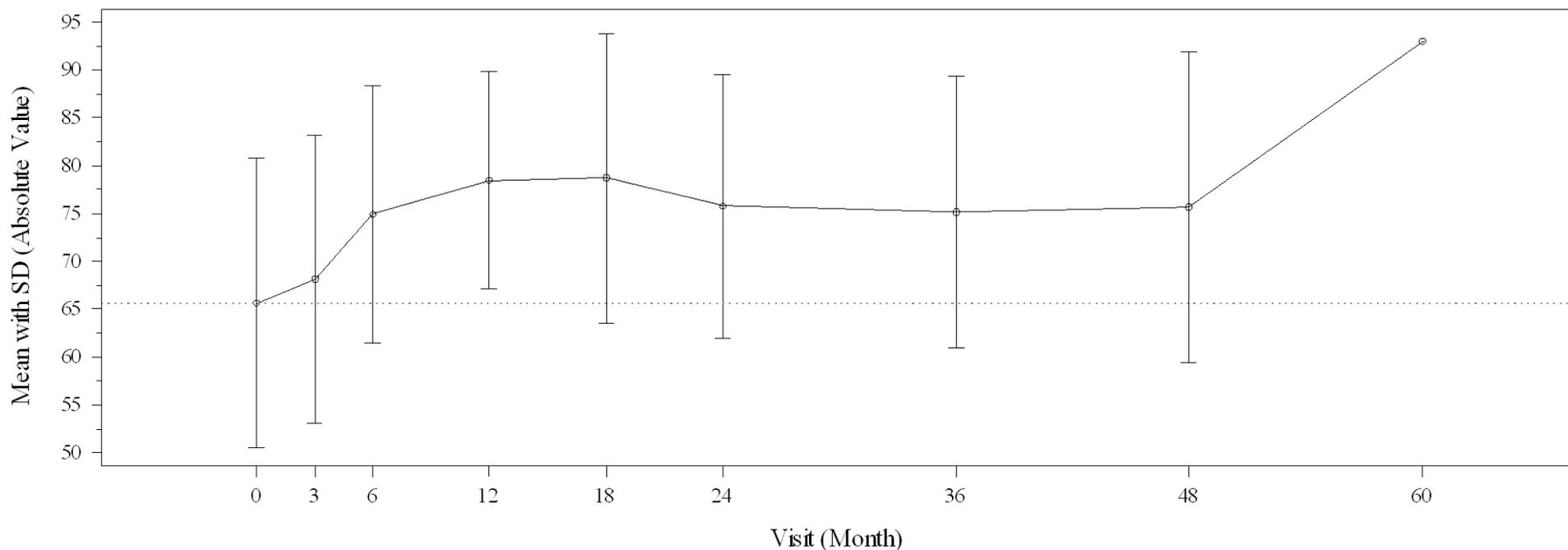
FACT-G Total Score



- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.

Figure 2.5.8
Plot of FACT-BMT Scores at Each Visit for Subjects ≥ 18 and ≤ 35 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

FACT_BMT Trial Outcome Index



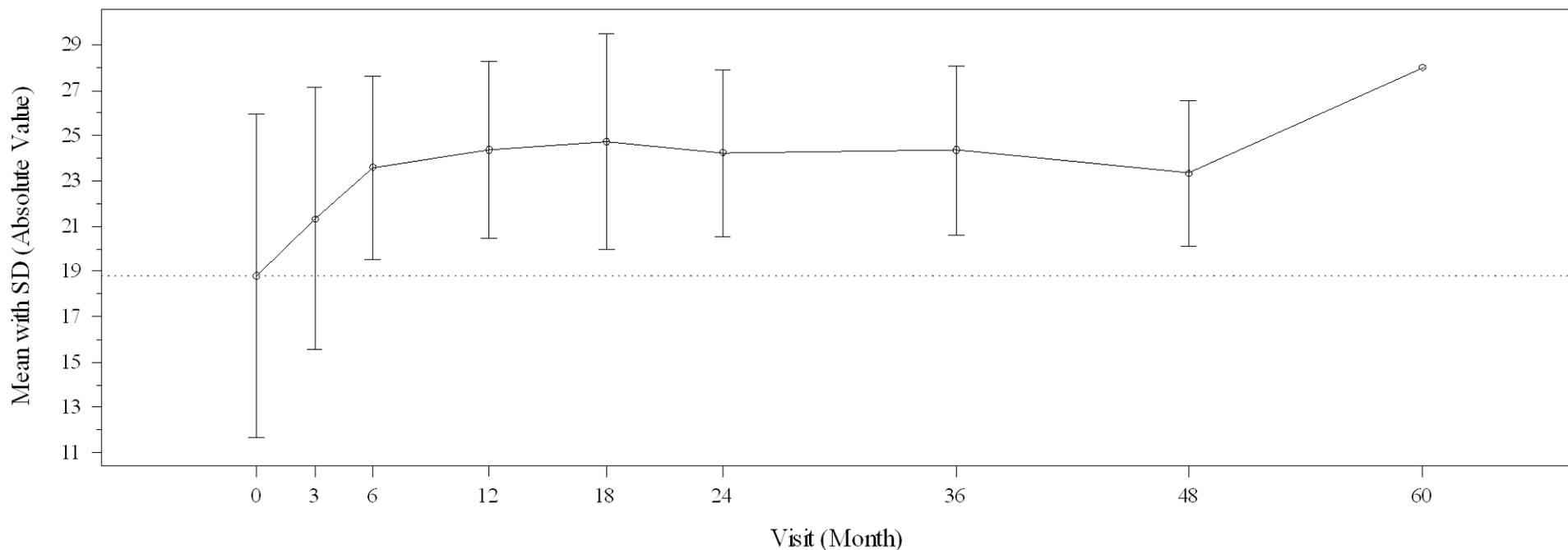
Number of subjects

30 30 27 30 28 26 17 3 1

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.

Figure 2.5.8
Plot of FACT-BMT Scores at Each Visit for Subjects ≥ 18 and ≤ 35 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Physical



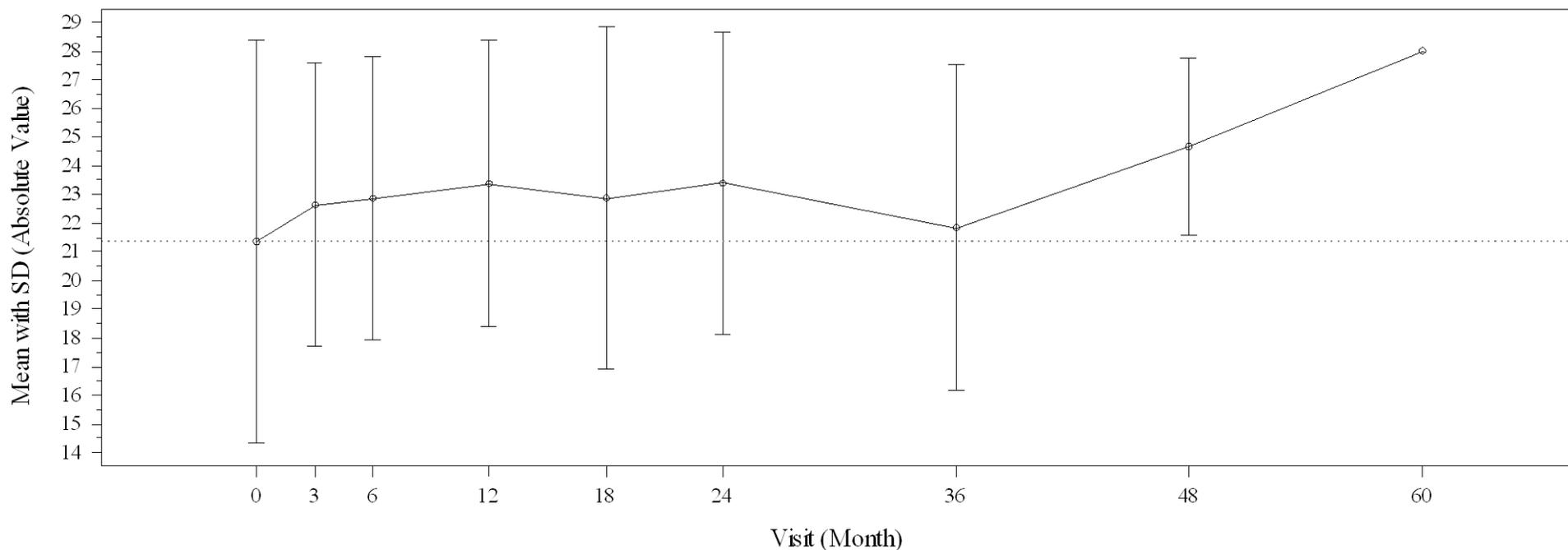
Number of subjects

30 30 27 30 28 26 17 3 1

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.

Figure 2.5.8
 Plot of FACT-BMT Scores at Each Visit for Subjects ≥ 18 and ≤ 35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Social/Family



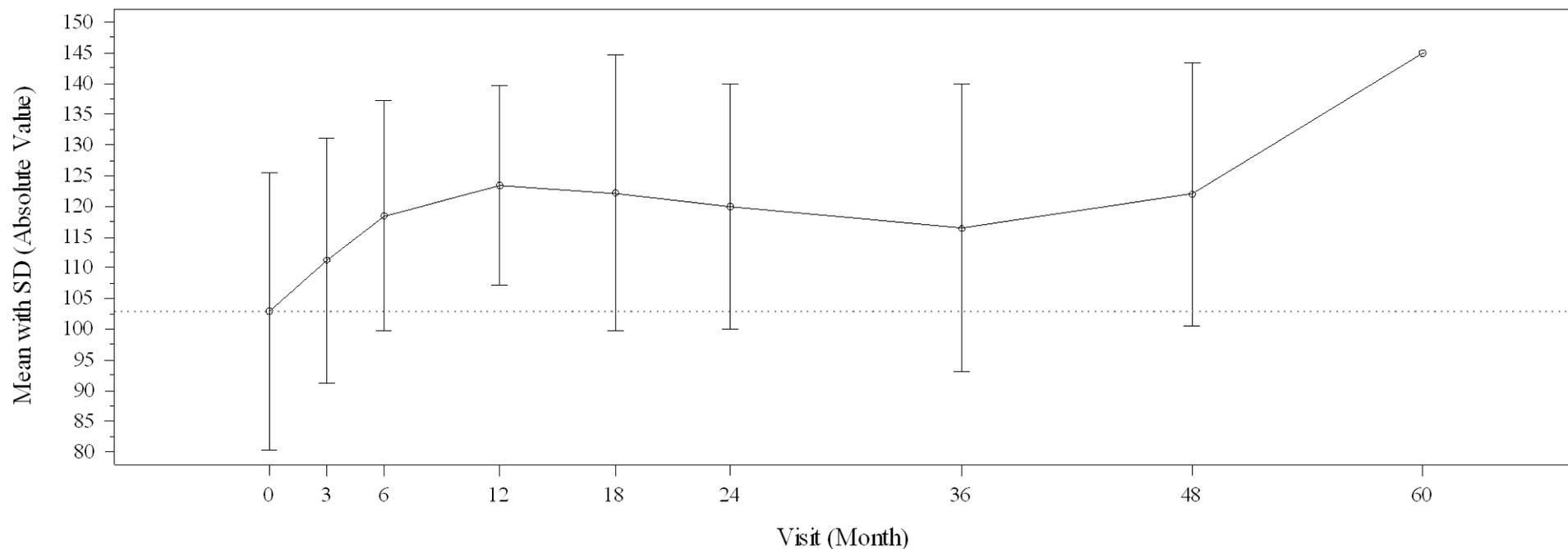
Number of subjects

30 30 27 30 28 26 17 3 1

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.

