

Amendment



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

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

Wirkstoff: Exagamglogene autotemcel

Neues Anwendungsgebiet: Sichelzellkrankheit

Dossierbewertung vom 15. April 2025

Datum des Amendments: 13. Juni 2025

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
1 Hintergrund.....	5
2 Fragestellung.....	6
3 Liste der verwendeten Quellen.....	6
4 Indirekter Vergleich	7
5 Ergebnisse	8
5.1 Charakterisierung der Studienpopulation	9
5.2 Mortalität	11
5.3 Morbidität	11
5.4 Lebensqualität.....	15
5.5 Sicherheit	21
6 Diskussion	28
7 Zusammenfassung.....	29
Referenzen	31

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Allgemeine Angaben; Studie CLIMB-SCD-121 (Datenschnitt: 02.01.2025).....	8
Tabelle 2:	Charakterisierung der Studienpopulation; Studie CLIMB-SCD-121 (Datenschnitt: 02.01.2025).....	9
Tabelle 3:	Freiheit von schweren VOC für 12 Monate; Studie CLIMB-SCD-121/131, ITT-Population (Datenschnitt: 02.01.2025)	11
Tabelle 4:	Verbesserung der Pain NRS-11 um ≥ 15 % bei Erwachsenen; Studie CLIMB-SCD-121, ITT-Population (Datenschnitt: 02.01.2025)	12
Tabelle 5:	Verbesserung der Pain NRS-11 um ≥ 15 % bei Jugendlichen; Studie CLIMB-SCD-121, ITT-Population (Datenschnitt: 02.01.2025)	12
Tabelle 6:	Verbesserung der EQ-5D-VAS um ≥ 15 % bei Erwachsenen; Studie CLIMB-SCD-121, ITT-Population (Datenschnitt: 02.01.2025)	13
Tabelle 7:	Verbesserung der EQ-5D-VAS um ≥ 15 % bei Jugendlichen; Studie CLIMB-SCD-121, ITT-Population (Datenschnitt: 02.01.2025)	13
Tabelle 8:	Verbesserung der ASCQ-Me SCD-MHC um ≥ 15 % bei Erwachsenen (ergänzend dargestellt); Studie CLIMB-SCD-121, ITT-Population (Datenschnitt: 02.01.2025)	14
Tabelle 9:	Verbesserung des ASCQ-Me um ≥ 15 % bei Erwachsenen (Rohe Responder); Studie CLIMB-SCD-121, ITT-Population (Datenschnitt: 02.01.2025)	15
Tabelle 10:	Verbesserung des PedsQL um ≥ 15 % bei Jugendlichen; Studie CLIMB-SCD-121, ITT-Population (Datenschnitt: 02.01.2025)	17
Tabelle 11:	Verbesserung des PedsQL-SCD um ≥ 15 % bei Jugendlichen; Studie CLIMB-SCD-121, ITT-Population (Datenschnitt: 02.01.2025)	18
Tabelle 12:	Verbesserung im FACT-BMT und FACT-G um ≥ 15 % bei Erwachsenen (ergänzend dargestellt); Studie CLIMB-SCD-121, ITT-Population (Datenschnitt: 02.01.2025)	20
Tabelle 13:	Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 (Datenschnitt: 02.01.2025).....	21
Tabelle 14:	UE mit Inzidenz ≥ 10 %; Studie CLIMB-SCD-121, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 02.01.2025).....	22
Tabelle 15:	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), die bei ≥ 5 % der Personen in mind. einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie CLIMB-SCD-121; Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 02.01.2025).....	25
Tabelle 16:	SUE, die bei ≥ 5 % der Personen in mind. einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 02.01.2025)	27
Tabelle 17:	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie CLIMB-SCD-121 unter Einbezug der Studie CLIMB-CTX001-131.....	29
Tabelle 18:	Annualisierte Rate von schweren VOC; Studie CLIMB-SCD-121/131, FAS (Datenschnitt: 02.01.2025)	33
Tabelle 19:	Verbesserung des ASCQ-Me um ≥ 15 % bei Erwachsenen (Standardisierte Scores); Studie CLIMB-SCD-121, ITT-Population (Datenschnitt: 02.01.2025)	34

Abkürzungsverzeichnis

ASCQ-Me	Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement Information System
EK	Erythrozytenkonzentrat
EQ-5D-VAS	Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension
Exa-Cel	Exagamglogene autotemcel
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
FAS	Full Analysis Set
FACT-BMT	Functional Assessment of Cancer Therapy – Bone Marrow Transplantation
Hb	Hämoglobin
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
HSZ	Hämatopoetische Stammzellen
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
N	Anzahl
Pain NRS-11	Pain Numeric Rating Scale
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PedsQL-SCD	Pediatric Quality of Life Inventory Sickle Cell Disease Module
PES	Primary Efficacy Set
PS	Propensity Score
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SAP	Statistischer Analyseplan
SAS	Statistical Analysis System
SCD	Sichelzellerkrankung (Sickle Cell Disease)
SCD-MHC	Sickle Cell Disease Medical History Checklist
SGB	Sozialgesetzbuch
SITA	Strong Ignorable Treatment Assignment
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
VF12	Freiheit von schweren VOC für 12 Monate
VOC	Vasookklusive Krise

1 Hintergrund

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

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

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

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 15. Januar 2025 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studie wurde die pivotale Studie CLIMB-SCD-121 für die Nutzenbewertung herangezogen. Dabei handelt es sich um eine einarmige, multizentrische, offene Phase-I/II/III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Exagamglogene autotemcel.

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

Der pU reichte einen neuen Datenschnitt vom 2. Januar 2025 mit einer längeren Nachbeobachtungszeit sowie Auswertungen unter Einbezug aller eingeschlossenen Personen nach. Vor diesem Hintergrund bat der Unterausschuss Arzneimittel um eine Bewertung der neuen vorgelegten Evidenz.

2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die am 6. Mai 2025 durch den pU im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Unterlagen bewertet. Es handelt sich bei den Nachreichungen um einen aktuellen Datenschnitt vom 2. Januar 2025 sowie um Auswertungen, die alle in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten berücksichtigen.

3 Liste der verwendeten Quellen

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

- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 06.05.2025 [4]
- Herstellerdossier [1]
- Statistischer Analyseplan (SAP) indirekter Vergleich [3]
- SAS-Outputs zu den Post-hoc-Analysen [2]

Übersicht der nachgereichten Daten des pU

Es wurde ein neuer Datenschnitt vom 2. Januar 2025 vorgelegt. Der pU reicht zu folgenden Endpunktkategorien Auswertungen im Rahmen des schriftlichen Stellungnahme Verfahrens ein:

- Mortalität
- Morbidität
- Lebensqualität
- Sicherheit

Diese Auswertungen beziehen die primäre Studie CLIMB-SCD-121 und die Extensionsstudie CLIMB-CTX001-131 ein. Nach der mündlichen Anhörung reicht der pU eine zusätzliche Auswertung zu intraindividuellen Veränderungen der annualisierten Rate von schweren VOC zwischen Baseline- und dem Post-Baseline-Wert ein.

4 Indirekter Vergleich

Die Auswertungen werden weiterhin als nicht sachgerecht bewertet. Es wurde kein naiver Vergleich eingereicht. Die nachgereichte Auswertung bezieht sich auf fünf statt einem Matchingpartner und nicht auf die identifizierte Grundpopulation. Der pU reicht die Herleitung des Vergleichsarms ein. Die Fallzahl der eingereichten Auswertung und die Fallzahl der eingereichten Datenbank weichen voneinander ab. Die Gründe für die Abweichungen konnten nicht dargelegt werden.

Auf Basis der vorgelegten Datensituation (berichtete Baseline-Charakteristiken, Analysepopulationen, Confounder-Auswahl, Time-Zero, Berichterstattung des Modells, Abweichungen der Fallzahlen) kann nicht davon ausgegangen werden, dass eine ausreichende statistische Positivität der beiden Populationen für eine adjustierte Analyse vorhanden ist. Die Erfüllung der notwendigen „Strong Ignorable Treatment Assignment“ (SITA)-Bedingung (kein ungemessenes Confounding und bspw. ein Propensity Score (PS) zwischen 0 und 1) wird als nicht dargelegt angesehen. Für nähere Informationen zum indirekten Vergleich und der vom pU herangezogenen Methodik wird auf die Nutzenbewertung verwiesen.

In der Gesamtschau sind die vom pU vorgelegten Ergebnisse nicht für die Quantifizierung eines Zusatznutzens geeignet. Ein naiver Vergleich zum möglichen Nachweis eines beobachteten dramatischen Effekts wäre wünschenswert gewesen.