Figure 2.5.8
Plot of FACT-BMT Scores at Each Visit for Subjects ≥ 18 and ≤ 35 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

FACT-BMT Total Score



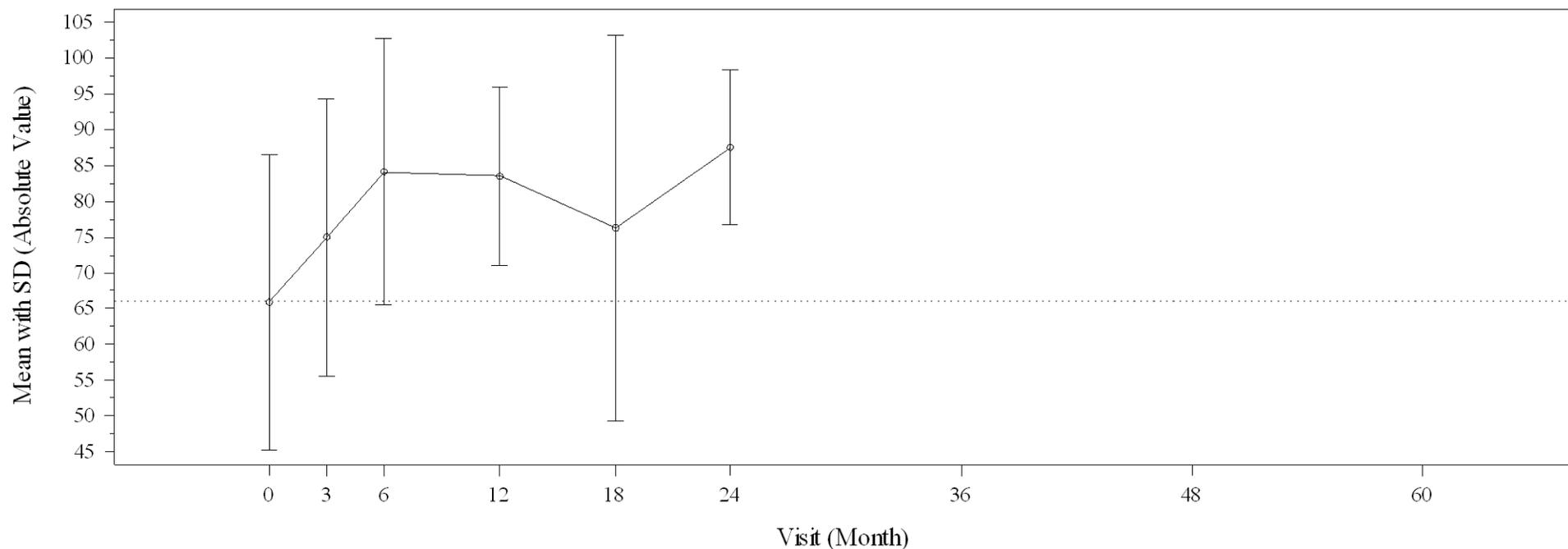
Number of subjects

30 30 27 30 28 26 17 3 1

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.

Figure 2.6.8
Plot of PedsQL Scores at Each Visit for Subjects ≥ 12 to < 18 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Child/Teen (Emotional)



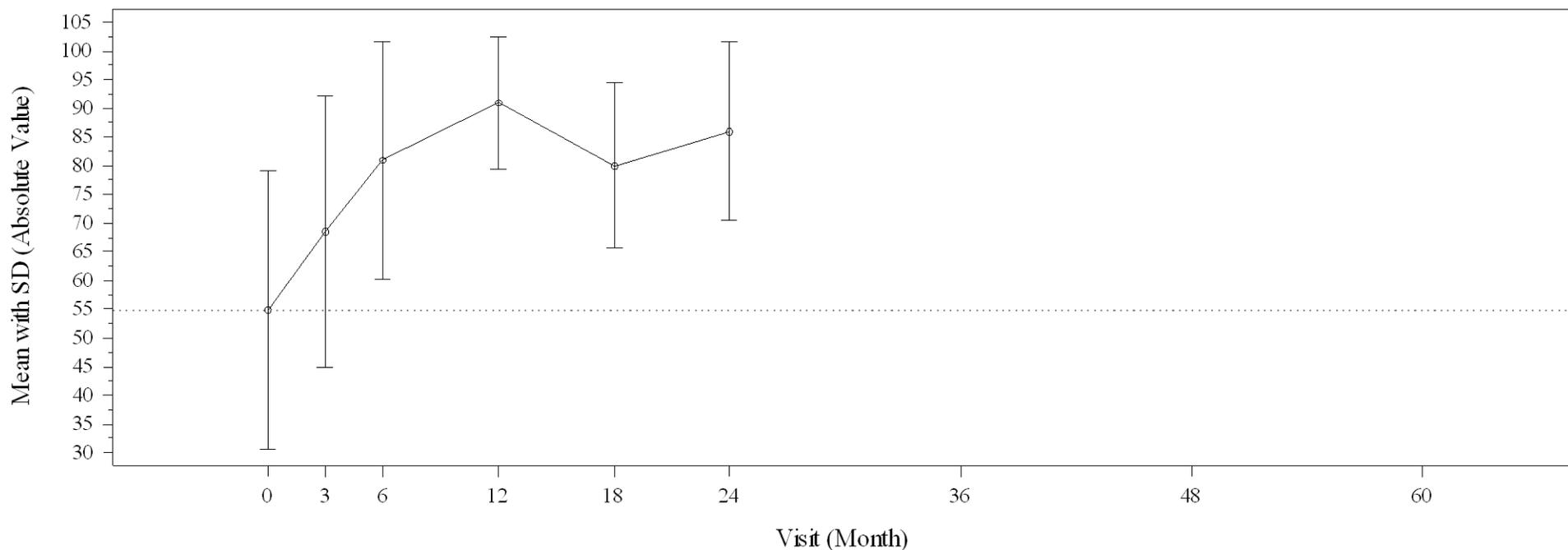
Number of subjects

11 11 11 10 12 6

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.

Figure 2.6.8
Plot of PedsQL Scores at Each Visit for Subjects ≥ 12 to < 18 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Child/Teen (Physical)



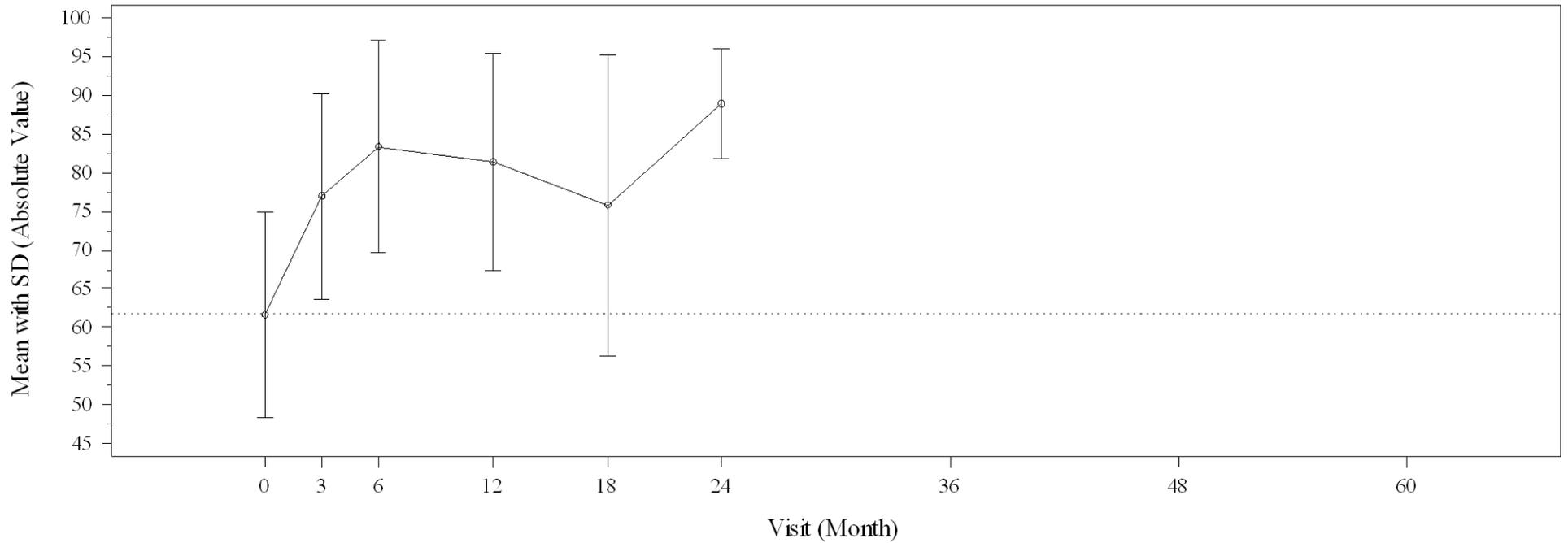
Number of subjects

11 11 11 10 12 6

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.

Figure 2.6.8
Plot of PedsQL Scores at Each Visit for Subjects ≥ 12 to < 18 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Child/Teen (Psychosocial)

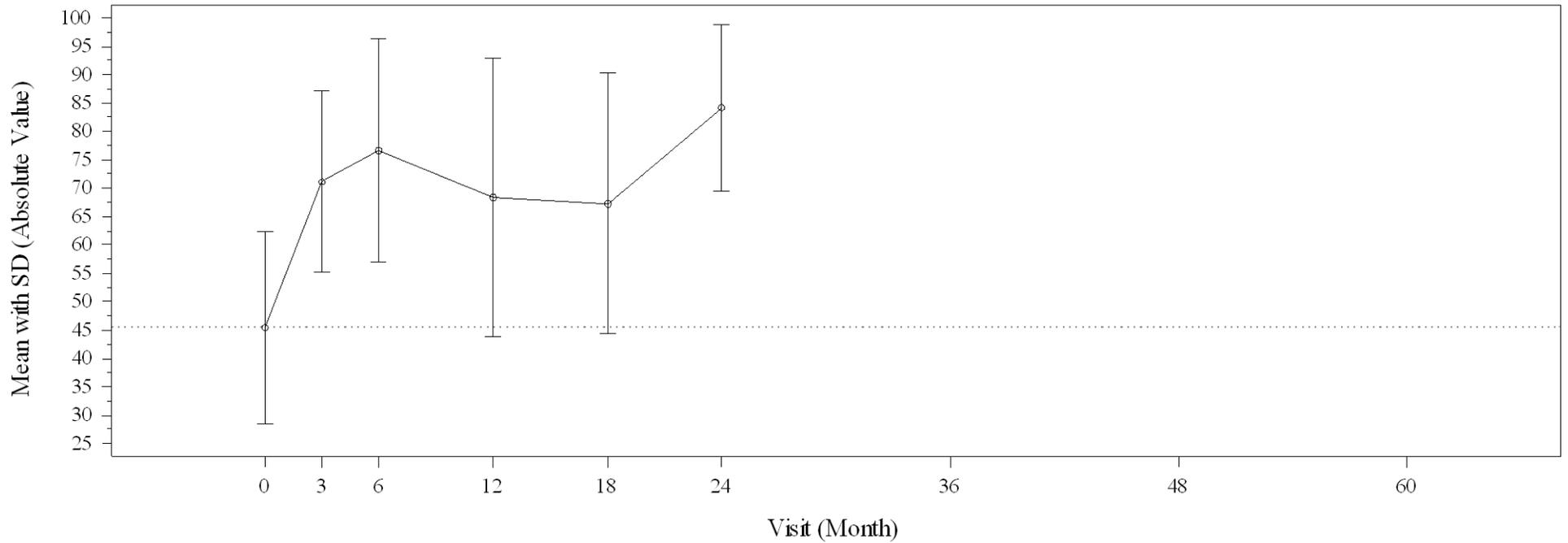


Number of subjects

11 11 11 10 12 6

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.

Figure 2.6.8
Plot of PedsQL Scores at Each Visit for Subjects ≥ 12 to < 18 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set
Child/Teen (School)

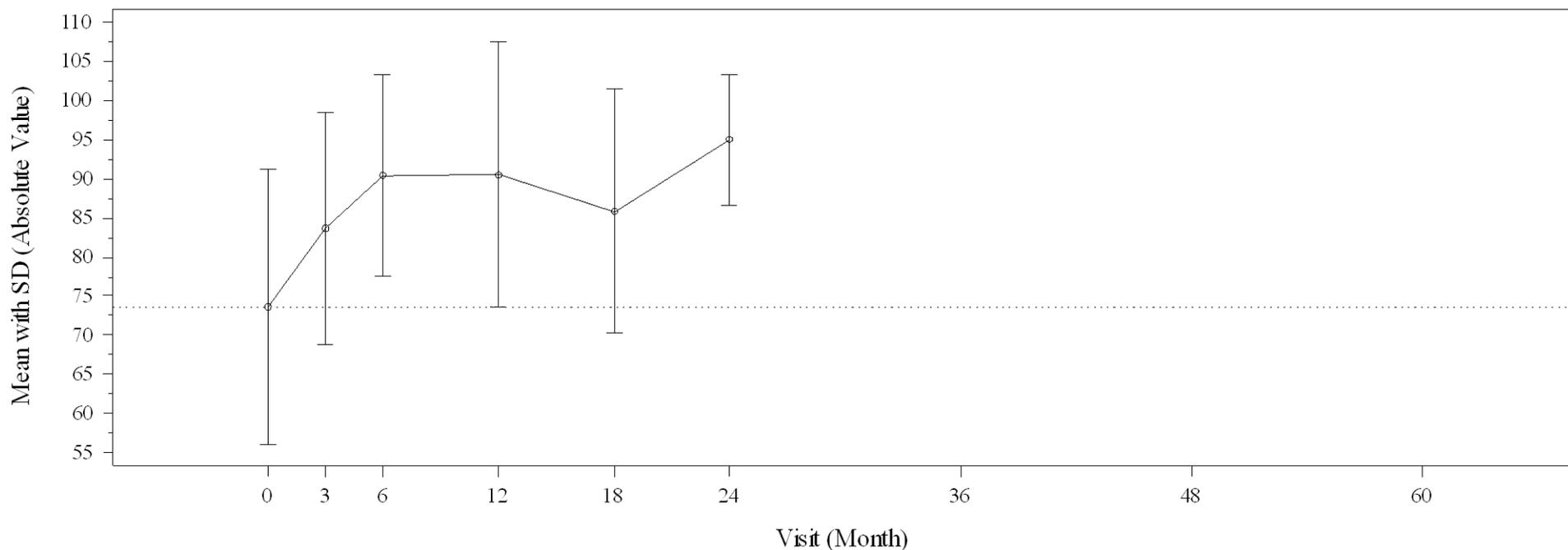


Number of subjects

11 9 9 9 11 6

Figure 2.6.8
Plot of PedsQL Scores at Each Visit for Subjects ≥ 12 to < 18 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Child/Teen (Social)



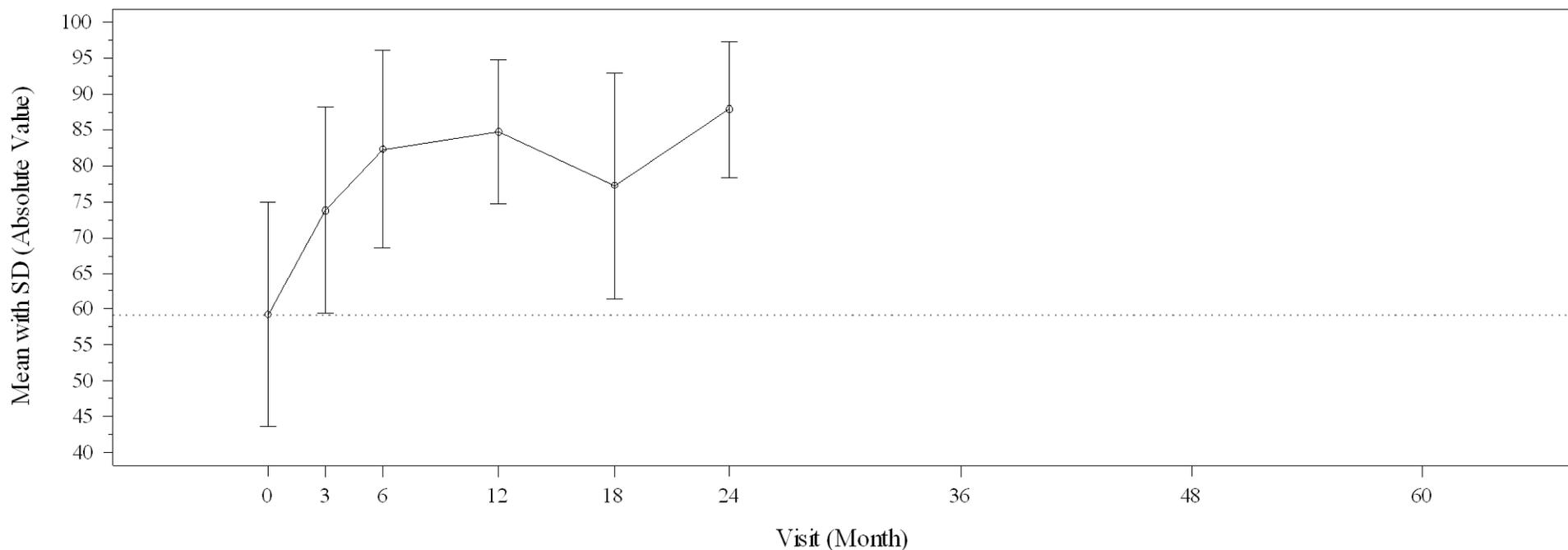
Number of subjects

11 11 11 10 12 6

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.

Figure 2.6.8
Plot of PedsQL Scores at Each Visit for Subjects ≥ 12 to < 18 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Child/Teen (Total)



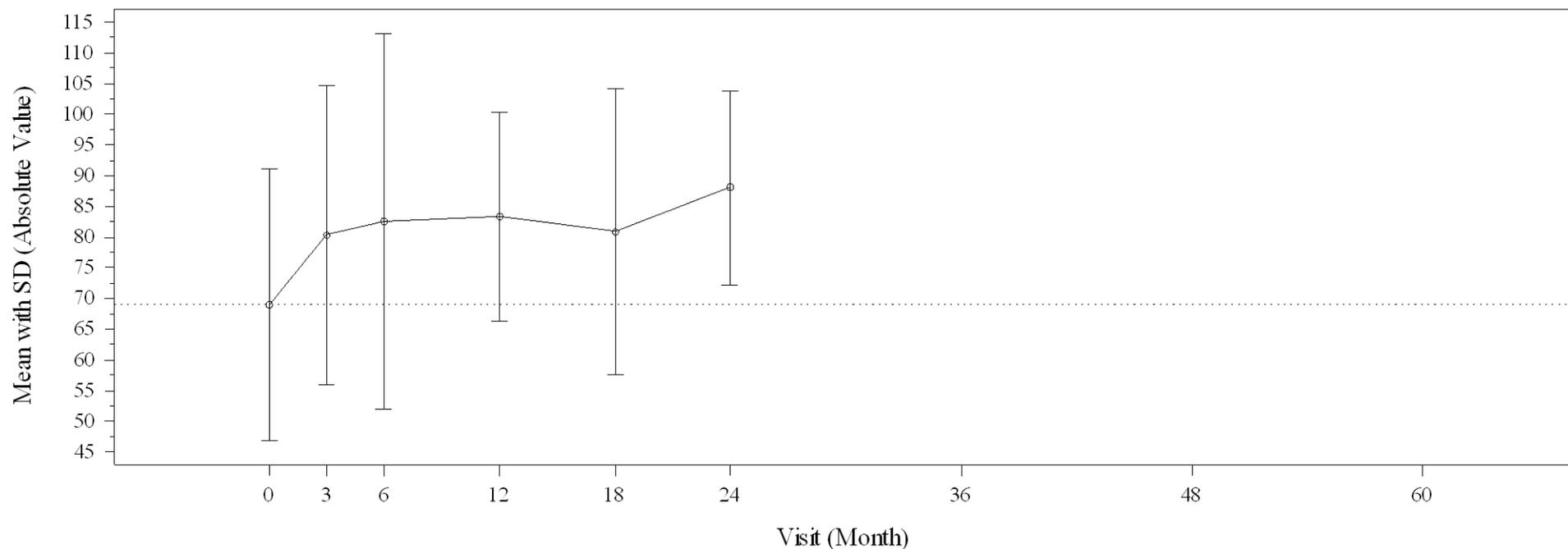
Number of subjects

11 11 11 10 12 6

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.

Figure 2.7.8
Plot of PedsQL SCD Module Scores at Each Visit for Subjects ≥ 12 and < 18 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Child/Teen (Communication I)



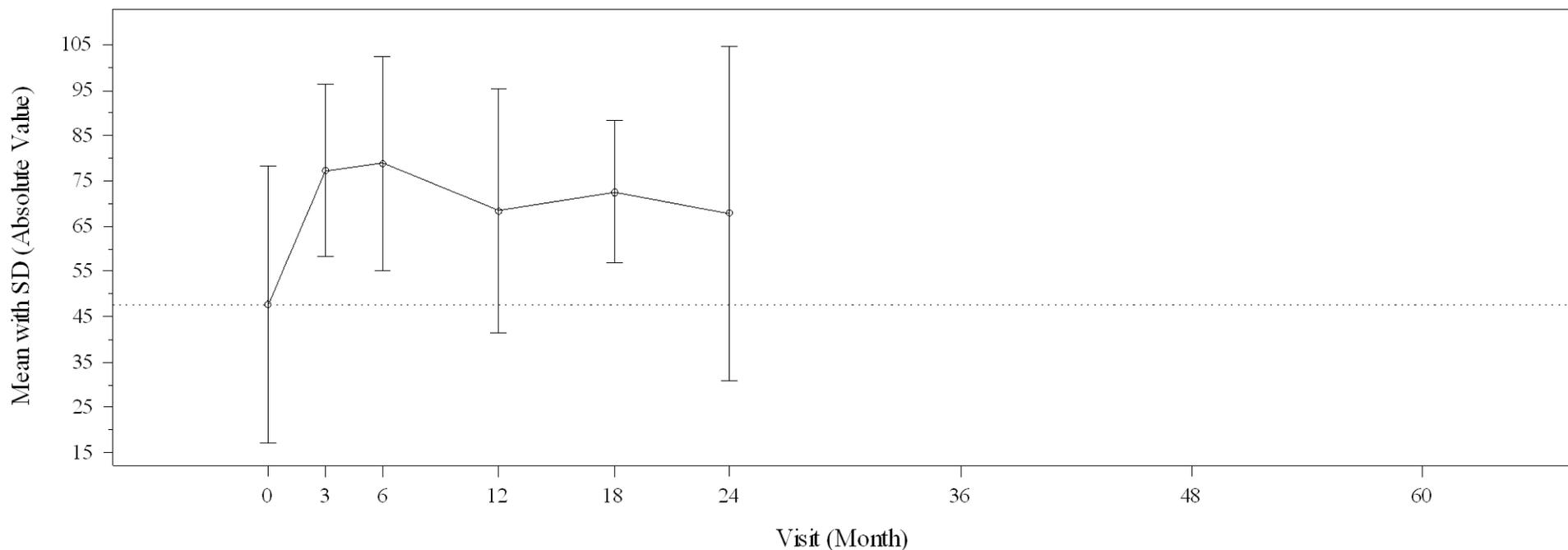
Number of subjects

11 11 11 10 10 7

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.

Figure 2.7.8
Plot of PedsQL SCD Module Scores at Each Visit for Subjects ≥ 12 and < 18 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Child/Teen (Communication II)

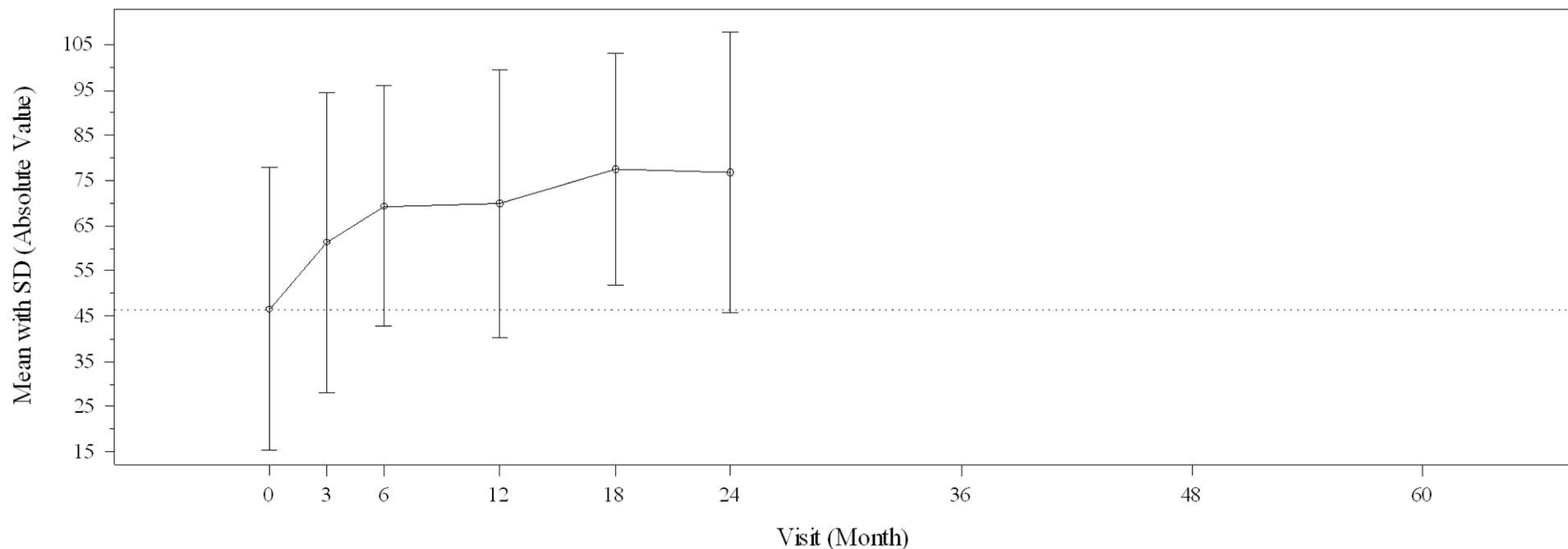


Number of subjects

11 11 11 10 10 7

Figure 2.7.8
Plot of PedsQL SCD Module Scores at Each Visit for Subjects ≥ 12 and < 18 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Child/Teen (Emotions)