5 Ergebnisse

Tabelle 1: Allgemeine Angaben; Studie CLIMB-SCD-121 (Datenschnitt: 02.01.2025)

Studie CLIMB-SCD-121 Allgemeine Angaben	N = 63
Anzahl gescreenter Personen, n	83
Enrolled Set ¹⁾ , n (%)	63 (100)
FAS, n (%)	46 (73,0)
PES, n (%)	45 (71,4)
Sicherheitspopulation, n (%)	58 (92,0)
Studienabbruch vor Exa-Cel-Infusion, n (%)	17 (26,9)
Studienabbruch vor Beginn der Mobilisierung, n (%)	5 (7,9)
Studienabbruch vor Beginn der Konditionierung, n (%)	12 (19,0)
Studienabbruch vor Beginn der Mobilisierung, n (%)	5 (7,9)
Studienabbruch vor Beginn der Konditionierung, n (%) ²⁾	12 (19,0)
Aufgrund von:	
Erforderliche Mindestmenge an Zellen nicht erreicht	k. A.
Fehlende Erfüllung der Einschlusskriterien	k. A.
Fehlende Compliance	k. A.
Rücknahme der Einverständniserklärung	k. A.
Physischer und Psychischer Stress	k. A.
In Studie eingeschlossen, aber noch keine Exa-Cel-Infusion erhalten, n (%)	0 (0)
Studie zu Monat 24 abgeschlossen und Übergang in LTFU, n (%)	40 (63,5)
Absolvieren von 36 Monaten Nachbeobachtung in Studie SCD-121/131, n (%)	28 (44,4)
Mediane Anzahl an Mobilisierungszyklen ³⁾ , (min; max)	N = 46 2 (1; 6)
Mediane Beobachtungsdauer ab Exa-Cel-Infusion (Monate) (min; max)	N = 45 38,2 (17,8; 67,1)
Mediane Beobachtungsdauer ab Studieneinschluss (Monate) (min; max)	N = 46 51,07 (20,13; 74,3)
Zeit von Studieneinschluss bis Exa-Cel-Infusion	k. A.

¹⁾ Definition, siehe Kapitel 2.4 in der Nutzenbewertung vom 15.04.2025.

²⁾ Veränderung um 1 Person im Vergleich zum vorherigen Datenschnitt. Informationen zu den Abbruchgründen zum vorliegenden Datenschnitt konnten nicht identifiziert werden. Die Abbruchgründe zum vorherigen herangezogenen Datenschnitt finden sich in der Nutzenbewertung vom 15.04.2025.

³⁾ Es konnten keine Informationen für die Sicherheitspopulation identifiziert werden, die alle Personen einbezieht, die einen Mobilisierungszyklus begonnen haben.

Abkürzungen: Exa-Cel: Exagamglogene autotemcel; FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; LTFU: Langzeit-Follow-up; PES: Primary Efficacy Set.

5.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulation; Studie CLIMB-SCD-121 (Datenschnitt: 02.01.2025)

Studie CLIMB-SCD-121 Charakterisierung der Studienpopulation	FAS (ergänzend dargestellt) N = 46	ITT N = 63
<i>Alter zum Screening (Jahre)</i> MW (SD) Median (min; max)	21,4 (6,0) 20,5 (12;34)	21,9 (6,0) 21 (12;35)
<i>Altersgruppe zum Screening (Jahre), n (%)</i> ≥ 12 bis < 18 ≥ 18 bis ≤ 35	12 (26,1) 34 (73,9)	13 (20,6) 50 (79,4)
<i>Geschlecht, n (%)</i> männlich weiblich	25 (54,3) 21 (45,7)	36 (57,1) 27 (42,9)
<i>Größe (cm)</i> MW (SD) Median (min; max)	165,7 (10,9) 167,5 (142,0; 187,0)	167,0 (11,0) 168,0 (142,0; 193,0)
<i>Gewicht (kg)</i> MW (SD) Median (min; max)	66,2 (17,2) 67,5 (34,0; 116,0)	67,7 (17,1) 67 (34,0; 117,0)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i> kaukasisch/weiß schwarz oder afroamerikanisch sonstige	4 (8,7) 39 (84,8) 3 (6,5)	4 (6,3) 55 (87,3) 4 (6,3)
<i>Region, n (%)</i> Nordamerika Europa		N = 43 35 (81,3) 8 (18,6)
<i>Erhalt von Opioiden zu Studienbeginn, n (%)¹⁾</i>		N = 58 56 (96,6)
<i>Genotyp, n (%)</i> β ^s /β ^s β ^s /β ⁰ β ^s /β ⁺	41 (89,1) 3 (6,5) 2 (4,3)	58 (92,1) 3 (4,8) 2 (3,2)
<i>Gesamt-Hb-Konzentration (g/dl)</i> MW (SD) Median (min; max)	9,2 (1,6) 9,4 (5,7; 12,6)	9,3 (1,6) 9,5 (5,7; 12,9)
<i>HbF-Konzentration (%)</i> MW (SD) Median (min; max)	5,5 (4,0) 5,0 (0,0; 14,7)	5,3 (4,1) 5,0 (0,0; 14,7)
<i>HbF-Konzentration (g/dl)</i> MW (SD) Median (min; max)	0,5 (0,4) 0,4 (0,0; 1,5)	0,5 (0,4) 0,4 (0,0; 1,5)
<i>Indirektes Bilirubin (μmol/l)</i> MW (SD) Median (min; max)	47,0 (42,7) 27,4 (6,8; 210,3)	45,5 (40,29) 29,9 (3,4; 210,3)

Studie CLIMB-SCD-121 Charakterisierung der Studienpopulation	FAS (ergänzend dargestellt) N = 46	ITT N = 63
<i>Haptoglobin (g/l)</i> MW (SD) Median (min; max)	0,1 (0,2) 0,0 (0,0; 0,9)	N = 57 0,1 (0,1) 0,0 (0,0; 0,9)
<i>Lactat-Dehydrogenase (U/l)</i> MW (SD) Median (min; max)	473,8 (223,1) 419 (168,0; 1.228,0)	N = 56 476,4 (217,1) 433,5 (168,0; 1.228,0)
<i>Retikulozyten (10⁹/l)</i> MW (SD) Median (min; max)	k. A.	269,4 (120,9) 251,6 (35,3; 679,6)
<i>Retikulozyten (%)</i> MW (SD) Median (min; max)	9,2 (4,8) 8,6 (2,3; 26,9)	9,2 (4,8) 8,3 (1,4; 26,9)
<i>Anzahl schwerwiegender VOC im Baseline-Zeitraum</i> MW (SD) Median (min; max)	8,4 (6,1) 7,0 (4,0; 37,0)	9,3 (6,9) 7,0 (4,0; 38,0)
<i>Annualisierte Rate der schwerwiegenden VOC</i> MW (SD) Median (min; max)	4,2 (3,0) 3,5 (2,0; 18,5)	4,7 (3,4) 3,5 (2,0; 19,0)
<i>Annualisierte Rate der schwerwiegenden VOC, n (%)</i> < 3 ≥ 3	19 (41,3) 27 (58,7)	20 (31,7) 43 (68,3)
<i>Anzahl stationärer Krankenhausaufenthalte wg. schwerer VOC</i> MW (SD) Median (min; max)	5,3 (4,0) 5 (0,0; 19,0)	6,0 (4,4) 5,0 (0,0; 22,0)
<i>Annualisierte Rate stationärer Krankenhausaufenthalte wg. schwerer VOC</i> MW (SD) Median (min; max)	2,7 (2,0) 2,5 (0,0; 9,5)	3,0 (2,2) 2,5 (0,0; 11,0)
<i>Dauer stationärer Krankenhausaufenthalte wg. schwerer VOC (Tage)</i> MW (SD) Median (min; max)	2,7 (2,0) 2,5 (0,0; 9,5)	46,5 (45,5) 31,0 (0,0; 274,0)
<i>Annualisierte Dauer stationärer Krankenhausaufenthalte wg. schwerer VOC (Tage)</i> MW (SD) Median (min; max)	19,5 (21,6) 14,0 (0,0; 136,5)	23,2 (22,7) 15,5 (0,0; 136,5)
<i>Gesamtanzahl der Einheiten SCD-bedingter EK-Transfusionen</i> MW (SD) Median (min; max)	23,6 (37,1) 10,0 (0,0; 172,1)	22,9 (35,9) 10 (0,0; 172,1)
<i>Annualisierte Einheiten SCD-bedingter EK-Transfusionen</i> MW (SD) Median (min; max)	11,8 (18,5) 5,0 (0,0; 86,1)	11,5 (17,9) 5,0 (0,0; 86,1)

¹⁾ Angabe aus der Nutzenbewertung vom 15.04.2025 übernommen.

Abkürzungen: EK: Erythrozytenkonzentrat; FAS: Full Analysis Set; Hb: Hämoglobin; HbF: Fetales Hämoglobin; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; SCD: Sichelzellerkrankheit; SD: Standardabweichung; VOC: Vasookklusive Krise.

5.2 Mortalität

Die gesamten und transplantationsbezogenen Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheits-erhebung erfasst. Zum Datenschnitt vom 02.01.2025 trat ein Todesfall auf, der als transplantations-bezogen bewertet wurde.

5.3 Morbidität

Schwere vasookklusive Krisen

Insgesamt erreichten in der Studie CLIMB-SCD-121 41 von 63 eingeschlossenen Personen eine Freiheit von schweren VOC für (mindestens) 12 Monate (VF12) im vorliegenden Datenschnitt, erhoben ab 60 Tage nach dem Zeitpunkt der Gabe der letzten unterstützenden Erythrozyten-konzentrat (EK)-Transfusion. Unter Einbezug der Beobachtungszeit in der Studie CLIMB-CTX001-131 erreichten 43 von 63 Personen eine VF12. Die Dauer der Freiheit von schweren VOC liegt für das „Primary Efficacy Set“ (PES) vor, welches eine Person ausschließt, die nach der Infusion mit Exa-Cel verstarb. Wenn eine Person mehrere für VF12 qualifizierende Perioden erreicht hat, wird die längste VF12-Zeit für die Auswertung herangezogen. Die mediane Freiheit von schweren VOC für die Personen, die die Freiheit von schweren VOC erreicht haben, beträgt 33,4 Monate (min; max: 12,7; 64,5). In einer Auswertung erhoben ab dem Zeitpunkt der Infusion ohne weitere Einschränkung der Analyse-population (Full Analysis Set (FAS), N = 46) trat bei 11 Personen nach der Exa-Cel-Infusion eine schwere VOC auf. Die annualisierten Raten schwerer VOC sind im Anhang (Tabelle 18) dargestellt.