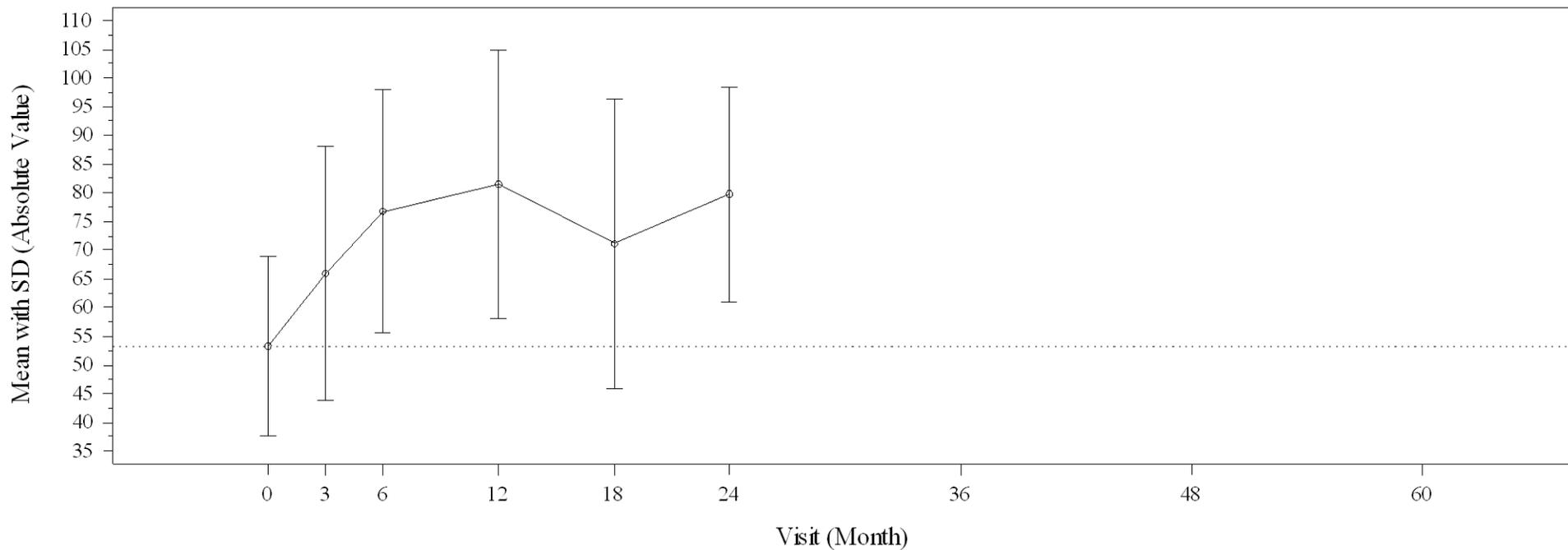
Number of subjects

11 11 11 10 10 7

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.

Figure 2.7.8
Plot of PedsQL SCD Module Scores at Each Visit for Subjects ≥ 12 and < 18 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Child/Teen (Pain and Hurt)



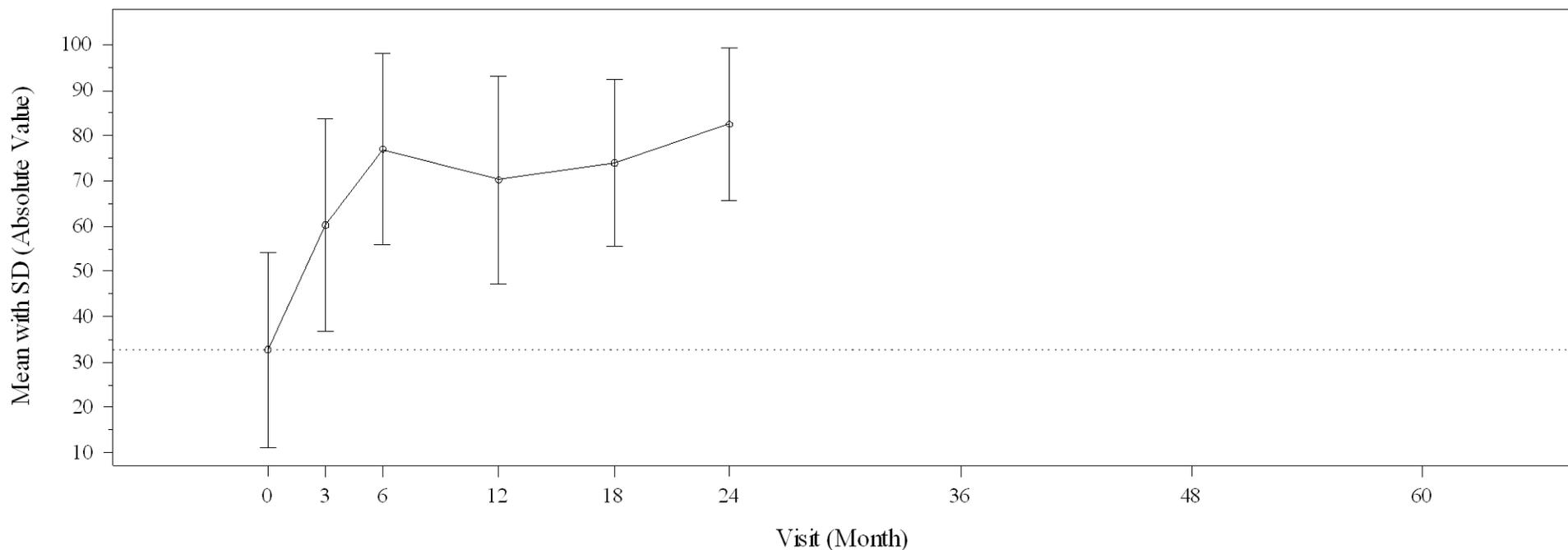
Number of subjects

11 11 11 10 10 7

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.

Figure 2.7.8
Plot of PedsQL SCD Module Scores at Each Visit for Subjects ≥ 12 and < 18 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Child/Teen (Pain Impact)

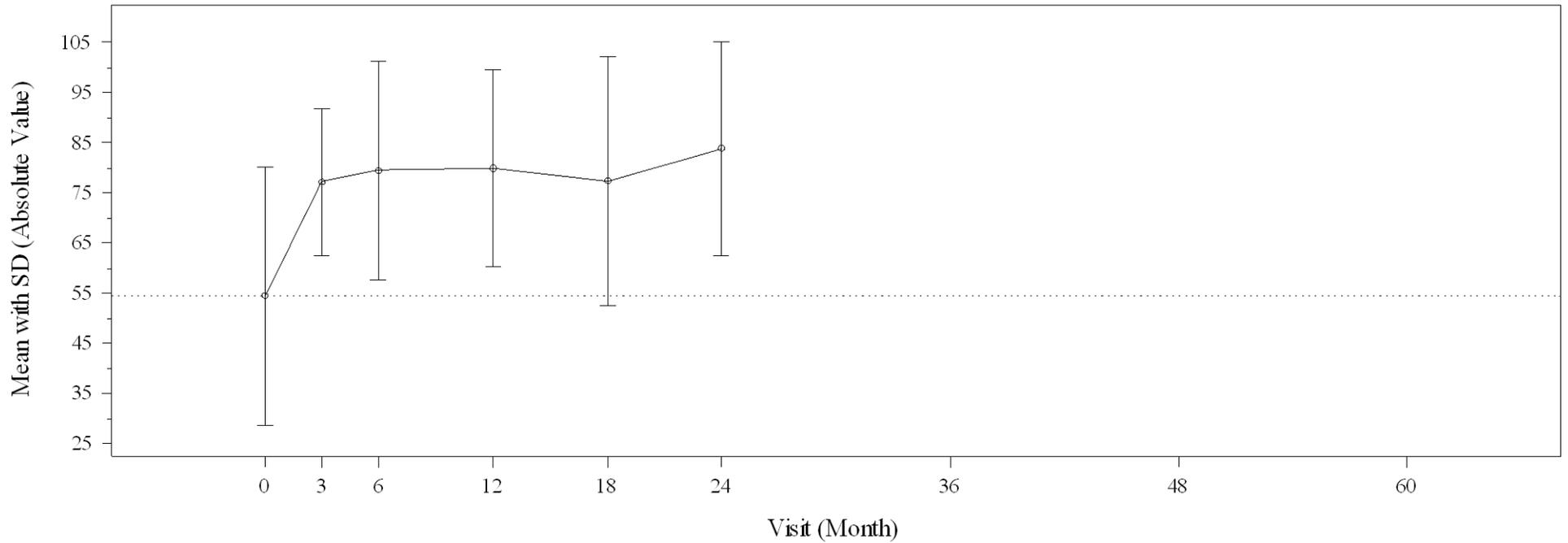


Number of subjects

11 11 11 10 10 7

Figure 2.7.8
Plot of PedsQL SCD Module Scores at Each Visit for Subjects ≥ 12 and < 18 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Child/Teen (Pain Management)



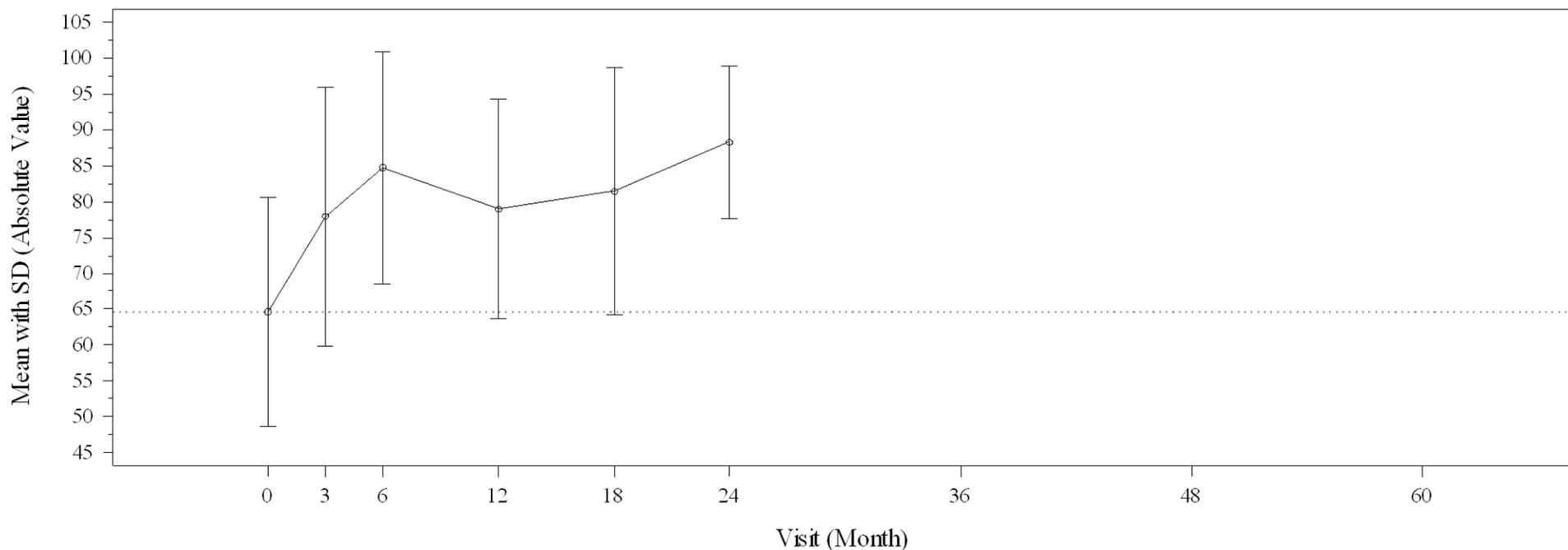
Number of subjects

11 11 11 10 10 7

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.