Tabelle 3: Freiheit von schweren VOC für 12 Monate; Studie CLIMB-SCD-121/131, ITT-Population (Datenschnitt: 02.01.2025)

Studie CLIMB-SCD-121/131 Freiheit von schweren VOC für 12 Monate	ITT N = 63
Personen, die VF12 in Studie SCD-121/131 erreicht haben, n (%)	43 (68,3)

Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; VF12: Freiheit von schweren VOC für 12 Monate; VOC: Vasookklusive Krise.

Pain NRS-11

Pain NRS-11 erhoben bei Erwachsenen

Tabelle 4: Verbesserung der Pain NRS-11 um ≥ 15 % bei Erwachsenen; Studie CLIMB-SCD-121, ITT-Population (Datenschnitt: 02.01.2025)

Studie CLIMB-SCD-121 Pain NRS-11 bei Erwachsenen Verbesserung um ≥ 15 %	FAS (ergänzend dargestellt) N = 34 n (%)	ITT N = 50 n (%)
Eingeschlossene Erwachsene in die Studie	-	50 (100)
Eingeschlossene Erwachsene in der Auswertung ¹⁾	34 (100)	34 (68,0)
Erwachsene mit einer Erhebung zu Baseline ²⁾	34 (100)	50 (100)
<i>Monat 12</i>		
Rücklauf	33 (97,1)	33 (60,0)
Personen mit Verbesserung	14 (41,2)	14 (28,0)
<i>Monat 24</i>		
Rücklauf	29 (85,3)	29 (58,0)
Personen mit Verbesserung	13 (38,2)	13 (26,0)

¹⁾ Erwachsene, die vor Erhalt der Exa-Cel-Infusion aus der Studie ausgeschieden sind, gehen als Non-Responder in die Auswertung ein.

²⁾ Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung (planmäßig oder außerplanmäßig), die vor Beginn der Mobilisierung in der Studie CLIMB-SCD-121 erhoben wurde.

Abkürzungen: Exa-Cel: Exagamglogene autotemcel; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; Pain NRS-11: Pain Numeric Rating Scale.

Pain NRS-11 erhoben bei Jugendlichen

Die Darstellung erfolgt bis zu einem Zeitpunkt mit hinreichend hohen Rückläufen (70 %) im Enrolled Set (ITT-Population).

Tabelle 5: Verbesserung der Pain NRS-11 um ≥ 15 % bei Jugendlichen; Studie CLIMB-SCD-121, ITT-Population (Datenschnitt: 02.01.2025)

Studie CLIMB-SCD-121 Pain NRS-11 bei Jugendlichen Verbesserung um ≥ 15 %	ITT N = 13 n (%)
Eingeschlossene Jugendliche in die Studie	13 (100)
Eingeschlossene Jugendliche in der Auswertung	13 (93,3)
Jugendliche mit einer Erhebung zu Baseline ¹⁾	13 (100)
<i>Monat 12</i>	
Rücklauf	12 (92,3)
Personen mit Verbesserung	3 (23,1)
<i>Monat 24</i>	
Rücklauf	11 (84,6)
Personen mit Verbesserung	1 (7,7)

¹⁾ Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung (planmäßig oder außerplanmäßig), die vor Beginn der Mobilisierung in der Studie CLIMB-SCD-121 erhoben wurde.

Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; Pain NRS-11: Pain Numeric Rating Scale.

Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS

Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS bei Erwachsenen

Ergänzend werden die Auswertungen des FAS dargestellt. Die Rücklaufquoten für die Erwachsenen werden im FAS als ausreichend hoch eingeschätzt. Die Darstellung erfolgt bis zu einem Zeitpunkt mit hinreichend hohen Rückläufen (70 %) bezogen auf das FAS.

Tabelle 6: Verbesserung der EQ-5D-VAS um ≥ 15 % bei Erwachsenen; Studie CLIMB-SCD-121, ITT-Population (Datenschnitt: 02.01.2025)

Studie CLIMB-SCD-121 EQ-5D-VAS bei Erwachsenen Verbesserung um ≥ 15 %	FAS (ergänzend dargestellt) N = 34 n (%)	ITT N = 50 n (%)
Eingeschlossene Erwachsene in die Studie	-	50 (100)
Eingeschlossene Erwachsene in der Auswertung ¹⁾	34 (100)	34 (68,0)
Erwachsene mit einer Erhebung zu Baseline ²⁾	34 (100)	50 (100)
<i>Monat 12</i>		
Rücklauf	32 (94,1)	32 (64,0)
Personen mit Verbesserung	12 (35,3)	12 (24,0)
<i>Monat 24</i>		
Rücklauf	29 (85,3)	29 (58,0)
Personen mit Verbesserung	13 (38,2)	13 (26,0)

¹⁾ Erwachsene, die vor Erhalt der Exa-Cel-Infusion aus der Studie ausgeschieden sind, gehen als Non-Responder in die Auswertung ein.

²⁾ Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung (planmäßig oder außerplanmäßig), die vor Beginn der Mobilisierung in der Studie CLIMB-SCD-121 erhoben wurde.

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; Exa-Cel: Exagamglogene autotemcel; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat.

Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS bei Jugendlichen

Die Darstellung erfolgt bis zu einem Zeitpunkt mit hinreichend hohen Rückläufen (70 %) im Enrolled Set (ITT-Population).

Tabelle 7: Verbesserung der EQ-5D-VAS um ≥ 15 % bei Jugendlichen; Studie CLIMB-SCD-121, ITT-Population (Datenschnitt: 02.01.2025)

Studie CLIMB-SCD-121 EQ-5D-VAS bei Jugendlichen Verbesserung um ≥ 15 %	ITT N = 13 n (%)
Eingeschlossene Jugendliche in die Studie	13 (100)
Jugendliche mit einer Erhebung zu Baseline ¹⁾	13 (100)
<i>Monat 12</i>	
Rücklauf	9 (69,2)
Personen mit Verbesserung	3 (23,1)
<i>Monat 24</i>	
Rücklauf	10 (76,9)
Personen mit Verbesserung	4 (30,8)

¹⁾ Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung (planmäßig oder außerplanmäßig), die vor Beginn der Mobilisierung in der Studie CLIMB-SCD-121 erhoben wurde.

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; ITT: Intention to Treat.

ASCQ-Me SCD-MHC

Die Auswertungen im FAS werden ergänzend dargestellt. Die Darstellung erfolgt bis zu einem Zeitpunkt mit hinreichend hohen Rückläufen (70 %) bezogen auf die FAS.

Tabelle 8: Verbesserung der ASCQ-Me SCD-MHC um ≥ 15 % bei Erwachsenen (ergänzend dargestellt); Studie CLIMB-SCD-121, ITT-Population (Datenschnitt: 02.01.2025)

Studie CLIMB-SCD-121 ASCQ-Me SCD-MHC bei Erwachsenen Verbesserung um ≥ 15 %	FAS (ergänzend dargestellt) N = 34 n (%)	ITT N = 50 n (%)
Eingeschlossene Erwachsene in die Studie	-	50 (100)
Eingeschlossene Erwachsene in der Auswertung ¹⁾	34 (100)	34 (68,0)
Erwachsene mit einer Erhebung zu Baseline ²⁾	34 (100)	50 (100)
Monat 12		
Rücklauf	32 (94,1)	32 (64,0)
Personen mit Verbesserung	5 (14,7)	5 (10,0)
Monat 24		
Rücklauf	28 (82,4)	28 (56,0)
Personen mit Verbesserung	7 (20,6)	7 (14,0)

¹⁾ Erwachsene, die vor Erhalt der Exa-Cel-Infusion aus der Studie ausgeschieden sind, gehen als Non-Responder in die Auswertung ein.

²⁾ Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung (planmäßig oder außerplanmäßig), die vor Beginn der Mobilisierung in der Studie CLIMB-SCD-121 erhoben wurde.

Abkürzungen: ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement Information System; Exa-Cel: Exagamglogene autotemcel; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; SCD-MHC: Sickle Cell Disease Medical History Checklist.

5.4 Lebensqualität

ASCQ-Me

Im Folgenden sind die Auswertungen der rohen Responder zur Verbesserung dargestellt. Die Responderanalysen unter Berücksichtigung des standardisierten Scores (T-Score) sind im Anhang dargestellt. Die Auswertungen im FAS werden ergänzend dargestellt. Die Darstellung erfolgt bis zu einem Zeitpunkt mit hinreichend hohen Rückläufen (70 %) bezogen auf die FAS.

*Tabelle 9: Verbesserung des ASCQ-Me um ≥ 15 % bei Erwachsenen (Rohe Responder);
Studie CLIMB-SCD-121, ITT-Population (Datenschnitt: 02.01.2025)*

Studie CLIMB-SCD-121 ASCQ-Me bei Erwachsenen Verbesserung um ≥ 15 %	FAS (ergänzend dargestellt) N = 34 n (%)	ITT N = 50 n (%)
Eingeschlossene Erwachsene in die Studie	-	50 (100)
Eingeschlossene Erwachsene in der Auswertung ¹⁾	34 (100)	34 (68,0)
Erwachsene mit einer Erhebung zu Baseline ²⁾	34 (100)	50 (100)
Domäne „Beeinträchtigung durch Schmerzkrisen – Häufigkeit“		
<i>Monat 12</i>		
Rücklauf	33 (97,1)	33 (66,0)
Personen mit Verbesserung	30 (88,2)	30 (60,0)
<i>Monat 24</i>		
Rücklauf	29 (85,3)	29 (58,0)
Personen mit Verbesserung	28 (82,4)	28 (56,0)
Domäne „Beeinträchtigung durch Schmerzkrisen – Schweregrad“		
<i>Monat 12</i>		
Rücklauf	33 (97,1)	33 (66,0)
Personen mit Verbesserung	8 (23,5)	8 (16,0)
<i>Monat 24</i>		
Rücklauf	29 (85,3)	29 (58,0)
Personen mit Verbesserung	7 (20,6)	7 (14,0)
Domäne „Emotionale Belastung“		
<i>Monat 12</i>		
Rücklauf	32 (94,1)	32 (64,0)
Personen mit Verbesserung	13 (38,2)	13 (26,0)
<i>Monat 24</i>		
Rücklauf	28 (82,4)	28 (56,0)
Personen mit Verbesserung	11 (32,4)	11 (22,0)
Domäne „Beeinträchtigung durch Schmerzen“		
<i>Monat 12</i>		
Rücklauf	32 (94,1)	32 (64,0)
Personen mit Verbesserung	9 (26,5)	9 (18,0)
<i>Monat 24</i>		
Rücklauf	28 (82,4)	28 (56,0)
Personen mit Verbesserung	11 (32,4)	11 (22,0)

Studie CLIMB-SCD-121 ASCQ-Me bei Erwachsenen Verbesserung um $\geq 15\%$	FAS (ergänzend dargestellt) N = 34 n (%)	ITT N = 50 n (%)
Domäne „Beeinträchtigung des Soziallebens“		
<i>Monat 12</i>		
Rücklauf	31 (91,2)	31 (62,0)
Personen mit Verbesserung	18 (52,9)	18 (36,0)
<i>Monat 24</i>		
Rücklauf	28 (82,4)	28 (56,0)
Personen mit Verbesserung	16 (47,1)	16 (32,0)
Domäne „Beeinträchtigung durch Steifigkeit“		
<i>Monat 12</i>		
Rücklauf	31 (91,2)	31 (62,0)
Personen mit Verbesserung	12 (35,3)	11 (22,0)
<i>Monat 24</i>		
Rücklauf	28 (82,4)	28 (56,0)
Personen mit Verbesserung	11 (32,4)	11 (22,0)
Domäne „Beeinträchtigung des Schlafs“		
<i>Monat 12</i>		
Rücklauf	32 (94,1)	32 (64,0)
Personen mit Verbesserung	13 (38,2)	13 (26,0)
<i>Monat 24</i>		
Rücklauf	28 (82,4)	28 (56,0)
Personen mit Verbesserung	10 (29,4)	10 (20,0)

¹⁾ Erwachsene, die vor Erhalt der Exa-Cel-Infusion aus der Studie ausgeschieden sind, gehen als Non-Responder in die Auswertung ein.

²⁾ Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung (planmäßig oder außerplanmäßig), die vor Beginn der Mobilisierung in der Studie CLIMB-SCD-121 erhoben wurde.

Abkürzungen: ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement Information System; Exa-Cel: Exagamglogene autotemcel; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat.

PedsQL

Die Darstellung erfolgt bis zu einem Zeitpunkt mit hinreichend hohen Rückläufen (70 %).

Tabelle 10: Verbesserung des PedsQL um ≥ 15 % bei Jugendlichen; Studie CLIMB-SCD-121, ITT-Population (Datenschnitt: 02.01.2025)

Studie CLIMB-SCD-121 PedsQL bei Jugendlichen Verbesserung um ≥ 15 %	ITT N = 13 n (%)
Eingeschlossene Jugendliche in die Studie	13 (100)
Erwachsene mit einer Erhebung zu Baseline ¹⁾	13 (100)
Gesamtscore	
<i>Monat 12</i>	
Rücklauf	9 (69,2)
Personen mit Verbesserung	7 (53,8)
<i>Monat 24</i>	
Rücklauf	9 (69,2)
Personen mit Verbesserung	6 (46,2)
Summenwert „Physische Gesundheit“	
<i>Monat 12</i>	
Rücklauf	9 (69,2)
Personen mit Verbesserung	7 (53,8)
<i>Monat 24</i>	
Rücklauf	9 (69,2)
Personen mit Verbesserung	7 (53,8)
Summenwert „Psychosoziale Gesundheit“	
<i>Monat 12</i>	
Rücklauf	9 (69,2)
Personen mit Verbesserung	6 (46,2)
<i>Monat 24</i>	
Rücklauf	9 (69,2)
Personen mit Verbesserung	6 (46,2)

¹⁾ Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung (planmäßig oder außerplanmäßig), die vor Beginn der Mobilisierung in der Studie CLIMB-SCD-121 erhoben wurde.

Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.

PedsQL-SCD

Die Darstellung erfolgt bis zu einem Zeitpunkt mit hinreichend hohen Rückläufen (70 %).

Tabelle 11: Verbesserung des PedsQL-SCD um ≥ 15 % bei Jugendlichen; Studie CLIMB-SCD-121, ITT-Population (Datenschnitt: 02.01.2025)

Studie CLIMB-SCD-121 PedsQL-SCD bei Jugendlichen Verbesserung um ≥ 15 %	ITT N = 13 n (%)
Eingeschlossene Jugendliche in die Studie	13 (100)
Erwachsene mit einer Erhebung zu Baseline ¹⁾	13 (100)
Gesamtscore	
<i>Monat 12</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	9 (69,2) 6 (46,2)
<i>Monat 24</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	9 (69,2) 6 (46,2)
Skala „Kommunikation I“	
<i>Monat 12</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	9 (69,2) 5 (38,5)
<i>Monat 24</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	9 (69,2) 5 (38,5)
Skala „Kommunikation II“	
<i>Monat 12</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	9 (69,2) 3 (23,1)
<i>Monat 24</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	9 (69,2) 4 (30,8)
Skala „Emotionen“	
<i>Monat 12</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	9 (69,2) 6 (46,2)
<i>Monat 24</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	9 (69,2) 5 (38,5)
Skala „Schmerz und Verletzung“	
<i>Monat 12</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	9 (69,2) 6 (46,2)
<i>Monat 24</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	9 (69,2) 8 (61,5)

Studie CLIMB-SCD-121 PedsQL-SCD bei Jugendlichen Verbesserung um $\geq 15\%$	ITT N = 13 n (%)
Skala „Schmerzwirkung“	
<i>Monat 12</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	9 (69,2) 6 (46,2)
<i>Monat 24</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	9 (69,2) 6 (46,2)
Skala „Schmerzmanagement und -kontrolle“	
<i>Monat 12</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	9 (69,2) 4 (30,8)
<i>Monat 24</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	9 (69,2) 5 (38,5)
Skala „Behandlung“	
<i>Monat 12</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	9 (69,2) 4 (30,8)
<i>Monat 24</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	9 (69,2) 7 (53,8)
Skala „Sorge I“	
<i>Monat 12</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	9 (69,2) 4 (30,8)
<i>Monat 24</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	9 (69,2) 7 (53,8)
Skala „Sorge II“	
<i>Monat 12</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	9 (69,2) 4 (30,8)
<i>Monat 24</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	9 (69,2) 5 (38,5)

¹⁾ Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung (planmäßig oder außerplanmäßig), die vor Beginn der Mobilisierung in der Studie CLIMB-SCD-121 erhoben wurde.

Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; PedsQL-SCD: Pediatric Quality of Life Inventory Sickle Cell Disease Module.

FACT-BMT (ergänzend dargestellt)

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden keine Informationen hinsichtlich der Inhaltsvalidität oder des Scorings identifiziert, sodass der „Functional Assessment of Cancer Therapy – Bone Marrow Transplantation“ (FACT-BMT) weiterhin ergänzend dargestellt wird.

Tabelle 12: Verbesserung im FACT-BMT und FACT-G um $\geq 15\%$ bei Erwachsenen (ergänzend dargestellt); Studie CLIMB-SCD-121, ITT-Population (Datenschnitt: 02.01.2025)

Studie CLIMB-SCD-121 FACT-BMT ¹⁾ (ergänzend dargestellt) Verbesserung um $\geq 15\%$	FAS (ergänzend dargestellt) N = 34 n (%)	ITT N = 50 n (%)
Eingeschlossene Erwachsene in die Studie	-	50 (100)
Eingeschlossene Erwachsene in der Auswertung ²⁾	34 (100)	34 (68,0)
Erwachsene mit einer Erhebung zu Baseline ³⁾	34 (100)	50 (100)
FACT-G – Gesamtscore		
<i>Monat 12</i>		
Rücklauf	33 (97,1)	33 (66,0)
Personen mit Verbesserung	16 (47,1)	16 (32,0)
<i>Monat 24</i>		
Rücklauf	29 (85,3)	28 (58,0)
Personen mit Verbesserung	12 (35,3)	12 (24,0)
FACT-BMT – Gesamtscore		
<i>Monat 12</i>		
Rücklauf	33 (97,1)	33 (66,0)
Personen mit Verbesserung	13 (38,2)	9 (18,0)
<i>Monat 24</i>		
Rücklauf	29 (85,3)	29 (58,0)
Personen mit Verbesserung	13 (38,2)	8 (16,0)
BMTS		
<i>Monat 12</i>		
Rücklauf	33 (97,1)	33 (66,0)
Personen mit Verbesserung	9 (26,5)	9 (18,0)
<i>Monat 24</i>		
Rücklauf	29 (85,3)	29 (58,0)
Personen mit Verbesserung	8 (23,5)	8 (16,0)

¹⁾ Scoring nicht hinreichend nachvollziehbar, höhere Werte stehen für eine höhere Lebensqualität.