Figure 2.7.8
Plot of PedsQL SCD Module Scores at Each Visit for Subjects ≥ 12 and < 18 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Child/Teen (Treatment)

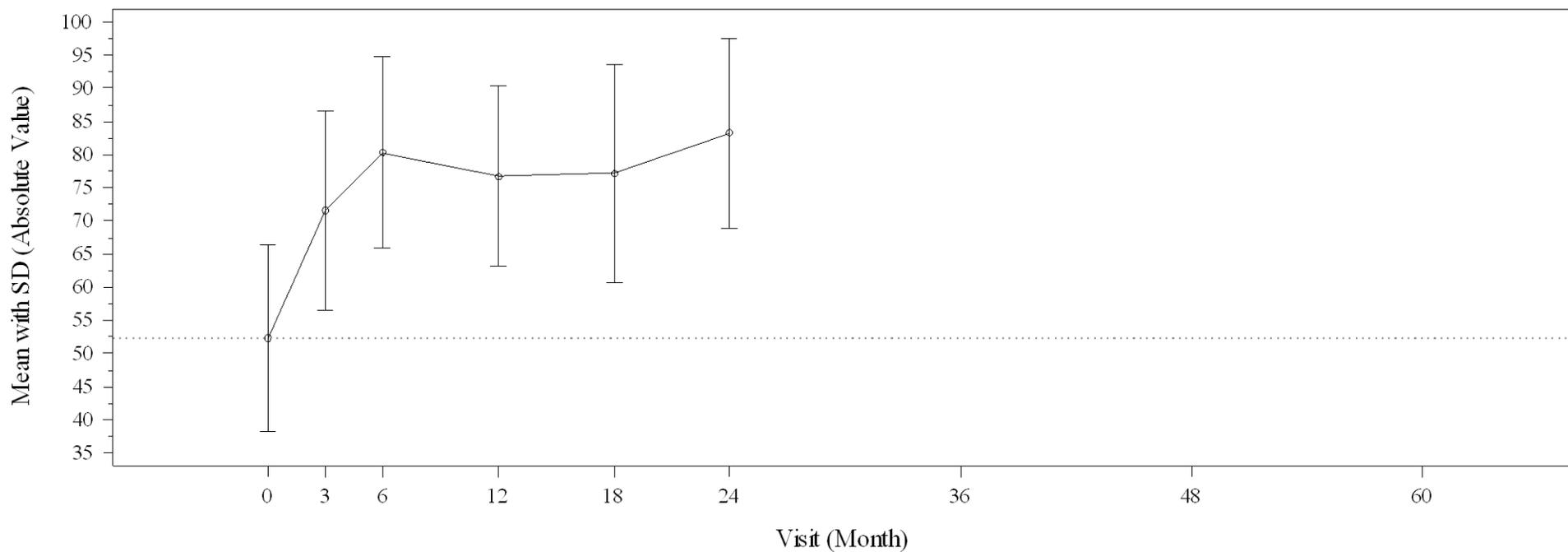


Number of subjects

11 11 11 10 10 7

Figure 2.7.8
Plot of PedsQL SCD Module Scores at Each Visit for Subjects ≥ 12 and < 18 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Child/Teen (Total)

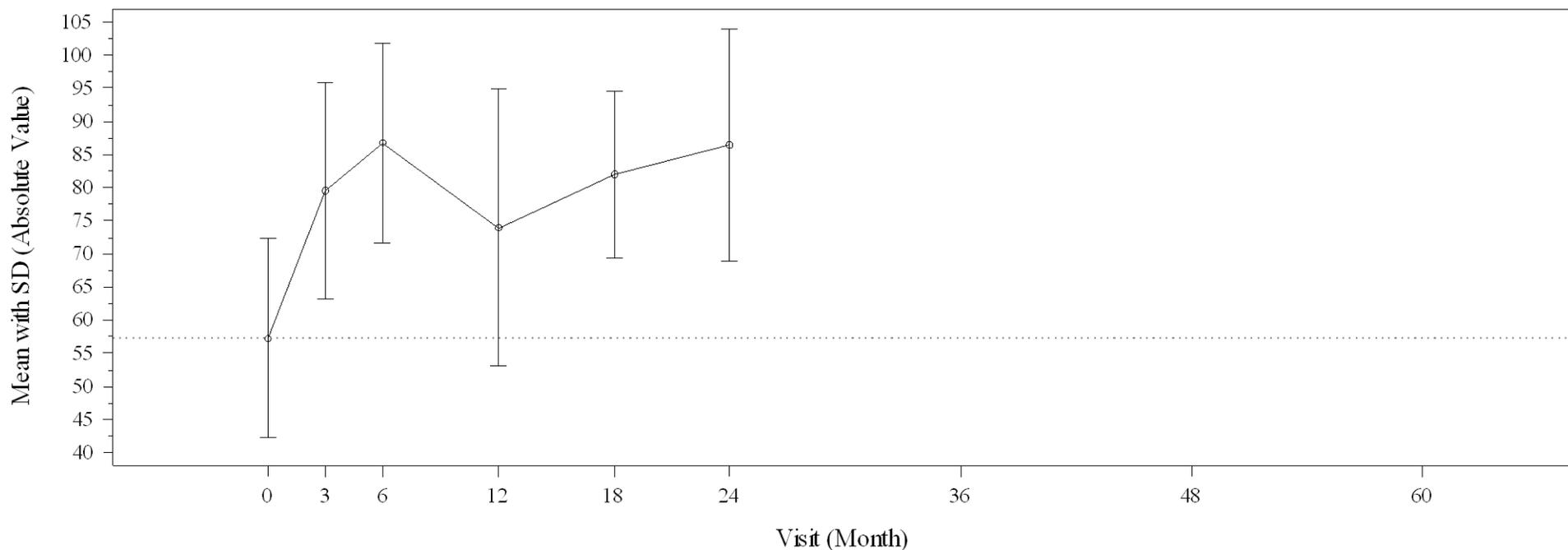


Number of subjects

11 11 11 10 10 7

Figure 2.7.8
Plot of PedsQL SCD Module Scores at Each Visit for Subjects ≥ 12 and < 18 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Child/Teen (Worry I)



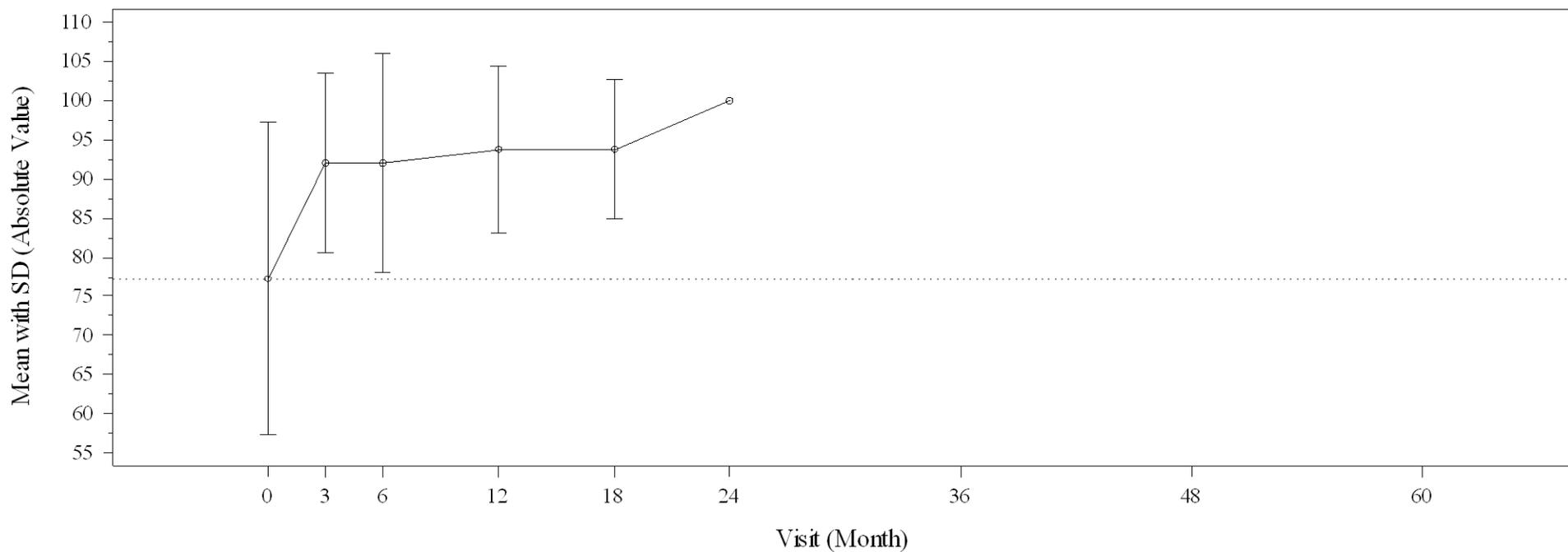
Number of subjects

11 11 11 10 10 7

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.

Figure 2.7.8
Plot of PedsQL SCD Module Scores at Each Visit for Subjects ≥ 12 and < 18 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Child/Teen (Worry II)



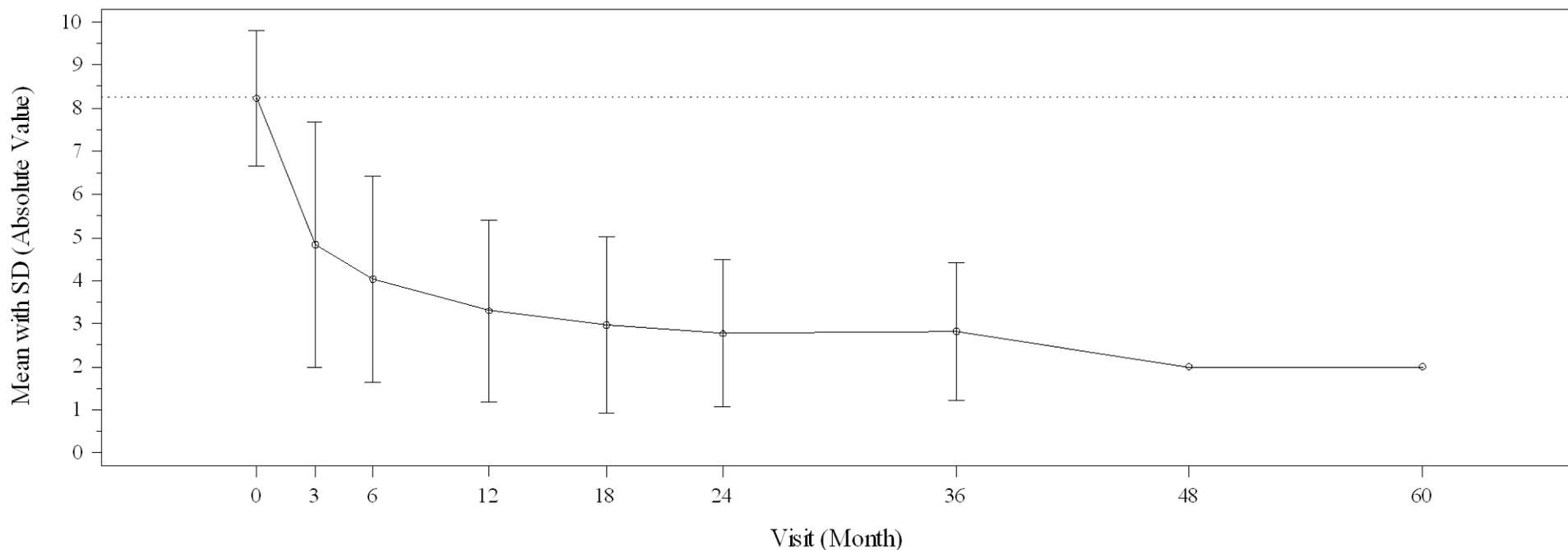
Number of subjects

11 11 11 10 10 7

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.