²⁾ Erwachsene, die vor Erhalt der Exa-Cel-Infusion aus der Studie ausgeschieden sind, gehen als Non-Responder in die Auswertung ein.

³⁾ Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung (planmäßig oder außerplanmäßig), die vor Beginn der Mobilisierung in der Studie CLIMB-SCD-121 erhoben wurde.

Abkürzungen: BMTS: Bone Marrow Transplantation Subscale; 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; ITT: Intention to Treat.

5.5 Sicherheit

Zum Vergleich mit dem vorherigen Datenschnitt haben mehr Patientinnen und Patienten die 24-monatige Nachbeobachtungszeit absolviert und gingen in die Langzeitnachbeobachtungsstudie CLIMB-CTX001-131 über. Die Erhebung von unerwünschten Ereignissen (UE) erfolgt ab Monat 24 selektiv, sodass eine Untererfassung von UE nicht ausgeschlossen werden kann. Nur schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) werden vollständig bis Monat 60 erhoben. Nach Monat 24 werden daher nur SUE berichtet. Zum vorliegenden Datenschnitt hat 1 Person eine 60-monatige Nachbeobachtung absolviert.

Tabelle 13: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 (Datenschnitt: 02.01.2025)

Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 Zusammenfassung der UE Personen mit mindestens einem ...	Aufnahme bis Exa-Cel- Infusion¹⁾ N = 58 n (%)	Ab Infusion bis Monat 24²⁾ N = 46 n (%)	Aufnahme bis Monat 24 N = 58 n (%)	Ab Monat 24³⁾ N = 40 n (%)
UE (ergänzend dargestellt)	57 (98,3)	46 (100)	58 (100)	-
UE CTCAE-Grad ≥ 3	37 (63,8)	46 (100)	53 (91,4)	-
SUE	31 (53,4)	20 (43,5)	38 (65,5)	5 (12,5)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-

¹⁾ UE wurden in diesem Zeitraum nicht kontinuierlich erfasst.

²⁾ Zum Zeitpunkt des Datenschnitt hatten noch nicht alle Teilnehmenden Monat 24 erreicht.

³⁾ Ab Monat 24 erfolgte eine selektive Erhebung von UE. Eine Untererfassung kann dadurch nicht ausgeschlossen werden. Die SUE wurden innerhalb der ersten 5 Jahre nach Exa-Cel-Infusion vollständig erhoben.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Exa-Cel: Exagamglogene autotemcel; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 14: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$; Studie CLIMB-SCD-121, Sicherheitspopulation
(Datenschnitt: 02.01.2025)

Studie CLIMB-SCD-121 UE MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Aufnahme bis Exa-Cel-Infusion N = 58 n (%)	Exa-Cel bis Monat 24 N = 46 n (%)	Einschluss bis Monat 24 N = 58 n (%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	48 (82,8)	43 (93,5)	53 (91,4)
Übelkeit	44 (75,9)	32 (69,6)	47 (81)
Erbrechen	23 (39,7)	27 (58,7)	34 (58,6)
Abdominalschmerz	20 (34,5)	24 (52,2)	33 (56,9)
Obstipation	18 (31,0)	21 (45,7)	30 (51,7)
Stomatitis	-	29 (63,0)	29 (50,0)
Diarrhö	8 (13,8)	20 (43,5)	26 (44,8)
Schmerzen Oberbauch	-	12 (26,1)	14 (24,1)
Gastritis	-	11 (23,9)	12 (20,7)
Dyspepsie	-	5 (10,9)	8 (13,8)
Gastroösophageale Refluxerkrankung	-	8 (17,4)	8 (13,8)
Parästhesie oral	7 (12,1)	-	8 (13,8)
Hämatochezie	0	5 (10,9)	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	31 (53,4)	45 (97,8)	50 (86,2)
Fieber	7 (12,1)	20 (43,5)	24 (41,4)
Fatigue	7 (12,1)	16 (34,8)	19 (32,8)
Schmerz	12 (20,7)	12 (26,1)	19 (32,8)
Schleimhautentzündung	-	17 (37,0)	17 (29,3)
Ödem peripher	-	13 (28,3)	14 (24,1)
Brustschmerz	-	6 (13,0)	7 (12,1)
Arzneimittelentzugssyndrom	-	9 (19,6)	9 (15,5)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	-	9 (19,6)	10 (17,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	38 (65,5)	28 (60,9)	47 (81,0)
Schmerzen an der Stelle eines Gefäßzugangs	29 (50,0)	-	31 (53,4)
Schmerzen während eines Eingriffs	13 (22,4)	9 (19,6)	15 (25,9)
Transfusionsreaktion	-	-	6 (10,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	9 (15,5)	44 (95,7)	46 (79,3)
Febrile Neutropenie	-	25 (54,3)	25 (43,1)
Anämie	-	17 (37,0)	19 (32,8)
Neutropenie	-	14 (30,4)	14 (24,1)
Thrombozytopenie	-	13 (28,3)	14 (24,1)
Lymphopenie	-	5 (10,9)	-

Studie CLIMB-SCD-121 UE MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Aufnahme bis Exa-Cel-Infusion N = 58 n (%)	Exa-Cel bis Monat 24 N = 46 n (%)	Einschluss bis Monat 24 N = 58 n (%)
Erkrankungen des Nervensystems	35 (60,3)	33 (71,7)	46 (79,3)
Kopfschmerzen	18 (31)	25 (54,3)	33 (56,9)
Parästhesie	17 (29,3)	6 (13,0)	20 (34,5)
Schwindelgefühl	-	11 (23,9)	14 (24,1)
Untersuchungen	21 (36,2)	41 (89,1)	46 (77,6)
Thrombozytenzahl erniedrigt	-	21 (45,7)	21 (36,2)
Neutrophilenzahl erniedrigt	-	17 (37,0)	17 (29,3)
Alanin-Aminotransferase erhöht	-	11 (23,9)	13 (22,4)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	-	11 (23,9)	13 (22,4)
CD4 Lymphozyten erniedrigt	-	9 (19,6)	9 (15,5)
Gewicht verringert	0 (0)	8 (17,4)	8 (13,8)
International Normalized Ratio (INR) erhöht	0 (0)	8 (17,4)	8 (13,8)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	-	6 (13,0)	7 (12,1)
Leukozytenzahl erniedrigt	-	6 (13,0)	6 (10,3)
Bilirubin im Blut erhöht	-	-	9 (15,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	34 (58,6)	34 (73,9)	43 (74,1)
Appetit vermindert	6 (10,3)	21 (45,7)	25 (43,1)
Hypomagnesiämie	20 (34,5)	9 (19,6)	24 (41,4)
Hypokalzämie	20 (34,5)	-	21 (36,2)
Hypokaliämie	14 (24,1)	15 (32,6)	21 (36,2)
Hyperphosphatämie	-	7 (15,2)	9 (15,5)
Eisenüberladung	-	6 (13,0)	7 (12,1)
Erkrankungen der Haut u. des Unterhautgewebes	19 (32,8)	35 (76,1)	43 (74,1)
Pruritus	14 (24,1)	23 (50,0)	34 (58,6)
Hauthyperpigmentierung	0 (0)	16 (34,8)	16 (27,6)
Exfoliation der Haut	-	10 (21,7)	10 (17,2)
Alopezie	-	8 (17,4)	8 (13,8)
Trockene Haut	-	6 (13,0)	8 (13,8)
Ausschlag	-	5 (10,9)	-
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	21 (36,2)	33 (71,7)	40 (69,0)
COVID-19	6 (10,3)	14 (30,4)	19 (32,8)
Orale Candidose	-	10 (21,7)	10 (17,2)
Infektion der oberen Atemwege	-	8 (17,4)	8 (13,8)
Pneumonie	-	5 (10,9)	6 (10,3)

Studie CLIMB-SCD-121 UE MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Aufnahme bis Exa-Cel-Infusion N = 58 n (%)	Exa-Cel bis Monat 24 N = 46 n (%)	Einschluss bis Monat 24 N = 58 n (%)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	30 (51,7)	31 (67,4)	39 (67,2)
Schmerz in einer Extremität	13 (22,4)	20 (43,5)	26 (44,8)
Arthralgie	10 (17,2)	21 (45,7)	24 (41,4)
Rückenschmerzen	15 (25,9)	16 (34,8)	22 (37,9)
Knochenschmerzen	-	6 (13,0)	11 (19,0)
Nackenschmerzen	-	10 (21,7)	10 (17,2)
Myalgie	-	-	6 (10,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums	17 (29,3)	26 (56,5)	36 (62,1)
Husten	6 (10,3)	8 (17,4)	13 (22,4)
Schmerzen im Oropharynx	-	9 (19,6)	12 (20,7)
Epistaxis	-	10 (21,7)	11 (19,0)
Dyspnoe	-	-	6 (10,3)
Psychiatrische Erkrankungen	9 (15,5)	18 (39,1)	23 (39,7)
Angst	-	9 (19,6)	13 (22,4)
Schlaflosigkeit	-	7 (15,2)	8 (13,8)
Depressionen	-	-	6 (10,3)
Gefäßerkrankungen	10 (17,2)	17 (37,0)	23 (39,7)
Hypertonie	-	7 (15,2)	10 (17,2)
Hitzewallung	-	5 (10,9)	-
Hypotonie	6 (10,3)	-	8 (13,8)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	-	20 (43,5)	21 (36,2)
Amenorrhoe	-	5 (10,9)	6 (10,3)
Augenerkrankungen	-	19 (41,3)	20 (34,5)
Verschwommen sehen	-	6 (13,0)	6 (10,3)
Leber- und Gallenerkrankungen	6 (10,3)	13 (28,3)	17 (29,3)
Cholelithiasis	-	9 (19,6)	11 (19,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	-	14 (30,4)	15 (25,9)
Dysurie	-	8 (17,4)	8 (13,8)
Herzerkrankungen	-	10 (21,7)	12 (20,7)
Tachykardie	-	9 (19,6)	10 (17,2)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	-	7 (15,2)	8 (13,8)
Erkrankungen des Immunsystems	-	-	6 (10,3)

Abkürzungen: -: nicht berechenbar; Exa-Cel: Exagamglogene autotemcel; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwere unerwünschte Ereignisse

Tabelle 15: Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), die bei $\geq 5\%$ der Personen in mind. einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie CLIMB-SCD-121; Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 02.01.2025)

Studie CLIMB-SCD-121 Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Aufnahme bis Exa-Cel-Infusion N = 58 n (%)	Exa-Cel bis Monat 24 N = 46 n (%)	Einschluss bis Monat 24 N = 58 n (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	6 (10,3)	37 (80,4)	38 (65,5)
Febrile Neutropenie	-	25 (54,3)	25 (43,1)
Anämie	3 (5,2)	12 (26,1)	14 (24,1)
Thrombozytopenie	-	12 (26,1)	12 (20,7)
Neutropenie	-	11 (23,9)	11 (19,0)
Leukopenie	-	3 (6,5)	3 (5,2)
Sichelzellanämie mit Krise	3 (5,2)		3 (5,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	9 (15,5)	30 (65,2)	32 (55,2)
Stomatitis	-	25 (54,3)	25 (43,1)
Abdominalschmerz	4 (6,9)	5 (10,9)	7 (12,1)
Übelkeit	3 (5,2)	4 (8,7)	7 (12,1)
Schmerzen Oberbauch	-	3 (6,5)	4 (6,9)
Diarrhö	-	3 (6,5)	3 (5,2)
Obstipation	-	4 (8,7)	4 (6,9)
Erbrechen	0	3 (6,5)	3 (5,2)
Untersuchungen	7 (12,1)	26 (56,5)	27 (46,6)
Thrombozytenzahl vermindert	3 (5,2)	21 (45,7)	21 (36,2)
Neutrophilenzahl erniedrigt	-	17 (37,0)	17 (29,3)
Leukozytenzahl erniedrigt	-	6 (13,0)	6 (10,3)
CD4 Lymphozyten erniedrigt	-	5 (10,9)	5 (8,6)
Alanin-Aminotransferase erhöht	-	3 (6,5)	3 (5,2)
Gewicht verringert	-	3 (6,5)	3 (5,2)
Bilirubin im Blut erhöht	-	-	3 (5,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	5 (8,6)	24 (52,2)	27 (46,6)
Appetit vermindert	-	18 (39,1)	19 (32,8)
Hypokalzämie	4 (6,9)	-	5 (8,6)
Eisenüberladung	-	5 (10,9)	6 (10,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (10,3)	20 (43,5)	24 (41,4)
Schleimhautentzündung	-	15 (32,6)	15 (25,9)
Schmerz	-	3 (6,5)	5 (8,6)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	-	4 (8,7)	4 (6,9)

Studie CLIMB-SCD-121 Schwere UE (CTCAE-Grad \geq 3) MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Aufnahme bis Exa-Cel-Infusion N = 58 n (%)	Exa-Cel bis Monat 24 N = 46 n (%)	Einschluss bis Monat 24 N = 58 n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	12 (20,7)	10 (21,7)	20 (34,5)
Pneumonie	-	4 (8,7)	5 (8,6)
Infektion am Gefäßzugang	3 (5,2)	-	4 (6,9)
Sepsis	-	-	3 (5,2)
Staphylokokken-Bakteriämie	-	-	3 (5,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	8 (13,8)	6 (13,0)	13 (22,4)
Prozedurale Schmerzen	-	-	3 (5,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	9 (15,5)	10 (21,7)	13 (22,4)
Rückenschmerzen	6 (10,3)	5 (10,)	7 (12,1)
Arthralgie	-	3 (6,5)	3 (5,2)
Knochenschmerzen	3 (5,2)	-	3 (5,2)
Osteonekrose	-	-	3 (5,2)
Leber- und Gallenerkrankungen	4 (6,9)	8 (17,4)	12 (20,7)
Cholelithiasis	-	5 (10,9)	7 (12,1)
Erkrankungen des Nervensystems	6 (10,3)	8 (17,4)	12 (20,7)
Kopfschmerzen	-	5 (10,9)	5 (8,6)
Migräne	-	-	3 (5,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums	4 (6,9)	7 (15,2)	11 (19,0)
Schmerzen im Oropharynx	-	3 (6,5)	3 (5,2)
Gefäßerkrankungen	4 (6,9)	4 (8,6)	8 (13,8)
Hypotonie	3 (5,2)	-	4 (6,9)
Tiefe Venenthrombose	-	3 (6,5)	3 (5,2)
Hypertonie	-	-	3 (5,2)
Erkrankungen der Haut u. des Unterhautgewebes	-	6 (13,0)	6 (10,3)
Pruritus	-	5 (10,9)	5 (8,6)
Psychiatrische Erkrankungen	3 (5,2)	-	5 (8,6)
Angststörungen	-	-	3 (5,2)
Herzerkrankungen	-	3 (6,5)	3 (5,2)

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

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 16: SUE, die bei $\geq 5\%$ der Personen in mind. einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 02.01.2025)

Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 SUE MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Aufnahme bis Exa-Cel-Infusion N = 58 n (%)	Exa-Cel bis Monat 24 N = 46 n (%)	Einschluss bis Monat 24 N = 58 n (%)	Ab Monat 24 N = 40 n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	15 (25,9)	10 (21,7)	22 (37,9)	2 (5,0)
Pneumonie	-	4 (8,7)	5 (8,6)	-
Infektion am Gefäßzugang	3 (5,2)	-	3 (5,2)	-
Sepsis	-	-	3 (5,2)	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	7 (12,1)	6 (13,0)	11 (19,0)	2 (5,0)
Fieber	-	4 (8,7)	5 (8,6)	-
Schmerz	-	-	3 (5,2)	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5 (8,6)	7 (15,2)	9 (15,5)	-
Abdominalschmerz	4 (6,9)	3 (6,5)	5 (8,6)	-
Schmerzen Oberbauch	-	-	3 (5,2)	-
Obstipation	-	3 (6,5)	3 (5,2)	-
Leber- und Gallenerkrankungen	3 (5,2)	5 (10,9)	8 (13,8)	-
Cholelithiasis	-	4 (8,7)	6 (10,3)	-
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	7 (12,1)	3 (6,5)	8 (13,8)	2 (5,0)
Rückenschmerzen	4 (6,9)	-	6 (10,3)	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums	4 (6,9)	4 (8,7)	8 (13,8)	-
Erkrankungen des Nervensystems	5 (8,6)	-	6 (10,3)	-
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	6 (10,3)	-	7 (12,1)	-
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (5,2)	-	5 (8,6)	-
Sichelzellanämie mit Krise	3 (5,2)	-	3 (5,2)	-
Psychiatrische Erkrankungen	3 (5,2)	-	4 (6,9)	-
Angststörungen	-	-	3 (5,2)	-
Gefäßerkrankungen	3 (5,2)	-	4 (6,9)	-

Abkürzungen: -: nicht berechenbar; Exa-Cel: Exagamglogene autotemcel; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

6 Diskussion

Zum Stellungnahmeverfahren legt der pU einen neuen Datenschnitt vom 02.01.2025 vor, der gegenüber dem in der Nutzenbewertung herangezogenen 2. Datenschnitt vom 16.04.2023 über eine längere Nachbeobachtungszeit ab Studieneinschluss im Median verfügt (51,07 vs. 30,33 Monate). Weiterhin berücksichtigen die vorgelegten Auswertungen alle eingeschlossenen Personen. Die Auswertungen zur Sicherheit beziehen sich auf alle Personen, die einen Mobilisierungszyklus erfolgreich absolviert haben. Es konnte kein SAP oder Studienbericht zum vorgelegten Datenschnitt identifiziert werden.

Drei weitere Personen haben im Vergleich zum vorherigen herangezogenen Datenschnitt die Prüfintervention erhalten; eine weitere konnte nach Mobilisierung die Intervention nicht erhalten, wobei der Grund für den Studienabbruch nicht identifiziert werden konnte. Keine Studienperson wartet zum vorliegenden Datenschnitt auf eine mögliche Gabe der Prüfintervention. Insgesamt 40 Personen (63,5 %; bezogen auf alle eingeschlossenen Personen) haben Studienmonat 24 absolviert und bei insgesamt 28 Personen liegt eine Gesamtnachbeobachtungszeit von 36 Monaten oder mehr vor.