Figure 2.8.8
Plot of ASCQ-Me Scores at Each Visit for Subjects ≥ 18 and ≤ 35 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Pain Episode Frequency



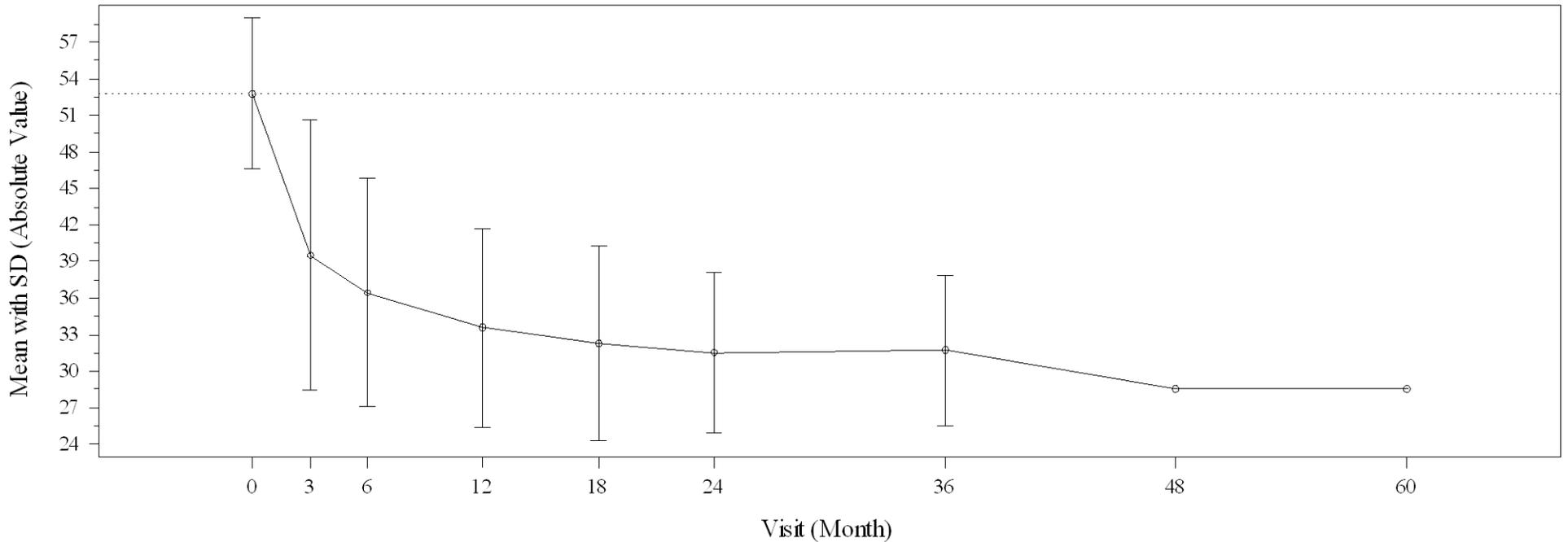
Number of subjects

30 29 27 30 28 26 17 3 1

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.

Figure 2.8.8
Plot of ASCQ-Me Scores at Each Visit for Subjects ≥ 18 and ≤ 35 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Pain Episode Frequency Standardized Score



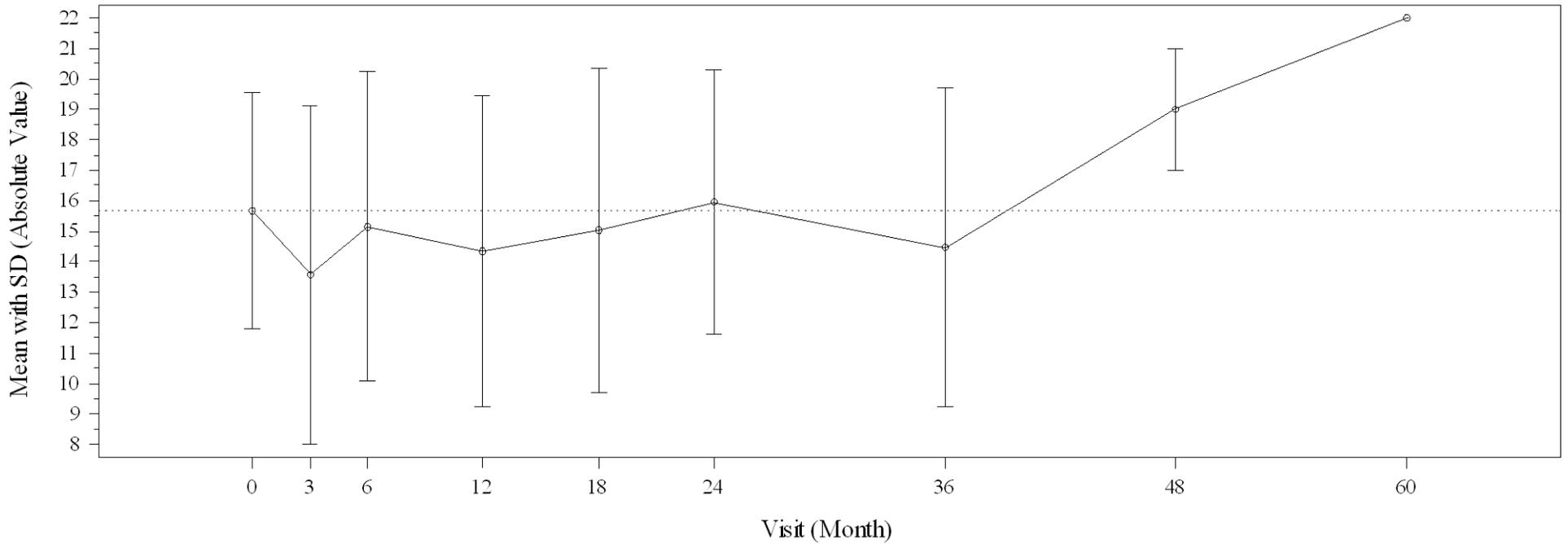
Number of subjects

30 29 27 30 28 26 17 3 1

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.

Figure 2.8.8
Plot of ASCQ-Me Scores at Each Visit for Subjects ≥ 18 and ≤ 35 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Pain Episode Severity



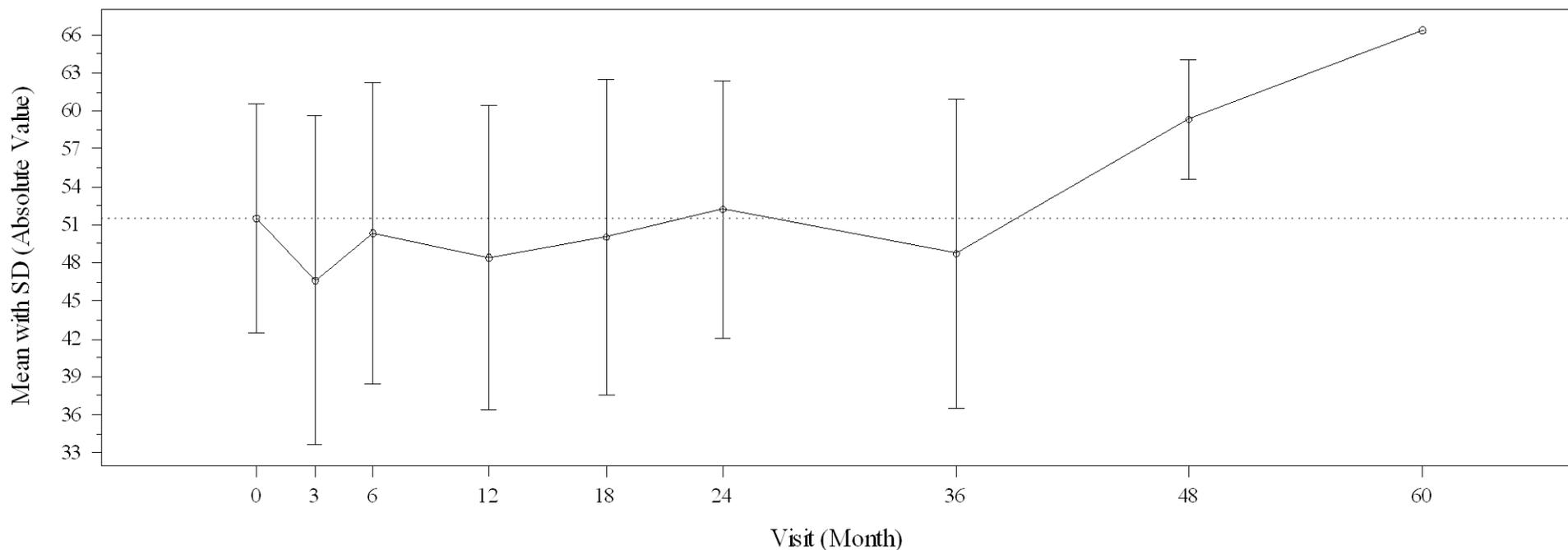
Number of subjects

30 28 27 30 28 26 17 3 1

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.

Figure 2.8.8
Plot of ASCQ-Me Scores at Each Visit for Subjects ≥ 18 and ≤ 35 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Pain Episode Severity Standardized Score

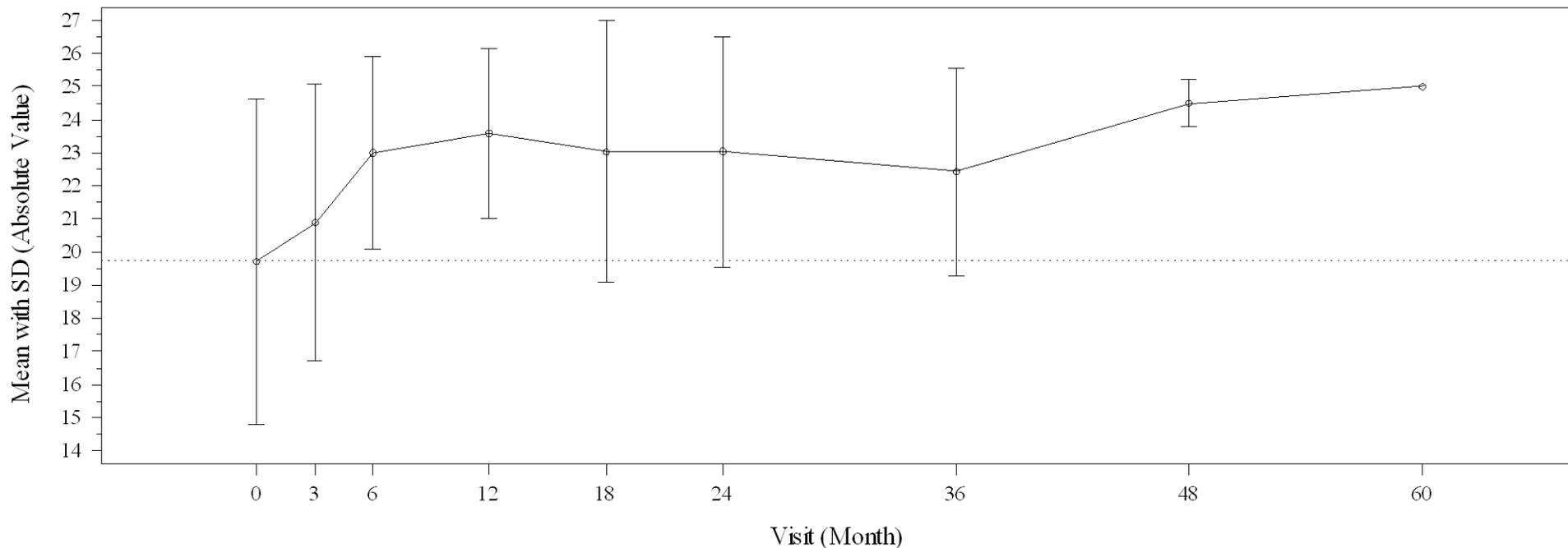


Number of subjects

30 28 27 30 28 26 17 3 1

Figure 2.8.8
 Plot of ASCQ-Me Scores at Each Visit for Subjects ≥ 18 and ≤ 35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Emotional



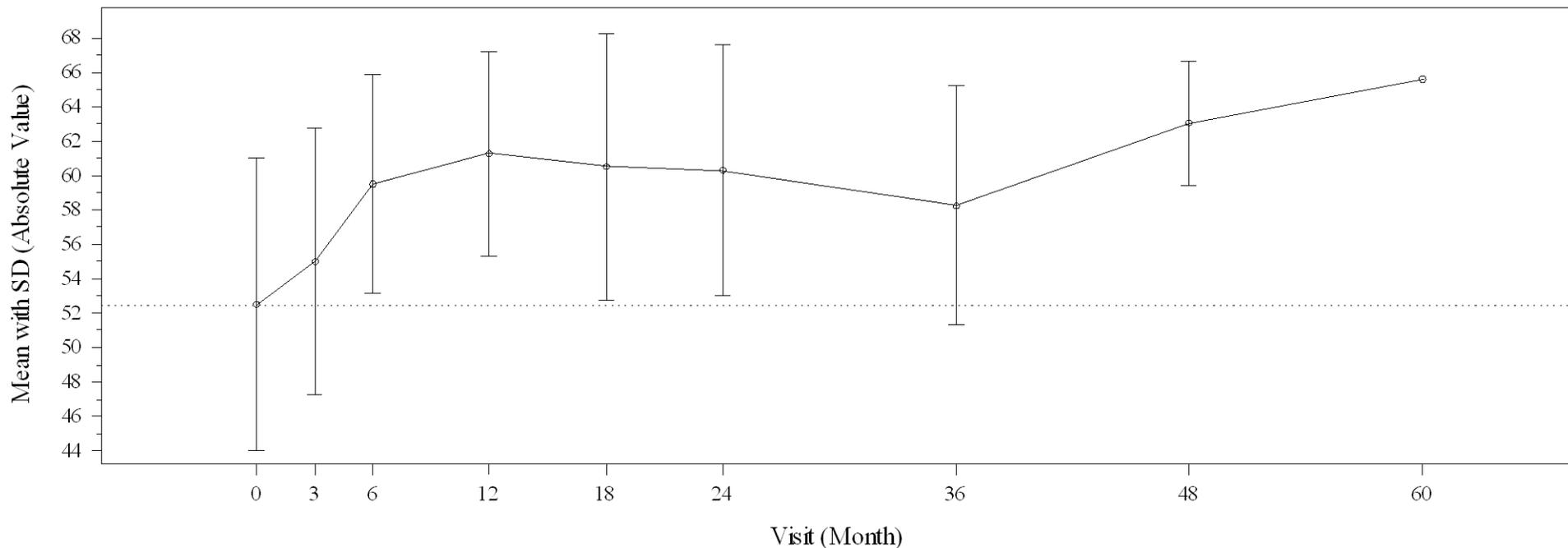
Number of subjects

29 29 27 30 28 26 16 2 1

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.

Figure 2.8.8
Plot of ASCQ-Me Scores at Each Visit for Subjects ≥ 18 and ≤ 35 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Emotional Standardized Score



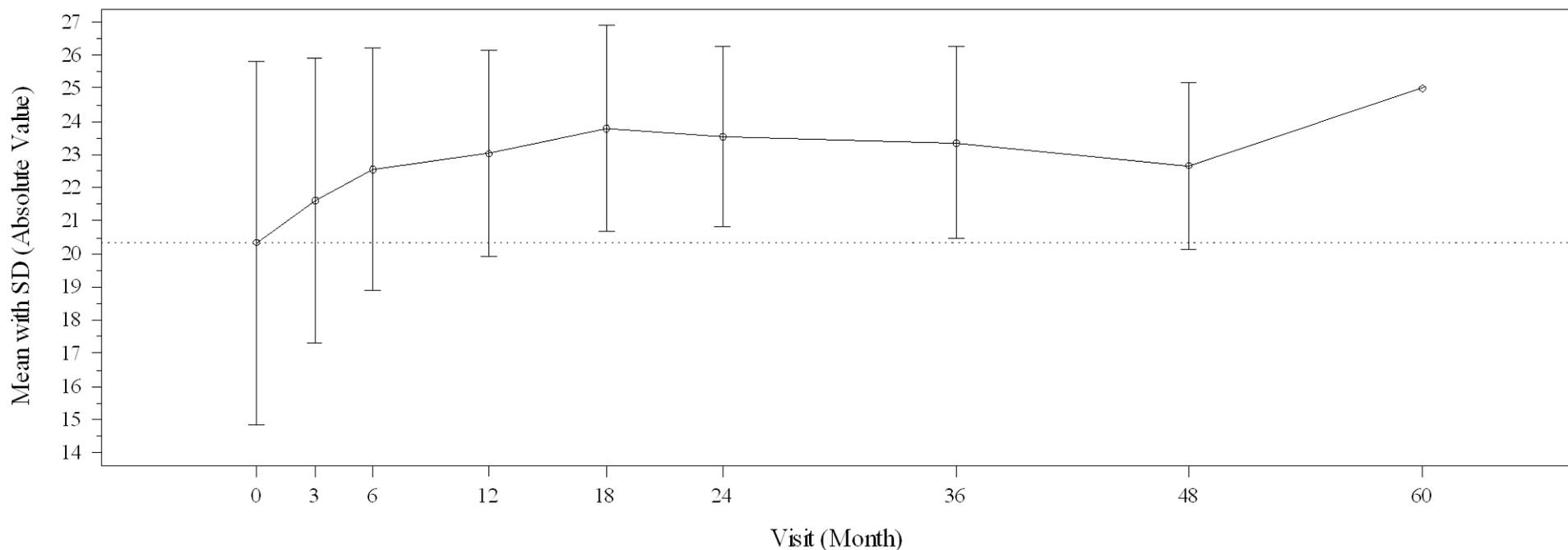
Number of subjects

29 29 27 30 28 26 16 2 1

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.

Figure 2.8.8
 Plot of ASCQ-Me Scores at Each Visit for Subjects ≥ 18 and ≤ 35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Pain



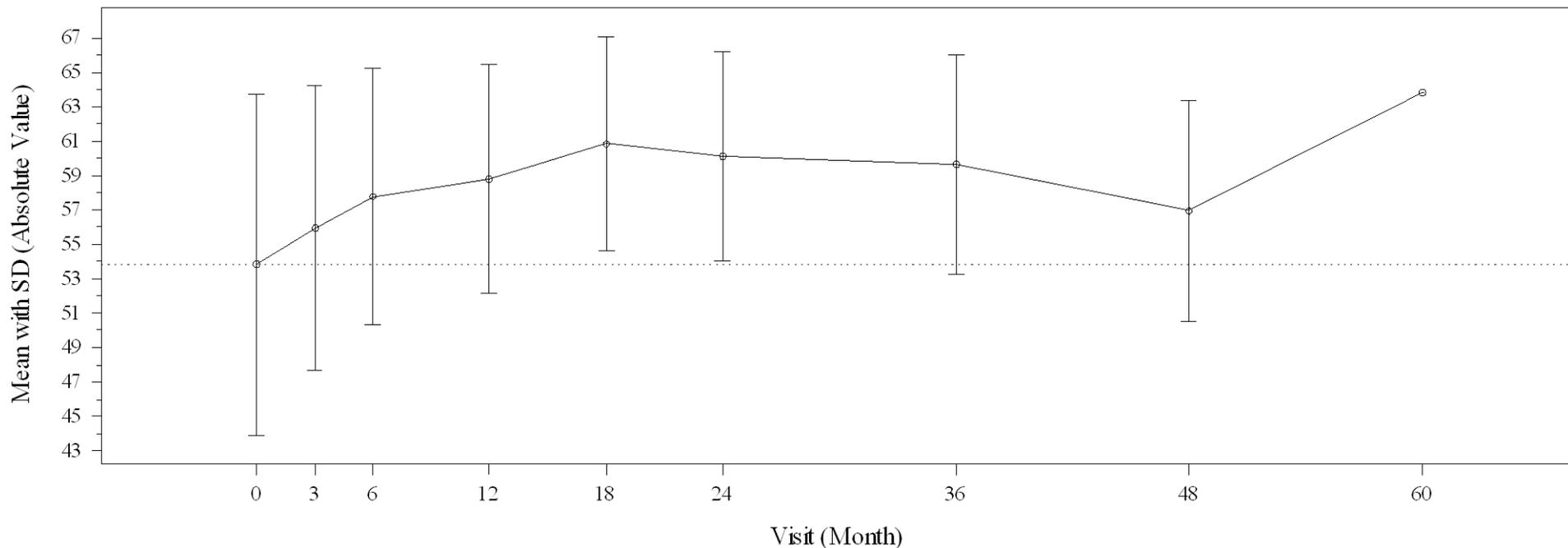
Number of subjects

29 28 27 30 28 26 17 3 1

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.

Figure 2.8.8
Plot of ASCQ-Me Scores at Each Visit for Subjects ≥ 18 and ≤ 35 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Pain Standardized Score



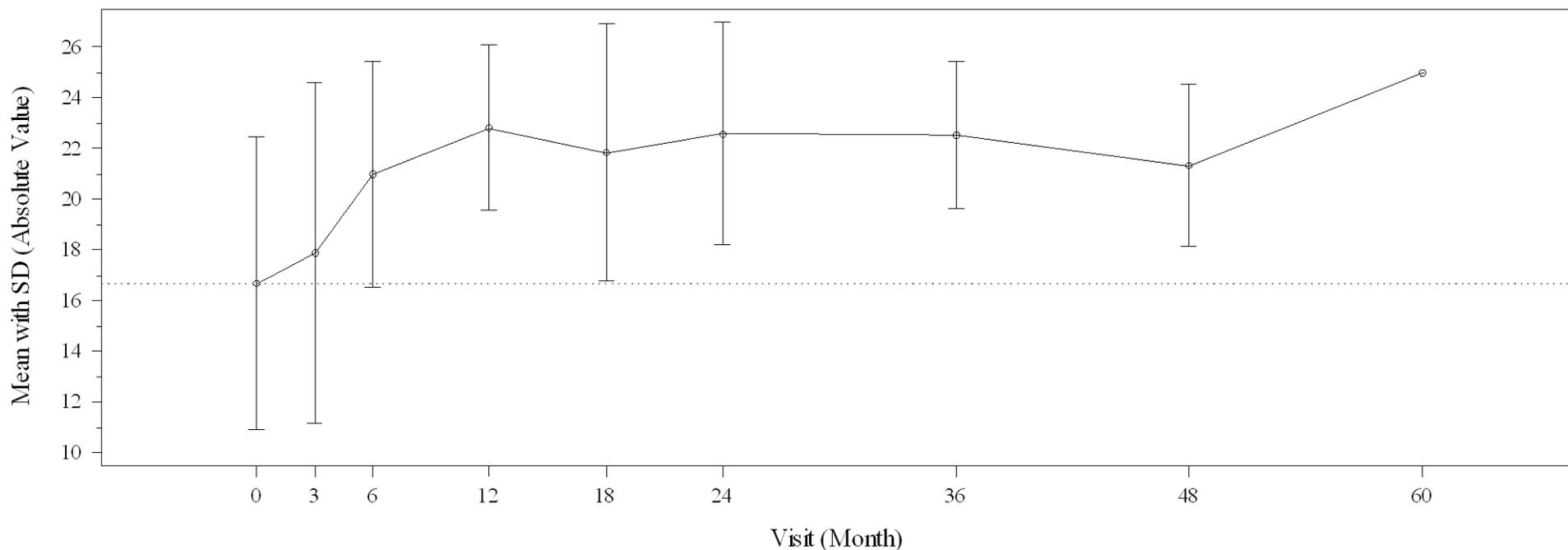
Number of subjects

29 28 27 30 28 26 17 3 1

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.

Figure 2.8.8
Plot of ASCQ-Me Scores at Each Visit for Subjects ≥ 18 and ≤ 35 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Social Function



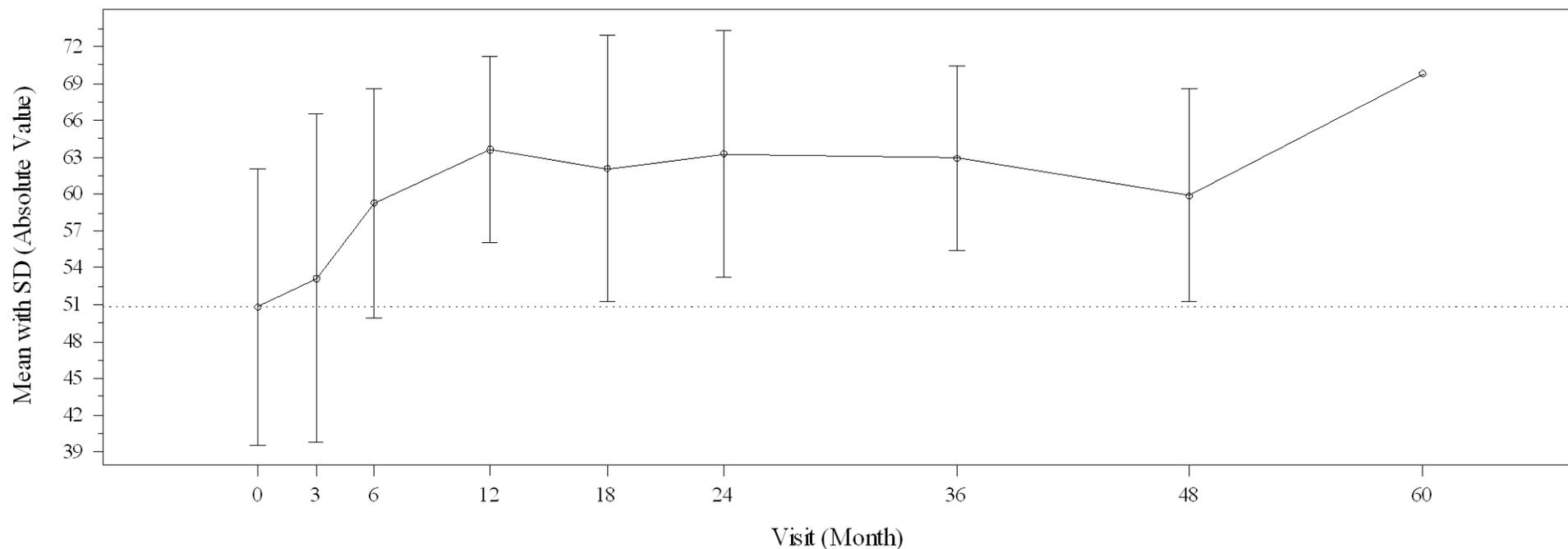
Number of subjects

29 29 27 29 28 26 17 3 1

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.

Figure 2.8.8
 Plot of ASCQ-Me Scores at Each Visit for Subjects ≥ 18 and ≤ 35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Social Function Standardized Score



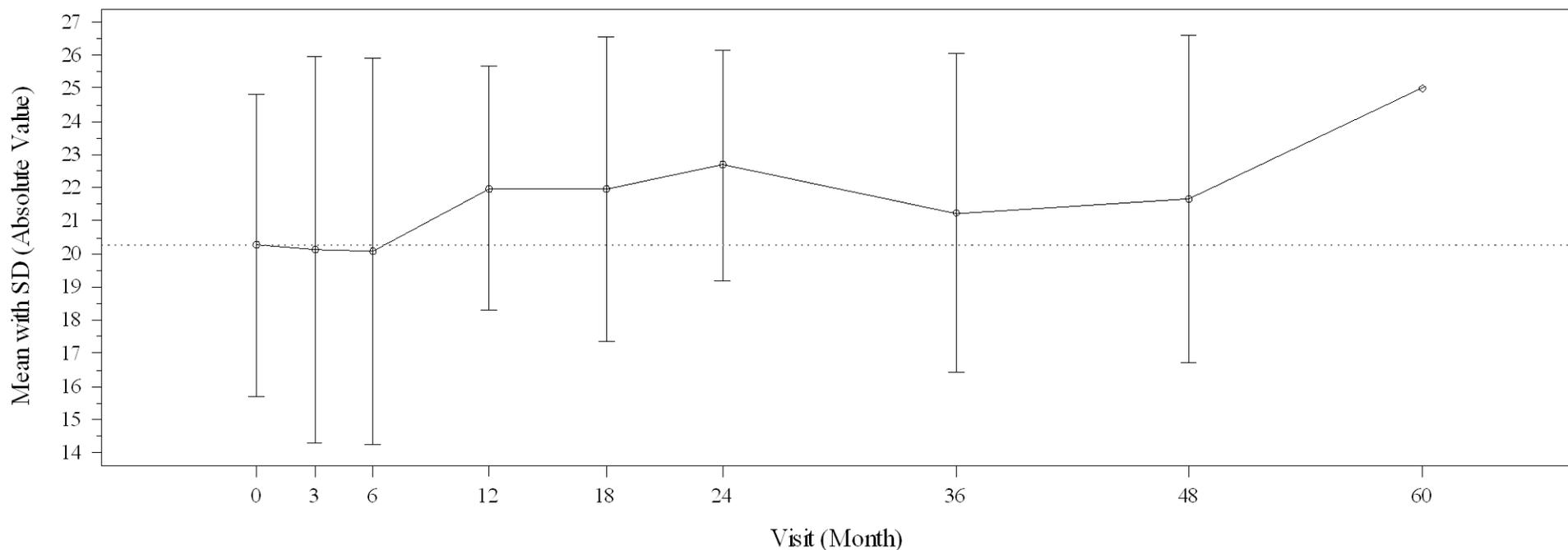
Number of subjects

29 29 27 29 28 26 17 3 1

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.

Figure 2.8.8
 Plot of ASCQ-Me Scores at Each Visit for Subjects ≥ 18 and ≤ 35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Stiffness



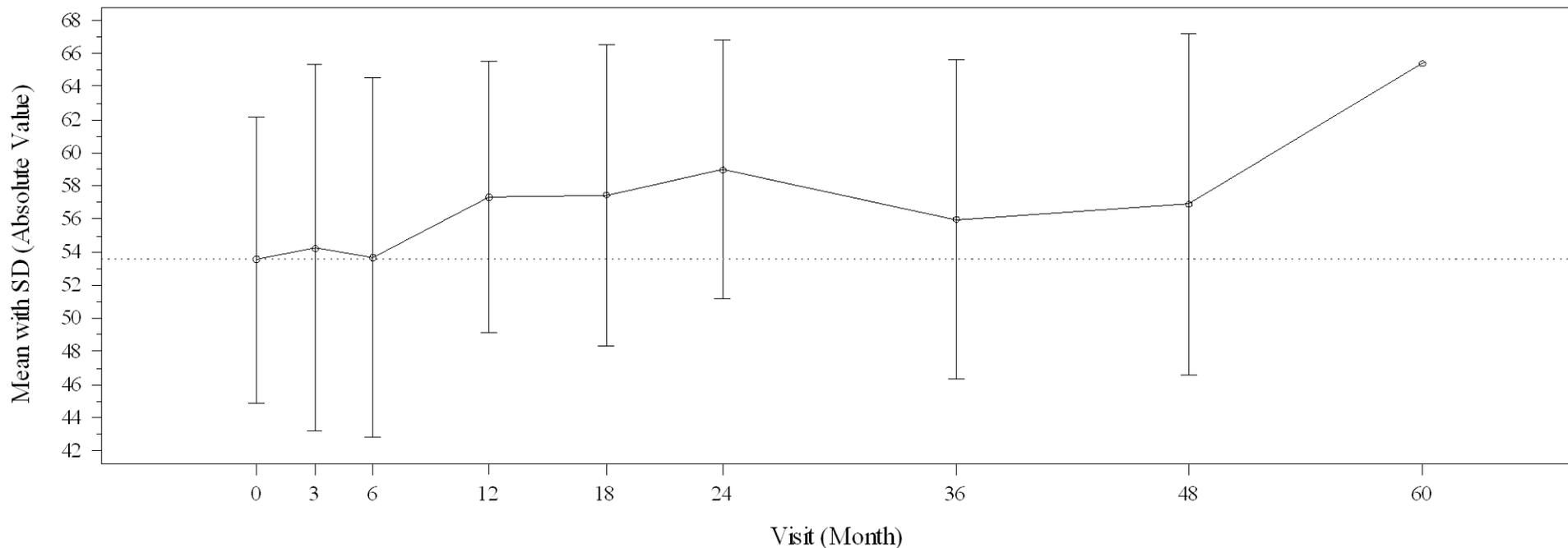
Number of subjects

29 29 27 30 28 26 17 3 1

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.

Figure 2.8.8
 Plot of ASCQ-Me Scores at Each Visit for Subjects ≥ 18 and ≤ 35 Years of Age at Screening
 Primary Efficacy Set

Stiffness Standardized Score



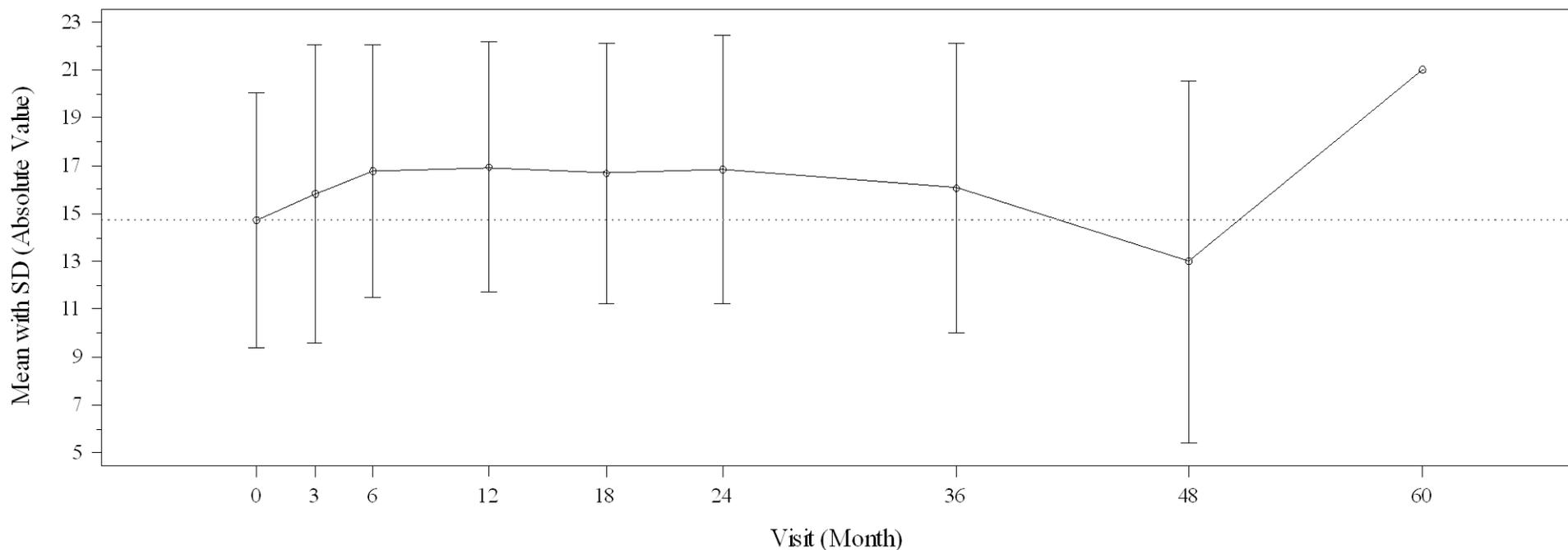
Number of subjects

29 29 27 30 28 26 17 3 1

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.

Figure 2.8.8
Plot of ASCQ-Me Scores at Each Visit for Subjects ≥ 18 and ≤ 35 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Sleep



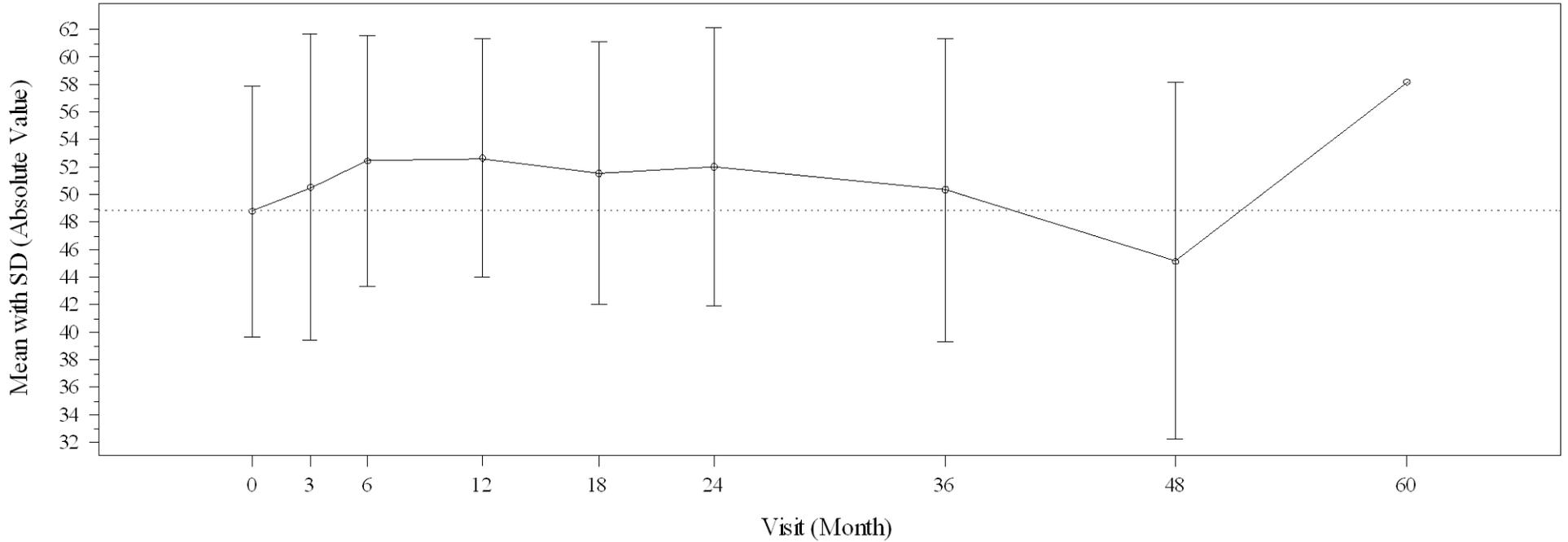
Number of subjects

29 29 27 30 28 26 17 3 1

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.

Figure 2.8.8
Plot of ASCQ-Me Scores at Each Visit for Subjects ≥ 18 and ≤ 35 Years of Age at Screening
Primary Efficacy Set

Sleep Standardized Score



Number of subjects

29 29 27 30 28 26 17 3 1

- ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 121 and 131, if any, are included in this analysis.