Es liegen Auswertungen in verschiedenen Analysepopulationen vor. Eine Zeit von Studieneinschluss bis Exa-Cel-Infusion konnte weiterhin nicht identifiziert werden. Als inhärenter Bestandteil der Studienteilnahme war die Gabe von Austauschtransfusionen im Zeitraum von Studieneinschluss bis zur Gabe von Konditionierung mit Busulfan. Diese begannen 8 Wochen vor Start der geplanten Mobilisierung und hatten das Ziel den Anteil des Sichelzelloxyhämoglobins unter 30 % des totalen Hämoglobins (Hb)-Werts sowie den totalen Hb-Wert ≤ 11 g/dl zu halten. Zum vorliegenden Datenschnitt konnten keine Informationen bezüglich der absolvierten Mobilisierungszyklen identifiziert werden. Die Patientinnen und Patienten im FAS absolvierten im Median 2 Mobilisierungszyklen. Insgesamt brachen 17 Personen die Studie vor Erhalt der Exa-Cel-Infusion ab, davon 12 nach Absolvieren der Mobilisierung. Die Zeit von Therapieinitiierung bis zur Exa-Cel-Infusion wird als wesentlicher Bestandteil der Studienteilnahme bewertet, sodass eine Nicht-Berücksichtigung von Personen, die keine Exa-Cel-Infusion erhalten, als nicht sachgerecht bewertet wird. Eine Auswertung von allen eingeschlossenen Personen (Enrolled Set; vergleichbar mit einer ITT-Population) wird als für die Nutzenbewertung relevant erachtet.

Bei der Studie CLIMB-CTX001-131 handelt es sich um die Langzeitnachbeobachtungsstudie für Personen, die Exa-Cel erhalten haben. Die Erhebung von schweren VOC ist identisch mit der in der Primärstudie CLIMB-SCD-121, jedoch unterscheidet sich die Erhebungsfrequenz von patientenberichteten Instrumenten (außer Pain NRS-11), sodass die Rücklaufquoten bis Monat 24 für Erwachsene im FAS über 70 % liegen. Bei Jugendlichen liegen genügend Rückläufe bis Monat 24 bezogen auf die eingeschlossenen Jugendlichen vor. Die Auswertungen im FAS werden für die Erwachsenen ergänzend dargestellt. Es werden Auswertungen in der ITT-Population (Enrolled Set) für die Erwachsenen herangezogen. Personen, die vor Erhalt von Exa-Cel aus der Studie ausschieden, werden als Non-Responder betrachtet. Im Vergleich zum letzten herangezogenen Datenschnitt liegt im Median von 34,5 Monaten eine längere Freiheit von schweren VOC für Personen vor, die VF12 erreicht haben (N = 43), im Vergleich zum vorherigen 2. Datenschnitt (N = 28; 20,5 Monate). Eine Responderanalyse von Personen, die eine Freiheit von 24 oder 36 Monaten erreicht haben, konnte für keine Analysepopulation identifiziert werden. Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens legt der pU sämtliche Fragebögen vor, sodass Unsicherheiten bezüglich der Operationalisierung von Domänen nicht mehr bestehen.

Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe kann die Wirksamkeit und Sicherheit von Exagamglogene autotemcel weiterhin nicht abschließend bewertet werden. Auf Basis der vorliegenden Daten scheint ein positiver Behandlungseffekt bezüglich schwerer VOC für die Personen vorzuliegen, die tatsächlich eine Gentherapie erhalten haben.

7 Zusammenfassung

Exagamglogene autotemcel (Exa-Cel) ist zugelassen zur Behandlung von schwerer Sichelzellerkrankheit (SCD) bei Patienten ab 12 Jahren mit rezidivierenden vasookklusiven Krisen (VOC), die für eine Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen (HSZ) geeignet sind und für die kein humaner Leukozyten-Antigen (HLA)-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht. Die Nutzenbewertung von Exa-Cel basiert auf der zulassungs begründenden Studie CLIMB-SCD-121, einer einarmigen, multizentrischen, offenen Phase-I/II/III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Exa-Cel sowie der Langzeitnachbeobachtungsstudie CLIMB-CTX001-131.

Tabelle 17: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie CLIMB-SCD-121 unter Einbezug der Studie CLIMB-CTX001-131

Studie CLIMB-SCD-121/131 Darstellung der Ergebnisse	Exagamglogene autotemcel N = 63¹⁾	
Mortalität	<i>N</i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>
Todesfälle	58 ²⁾	1 (1,7)
Morbidität		
Schwere vasookklusive Krisen	<i>N²⁾</i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>
Freiheit von schweren VOC für 12 Monate	63	43 (68,3)
Pain NRS-11 zu Monat 24	<i>N³⁾</i>	<i>Personen mit Verbesserung, n (%)</i>
Pain NRS-11 bei Erwachsenen	50	13 (26,0)
Pain NRS-11 bei Jugendlichen	13	1 (7,7)
EQ-5D-VAS zu Monat 24	<i>N³⁾</i>	<i>Personen mit Verbesserung, n (%)</i>
EQ-5D-VAS bei Erwachsenen	50	13 (38,2)
EQ-5D-VAS bei Jugendlichen	13	4 (30,8)
ASCQ-Me bei Erwachsenen zu Monat 24	<i>N³⁾</i>	<i>Personen mit Verbesserung, n (%)</i>
ASCQ-Me SCD-MHC	50	7 (14,0)
Lebensqualität		
ASCQ-Me bei Erwachsenen zu Monat 24	<i>N³⁾</i>	<i>Personen mit Verbesserung, n (%)</i>
Domäne „Beeinträchtigung durch Schmerzkrisen – Häufigkeit“	50	28 (56,0)
Domäne „Beeinträchtigung durch Schmerzkrisen – Schweregrad“	50	7 (14,0)
Domäne „Emotionale Belastung“	50	11 (22,0)
Domäne „Beeinträchtigung durch Schmerzen“	50	11 (22,0)
Domäne „Beeinträchtigung des Soziallebens“	50	16 (32,0)
Domäne „Beeinträchtigung durch Steifigkeit“	50	11 (22,0)
Domäne „Beeinträchtigung des Schlafs“	50	10 (20,0)
PedsQL bei Jugendlichen zu Monat 24	<i>N³⁾</i>	<i>Personen mit Verbesserung, n (%)</i>
Gesamtscore	13	6 (46,2)
Summenwert „Physische Gesundheit“	13	7 (53,8)
Summenwert „Psychosoziale Gesundheit“	13	6 (46,2)

Studie CLIMB-SCD-121/131 Darstellung der Ergebnisse	Exagamglogene autotemcel N = 63¹⁾	
PedsQL-SCD zu Monat 24	<i>N²⁾</i>	<i>Personen mit Verbesserung, n (%)</i>
Gesamtscore	13	6 (46,2)
Skala „Kommunikation I“	13	5 (38,5)
Skala „Kommunikation II“	13	4 (30,8)
Skala „Emotionen“	13	5 (38,5)
Skala „Schmerz und Verletzung“	13	8 (61,5)
Skala „Schmerzwirkung“	13	6 (46,2)
Skala „Schmerzmanagement und -kontrolle“	13	5 (38,5)
Skala „Behandlung“	13	7 (53,5)
Skala „Sorge I“	13	7 (53,5)
Skala „Sorge II“	13	5 (38,5)
Sicherheit⁴⁾		
Unerwünschte Ereignisse	<i>N²⁾</i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>
UE CTCAE-Grad ≥ 3	58	53 (91,4)
SUE	58	38 (65,5)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	58	0 (0)

¹⁾ Enrolled Set.

²⁾ Sicherheitspopulation.

³⁾ Die Erhebung von patientenberichteten Instrumenten erfolgte in der Studie CLIMB-SCD-121 altersgruppenspezifisch. Die Darstellung bezieht sich auf alle in die Studie eingeschlossenen Personen (Enrolled Set; ITT-Population).

⁴⁾ Die Darstellung bezieht sich auf die Erhebung im Zeitraum zwischen Studieneinschluss bis Monat 24.

Abkürzungen: ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement Information System; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; ITT: Intention to Treat; Pain NRS-11: Pain Numeric Rating Scale; PedsQL(-SCD): Pediatric Quality of Life Inventory (Sickle Cell Disease Module); SCD-MHC: Sickle Cell Disease Medical History Checklist; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; VOC: Vasookklusive Krise.

Referenzen

1. **Vertex Pharmaceuticals.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 B: Exagamglogene autotemcel (Casgevy), 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 [online]. Berlin (GER): Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA); 14.01.2025. [Zugriff: 12.06.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8321/2025_01_14_Modul4B_Exagamglogene_autotemcel.pdf.
2. **Vertex Pharmaceuticals.** German SCA post-hoc analysis of CLIMB-121 - DMC25Q1 for exagamglogene autotemcel (exa-cel) [unveröffentlicht].
3. **Vertex Pharmaceuticals.** Indirect treatment comparisons (ITC) for exagamglogene autotemcel (exa-cel) in CTX001-121; statistical analysis plan [unveröffentlicht].
4. **Vertex Pharmaceuticals.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Exagamglogene autotemcel/Casgevy; Nachreichung [unveröffentlicht]. 31.05.2025.

Anhang

Annualisierte Rate von schweren VOC

Der pU legt eine Auswertung unter Einbezug intraindividuelle Veränderungen zur Häufigkeit des Auftretens schwerer VOC vor. Dazu wird die Anzahl an aufgetretenen VOC in der zweijährigen qualifizierenden Baseline-Periode verglichen mit der Anzahl nach Exa-Cel-Infusion. Dafür wird als Analysepopulation das PES herangezogen. Dies wird als nicht sachgerecht angesehen. Durch die Verwendung des PES wird weiterhin der Zeitraum zwischen Studieneinschluss und Abschluss der EK-Transfusion zur Unterstützung nach der Exa-Cel-Infusion und damit ein langer Beobachtungszeitraum der Studienteilnahme nicht berücksichtigt. Zwischen dem zweijährigen Baseline-Zeitraum (Annualisierte Rate von schweren VOC im Enrolled Set: 4,7) und der Wartezeit zur Infusion (Annualisierte Rate von schweren VOC im Enrolled Set: 2,85) liegen Unterschiede in dem Auftreten von schweren VOC vor, welche weder in der Ergebnisschätzung noch in der Berücksichtigung der Zeit nach Infusion berücksichtigt werden. Die Endpunkterhebung beginnt nicht zum Beginn der Therapieinitiierung, was als nicht sachgerecht angesehen wird.

Es wurde auf Anforderung eine Auswertung im FAS nachgereicht. In diese Auswertung gehen alle aufgetretenen VOC bei allen Personen im FAS (erhoben ab Tag 60 nach der letzten unterstützenden Transfusion) ein. Während in die Auswertungen der Nutzenbewertung nur die Ereignisse der Studie CLIMB-SCD-121 eingehen, berücksichtigt die nachgereichte Auswertung die Nachbeobachtungszeiten der Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 kombiniert, sodass eine längere Gesamtnachbeobachtungszeit (131,7 Jahre vs. 75,6 Jahre) der Beobachtungen im FAS in die Auswertung eingehen. Bei insgesamt 10 Patientinnen und Patienten sind im Post-Baseline-Zeitraum insgesamt 40 schwere VOC (erhoben ab Tag 60 nach der letzten EK-Transfusion) aufgetreten. Eine Auswertung mit allen Personen und allen aufgetretenen schweren VOC der Studien CLIMB-SCD-121 und CLIMB-CTX001-131 wurde weiterhin nicht vorgelegt.

Bei der Studie CLIMB-SCD-121 handelt es sich um eine einarmige Studie, bei der die Ein- und Ausschlusskriterien (bspw. Einschluss von Jugendlichen ab Version 5.0) im Studienverlauf mehrmals angepasst wurden. Weiterhin ist die Studie CLIMB-SCD-121 eine First-In-Human-Studie und die Prüflintervention wurde erstmalig an Menschen getestet. Die erstmalige Anwendung dieser Intervention am Menschen erforderte besondere Anforderungen an die Gabe, welche grundsätzlich nachvollziehbar und adäquat erscheint. Durch den Einbezug der Studie CLIMB-CTX001-131 finden die ersten Beobachtungen im FAS eine höhere Berücksichtigung (durch den Einbezug der Gesamtnachbeobachtungszeit) als die später eingeschlossenen Beobachtungen, da diese bereits eine längere Beobachtungszeit aufweisen. Jugendliche bspw., die aufgrund der anfangs strengeren Ein- und Ausschlusskriterien zum Zeitpunkt des Einschlusses der ersten Beobachtungen nicht für die Studie geeignet gewesen wären, werden dagegen weniger berücksichtigt, da sie erst später eingeschlossen wurden. Die Extrapolation der geschätzten annualisierten Rate auf die Gesamtpopulation scheint auf Basis der vorliegenden Informationen nicht informationshaltiger im Vergleich zu den tatsächlich aufgetretenen VOC zu sein. In der Gesamtschau scheint auf Basis der identifizierten Limitationen (Analysepopulation, heterogene Studienpopulation im Studienverlauf mit deutlich unterschiedlichen Beobachtungszeiten und Aussagen zum Krankheitsverlauf in der mündlichen Anhörung seitens der Kliniker) die Darstellung von Responderanalysen zum Erreichen einer Freiheit von schweren VOC sinnvoller als die Darstellung von geschätzten annualisierten Raten. Diese werden in Tabelle 18 dargestellt.

**Tabelle 18: Annualisierte Rate von schweren VOC; Studie CLIMB-SCD-121/131, FAS
(Datenschnitt: 02.01.2025)**

Studie CLIMB-SCD-121/131 Annualisierte Rate von schweren VOC	ITT N = 63	FAS (ergänzend dargestellt) N = 46
Annualisierte Rate im Baseline-Zeitraum, MW (SD)	4,7 (3,4)	4,2 (3,0)
Annualisierte Rate im Post-Baseline-Zeitraum [95%-KI]	k. A.	0,30 [0,21; 0,47] ¹⁾
Annualisiertes Rate Ratio (Post-Baseline vs. Baseline), [95%-KI] ²⁾ p-Wert	k. A.	0,07 [0,05; 0,12] < 0,0001

¹⁾ Die Berechnung erfolgte mittels „Gesamtanzahl VOC / Gesamtnachbeobachtungszeit in Jahren“, die dazugehörigen 95%-KI wurden mittels einem negativen binomialen Regressionsmodell mit log(Nachbeobachtungszeit in Jahren) als Offset-term hergeleitet. Der Offset-term adjustiert für die unterschiedliche Beobachtungszeiten innerhalb des Post-Baseline-Zeitraums.

²⁾ Das annualisierte Rate Ratio und das dazugehörige 95%-KI wurden mittels negativen binomialen Regressionsmodell mit log(Nachbeobachtungszeiten in Jahren) als Offset-term hergeleitet. Im Baseline-Zeitraum ging ein Nachbeobachtungszeit in Jahren von 92,0 ein, während für die Auswertung der Post-Baseline-Rate 131,7 Jahre herangezogen worden sind. Die Nachbeobachtungszeit wurde mittels „Summe der Follow-up-Zeit in Tagen bei allen Teilnehmenden / 365,25“ berechnet.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; ITT: Intention to Treat; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; VOC: Vasookklusive Krise.

Das annualisierte Rate Ratio kann interpretiert werden als eine geschätzte jährliche Reduktion von schweren VOC um 93 % bei Patientinnen und Patienten, die eine Infusion erhalten haben. Diese hatten im Baseline-Zeitraum eine annualisierte Rate der schweren VOC von 4,2 (SD: 3,0) und im Post-Baseline-Zeitraum (gezählt ab Tag 60 nach der letzten Gabe einer unterstützenden EK-Transfusion) von 0,30 im FAS. Die Wartezeit zur Infusion wurde nicht in den Auswertungen berücksichtigt.

ASCQ-Me

*Tabelle 19: Verbesserung des ASCQ-Me um $\geq 15\%$ bei Erwachsenen (Standardisierte Scores);
Studie CLIMB-SCD-121, ITT-Population (Datenschnitt: 02.01.2025)*

Studie CLIMB-SCD-121 ASCQ-Me bei Erwachsenen (ergänzend dargestellt) Verbesserung um $\geq 15\%$	FAS (ergänzend dargestellt) N = 34 n (%)	ITT N = 50 n (%)
Eingeschlossene Erwachsene in die Studie	-	50 (100)
Eingeschlossene Erwachsene in der Auswertung	34 (100)	31 (62,0)
Erwachsene mit einer Erhebung zu Baseline	34 (100)	50 (100)
Domäne „Beeinträchtigung durch Schmerzkrisen – Häufigkeit (Standardisierter Score)		
<i>Monat 12</i>		
Rücklauf	33 (97,1)	33 (66,0)
Personen mit Verbesserung	24 (70,6)	24 (48,0)
<i>Monat 24</i>		
Rücklauf	29 (85,3)	29 (58,0)
Personen mit Verbesserung	25 (73,5)	25 (50,0)
„Beeinträchtigung durch Schmerzkrisen – Schweregrad“ (Standardisierter Score)		
<i>Monat 12</i>		
Rücklauf	33 (97,1)	33 (66,0)
Personen mit Verbesserung	5 (14,7)	5 (10,0)
<i>Monat 24</i>		
Rücklauf	29 (85,3)	29 (58,0)
Personen mit Verbesserung	3 (8,8)	3 (6,0)
Domäne „Emotionale Belastung“ (Standardisierter Score)		
<i>Monat 12</i>		
Rücklauf	32 (94,1)	32 (64,0)
Personen mit Verbesserung	6 (17,6)	6 (12,0)
<i>Monat 24</i>		
Rücklauf	28 (82,4)	28 (56,0)
Personen mit Verbesserung	5 (14,7)	5 (10,0)
Domäne „Beeinträchtigung durch Schmerzen“ (Standardisierter Score)		
<i>Monat 12</i>		
Rücklauf	32 (94,1)	32 (64,0)
Personen mit Verbesserung	4 (11,8)	4 (8,0)
<i>Monat 24</i>		
Rücklauf	28 (82,4)	28 (56,0)
Personen mit Verbesserung	5 (14,7)	5 (10,0)
Domäne „Beeinträchtigung des Soziallebens“ (Standardisierter Score)		
<i>Monat 12</i>		
Rücklauf	31 (91,2)	31 (62,0)
Personen mit Verbesserung	13 (38,2)	13 (26,0)
<i>Monat 24</i>		
Rücklauf	28 (82,4)	28 (56,0)
Personen mit Verbesserung	13 (38,2)	13 (26,0)

Studie CLIMB-SCD-121 ASCQ-Me bei Erwachsenen (ergänzend dargestellt) Verbesserung um $\geq 15\%$	FAS (ergänzend dargestellt) N = 34 n (%)	ITT N = 50 n (%)
Domäne „Beeinträchtigung durch Steifigkeit“ (Standardisierter Score)		
<i>Monat 12</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	31 (91,2) 4 (11,8)	31 (62,0) 4 (8,0)
<i>Monat 24</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	28 (82,4) 4 (11,8)	28 (56,0) 4 (8,0)
Domäne „Beeinträchtigung des Schlafs“ (Standardisierter Score)		
<i>Monat 12</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	32 (94,1) 3 (8,8)	32 (64,0) 3 (6,0)
<i>Monat 24</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	28 (82,4) 2 (5,9)	28 (56,0) 2 (4,0)

Abkürzungen: ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement Information System; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat.