

# Nutzenbewertung



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

**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**

Datum der Veröffentlichung: 15. April 2025

Version 1.0

## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis .....	3
Abkürzungsverzeichnis .....	5
Hintergrund.....	6
1 Fragestellung.....	7
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien .....	8
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung .....	8
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie .....	8
2.3 Endpunkte .....	13
2.3.1 Mortalität.....	14
2.3.2 Morbidität.....	15
2.3.3 Lebensqualität .....	20
2.3.4 Sicherheit .....	25
2.3.5 Erhebungszeitpunkte .....	27
2.4 Statistische Methoden.....	27
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene .....	29
2.6 Indirekter Vergleich .....	30
2.6.1 Matching-Adjustierter indirekter Vergleich .....	30
2.6.2 Nicht randomisierte Evidenz mittels individueller Patientendaten .....	32
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie .....	39
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation .....	39
3.2 Mortalität .....	42
3.3 Morbidität .....	42
3.4 Lebensqualität.....	47
3.5 Sicherheit .....	54
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse.....	61
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Exagamglogene autotemcel .....	61
4.2 Design und Methodik der Studie.....	62
4.3 Mortalität .....	64
4.4 Morbidität .....	64
4.5 Lebensqualität.....	65
4.6 Sicherheit .....	65
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	67
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung .....	68
Referenzen .....	69
Anhang .....	71

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis .....	8
Tabelle 2: Charakterisierung der Studie CLIMB-SCD-121 .....	8
Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie CLIMB-SCD-121.....	11
Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention in der Studie CLIMB-SCD-121.....	12
Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie CLIMB-SCD-121 .....	13
Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie CLIMB-SCD-121.....	27
Tabelle 7: Übersicht der Confounder-Auswahl (MAIC) .....	31
Tabelle 8: Allgemeine Angaben; Studie CLIMB-SCD-121 (Datenschnitt: 16.04.2023).....	39
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation; Studie CLIMB-SCD-121 (Datenschnitt: 16.04.2023) .....	40
Tabelle 10: Freiheit von schweren VOC für 12 Monate (ergänzend dargestellt); Studie CLIMB-SCD-121, PES (Datenschnitt: 16.04.2023) .....	42
Tabelle 11: Verbesserung der Pain NRS-11 um $\geq 15$ % bei Erwachsenen (ergänzend dargestellt); Studie CLIMB-SCD-121, FAS (Datenschnitt: 16.04.2023)....	43
Tabelle 12: Verbesserung der Pain NRS-11 um $\geq 15$ % bei Jugendlichen (ergänzend dargestellt); Studie CLIMB-SCD-121, FAS (Datenschnitt: 16.04.2023)....	44
Tabelle 13: Verbesserung der EQ-5D-VAS um $\geq 15$ % bei Erwachsenen (ergänzend dargestellt); Studie CLIMB-SCD-121, FAS (Datenschnitt: 16.04.2023)....	45
Tabelle 14: Verbesserung der EQ-5D-VAS um $\geq 15$ % bei Jugendlichen (ergänzend dargestellt); Studie CLIMB-SCD-121, FAS (Datenschnitt: 16.04.2023)....	46
Tabelle 15: Verbesserung der ASCQ-Me SCD-MHC um $\geq 15$ % bei Erwachsenen (ergänzend dargestellt); Studie CLIMB-SCD-121, FAS (Datenschnitt: 16.04.2023).....	47
Tabelle 16: Verbesserung des ASCQ-Me um $\geq 15$ % bei Erwachsenen (Rohe Responder) (ergänzend dargestellt); Studie CLIMB-SCD-121, FAS (Datenschnitt: 16.04.2023)....	48
Tabelle 17: Verbesserung des PedsQL um $\geq 15$ % bei Jugendlichen (ergänzend dargestellt); Studie CLIMB-SCD-121, FAS (Datenschnitt: 16.04.2023)....	50
Tabelle 18: Verbesserung des PedsQL-SCD um $\geq 15$ % bei Jugendlichen (ergänzend dargestellt); Studie CLIMB-SCD-121, FAS (Datenschnitt: 16.04.2023)....	51
Tabelle 19: Verbesserung im FACT-BMT und FACT-G um $\geq 15$ % bei Erwachsenen (ergänzend dargestellt); Studie CLIMB-SCD-121, FAS (Datenschnitt: 16.04.2023)....	53
Tabelle 20: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Studie CLIMB-SCD-121 (Datenschnitt: 16.04.2023).....	54
Tabelle 21: UE mit Inzidenz $\geq 10$ %; Studie CLIMB-SCD-121, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 16.04.2023) .....	55
Tabelle 22: Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ), die bei $\geq 5$ % der Personen in mind. einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie CLIMB-SCD-121; Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 16.04.2023).....	58

Tabelle 23: SUE, die bei $\geq 5$ % der Personen in mind. einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie CLIMB-SCD-121, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 16.04.2023).....	60
Tabelle 24: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie CLIMB-SCD-121 .....	68
Tabelle 25: Verbesserung des ASCQ-Me um $\geq 15$ % bei Erwachsenen (Standardisierte Scores) (ergänzend dargestellt); Studie CLIMB-SCD-121, FAS (Datenschnitt: 16.04.2023)....	71

## Abkürzungsverzeichnis

AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASCQ-Me	Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement Information System
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EAC	Endpoint Adjudication Committee
EK	Erythrozytenkonzentrat
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D-VAS	Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension
ESS	Effektive Stichprobengröße
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
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy – General
Hb	Hämoglobin
HbF	Fetales Hämoglobin
HbS	Sichelzellhämoglobin
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
HSZ	Hämatopoetische Stammzellen
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
MAIC	Matching-Adjusted Indirect Comparison
N	Anzahl
Pain NRS-11	Pain Numeric Rating Scale
PES	Primary Efficacy Set
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PedsQL-SCD	Pediatric Quality of Life Inventory Sickle Cell Disease Module
PRO	Patientenberichteter Endpunkt (Patient-Reported Outcome)
PS	Propensity Score
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
SAP	Statistischer Analyseplan
SCD	Sichelzellkrankheit (Sickle Cell Disease)
SCD-MHC	Sickle Cell Disease Medical History Checklist
SGB	Sozialgesetzbuch
SITA	Strong Ignorable Treatment Assignment
SoC	Standard of Care
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
VOC	Vasookklusive Krise

## 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.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Bei Orphan Drugs erfolgt eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt.

Der G-BA bestimmt gemäß Kapitel 5 § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Exagamglogene autotemcel zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in Kapitel 5 § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Exagamglogene autotemcel in seiner Sitzung am 8. April 2025 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 15. Januar 2025 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 15. April 2025 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

## 1 Fragestellung

Exagamglogene autotemcel (Casgevy®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die Bewertung bezieht sich auf folgende Indikation [18]:

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.

Gemäß Fachinformation beträgt die zugelassene Dosierung  $3 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-Zellen/kg Körpergewicht (empfohlene Mindestdosis).

## 2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

### 2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studiename	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
<b>Studien zum Wirkstoff</b>				
CLIMB-SCD-121 <sup>1)</sup>	Ja	Ja	Ja	
CLIMB-CTX001-131	Ja	Ja	Ja	
<b>Studien zu externen Kontrollen</b>				
MarketScan-Analyse	Ja	Ja	Nein	Siehe Kapitel 2.6.

<sup>1)</sup> Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR.

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

#### Zur Nutzenbewertung für Exagamglogene autotemcel herangezogene Unterlagen

- Dossier des pU zu Exagamglogene autotemcel [20]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [5]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie CLIMB-SCD-121 [22]
- Zusatzanalysen zum AMNOG-Dossier [19]
- Fachinformation zu Exagamglogene autotemcel [18]
- SAP zu indirekten Vergleichen [21]

### 2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie

Die Nutzenbewertung von Exagamglogene autotemcel (Exa-Cel) im vorliegenden Anwendungsgebiet basiert auf der Zulassungsstudie CLIMB-SCD-121. Die Studie und die Intervention werden Tabelle 2 und Tabelle 4 beschrieben.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie CLIMB-SCD-121

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Design und Studienablauf</b>	<p>Einarmige, offene, multizentrische Phase-I/II/III-Studie bei Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen bis 35 Jahren mit schwerer Sichelzellerkrankung (SCD) mit rezidivierenden vasookklusiven Krisen (VOC).</p> <p><u>Die Studie wurde in vier Phasen durchgeführt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1. Phase: Screening und Prä-Mobilisierungsperiode</li> <li>• 2. Phase: Mobilisierung, Aufnahme von autologen CD34<sup>+</sup>-Stammzellen durch Apherese; Herstellung der Exa-Cel-Infusion</li> <li>• 3. Phase: Konditionierende Chemotherapie und Infusion von Exa-Cel (Tag 1)</li> <li>• 4. Phase: Follow-up bis zu 24 Monate nach Exa-Cel-Infusion</li> </ul> <p>Nach erfolgreichem Abschluss der Studie Übergang in die Extensionsstudie CLIMB-CTX001-131 möglich.</p>



Charakteristikum	Beschreibung
Population	<p><b>Wesentliche Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter zum Zeitpunkt der Einwilligung 12 bis einschließlich 35 Jahre.</li> <li>• Dokumentierte <math>\beta^S/\beta^S</math>, <math>\beta^S/\beta^0</math> oder <math>\beta^S/\beta^+</math>-SCD-Genotyp.</li> <li>• Vorliegen einer schweren SCD, definiert durch das Auftreten von mind. 2 der folgenden Ereignisse pro Jahr innerhalb von 2 Jahren vor dem Screening, wobei eine angemessene unterstützende Behandlung erfolgte: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Akutes Schmerzereignis, das einen Besuch in einer medizinischen Einrichtung und die Verabreichung von Schmerzmitteln oder Bluttransfusionen erforderte.</li> <li>○ Akutes Thoraxsyndrom, das durch das Auftreten eines neuen Lungeninfiltrats in Verbindung mit Pneumonie-ähnlichen Symptomen, Schmerzen oder Fieber angezeigt wird.</li> <li>○ Priapismus, der länger als 2 Stunden anhält und einen Besuch in einer medizinischen Einrichtung erfordert.</li> <li>○ Milzsequestration, definiert durch eine vergrößerte Milz, Schmerzen im linken oberen Bauch-Quadranten und einen akuten Abfall der Hb-Konzentration <math>\geq 2</math> g/dl. Die historisch schweren VOC wurden von einem EAC bestätigt.</li> </ul> </li> <li>• Normale TCD-Geschwindigkeit (TAMMV <math>&lt; 170</math> cm/sec für nicht-bildgebende TCD und <math>&lt; 155</math> cm/sec für bildgebende TCD) in der mittleren Hirnarterie und der inneren Halsschlagader bei Personen im Alter von 12 bis 16 Jahren.</li> <li>• Karnofsky-Performance-Score von <math>\geq 80</math> % für Personen <math>\geq 16</math> Jahre oder Lansky-Performance-Score von <math>\geq 80</math> % für Personen <math>&lt; 16</math> Jahre.</li> <li>• Eignung für eine autologe Stammzelltransplantation.</li> </ul> <p><b>Wesentliche Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verfügbarkeit und Bereitschaft eines gesunden 10/10 HLA-übereinstimmenden verwandten Spenders nach Einschätzung des Prüfpersonals.</li> <li>• Vorherige allogene Stammzelltransplantation.</li> <li>• Anzahl der weißen Blutkörperchen <math>&lt; 3 \times 10^9/l</math> oder Anzahl der Blutplättchen <math>&lt; 50 \times 10^9/l</math>, die nach Einschätzung des Prüfpersonals nicht auf Hypersplenismus zurückzuführen sind.</li> <li>• Kontinuierliche Behandlung mit EK-Transfusionen, die auch nach dem Engraftment nicht unterbrochen werden dürfte nach, Einschätzung des Prüfpersonals.</li> <li>• Personen mit einer Alloimmunisierung gegen Erythrozytenantigene in der Vorgeschichte, bei denen das Prüfpersonal davon ausgeht, dass für die Dauer der Studie nicht genügend Erythrozyteneinheiten zur Verfügung stehen werden.</li> <li>• Mehr als 10 ungeplante Krankenhausaufenthalte oder Besuche, die im Zusammenhang mit der SCD stehen und die nach Ansicht des Prüfpersonals eher auf erhebliche chronische Schmerzen als nur auf akute Schmerzkrisen zurückzuführen sind.</li> <li>• HbF-Wert <math>&gt; 15,0</math> % unabhängig von der gleichzeitigen Behandlung mit HbF-induzierenden Behandlungen.</li> <li>• Anamnestisch auffällige TCD (TAMMV <math>\geq 200</math> cm/sec für nicht-bildgebende TCD und <math>\geq 185</math> cm/sec für bildgebende TCD) bei Personen zwischen 12 und 18 Jahren.</li> <li>• Unbehandelte Moyamoya-Krankheit in der Vorgeschichte oder beim Screening, die ein erhöhtes Blutungsrisiko darstellen könnte.</li> <li>• Signifikante Blutgerinnungsstörung in der Vorgeschichte.</li> <li>• Komorbiditäten und klinischer Zustand in der Anamnese, welche die Ergebnisse der Studie beeinträchtigen könnten sowie ein zusätzliches Risiko bei der Gabe der Studienmedikation darstellen könnten; dazu gehören: Bekanntes familiäres Krebs-syndrom; relevante Arzneimittelallergien, Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems oder des ZNS, unkontrollierte Anfallsleiden sowie psychiatrische Erkrankungen.</li> <li>• Vorherige oder aktuelle bösartige Erkrankung oder signifikante Immundefizienzstörung.</li> <li>• Fortgeschrittene Lebererkrankung definiert durch spezifizierte Kriterien.</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Linksventrikuläre Auswurfraction &lt; 45 % im Echokardiogramm.</li> <li>• Glomeruläre Filtrationsrate (Baseline) von &lt; 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.</li> <li>• Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid &lt; 50 % des vorausgerechneten Werts (korrigiert um Hämoglobin und/oder Alveolarvolumen).</li> <li>• Positive Tests für eine Reihe von Infektionskrankheiten u. a. HIV, Hepatitis B oder Syphilis.</li> </ul>
<b>Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten</b>	<p>Gescreent gesamt: N = k. A.  Eingeschlossen: N = 63  Start der konditionierenden Chemotherapie: N = 43<sup>1)</sup>  Erhalt von Exa-Cel: N = 43<sup>1)</sup></p>
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung; Datenschnitte</b>	<p><b>Studienzentren</b>  16 Studienzentren in Kanada, Vereinigtes Königreich, Frankreich, Belgien, Deutschland, Italien und USA.</p> <p><b>Studienzeitraum</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erste Person erste Visite: 27.11.2018</li> <li>• Letzte Person letzte Exa-Cel-Infusion: k. A.</li> <li>• Letzte Person letzte Visite: laufende Studie</li> </ul> <p><b>Datenschnitte</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Datenschnitt: 16.09.2022 (Einreichung bei der EMA)</li> <li>2. Datenschnitt 16.04.2023 (Nachforderung der EMA)</li> <li>3. Datenschnitt: 19.03.2024 (Anlass unbekannt)</li> <li>4. Datenschnitt: 09.08.2024 (Anlass unbekannt)</li> </ol>
<b>Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b>	<p><b>Primärer Wirksamkeitsendpunkt</b>  Freiheit von schweren VOC für 12 Monate.</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hospitalisierungen aufgrund schwerer VOC</li> <li>• Reduktion schwerer VOC</li> <li>• HbF-Konzentration</li> <li>• EK-Transfusionen</li> <li>• Hb-Konzentration</li> <li>• Pain NRS-11 (Jugendliche und Erwachsene)</li> <li>• FACT-BMT (Erwachsene)</li> <li>• ASCQ-Me (Erwachsene)</li> <li>• EQ-5D-VAS (Jugendliche und Erwachsene)</li> <li>• PedsQL (Jugendliche)</li> <li>• PedsQL-SCD (Jugendliche)</li> </ul>

<sup>1)</sup> Zum 2. Datenschnitt vom 16.04.2023.

Abkürzungen: ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement Information System; EAC: Endpoint Adjudication Committee; EK: Erythrozytenkonzentrat; EMA: European Medicines Agency; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; Exa-Cel: Exagamglogene autotemcel; FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy – Bone Marrow Transplantation; Hb: Hämoglobin; HbF: Fetales Hämoglobin; HLA: Humanes Leukozyten-Antigen; k. A.: keine Angabe; Pain NRS-11: Pain Numeric Rating Scale; PedsQL(-SCD): Pediatric Quality of Life Inventory (Sickle Cell Disease Module); SCD: Sichelzellerkrankheit; TAMMV: Zeitlich gemittelter Mittelwert der maximalen Geschwindigkeit; TCD: Transkranielle Doppler; VOC: Vasookklusive Krise; ZNS: Zentrales Nervensystem.

## Protokolländerungen

*Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie CLIMB-SCD-121*

<b>Amendment</b>	<b>Wesentliche Änderungen</b>
Version 3.0 vom 10.12.2018 (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: k. A.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufnahme des sekundären Endpunkts zur annualisierten Rate von Hospitalisierung aufgrund schwerer VOC erhoben ab 6 Monate nach Exa-Cel-Infusion.</li> <li>• Anpassung der Stoppgrenzen für die Wirksamkeitsanalysen.</li> <li>• Anpassung der PRO-Erhebungszeitpunkte.</li> <li>• Ausschluss des PROMIS-Fatigue und PROMIS-Kognitive Funktion.</li> </ul>
Version 4.0 vom 19.09.2019 (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: k. A.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufnahme des <math>\beta^s/\beta^0</math>-Genotyps.</li> <li>• Personen durften bis zu zweimal gescreent werden.</li> <li>• Ausschluss von Personen mit mehr als 10 Krankenhaus- oder Notaufnahmehaufenthalten im Jahr vor der Screening-Prozedur.</li> </ul>
Version 5.0 vom 04.02.2020 (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: k. A.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Update der Ein- und Ausschlusskriterien zur Aufnahme von Jugendlichen im Alter zwischen 12 bis 18 Jahren.</li> <li>• Aufnahme des Lansky-Performance-Score sowie der Jugendversionen des EQ-5D, PedsQL und PedsQL-SCD.</li> </ul>
Version 6.0 vom 14.12.2020 (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: k. A.)	Anpassung des primären Endpunkts von HbF-Konzentration zur Freiheit von VOC für 12 Monate.

Abkürzungen: EQ-5D: European Quality of Life 5-Dimension; Exa-Cel: Exagamglogene autotemcel; HbF: Fetales Hämoglobin; k. A.: keine Angabe; PedsQL(-SCD): Pediatric Quality of Life Inventory (Sickle Cell Disease Module); PRO: Patientenberichteter Endpunkt; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; VOC: Vasookklusive Krise.

## Charakterisierung der Intervention

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention in der Studie CLIMB-SCD-121

Intervention
<p><b>Exagamglogene autotemcel</b> (Autologous CRISPR-Cas9 Modified CD34+ Human Hematopoietic Stem and Progenitor Cells (hHSPCs))</p> <p><b>Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mobilisierung der hämatopoetischen Stammzellen mit G-CSF und Apherese zur Sammlung von mind. <math>20 \times 10^6</math> CD34<sup>+</sup>-Zellen/kg für die Herstellung von Exa-Cel.</li> <li>• Myeloablative Konditionierung mit Busulfan (intravenös) in einer Anfangsdosis von 3,2 mg/kg/Tag (basierend auf dem Gewicht, das 3–7 Tage vor Beginn der Busulfan-Behandlung ermittelt wurde) an 4 aufeinanderfolgenden Tagen.</li> </ul> <p><b>Infusion von Exa-Cel</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Infusion von Exa-Cel erfolgt frühestens 48 Stunden und spätestens 7 Tage nach der letzten Busulfan-Infusion.</li> <li>• Die Infusion von Exa-Cel erfolgt über einen zentralen Venenkatheter. Das Arzneimittel enthält insgesamt eine Infusionsdispersion mit <math>3\text{--}20 \times 10^6</math> Zellen/ml einer mit lebensfähigen CD34<sup>+</sup>-Zellen angereicherten Zellpopulation, die in einer Lösung mit Kryokonservierungsmittel suspendiert ist.</li> <li>• Exa-Cel wird innerhalb von 20 Minuten nach dem Auftauen verabreicht.</li> </ul>
<p><b>Nicht erlaubte Begleitmedikation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hydroxyurea (Einstellung mind. 8 Wochen vor Initiierung der Mobilisierung)</li> <li>• L-Glutamin (Keine Gabe nach Exa-Cel-Infusion)</li> <li>• Crizanlizumab (Einstellung mind. 8 Wochen vor Initiierung der Mobilisierung; nach Mobilisierung und Apherese darf die Behandlung wieder aufgenommen werden und die Behandlung darf bis zu 8 Wochen vor der Konditionierung mit Busulfan fortgeführt werden)</li> <li>• Voxelotor (Einstellung mind. 8 Wochen vor Initiierung der Mobilisierung; nach Mobilisierung und Apherese darf die Behandlung wieder aufgenommen werden und die Behandlung darf bis zu 8 Wochen vor der Konditionierung mit Busulfan fortgeführt werden)</li> <li>• HbF-fördernde Arzneimittel (Keine Gabe nach Exa-Cel-Infusion)</li> <li>• G-CSF (Keine Gabe nach Exa-Cel-Infusion)</li> <li>• Eisenchelationstherapie (Beendigung mind. 7 Tage vor Konditionierung; früheste Initiierung 3 Monate nach Gabe der Exa-Cel-Infusion)</li> </ul> <p><b>Erlaubte Begleitmedikation</b> Nach erfolgreichem Engraftment war die Gabe von Hydroxyurea möglich, sollte jedoch fortlaufend reduziert und eingestellt werden.</p>
<p><b>Gabe von Transfusionen</b> Prophylaktische Transfusionen werden bis mind. 8 Wochen vor der geplanten Mobilisierung bis zur Exa-Cel-Infusion gegeben, um das Risiko einer VOC während der Mobilisierung und Konditionierung zu verringern.</p>

Abkürzungen: Exa-Cel: Exagamglogene autotemcel; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HbF: Fetales Hämoglobin; VOC: Vasookklusive Krise.

## 2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel werden die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studie (siehe Tabelle 2) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 5 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

*Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie CLIMB-SCD-121*

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> <li>• Todesfälle</li> <li>• Transplantationsbezogene Todesfälle</li> </ul>	Mortalität	Ja Ja	Ja Ja
Schwere vasookklusive Krisen <sup>1)</sup>	Morbidität	Ja	Ergänzend <sup>2)</sup>
Gesamt-Hb-Konzentration		Ja	Nein
HbF-Konzentration		Ja	
Hämolyseparameter		Ja	
Pain NRS-11		Ja	Ergänzend <sup>2)</sup>
EQ-5D-VAS		Ja	Ergänzend <sup>2)</sup>
ASCQ-Me	Morbidität / Lebensqualität	Ja	Ergänzend <sup>2)</sup>
FACT-BMT	Lebensqualität	Ja	Ergänzend <sup>2)</sup>
PedsQL		Ja	Ergänzend <sup>2)</sup>
PedsQL-SCD		Ja	Ergänzend <sup>2)</sup>
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja

<sup>1)</sup> Primärer Endpunkt.

<sup>2)</sup> Die Ergebnisse des patientenrelevanten Endpunkts werden in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt, da die Analysen auf dem PES bzw. FAS beruhen. Dies wird als nicht adäquat eingeschätzt, da dadurch nicht alle die in die Studie eingeschlossenen Personen berücksichtigt werden. Nähere Informationen dazu finden sich in Kapitel 2.4.

Abkürzungen: ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement Information System; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; FAS: Full Analysis Set; FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy – Bone Marrow Transplantation; Hb: Hämoglobin; HbF: Fetales Hämoglobin; Pain NRS-11: Pain Numeric Rating Scale; PedsQL(-SCD): Pediatric Quality of Life Inventory (Sickle Cell Disease Module); PES: Primary Efficacy Set; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

### **2.3.1 Mortalität**

#### **Todesfälle**

##### ***Todesfälle gesamt***

Der Endpunkt „Todesfälle gesamt“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

##### Operationalisierung

###### *Beschreibung*

Die während der Studie aufgetretenen Todesfälle jeglicher Ursache wurden im Rahmen der Sicherheitserfassung bis zum Ende des Follow-up (Monat 24) durchgeführt. Eine weitere Erhebung erfolgte in der Extensionsstudie, in die nach erfolgreichem Abschluss des Follow-up übergegangen wurde.

###### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar

##### Patientenrelevanz und Validität

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) angesehen. Der Endpunkt wird als valide erachtet. Eine inhaltliche Überschneidung (Doppelerfassung) mit dem Endpunkt zur transplantationsbezogenen Mortalität kann nicht ausgeschlossen werden.

##### ***Transplantationsbezogene Todesfälle***

Der Endpunkt „Transplantationsbezogene Todesfälle“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

##### Operationalisierung

###### *Beschreibung*

Die während der Studie aufgetretenen Todesfälle mit Bezug zur Exa-Cel-Infusion oder Busulfan-Gabe nach Ermessen des Prüfpersonals wurden im Rahmen der Sicherheitserfassung bis zum Ende von Monat 12 (bzw. bis zu 100 Tage nach Infusion) erhoben.

###### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

##### Patientenrelevanz und Validität

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen. Der Endpunkt wird als valide erachtet.

## 2.3.2 Morbidität

### Schwere vasookklusive Krisen

Der Endpunkt „Schwere vasookklusive Krisen“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Auswertungen in einer Population, die alle eingeschlossenen Personen berücksichtigt (siehe Kapitel 2.4), ergänzend dargestellt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Der primäre Endpunkt „Schwere vasookklusive Krisen“ wird als kombinierter Endpunkt erhoben und beinhaltet folgende Einzelkomponenten:

- Akute Schmerzen, die einen Aufenthalt in einer medizinischen Einrichtung und die Verabreichung von Schmerzmitteln (Opiode oder intravenöse nichtsteroidale Antirheumatika (NSAID)) 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
- Auftreten einer Milzsequestration, definiert durch eine vergrößerte Milz, Schmerzen im linken oberen Quadranten und einen akuten Abfall der Hämoglobin (Hb)-Konzentration  $\geq 2$  g/dl.

Zur Erhebung der vasookklusiven Krisen (VOC) wurde ein unabhängiges Komitee (Endpoint Adjudication Committee (EAC)) evaluiert. Das EAC setzt sich aus einem externen Expertengremium mit klinischem und wissenschaftlichem Hintergrund zusammen. Dies sollte sicherstellen, dass die erhobenen Ereignisse der Studiendefinition einer schweren VOC entsprechen. Ebenfalls bewertete das EAC retrospektiv die Ereignisse, die in der qualifizierenden 2-jährigen Baseline-Periode der Patientinnen und Patienten vor Studieneinschluss aufgetreten sind.

Als Baseline-Wert wird die Anzahl der aufgetretenen schweren VOC herangezogen, die durch das EAC als qualifizierend eingestuft worden sind, die innerhalb des 2-Jahres-Zeitraums aufgetreten sind und zum qualifizierenden Screening geführt haben.

Der pU zieht für die Auswertung das PES heran und legt mehrere Auswertungen vor. In Protokoll-Amendment 5.0 wurde als primärer Endpunkt „Freiheit von schweren VOC für mindestens 12 Monate“ (VF12) definiert. Weiterhin legt der pU Auswertungen zur annualisierten Rate im Vergleich zwischen Baseline und Follow-up-Phase vor. In einer weiteren Auswertung werden die Hospitalisierungen aufgrund schwerer VOC dargestellt.

##### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Eine Berichterstattung der aufgetretenen VOC im Zeitraum zwischen Therapieentscheidung und Transfusion konnte nicht identifiziert werden. Vor dem Hintergrund, dass krankheitsmodifizierende Therapien laut Studienprotokoll in bestimmten Zeitabständen ab- und wieder angesetzt werden mussten, wird die Zeit von Therapieentscheidung bis zur Infusion als Bestandteil eines ITT-Prinzips erachtet.

Angaben zur Häufigkeit der gegebenen Unterstützungstransfusion und zum Zeitraum der Wash-out-Phase nach Exa-Cel-Infusion, jedoch vor Erhebung der VF12, konnten ebenfalls nicht identifiziert werden.

#### Patientenrelevanz

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist insbesondere die Vermeidung/Freiheit von VOC von hoher Relevanz für Patientinnen und Patienten. Der kombinierte Endpunkt und die herangezogenen Einzelkomponenten werden als grundsätzlich patientenrelevant bewertet.

### Validität

Der Endpunkt wurde valide erhoben.

### **HbF-Konzentration**

Der Endpunkt „HbF-Konzentration“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht gegebener Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

Der Endpunkt „HbF-Konzentration“ wurde als kontinuierliche Variable über die Zeit durch die Analyse von Blutproben in einem Zentrallabor erhoben. Um die Konzentration des fetalen Hämoglobins (HbF) zu ermitteln, wird der Anteil des Hämoglobins im peripheren Blut am Gesamthämoglobin erhoben. Bis Protokollversion 5 war der Anteil an Personen mit einem nachhaltigen HbF-Wert von  $\geq 20\%$  für mindestens 3 Monate, erhoben 6 Monate nach Exa-Cel-Infusion, als primärer Endpunkt der Studie definiert.

Der pU legt Veränderungen des Mittelwerts im Zeitverlauf vor.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

### Patientenrelevanz

Laut pU sei ein Anteil des HbF von mindestens 30 % am Gesamt-Hb-Wert als patientenrelevantes Therapieziel zu sehen [12], da dies die Manifestation der schwerwiegenden und lebensverkürzenden Erkrankung verhindern würde. Die Produktion des Sichelzelloxyhämoglobin (HbS) ist unmittelbar verantwortlich für die Bildung der charakteristischen sichelförmigen Erythrozyten. Diese sichelförmigen Erythrozyten führen zu den für die SCD charakteristischen VOC. Der Wirkmechanismus der Gentherapie führt dazu, dass anstelle des HbS, welches charakteristisch für die SCD ist, der Körper HbF produziert. Eine therapeutische Erhöhung und nachhaltige Aufrechterhaltung der HbF-Konzentration über dem vollständig protektiven Level von mindestens 30 % am Gesamt-Hb-Wert sei folglich als patientenrelevantes Therapieziel in der SCD anzusehen. Im Rahmen eines „Scientific Advice“ wurde der primäre Endpunkt von Erhöhung des HbF-Anteils auf  $\geq 20\%$  zur direkten Erfassung der VOC geändert.

Es konnte keine Surrogatvalidierung in den Studienunterlagen identifiziert werden. Es konnten keine Auswertungen identifiziert werden, die den Anteil der Patientinnen und Patienten, die das relevante Therapieziel von 30 % erreicht haben, darstellen. Das Ausbleiben oder Erreichen des relevanten Laborparameters als Therapieziel ist für Patientinnen und Patienten nicht unmittelbar spürbar. Asymptomatische Befunde auf Basis von Laborparametern werden nicht als patientenrelevant angesehen. Die beschriebenen VOC werden als (primärer) Endpunkt der Studie unmittelbar erfasst. In der Gesamtschau wird der Endpunkt als nicht unmittelbar patientenrelevant angesehen.

### Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.



### **Gesamt-Hb-Konzentration**

Der Endpunkt „Gesamt-Hb-Konzentration“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Der Endpunkt „Gesamt-Hb-Konzentration“ wurde als kontinuierliche Variable über die Zeit durch die Analyse von Blutproben in einem Zentrallabor erhoben. Als Erhebung zu Baseline wurde die letzte Erhebung zwischen Screening und vor Beginn der Mobilisierung herangezogen. Der pU legt Veränderungen des Mittelwerts im Zeitverlauf vor. Es konnten keine Responderanalysen identifiziert werden.

##### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

#### Patientenrelevanz

Patientinnen und Patienten mit SCD leben meist in einem chronisch anämischen Zustand. Die mittels Hb-Wert diagnostizierte Anämie ist für Patientinnen und Patienten jedoch nicht unmittelbar spürbar, sondern die Symptome, die als Folge der Anämie entstehen können (z. B. Fatigue). Asymptomatische Befunde auf Basis von Laborparametern werden nicht als patientenrelevant angesehen. Der Endpunkt stellt einen Laborparameter ohne direkten Symptombefund dar und ist nicht per se patientenrelevant. Hämoglobin ist neben weiteren Faktoren ein Parameter, der in der klinischen Praxis zur Beurteilung der Krankheitsaktivität und zur Therapiesteuerung herangezogen wird. Untersuchungen zur Surrogatvalidierung werden durch den pU nicht vorgelegt.

In der Gesamtschau wird der Endpunkt als nicht unmittelbar patientenrelevant angesehen.

#### Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

### **Hämolyseparameter**

Der Endpunkt „Hämolyseparameter“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Der Endpunkt „Hämolyseparameter“ umfasst die folgenden erhobenen Biomarker:

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

Die Untersuchung der Blutproben erfolgte mittels standardisierter Verfahren in einem zentralen Labor. Als Baseline-Erhebung wird die Erhebung vor Beginn der Mobilisierung herangezogen, die möglichst nah vor der Durchführung der Austauschtransfusion durchgeführt worden ist. Der pU legt Auswertungen der Veränderungen des Mittelwerts im Zeitverlauf vor.

##### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nicht nachvollziehbar (siehe Patientenrelevanz).

#### Patientenrelevanz

Laut pU reflektieren die Auswirkungen des Abbaus von Erythrozyten sowie das in der Folge begünstigte Auftreten von VOC und damit unmittelbar die Schwere der anhaltenden Krankheits-

symptomatik, weshalb diese für Patientinnen und Patienten mit SCD als patientenrelevant zu bewerten sei. Deshalb sei die Reduktion von Hämolyse-Prozessen ein entscheidender Teil bei der Behandlung von SCD. Es wird jedoch nicht dargelegt, welche Reduktion in welchem Parameter mit einer Symptommfreiheit einhergeht.

Asymptomatische Befunde auf Basis von Laborparametern werden nicht als unmittelbar patientenrelevant erachtet.

In den eingereichten Unterlagen konnte keine Publikation identifiziert werden, die die Anforderungen an eine Validierung von Laborparametern als Surrogatendpunkte für einen patientenrelevanten Endpunkt erfüllen.

In der Gesamtschau wird der vorgelegte Endpunkt als nicht patientenrelevant bewertet.

### Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

### **Pain NRS-11**

Der Endpunkt „Pain NRS-11“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Auswertungen in einer Population, die alle eingeschlossenen Personen berücksichtigt (siehe Kapitel 2.4), ergänzend dargestellt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

Die „Pain Numeric Rating Scale“ (Pain NRS-11) ist eine 11-stufige numerische Ratingskala zur Selbstbeurteilung der Intensität der auftretenden Schmerzen. Der generische Fragebogen wurde bei den Jugendlichen und Erwachsenen in der Studie erhoben. Es handelt sich hierbei um eine eindimensionale Erfassung der Schmerzintensität. Die Ausprägung der Skala geht von 0 bis 10, wobei 0 „keine Schmerzen“ und 10 „den schlimmstmöglichen Schmerz“ repräsentiert. Die genaue Fragestellung zur Erfassung des Schmerzes konnte in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden. Somit konnte ebenfalls der Bezugszeitraum der Fragestellung hinsichtlich des Schmerzes in den Unterlagen nicht identifiziert werden. Der Wert zu Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung (geplant oder ungeplant) vor Beginn der Mobilisierung in der Studie. Es liegen Responderanalysen zur Verbesserung bzw. Verschlechterung mit der relevanten Responderschwelle von 15 % vor.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

### Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

### Validität

Eine NRS ist ein etabliertes Verfahren zur Messung der Symptomatik, wie bspw. Schmerz, bei Jugendlichen und Erwachsenen. Die Pain NRS-11 wird insgesamt als grundsätzlich reliabel und valide zur Messung der Schmerzintensität bewertet. Eine explizite Validierungsstudie im vorliegenden Anwendungsgebiet konnte in den Dossierunterlagen nicht identifiziert werden. Die psychometrischen Eigenschaften zur Erfassung des Schmerzes wurden in vergangenen Nutzenbewertungsverfahren als hinreichend valide beschrieben. Die American Society of Hematology empfiehlt den Einsatz des Pain NRS-11 zur Ermittlung der Schmerzintensität bei akuten und chronischen Schmerzen [2]. In einer Validierungsstudie der Pain NRS-11 von Chiarotto et al. in der Indikation „Unterer Rückenschmerz“ nennen die Patientinnen und Patienten mehrere Kritikpunkte zur Erfassung des Schmerzes mittels der Pain NRS-11 [3]. Zum einen sei der Bezugszeitraum unklar, zum anderen könne der eindimensionale Fragebogen nicht die Komplexität des Symptoms „Schmerz“ vollumfänglich abbilden. Eine Leitlinie zu

SCD [6] beschreibt, dass das Erleben chronischer Schmerzepisoden mit zunehmendem Patientenalter zunimmt, diese hingegen bei Kindern vergleichsweise selten seien. Die Responderanalysen zur Verbesserung erhoben mittels Pain NRS-11 mit der relevanten 15%-Schwelle werden für Jugendliche und Erwachsene dargestellt.

### **Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS**

Der Endpunkt „EQ-5D-VAS“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Auswertungen in einer Population, die alle eingeschlossenen Personen berücksichtigt (siehe Kapitel 2.4), ergänzend dargestellt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Die visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension (EQ-5D-VAS) erfasst die Selbsteinschätzung des allgemeinen Gesundheitszustands. Die Studienteilnehmenden bewerteten den Gesundheitszustand auf einer vertikalen Skala, deren Punktwerte von 100 („Denkbar bester Gesundheitszustand“) bis 0 („Denkbar schlechtester Gesundheitszustand“) bezeichnet sind. Die Jugendversion der VAS ist identisch mit der VAS der Erwachsenen.

Der Wert zu Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung (geplant oder ungeplant) vor Beginn der Mobilisierung. Es liegen Responderanalysen zur Verbesserung bzw. Verschlechterung der relevanten Schwelle von 15 % vor.

##### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

#### Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

#### Validität

Die EQ-5D-VAS wird als valide und reliabel zur Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustands angesehen.

### **Gesundheitszustand mittels ASCQ-Me**

Der Endpunkt „ASCQ-Me“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Auswertungen in einer Population, die alle eingeschlossenen Personen berücksichtigt (siehe Kapitel 2.4), ergänzend dargestellt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Der „Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement Information System“ (ASCQ-Me) ist ein erkrankungsspezifischer mehrdimensionaler Fragebogen zur Selbstbeurteilung der Lebensqualität für Erwachsene mit SCD. Weiterhin wird die „Sickle Cell Disease Medical History Checklist“ (SCD-MHC) mittels 9 Fragen erhoben, welche die Schwere der Erkrankung einer Person mit SCD beschreiben soll. Die Fragestellungen beziehen sich auf Symptome, Organschädigungen, Knochenschäden und Behandlungen, welche charakteristisch für SCD sind und werden jeweils mit „Ja“ oder „Nein“ beantwortet. Das Scoring bezieht alle Fragen ein, die mit „Ja“ beantwortet worden sind. Ein niedriger Score deutet auf einen besseren Gesundheitszustand hin.

Der Wert zu Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung (geplant oder ungeplant) vor Beginn der Mobilisierung in der Studie. Es liegen Responderanalysen zur Verbesserung bzw. Verschlechterung mit der relevanten Responder Schwelle von 15 % vor.

### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist einschränkt nachvollziehbar. Es konnte kein Fragebogen identifiziert werden, der in der Studie CLIMB-SCD-121 angewendet worden ist. Dadurch ist unklar, welche Erhebungsvariante des Fragebogens verwendet worden ist sowie die genaue Operationalisierung von einzelnen Domänen.

### Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

### Validität

Siehe Bewertung der Validität des Endpunkts „Lebensqualität mittels ASCQ-Me.“

## **2.3.3 Lebensqualität**

### **Lebensqualität mittels ASCQ-Me**

Der Endpunkt „ASCQ-Me“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Auswertungen in einer Population, die alle eingeschlossenen Personen berücksichtigt (siehe Kapitel 2.4), ergänzend dargestellt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

Der ASCQ-Me ist ein erkrankungsspezifischer mehrdimensionaler Fragebogen zur Selbstbeurteilung der Lebensqualität für Erwachsene mit SCD. Auf einer Likert-Skala werden folgende Domänen erfasst:

- Emotionale Belastung (5 Items, 5-Punkte-Likert-Skala)
- Beeinträchtigung durch Schmerzen (5 Items, 5-Punkte-Likert-Skala)
- Beeinträchtigung durch Schmerzkrisen – Häufigkeit (Raw Score Range: 0–11)
- Beeinträchtigung durch Schmerzkrisen – Schweregrad (Raw Score Range: 0–22)
- Beeinträchtigung des Schlafs (5 Items, 5-Punkte-Likert-Skala)
- Beeinträchtigung des Soziallebens (5 Items, 5-Punkte-Likert-Skala)
- Beeinträchtigung durch Steifigkeit (5 Items, 5-Punkte-Likert-Skala)

In den Domänen „Beeinträchtigung durch Schmerzkrisen“ deutet ein niedrigerer Score auf eine Verbesserung der Lebensqualität hin, in den anderen Domänen deutet ein höherer Score auf eine Verbesserung hin.

Es wurden zwei verschiedene Ansätze zur Bildung eines Scores identifiziert. Der „Raw Score“ hat eine Range von 5 bis 25 [8].

Ein weiterer Ansatz zur Ermittlung der Lebensqualität ist ein sogenannter (standardisierter) T-Score. Dieser bezieht sich auf eine Referenzpopulation im Anwendungsgebiet, anhand derer der Fragebogen validiert worden ist (siehe Validität). Durch Normierung wird der Score so transformiert, dass dieser im Mittel bei 50 liegt und eine Standardabweichung von 10 hat. Der Wert „50“ repräsentiert dabei die durchschnittliche Antwort der Erwachsenen in der Validierungsstudie.

Weder bei der Auswertung der „Raw Scores“ noch bei der der T-Scores wird ein Gesamtscore gebildet.

Der Wert zu Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung (geplant oder ungeplant) vor Beginn der Mobilisierung in der Studie. Es liegen Responderanalysen zur Verbesserung bzw. Verschlechterung mit der relevanten Responder Schwelle von 15 % vor. Der pU legt zwei unterschiedliche Responderanalysen vor. Zum einen wurde eine Responderanalyse der „Raw Scores“ vorgelegt, zum anderen eine Responderanalyse unter Berücksichtigung des normierten T-Scores.

### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist eingeschränkt nachvollziehbar. Es konnte kein Fragebogen identifiziert werden, der in der Studie CLIMB-SCD-121 angewendet worden ist. Dadurch ist unklar, welche Erhebungsvariante des Fragebogens verwendet worden ist sowie die genaue Operationalisierung von einzelnen Domänen. Zudem wird nicht dargelegt, wie die 15%-Responderschwelle für die T-Scores abgeleitet wurde.

### Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

### Validität

Der Endpunkt „ASCQ-Me“ wurde in mehreren Studien für Erwachsene mit SCD validiert [4,9,10,16,17]. Es konnte die psychometrische Güte zur Reliabilität und Validität hinreichend nachgewiesen werden, sodass von einer validen Erhebung der Lebensqualität ausgegangen werden kann. Als Referenzpopulation dient eine Studie von Keller et al aus dem Jahr 2014, die 556 Patientinnen und Patienten mit SCD einschloss. Die Patientenpopulation in der Studie CLIMB-SCD-121, in der der ASCQ-Me erhoben wurde, schloss Erwachsene im Alter zwischen 18 und 34 Jahre ein. Die Referenzpopulation enthält Personen im Alter von 18 bis 78 Jahren, die Alterskohorte von 18 bis 35 Jahren machte 62 % der Population aus. In der Referenzpopulation hatten 68 % der Teilnehmenden keine Schmerzepisoden in den 12 Monaten vor dem Ausfüllen des Validierungsfragebogens.

Im User Manual wird beschrieben, dass die Repräsentativität der Stichprobe zur Normierung unklar ist. Die Methodik zur Ableitung der Responderschwelle für die T-Scores wird nicht beschrieben. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass zur Ableitung die Referenzpopulation herangezogen wurde. Aufgrund der Unklarheiten bei der Bestimmung der Responderschwelle für die T-Scores und der unklaren Repräsentativität der Referenzpopulation, werden die Responderanalysen zur Verbesserung unter Verwendung der „Raw Scores“ bevorzugt dargestellt.

In der Gesamtschau wird der Endpunkt „ASCQ-Me“ als valide zur Erfassung der Lebensqualität bewertet. Die Auswertungen mit einer Responderschwelle von 15 % der Skalenspannweite der „Raw Scores“ werden im Hauptteil dargestellt, während die Auswertungen zu den T-Scores im Anhang dargestellt werden.

### **PedsQL**

Der Endpunkt „PedsQL“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Auswertungen in einer Population, die alle eingeschlossenen Personen berücksichtigt (siehe Kapitel 2.4), ergänzend dargestellt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

Der „Pediatric Quality of Life Inventory“ (PedsQL) ist ein generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der PedsQL ist sowohl in der gesunden Population als auch bei Patientinnen und Patienten mit akuten oder chronischen Erkrankungen anwendbar. In der Studie CLIMB-SCD-121 wurde der Fragebogen bei der Population der Jugendlichen im Alter zwischen 12 und 18 Jahren mittels der „Teen-Version“ erfasst.

Der PedsQL besteht aus 4 Skalen mit insgesamt 23 Items:

- Physische Funktion (8 Items)
- Emotionale Funktion (5 Items)
- Soziale Funktion (5 Items)
- Schulische Funktion (5 Items)

Die Items werden auf einer 5-Punkte-Likert-Skala von 0 („nie“) bis 4 („fast immer“) bewertet. Die Werte wurden zur Analyse wie folgt in eine Skala von 0 bis 100 transformiert: 0 = 100; 1 = 75; 2 = 50; 3 = 25; 4 = 0. Höhere Werte entsprechen einer besseren Funktion. Skalenwerte wurden nur berechnet, sofern mindestens 50 % der zugehörigen Items beantwortet wurden.

Der Gesamtscore bzw. Summenwert ergibt sich aus dem Mittelwert der beantworteten Items der einbezogenen Skalen.

Es können 3 Summenwerte gebildet werden:

- Gesamtscore (23 Items)
- Physische Gesundheit (8 Items) ( $\cong$  Skalen „Emotionale Funktion“, „Soziale Funktion“ und „Schulische Funktion“)
- Psychosoziale Gesundheit (15 Items)

Der Wert zu Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung (geplant oder ungeplant) vor Beginn der Mobilisierung in der Studie. Es liegen Responderanalysen zur Verbesserung bzw. Verschlechterung mit der relevanten 15%-Schwelle vor.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

#### Patientenrelevanz

Die durch den PedsQL erhobene gesundheitsbezogene Lebensqualität ist als patientenrelevant zu erachten. Eine Selbstbewertung, sofern diese möglich ist, wird gegenüber einer Fremdbewertung bevorzugt.

#### Validität

Der PedsQL ist ein etabliertes Messinstrument, dessen Validität in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bewertet und als valide eingeschätzt wurde.

In einer Studie von McClellan von 2008 wurde die Validität des PedsQL bei Kindern und Jugendlichen überprüft [11]. Die Validierungsstudie mittels retrospektiven Fallberichten wurde laut den Autoren in einem Setting durchgeführt, welches eher Kinder und Jugendliche mit SCD mit komplizierteren Verläufen einschloss; dies legt eine Übertragbarkeit auf die Studienpopulation nahe. Die Validierungsstudie unterteilte die Kinder und Jugendlichen mit SCD in die Untergruppen „Neurologische Komorbiditäten“ und „Starke Schmerzen“. Auf Basis der vorliegenden Unterlagen sind Kinder und Jugendliche mit SCD und neurologischen Komorbiditäten augenscheinlich weitestgehend von der Studie CLIMB-SCD-121 ausgeschlossen gewesen. Die Validierungsstudie wies in der für die Nutzenbewertung relevanten Studienpopulation der Jugendlichen mit SCD psychometrische Güte zur Reliabilität und Validität hinreichend nach.

In der Gesamtschau wird der Endpunkt „PedsQL“ als valide zur Erfassung der Lebensqualität bewertet.

## **PedsQL-SCD**

Der Endpunkt „PedsQL-SCD“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Auswertungen in einer Population, die alle eingeschlossenen Personen berücksichtigt (siehe Kapitel 2.4), ergänzend dargestellt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

Neben dem generischen Fragebogen PedsQL legt der pU das spezifische „PedsQL Sickle Cell Disease Module“ (PedsQL-SCD) vor.

Das PedsQL-SCD enthält 43 Items in 9 Skalen:

- Schmerz und Verletzung (9 Items)
- Schmerzwirkung (10 Items)
- Schmerzmanagement und -kontrolle (2 Items)
- Sorge I (5 Items)
- Sorge II (2 Items)
- Emotionen (2 Items)
- Behandlung (7 Items)
- Kommunikation I (3 Items)
- Kommunikation II (3 Items)

Das Format, die Anleitung, die Likert-Antwortskala und die Scoring-Methode für das PedsQL-SCD ist identisch mit dem generischen PedsQL (Version 4.0). Dabei wird jedes Item auf einer 5-stufigen Likert-Skala bewertet (0 = nie ein Problem; 1 = fast nie ein Problem; 2 = manchmal ein Problem; 3 = oft ein Problem; 4 = fast immer ein Problem). Die Items werden umgekehrt bewertet und linear in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte verweisen auf eine bessere Lebensqualität. Ein Gesamtskalenwert berechnet sich aus der Summe aller Items geteilt durch die Anzahl der beantworteten Items auf allen Skalen. Sofern mehr als 50 % der Items in der Skala unbeantwortet sind, wird der Skalenwert nicht berechnet.

Die Modulskalen bestehen aus parallelem Selbstbericht und Eltern-Proxybericht für Kinder und Jugendliche im Alter von 5 bis 18 Jahren und einem Eltern-Proxybericht für Kinder im Alter von 2 bis 4 Jahren.

Die Selbstberichtsformulare für Kinder und Jugendliche sind spezifisch für Kinder im Alter von 5 bis 7, 8 bis 12 und 13 bis 18 Jahren. Jugendliche, die während des Studienzeitraums das Alter von 18 Jahren erreichen, sollen weiterhin während der gesamten Studie das PedsQL-SCD anstelle des ASCQ-Me ausfüllen.

Die Eltern-Proxybericht-Formulare sind spezifisch für Kinder im Alter von 2 bis 4 Jahren (Kleinkind), 5 bis 7 Jahren (junges Kind), 8 bis 12 Jahren (Kind) und 13 bis 18 Jahren (Jugendliche) und bewerten die Wahrnehmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität des Kindes durch die Eltern.

Der Wert zu Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung (geplant oder ungeplant) vor Beginn der Mobilisierung in der Studie. Es liegen Responderanalysen zur Verbesserung bzw. Verschlechterung mit der relevanten Responderschwelle von 15 % vor.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

### Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

### Validität

Der pU legt mehrere Validierungsstudien zum PedsQL-SCD vor. Die psychometrische Güte und Validität konnte in prospektiven Validierungsstudien von Panepinto et al. [14] [15] nachgewiesen werden. Die herangezogene Studienpopulation in den Validierungsstudien ist auf die vorliegende Studienpopulation der Studie CLIMB-SCD-121 auf Basis der vorliegenden Informationen hinreichend übertragbar.

In der Gesamtschau wird der Endpunkt „PedsQL-SCD“ als valide zur Erfassung der Lebensqualität bewertet.

### **FACT-BMT**

Der Endpunkt „FACT-BMT“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund unklarer Validität ergänzend dargestellt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

Der „Functional Assessment of Cancer Therapy – Bone Marrow Transplantation“ (FACT-BMT) ist ein Fragebogen zur Selbstbeurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für Personen, die eine Knochenmarktransplantation erhalten haben. Der FACT-BMT setzt sich aus dem „Functional Assessment of Cancer Therapy – General“ (FACT-G) und der „Bone Marrow Transplantation Subscale“ (BMTS), die behandlungsspezifische Aspekte der Knochenmarktransplantation bewertet, zusammen. Der FACT-BMT besteht aus 5 Kategorien mit insgesamt 50 Fragen, folgende Domänen wurden erfasst:

- Physisches Wohlbefinden (PWB)
- Soziales/Familiäres Wohlbefinden (SWB)
- Emotionales Wohlbefinden (EWB)
- Funktionales Wohlbefinden (FWB)
- Knochenmarktransplantation (BMTS)

Folgende Gesamtscores können laut Scoring Manual 4 gebildet werden:

- FACT-BMT – Trial Outcome Index (Range: 0–96): PWB-Score + FWB-Score + BMTS-Score
- FACT-G – Gesamtscore (Range: 0–108): PWB-Score + SWB-Score + EWB-Score + FWB-Score
- FACT-BMT – Gesamtscore (Range: 0–148) = PWB-Score + SWB-Score + EWB-Score + FWB-Score + BMTS-Score

Mittels einer 5-Punkte-Likert-Skala von 0 bis 4 wird eine Komponente mit einem Bezugszeitraum von 7 Tagen abgefragt. Im Scoring bedeutet ein höher Wert eine höhere Lebensqualität. Laut Angaben des pU wurde die Gesamtskala von 0 bis 200 transformiert. Der Wert zu Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung (geplant oder ungeplant) vor Beginn der Mobilisierung.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist eingeschränkt nachvollziehbar.

Auf Basis der vorliegenden Unterlagen ist nicht ersichtlich, welche Version des Fragebogens in den Studien herangezogen wurde. Auf Basis der beschriebenen Gesamtitemanzahl von 50 Items, wird von der Verwendung der Fragebogenversion 4 ausgegangen. Zudem ist das Scoring nicht hinreichend nachvollziehbar beschrieben. Gemäß SAP soll das Scoring entsprechend des Manuals erfolgen. Es wird daher angenommen, dass lediglich 10 Items zur Bestimmung des BMTS-Scores herangezogen wurden.

### Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.



### Validität

Beim FACT-G handelt es sich um ein etabliertes, valides und zuverlässiges generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit einer Krebserkrankung. Die mit dem FACT-BMT untersuchte Knochenmarktransplantation-spezifische Subskala wurde ursprünglich für Personen mit Krebserkrankungen entwickelt. Personen mit SCD oder anderen nicht-onkologischen Erkrankungen, welche mit einer Knochenmarktransplantation therapiert werden, waren nicht in die Fragebogenentwicklung und Validierung involviert. Die Lebensqualität von Personen mit SCD kann durch andere Aspekte beeinflusst werden als jene von Patientinnen und Patienten mit einer Krebserkrankung, auch wenn sich beide Patientengruppen der Knochenmarktransplantation unterziehen. Die Übertragbarkeit des FACT-BMT auf die Studienpopulation mit SCD wird vom pU im Dossier nicht hinreichend begründet. Die Inhaltsvalidität des Fragebogens für Patientinnen und Patienten mit SCD ist daher unklar. Aufgrund der unklaren Inhaltsvalidität, wird der FACT-BMT ergänzend dargestellt.

## **2.3.4 Sicherheit**

### **Unerwünschte Ereignisse**

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

In der Studie CLIMB-SCD-121 wurde ein unerwünschtes Ereignis (UE) definiert als jegliche unerwünschte medizinische Erscheinung bei einer Person 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.

UE werden separat je nach Studienperiode erfasst und beschrieben. UE werden nach „Medical Dictionary for Regulatory Activities“ (MedDRA) kodiert. Die Erhebung der UE in der Studie CLIMB-SCD-121 wurde in folgende Studienperioden laut Studienprotokoll unterteilt:

- Abgabe der Einverständniserklärung bis zum Start der Mobilisierung (1. Studienperiode)
- Start des ersten Mobilisierungszyklus bis 2 Wochen nach dem letzten Mobilisierungszyklus (2. Studienperiode)
- 2 Wochen nach dem letzten Mobilisierungszyklus bis zum Start der Busulfan-Konditionierung (3. Studienperiode)
- Start der Busulfan-Konditionierung bis zum Start der Exa-Cel-Infusion (4. Studienperiode)
- Exa-Cel-Infusion bis Monat 24 (5. Studienperiode)

Der SAP beschreibt eine weitere Erhebungsperiode von Aufnahme in die Studie bis zur Exa-Cel-Infusion.

Die Erhebung der UE unterscheidet sich je nach Studienperiode. In der 1. Studienperiode wurden nur UE erfasst, die im Zusammenhang mit einer Studienprozedur, wie der Gabe einer Transfusion, stehen. UE einer Studienprozedur, die im Zusammenhang mit einer Fertilitätsprozedur stehen, waren von der Erhebung ausgeschlossen. In der 3. Studienperiode wurden ebenfalls ausschließlich UE erfasst, die in einem Zusammenhang mit der Studienprozedur stehen. In den weiteren Studienperioden wurden die UE vollumfänglich erfasst. Die Schweregrade der UE wurden mittels „Common Terminology Criteria for Adverse Events“ (CTCAE), Version 5.0, bestimmt.

UE, bei denen die Preferred Terms im Zusammenhang mit einer VOC stehen, werden nicht berichtet.

Die UE werden in der Zeit von Studieneinschluss bis zur Infusion und Infusion bis Monat 24 sowie über den gesamten Beobachtungszeitraum bis Monat 24 dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) sind Ereignisse mit folgender Definition:

- Fatal oder lebensbedrohlich;
- führen zu persistierender oder signifikanter Behinderung;
- führen zu einer Anomalie / einem Geburtsdefekt;
- medizinisch signifikant, d. h. ein eine Person gefährdendes Ereignis oder ein Ereignis, das einer medizinischen oder chirurgischen Intervention zur Verhinderung der oben aufgelisteten Folgen bedarf;
- Ereignisse, die zu Hospitalisierungen oder zur Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung führen (jegliche geplante Hospitalisierung im Studienkontext wurde nicht als SUE gewertet);
- Wichtiges medizinisches Ereignis, welches nach Einschätzung des Prüfpersonals, die Person gefährdet oder eine chirurgische Intervention erfordert, um eines der oben genannten Outcomes zu verhindern;
- Fehler im Engraftment-Prozess, definiert als Nicht-Erreichen der erforderlichen Neutrophilen-Zahl nach Exa-Cel-Infusion sowie Erhalt der Backup-Infusion;
- Entwicklung einer neuen Malignität.

In jeder Studienperiode wurden die SUE vollumfänglich umfasst. Die SUE zu Hospitalisierung, Anomalie/Geburtsdefekt oder medizinisch signifikante Ereignisse, sollten innerhalb von 24 Stunden berichtet werden. Die weiteren SUE mussten direkt nach Auftreten berichtet werden.

Nach Monat 24 sollten die Patientinnen und Patienten in die Langzeitnachbeobachtung der Studie CLIMB-CTX001-131 übergehen. In der Studie CLIMB-CTX001-131 wurden SUE sowie UE erhoben, die nach Einschätzung des Prüfpersonals im Zusammenhang mit der Exa-Cel-Infusion stehen.

Die Erhebung der Sicherheitsauswertungen erfolgte in der Sicherheitspopulation, welche mit dem Zeitpunkt der Mobilisierung beginnt.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Eine Untererfassung der UE aufgrund unterschiedlicher Erhebungsmechanismen in den verschiedenen Studienperioden kann nicht ausgeschlossen werden. Für den Anteil der Personen, die in die Studie eingeschlossen worden sind, aber vor Start der Mobilisierung ausgeschlossen worden sind, liegen keine Auswertungen vor.

#### Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen. Patientenrelevanz von Laborparametern ist unklar.

#### Validität

Der Endpunkt wurde valide erhoben.

### 2.3.5 Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 6.

*Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie CLIMB-SCD-121*

Studiensite Endpunkt	Screening	Mobilisierungsphase <sup>1)</sup>	Konditionierung	Infusion	Follow-up				
	8 Wochen		T-5 bis T-2	T1	T90	T180	T360	T540	T720 <sup>2)</sup>
Todesfälle <sup>3)</sup>		kontinuierlich							
Schwere vaso-okklusive Krisen <sup>4)5)</sup>		x			kontinuierlich				
Pain NRS-11	x				Erhebung bei jeder Visite <sup>6)</sup>				
EQ-5D-VAS <sup>5)</sup>	x	(x)			x	x	x	x	x
ASCQ-Me <sup>5)</sup>	x	(x)			x	x	x	x	x
PedsQL <sup>5)</sup>	x	(x)			x	x	x	x	x
PedsQL-SCD <sup>5)</sup>	x	(x)			x	x	x	x	x
FACT-BMT <sup>5)</sup>	x	(x)			x	x	x	x	x
Unerwünschte Ereignisse	x	x	x	x	kontinuierlich				

<sup>1)</sup> Weitere Erhebungen konnten in diesem Zeitraum durchgeführt werden.

<sup>2)</sup> Danach erfolgte der Übergang in die Langzeit-Follow-up-Studie CLIMB-CTX001-131.

<sup>3)</sup> Erhebung im Rahmen der Sicherheitsauswertungen.

<sup>4)</sup> Primärer Endpunkt.

<sup>5)</sup> Endpunkt wird ergänzend dargestellt.

<sup>6)</sup> Die erstmalige Erhebung erfolgte nach Tag 90 im 30-Tage-Abstand bis Tag 270 und danach im 90-Tage-Abstand.

Abkürzungen: ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement Information System; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy – Bone Marrow Transplantation; Pain NRS-11: Pain Numeric Rating Scale; PedsQL(-SCD): Pediatric Quality of Life Inventory (Sickle Cell Disease Module); T: Tag.

## 2.4 Statistische Methoden

### Analysepopulationen

- Enrolled Set (Intention to Treat (ITT)): Alle Personen, die die Einschlusskriterien der Studie CLIMB-SCD-121 erfüllen und die eine Einverständniserklärung unterzeichnet haben.
- Full Analysis Set (FAS): Alle Personen, die eine Exa-Cel-Infusion erhalten haben.
- Primary Efficacy Set (PES): Alle Personen, die eine Exa-Cel-Infusion erhalten haben, eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 16 Monaten nach der Exa-Cel-Infusion sowie mindestens 14 Monate nach letztmaliger Gabe einer unterstützenden Erythrozytenkonzentrat (EK)-Transfusion.
- Sicherheitspopulation: Alle Personen, die mindestens 1 Mobilisierungszyklus absolviert haben, erhoben ab dem Zeitpunkt des Screenings.

## Datenschnitte

Es liegen 4 Datenschnitte zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung vor:

- 1. Datenschnitt: 16.09.2022
- 2. Datenschnitt: 16.04.2023
- 3. Datenschnitt: 19.03.2024
- 4. Datenschnitt: 09.08.2024

Der 1. Datenschnitt vom 16.09.2022 und der 2. Datenschnitt vom 16.04.2023 sind die zulassungsrelevanten Datenschnitte. Der 2. Datenschnitt wurde im Rahmen des Zulassungsprozesses von der European Medicines Agency (EMA) nachgefordert. Inwiefern die weiteren Datenschnitte präspezifiziert waren oder diese von Zulassungsbehörden gefordert worden sind, konnte in den Unterlagen nicht identifiziert werden.

Auf Basis der vorliegenden Unterlagen ist unklar, inwiefern der 3. und 4. Datenschnitt präspezifiziert waren oder welche weiteren Gründe für eine Auswertung vorlagen. Der vorgelegte 2. Datenschnitt wurde von der EMA nachgefordert und wurde als zulassungsrelevanter Datenschnitt beschrieben. Da keine Rationale oder Präspezifizierung für weitere Datenschnitte identifiziert werden konnte, wird für die Nutzenbewertung der 2. Datenschnitt vom 16.04.2023 herangezogen. Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts waren 4 Personen in die Studie eingeschlossen, hatten jedoch die Infusion mit Exa-Cel noch nicht erhalten.

## Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen

Bei der Studie CLIMB-SCD-121 handelt es sich um eine Phase-I/II/III-Studie, bei der im Studienverlauf eine Vielzahl an Veränderungen am Studiendesign, den Erhebungsinstrumenten und den Endpunkten vorgenommen wurden. In den Unterlagen konnte die Anzahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zum jeweiligen Protokoll-Amendment nicht identifiziert werden. Der primäre Endpunkt der Studie wurde mit Protokoll-Amendment 6.0 von „Anteil der Personen, die einen bestimmten HbF-Wert innerhalb von 3 Monaten erreichen“ zu „Freiheit von VOC für mindestens 12 Monate“ geändert. Dies geschah 2 Jahre nach dem die erste Person die erste Visite absolviert hatte.

## Einschätzung der statistischen Auswertungen

### Schwere vasookklusive Krisen

Für die vorliegende Nutzenbewertung liegt keine adäquate Auswertung in der Population vor, die alle eingeschlossenen Personen berücksichtigt. Die Auswertungen des pU zum primären Endpunkt werden im PES vorgelegt. Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts betrug die gesamte Beobachtungsdauer ab Studieneinschluss im FAS im Median 30,33 Monate (min; max: 18,77; 53,40). Die Beobachtungszeit im FAS erhoben ab dem Zeitpunkt der Exa-Cel-Infusion beträgt im Median 17,5 Monate (min; max: 1,2; 25,6). Die Erhebungen im PES beginnen zu einem noch späteren Zeitpunkt, nach Abschluss der EK-Transfusion zur Unterstützung nach der Exa-Cel-Infusion. Es liegen somit für einen relevanten Anteil der Gesamtstudiendauer eingeschränkt Informationen vor. Die fehlende Darstellung von Analysen, die alle eingeschlossenen Personen über die gesamte Studiendauer berücksichtigen, wird als nicht adäquat angesehen. Die Darstellung der Ergebnisse des FAS und des PES in der Nutzenbewertung erfolgt lediglich ergänzend.

### Annualisierte Rate der 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 2-jährigen 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. Die Endpunkterhebung beginnt dadurch nicht zum Beginn der Therapieinitiierung, was als nicht sachgerecht angesehen wird. Zur Berechnung der annualisierten Rate der VOC legt der pU ein Poisson-Regressionsmodell vor. Auf Basis der vorliegenden Unterlagen ist unklar, ob grundlegende Annahmen zur Durchführung einer Poisson-Regression erfüllt worden sind. Eine der Grundannahmen ist, dass die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer VOC innerhalb von Beobachtungen unabhängig voneinander ist. Diese Annahme erscheint aus klinischer Sicht unplausibel. Insgesamt kann die herangezogene Regressionsmethodik zu einer Überdispersion führen, welche zu sehr kleinen Standardfehlern und Konfidenzintervallen sowie sehr niedrigen p-Werten führen kann. Die Validität der statistischen Auswertung ist somit unklar.

### **Patientenberichtete Endpunkte (PRO)**

Die erstmalige Erhebung eines PRO-Instruments sollte zum Zeitpunkt der Studienaufnahme als erste Studienprozedur erfolgen. Die nächste geplante Erhebung erfolgte 90 Tage nach erfolgreicher Exa-Cel-Infusion. Als Baseline-Wert sollte die geplante Erhebung zum Screening oder eine Erhebung kurz vor Mobilisierung herangezogen werden. Auf Basis der Unterlagen ist unklar, welche Werte in die Auswertungen schlussendlich als Baseline-Werte eingegangen sind. Die nächste geplante Erhebung fand 90 Tage nach der Exa-Cel-Infusion statt. Entsprechend wird weder der Zeitraum während der Mobilisierung und Konditionierung noch der Zeitraum unmittelbar nach der Exa-Cel-Infusion durch die PRO-Instrumente erfasst. Es liegen keine Auswertungen in der Population vor, die alle eingeschlossenen Personen berücksichtigt. Die Responderanalysen beziehen sich auf das FAS und das PES und schließen somit Personen aus, die sich für eine Therapieinitiierung entschieden, aber keine Exa-Cel-Infusion erhalten haben. Die fehlende Darstellung von Analysen, die alle eingeschlossenen Personen berücksichtigen (ITT-Population; Enrolled Set), wird als nicht adäquat angesehen. Die Darstellung der Ergebnisse des FAS erfolgt lediglich ergänzend. Die Auswertungen wurden aufgrund der Verwendung altersgruppenspezifischer Instrumente für Erwachsene und Jugendliche separat durchgeführt, was als adäquat angesehen wird. Die Nachbeobachtungszeiten zwischen den Altersgruppen unterscheiden sich, da Jugendliche erst zu einem späteren Studienzeitpunkt in die Studie aufgenommen werden konnten.

Da es sich bei der Therapie mit Exa-Cel um eine Therapie mit kurativer Intention handelt, werden in der Nutzenbewertung die Responderanalysen zur Verbesserung herangezogen und dargestellt.

## **2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene**

Da es sich bei der Studie CLIMB-SCD-121 um eine unkontrollierte Studie handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen.

## 2.6 Indirekter Vergleich

Der pU legt mehrere adjustierte indirekte Vergleiche vor. Dazu zieht er aggregierte Daten verschiedener Komparatorarme aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT) heran und führt „Matching-Adjusted Indirect Comparisons“ (MAIC) durch. Des Weiteren legt er einen indirekten Vergleich gegenüber individuellen Patientendaten vor. Die vorgelegten indirekten Vergleiche beziehen sich auf den Endpunkt „Schwere vasookklusiven Krisen“. Auswertungen zu weiteren Endpunkten konnten nicht identifiziert werden.

### 2.6.1 Matching-Adjustierter indirekter Vergleich

#### Datenquelle und Vergleichspopulation

Laut SAP 6.0 vom 24.07.2023 [21] sollten insgesamt 6 MAIC mittels aggregierter Daten unter Verwendung der Propensity-Score (PS)-Gewichtung durchgeführt werden. In den Dossierunterlagen legt der pU eine systematische Literaturrecherche vom 16.10.2024 vor, die RCT im vorliegenden Anwendungsgebiet mit einer Studiendauer von mindestens 48 Wochen als Vergleichsgruppe identifizieren sollte. Es konnten die Studien HOPE (mit dem Wirkstoff Voxelotor) [7], SUSTAIN (Crizanlizumab) [1] und NCT01179217 (L-Glutamin) [13] identifiziert werden. Der pU führt MAIC gegenüber dem „Standard of Care“ (SoC) in den Vergleichsarmen der genannten Studien durch. Die Auswertungen beziehen sich auf verschiedene Operationalisierungen für den Endpunkt „Schwere vasookklusive Krisen“.

Der pU zieht als Auswertungspopulation das PES (N = 42) heran und vergleicht dieses gegenüber der ITT-Populationen der Studien HOPE, SUSTAIN und NCT01179217. Zum Vergleich wird der 4. Datenschnitt der Studie CLIMB-SCD-121 herangezogen. Die Nachbeobachtungsdauer seit Studieneinschluss für das PES beträgt im Mittel 48,74 Monate (SD: 8,31) und seit Exa-Cel-Infusion für das PES im Mittel 32,9 Monate (SD: 11,50). Die herangezogenen Baseline-Werte in der Studie CLIMB-SCD-121 basieren auf dem Zeitpunkt zum Screening.

Die Zeit von Studieneinschluss bis zur Exa-Cel-Infusion konnte nicht identifiziert werden. Die Erhebung in den Vergleichsarmen beginnt zum Zeitpunkt der Randomisierung.

#### Bewertung der verwendeten Vergleichspopulation

Der pU führt in Modul 4 aus, dass es aus seiner Sicht „bedeutsame logistische, praktische und ethische Einschränkungen für die Durchführbarkeit einer randomisierten, kontrollierten Studie gibt“. Deshalb wurde ein indirekter Vergleich gegenüber den Kontrollarmen der RCT durchgeführt. Das Heranziehen von aggregierten Daten wird insgesamt als ungeeignet für die Nutzenbewertung eingestuft. Es wurden weitere Limitationen hinsichtlich eines Vergleichs der Populationen identifiziert. Der Beginn der Endpunkterhebung in der Studie CLIMB-SCD-121 und den RCT startet zu nicht vergleichbaren Zeitpunkten und wird in nicht vergleichbaren Analysepopulationen erhoben. Die unterschiedlichen Ein- und Ausschlusskriterien zwischen den RCT und der Studie CLIMB-SCD-121 deuten auf eine Verletzung von grundlegenden Annahmen.

Die statistische Positivität der RCT und der klinischen Studie CLIMB-SCD-121 (d. h. die Möglichkeit, dass beide Patientenpopulationen (theoretisch) gleichermaßen für die Therapien bzw. beide Studienpopulationen in Frage kommen und keine Gründe wie bspw. Kontraindikationen gegen eine entsprechende Zuteilung sprechen („Strong Ignorable Treatment Assignment“ (SITA)-Bedingung)) ist insgesamt auf Basis der eingereichten Unterlagen nicht dargelegt.

## Identifikation, Auswahl und Erhebung von Confoundern

Es konnte keine Literaturrecherche zur Confounder-Auswahl in den Studienunterlagen identifiziert werden. Laut Angaben des pU wurden folgende relevante Confounder (sortiert nach Relevanz) im Rahmen eines Experteninterviews identifiziert.

*Tabelle 7: Übersicht der Confounder-Auswahl (MAIC)*

Confounder	Operationalisierung
Genotyp	Verhältnis von HbS gegenüber nicht-HbS
Historisch annualisierte VOC	HOPE: 1 vs. > 1 SUSTAIN: ≤ 4 vs. > 4 NCT01179217: ≤ 5 vs. > 5
Alter	NCT01179217: Mittelwert des Alters HOPE und SUSTAIN: Indikatorvariable des Medians
Geschlecht	männlich vs. weiblich
Ethnie	schwarz vs. nicht-schwarz

Abkürzungen: HbS: Sichelzellanämie; MAIC: Matching-Adjusted Indirect Comparison; VOC: Vasookklusive Krise.

Die Confounder „Geschlecht“, „Median des Alters“ und „Annualisierte Anzahl an VOC im Baseline-Zeitraum“ wurden zum indirekten Vergleich gegenüber SUSTAIN-SoC herangezogen. In das Modell zum MAIC gegenüber dem SoC-Arm der Studie HOPE gingen die Confounder „Geschlecht“ und „Ethnie“ ein. Für den MAIC gegenüber NCT01179217-SoC wurden die Confounder „Geschlecht“, „Mittelwert des Alters“ und „Annualisierte Anzahl an VOC zu Baseline“ herangezogen.

### Bewertung der verwendeten Confounder

Das Verfahren zur Identifizierung und Auswahl der verwendeten Confounder zur Berechnung der PS wird als nicht sachgerecht angesehen.

### Statistische Methoden für den indirekten Vergleich

#### Adjustierung für Confounder mittels Signorovitch et al.

Als Methodik zur Durchführung eines MAIC wird die Momentenmethode herangezogen, sodass die patientenindividuellen Daten mit den aggregierten Daten der RCT möglichst übereinstimmen. Der berechnete PS erfasst die Wahrscheinlichkeit, dass die Person aus der Exa-Cel-Kohorte in die Vergleichskohorte der RCT gegeben der genannten Confounder eingeschlossen worden wäre.

Die Adjustierung sollte nach Relevanz der Confounder erfolgen, jedoch sollten nicht mehr als 3 Kovariablen ins Matching auf aggregierter Ebene eingehen. Wenn das Modell nicht konvergieren konnte, sollten andere Confounder für das Matching des MAIC herangezogen werden. In keinem der 3 durchgeführten MAIC wurde das präspezifizierte Adjustierungsmodell herangezogen. Das Matching unter Einbezug des Genotyps führte zu einer zu großen Reduktion der effektiven Stichprobengröße (ESS) oder die Exa-Cel-Pseudopopulation würde aus wenigen Beobachtungen mit einer sehr hohen Gewichtung bestehen.

Die ESS basierend auf dem PES (N = 42) im Exa-Cel-Arm beträgt nach Adjustierung N = 20 im Vergleich gegenüber SUSTAIN-SoC und N = 12 gegenüber HOPE-SoC. Im indirekten Vergleich gegenüber NCT01179217-SoC beträgt die ESS N = 38.

Es konnte keine Modelldiagnostik hinsichtlich Balancierung, Gewichte im Interventionsarm und Überlappung identifiziert werden.

### Bewertung der Confounder-Adjustierung und der statistischen Methoden

Die Confounder-Adjustierung wird als unzureichend bewertet. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und eine Modell-Auswahl auf Basis der Datenverfügbarkeit kann nicht ausgeschlossen werden. Die ESS (ohne Berichterstattung) der vorliegenden Gewichte deutet auf eine Verletzung der statistischen Positivitätsannahme hin. MAIC-Analysen ohne Brückenkomparator anhand aggregierter Daten sind grundsätzlich für die frühe Nutzenbewertung keine adäquate Möglichkeit der Confounder-Adjustierung.

### **Zusammenfassende Bewertung der Methodik des indirekten Vergleichs**

Der pU legt für den Endpunkt „Schwere vaso-okklusive Krisen“ 3 MAIC mittels aggregierter Daten gegenüber den SoC-Armen von RCT im Anwendungsgebiet vor (Studie HOPE, SUSTAIN und NCT01179217) vor. MAIC-Analysen ohne Brückenkomparator sind grundsätzlich keine adäquate Möglichkeit der Confounder-Adjustierung.

Der gewählte vergleichende Beobachtungsstart und die jeweils herangezogenen Analysepopulationen zwischen den zu vergleichenden Populationen (PES und ITT) sind nicht sachgerecht. Die Methodik zur Confounder-Identifizierung und -Adjustierung ist nicht adäquat. Die Eignung der Population der Studie CLIMB-SCD-121 für die RCT und die Eignung der RCT-Populationen für die Studie CLIMB-SCD-121 wurde nicht dargelegt. Die SITA-Bedingung wird als nicht erfüllt angesehen. Die vorgelegten Auswertungen deuten auf eine ergebnisgesteuerte Ausrichtung (Vorlage eines konvergierten Modells) und zudem auf eine Verletzung der statistischen Positivitätsannahme (ESS) hin. Eine adäquate Berichterstattung der Modelldiagnostik (bspw. Gewichte) konnte nicht identifiziert werden.

Die vom pU vorgelegten Ergebnisse auf Basis von MAIC-Analysen sind nicht für die Quantifizierung eines Zusatznutzens geeignet.

## **2.6.2 Nicht randomisierte Evidenz mittels individueller Patientendaten**

Neben den MAIC-Analysen legt der pU einen nicht-randomisierten, adjustierten indirekten Vergleich gegenüber individuellen Patientendaten, erhoben durch eine MarketScan-Analyse von Medicaid-Routinedaten (im Folgenden als „Grundpopulation“ bezeichnet), vor. Es konnte kein SAP, Studienprotokoll oder Studienbericht identifiziert werden. Die folgenden Ausführungen beziehen sich auf die Angaben des pU in Modul 4.

### **Datenquelle und Vergleichspopulation**

Für die Grundpopulation wurde eine Datenbank erstellt, die im Zeitraum von 2012 bis 2019 Diagnosecodes von insgesamt 33.292 Personen mit SCD enthält. Mittels verfügbarer Diagnosecodes zur Erbringung von Gesundheitsleistungen und Apothekenabrechnungen, wurden retrospektiv Merkmale und Ergebnisse definiert, die die zu betrachtende Grundpopulation identifizieren sollte. Eine unzureichende Nachbeobachtungszeit von weniger als 24 Monaten führte zum Ausschluss aus der Grundpopulation.

Für die Studie CLIMB-SCD-121 wurde der 4. Datenschnitt mit der längsten Nachbeobachtungszeit vom 09.08.2024 herangezogen.

### Auswahl der Vergleichspopulation

In die Grundpopulation gingen 33.292 individuelle Patientendaten mittels einer retrospektiven Erhebung ein. Die hinreichende Erfüllung von Ein- und Ausschlusskriterien, die im Folgenden beschrieben werden, waren Bedingung für die Aufnahme in die Vergleichspopulation.



Das Vorliegen einer SCD, definiert durch mindestens einen stationären oder zwei ambulante Inanspruchnahmen innerhalb eines Jahres, wurde noch weiter eingegrenzt, um die Definition der „schweren SCD“ der Studie CLIMB-SCD-121 anhand von ICD-Diagnosecodes auf die Grundpopulation zu übertragen. Es wurde ein zweijähriger Baseline-Zeitraum (730 Beobachtungstage mit mindestens 2 VOC im ersten und im zweiten Jahr) festgelegt.

Es wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert, die angewendet werden sollten, sofern diese in den Diagnosecodes zur Verfügung standen. Diese sind an die Studie CLIMB-SCD-121 angelehnt, wurden teilweise aber nicht näher spezifiziert:

- Erfüllung der Altersgrenzen ( $\geq 12$  und  $\leq 35$  Jahre)
- Vorherige humane Stammzelltransplantation
- Chronische EK-Transfusionen, die nicht unterbrochen werden können
- HbF-Wert  $> 15\%$
- 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 Thoraxsyndrom, Schlaganfall, Daktylitis) werden durch Ansprüche („Claims“) im Zusammenhang mit den entsprechenden Diagnosen definiert.

Insgesamt wurden 1.226 individuelle Patientendaten für die Grundpopulation zum Vergleich mit Exa-Cel identifiziert.

Der Beobachtungszeitraum für die individuellen Patientendaten beginnt zum Zeitpunkt der letzten aufgetretenen qualifizierenden VOC. Der Zeitpunkt der Erhebung der verwendeten Baseline-Werte ist unklar. Der pU zieht als Population für Exa-Cel das PES der Studie CLIMB-SCD-121 heran. Die Nachbeobachtungsdauer seit Studieneinschluss für das PES beträgt im Mittel 48,74 Monate (SD: 8,31), die Nachbeobachtungsdauer seit Exa-Cel-Infusion beträgt im PES im Mittel 32,9 Monate (SD: 11,50). Der Beobachtungszeitraum für die Studie CLIMB-SCD-121 beginnt 100 Tage nach der Exa-Cel-Infusion. Die herangezogenen Baseline-Werte in der Studie CLIMB-SCD-121 basieren auf dem Zeitpunkt zum Screening.

### Erhebung von Endpunkten

Der pU legt eine vergleichende Analyse in dem Endpunkt „Annualisierte Rate schwerer VOC“ vor. Es ist für die Vergleichspopulation unklar, welche Angaben bei einem Besuch einer Gesundheitseinrichtung auf welche Art und Weise erfasst wurden (z. B. Datum und Dauer von Schmerzepisoden, Bestimmung der Schmerzintensität, Einleitung einer Schmerztherapie und Abklärung der Schmerzursache). Analysen in weiteren patientenrelevanten Endpunkten konnten nicht identifiziert werden.

### Bewertung der verwendeten Vergleichspopulation

Auf Basis der vorliegenden Unterlagen kann nicht nachvollzogen werden, für welchen Anteil der Kontrollpopulation hinreichend vollständige Datensätze vorlagen und somit die Ein- und Ausschlusskriterien angewendet werden konnten. Weiterhin konnte die Entscheidungsstruktur im Falle des mehrmaligen Erfüllens der Ein- und Ausschlusskriterien nicht identifiziert werden. Es ist unklar, ob

Personen mehrmals in die Auswertungen eingehen konnten. Der Umfang der berichteten Baseline-Charakteristika zum indirekten Vergleichen weicht stark von den berichteten Charakteristika der Studie CLIMB-SCD-121 ab. Durch die Operationalisierung und Berichterstattung (bspw. von Laborparametern zur Eignungsprüfung) kann nicht dargelegt werden, dass Beobachtungen aus der Grundpopulation und der daraus hergeleiteten Kontrollpopulation für die Aufnahme in die Studie CLIMB-SCD-121 geeignet gewesen wären. Insgesamt ist unklar, inwiefern weitere Baseline-Charakteristika auf individueller Ebene über das Alter, Geschlecht und Anzahl der VOC hinaus erhoben werden konnten.

Durch die fehlende Darlegung der vollständigen Erhebung der Ein- und Ausschlusskriterien kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese den Einschluss von Patientinnen und Patienten, die aufgrund ihrer körperlichen Eignung und Komorbiditäten keine allogene Stammzelltransplantation erhalten konnten oder nicht für die Aufnahme in RCT geeignet gewesen sind, in die Kontrollpopulation begünstigen. Zur Aufnahme in die Studie CLIMB-SCD-121 war ein hinreichend hoher „Performance Score“ von  $\geq 80$  % erforderlich. Weiterhin sorgte nach Angaben des pU eine Beurteilung des Prüfpersonals für die „Selektion von guten Risiken“ in die klinische Studie. Auch durch fehlende Angaben bezüglich der Anzahl gescreenter Personen mit SCD in den Unterlagen, ist die generelle Eignung von Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet für die klinische Studie CLIMB-SCD-121 unklar. Durch die vorliegenden Informationen kann nicht davon ausgegangen werden, dass ähnliche Erhebungen zum Gesundheitszustand (bspw. Erfassung des Performance Scores oder der neurologischen Komorbiditäten) in die Bildung der Kontrollpopulation eingingen.

Der pU zieht das PES als Analysepopulation für die Exa-Cel-Kohorte zum Vergleich gegenüber der Kontrollpopulation heran. Zwischen dem Zeitpunkt zur Therapieentscheidung für Exa-Cel und Beobachtungsstart konnte ein langer Zeitraum vergehen und die erneute Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien war ein Kriterium zur Fortsetzung der Studie einer Person in der Studie CLIMB-SCD-121 vor Initiierung der Mobilisierung. Weiterhin konnten Baseline-Werte zu einem späteren Zeitpunkt erhoben werden. Insgesamt scheinen deutlich abweichende „Time-Zeros“ zum Start der vergleichenden Beobachtung vorzuliegen. Weiterhin ist auf Basis der vorliegenden Unterlagen unklar, ob eine Person der Vergleichspopulation an dem Datum der letzten schweren VOC hinreichend vergleichbar ist mit einer Person 100 Tage nach der Exa-Cel-Infusion aus der CLIMB-SCD-121-Kohorte als Baseline für eine vergleichende Beobachtung.

Die statistische Positivität der Grundpopulation und der klinischen Studie CLIMB-SCD-121 (d. h. die Möglichkeit, dass beide Patientenpopulationen (theoretisch) gleichermaßen für die Therapien bzw. beide Studienpopulationen in Frage kommen und keine Gründe wie bspw. Kontraindikationen gegen eine entsprechende Zuteilung sprechen SITA-Bedingung)) ist insgesamt auf Basis der eingereichten Unterlagen nicht dargelegt.

### **Identifikation, Auswahl und Erhebung von Confoundern**

Es konnte keine systematische Literaturrecherche oder Experteninterviews zur Confounder-Auswahl identifiziert werden. Die herangezogenen Confounder sind vergleichbar mit denen, die im MAIC herangezogen worden sind, unterscheiden sich aber in ihrer Operationalisierung:

- Anzahl der VOC im 2-Jahres-Baseline-Zeitraum
- Alter zum Indexdatum (Beginn des Follow-up-Zeitraums) in Jahren
- Geschlecht (weiblich; männlich)

### Bewertung der verwendeten Confounder

Das Verfahren zur Identifizierung und Auswahl der verwendeten Confounder wird als nicht sachgerecht angesehen.

## **Statistische Methoden für den indirekten Vergleich**

Eine statistische Adjustierung kann die genannten Limitationen (unklare Time-Zero, inadäquate Analysepopulation, nicht sachgerechte Confounder-Auswahl) zur Vergleichbarkeit der beiden Populationen nicht beheben und die Ableitung eines Behandlungseffekts erscheint nicht sachgerecht. Im Folgenden wird die statistische Methodik hinter dem indirekten Vergleich beschrieben und anschließend eingeordnet.

### Beschreibung der angewendeten statischen Methoden

Der pU legt ein zweistufiges Modell zur Durchführung eines indirekten Vergleichs vor. In einem ersten Schritt wurde eine Stratifizierung durchgeführt und in einem zweiten Schritt ein Matching innerhalb der ermittelten Strata. Die Stratifizierungsvariablen umfassen:

- Anzahl der VOC im 2-Jahres-Baseline-Zeitraum (4–6; 7–9; 10–12;  $\geq 13$ )
- Alter zum Index-Datum (Beginn Follow-up-Zeitraum) in Jahren (12–17; 18–23; 24–29; 30–35)
- Geschlecht (weiblich; männlich)

In jedes Strata mit Personen aus der Studie CLIMB-SCD-121 musste mindestens eine Person aus der Grundpopulation ( $N = 1.226$ ) eingehen. Die Zahl der möglichen Kontrollen sollte größer oder gleich der eingeschlossenen Personen in der klinischen Studie sein. Sollten Strata ohne Kontrollpersonen oder mit einer geringeren Anzahl an Kontrollpersonen als an Personen aus dem CLIMB-SCD-121-Arm vorliegen, wird jeweils eine der Stratifizierungsvariablen entfernt. Zuerst sollte die Anzahl der VOC während des Baseline-Zeitraums entfernt werden, danach das Alter und dann das Geschlecht.

Im zweiten Schritt wurde innerhalb der Strata die Distanz der Beobachtungen innerhalb des Stratum mittels Mahalanobis-Abstand auf Grundlage der genannten Variablen (außer Geschlecht, sofern es in Schritt 1 in der Stratifizierung herangezogen wird) berechnet. Danach werden mittels „Nearest Neighbour Matching“ ohne Ersetzung für jede Person aus dem CLIMB-SCD-121-Arm bis zu 5 Kontrollen aus dem Strata mit Mahalanobis-Abstand ermittelt.

Zur Modelldiagnostik wurden standardisierte Differenzen zu jedem verglichenen Confounder berechnet.

Da nach Angaben des pU für jede teilnehmende Person der Studie CLIMB-SCD-121 5 Kontrollpersonen gefunden wurden, wird auf die Beschreibung des Mechanismus zur Neugewichtung verzichtet.

### Bewertung der Confounder-Adjustierung und der statistischen Methoden

Auf Basis der vorliegenden Informationen werden die statistischen Methoden als ungeeignet für den Kontext einer Nutzenbewertung erachtet. Es wurden in einer Vielzahl von unterschiedlichen Aspekten der statistischen Adjustierung weitgehende Limitationen identifiziert. Die vorgelegten Auswertungen und die Kontrollpopulation eignen sich in der vorliegenden Aufbereitung nicht und können somit nicht zur Nutzenbewertung herangezogen und berichtet werden.

Laut Modul 4 erfolgte das paarweise Matching mittels des Mahalanobis-Abstands zwischen zwei Beobachtungen anhand der einbezogenen Confounder. Es konnten keine Berechnungen oder Maßzahlen identifiziert werden, die eine Darlegung der statistischen Positivität (wie bspw. durch PS) ermöglichen würden. Eine statistische Positivität und eine daraus folgende Erfüllung der SITA-Bedingung (kein ungemessenes Confounding und bspw. ein PS zwischen 0 und  $< 1$ ) der ermittelten Kontrollpopulation und der Exa-Cel-Population konnte nicht nachgewiesen werden. Die inhaltliche Bedeutung des vorgelegten Matching-Verfahrens ist unklar. Während beim „Propensity Score Matching“ die gesammelten Informationen bezüglich der einbezogenen Confounder zu einem

einzelnen Wert (den Propensity Score) mittels eines (logistischen) Regressionsmodells zusammengefasst werden, ist die genaue Vorgehensweise zur Herleitung einer Strukturgleichheit der Populationen beim vorgelegten Modell des pU unklar. Das Matching erfolgt nicht wie beim PS innerhalb eines Calipers, bei dem alle möglichen Beobachtung innerhalb des Calipers in Betracht kommen und durch den hinreichend ähnlichen PS als Matchingpartner herangezogen werden können. Im vorliegenden indirekten Vergleich wird für eine Person aus der Exa-Cel-Kohorte eine Beobachtung aus der Vergleichspopulation herangezogen, die mit ihren Werten der einbezogenen Confounder innerhalb des Stratum und des Matchings (jeweils VOC, Alter und Geschlecht) den geringsten Abstand innerhalb des Distanzmaßes nach Mahalanobis hat. Auf Basis der vorliegenden Informationen simuliert das Matching eine Vergleichbarkeit (Similarität) der Beobachtung aus der Exa-Cel-Kohorte und der Beobachtung aus der Kontrollpopulation. Dieser Vergleichbarkeitsannahme kann aufgrund der Berücksichtigung von lediglich 3 Confoundern nicht gefolgt werden. Die Annahme einer Similarität (im Sinne einer Vergleichbarkeit) der Studienpopulation von Exa-Cel mit der Kontrollpopulation wird auf Basis der vorliegenden Time-Zero, Analysepopulationen, Confounder-Auswahl und berichtete Baseline-Charakteristiken als nicht dargelegt angesehen.

Das genaue Modell, die Anzahl der ausgeschlossenen Strata-Variablen, die Operationalisierung der Strata und die resultierende Fallzahl in den Strata ist auf Basis der vorliegenden Unterlagen unklar. Es ist unklar, ob die Stratifizierung eine Berücksichtigung im weiteren Vorgehen zur Auswertung findet. Daher bleibt auch unklar, ob der berechnete Effektschätzer als globaler Behandlungseffekt interpretiert werden kann. Durch das Matching der Grundpopulation zur Exa-Cel-Kohorte wird ein „Average Treatment Effect on the Treated“ geschätzt. Es ist unklar, ob dieser Schätzer für den Rahmen einer Nutzenbewertung geeignet ist.

Der geschätzte Behandlungseffekt und proklamierte Behandlungsunterschied bezieht sich auf sehr starke Annahmen an die vorliegende Datensituation. Die Berichterstattung der Auswertungsmethodik wird als unzureichend für den Kontext einer Nutzenbewertung erachtet. Als grundlegende methodische Limitation wird das Heranziehen des PES im Exa-Cel Arm gesehen sowie die fehlende Präspezifizierung der vorgelegten Auswertung. Der pU zieht den 4. Datenschnitt für den indirekten Vergleich heran, welcher aufgrund der nicht erkennbaren Präspezifizierung nicht zur Nutzenbewertung herangezogen wird (siehe Kapitel 2.4). Im PES wird der Anteil der tatsächlich beobachteten schweren VOC im Vergleich zur Population, die alle eingeschlossenen Personen umfasst, unterschätzt. Zudem werden VOC-Ereignisse im Zeitraum der Mobilisierung und Konditionierung nicht berücksichtigt (siehe Kapitel 2.4). Weiterhin wird die tatsächliche Nachbeobachtungszeit des Exa-Cel-Arms nach Infusion durch Nutzung des PES verkürzt, während für die Kontrollpopulation 24 Monate vorliegen mussten.

Der pU zieht ein Poisson-Regressionsmodell heran und stellt eine vergleichende Analyse von annualisierten Raten dar. Auf Basis der vorliegenden Unterlagen und angewendeten Methodik (Stratifizierung) kann die Wahl einer Poisson-Regression zur Berechnung eines Effekts nicht nachvollzogen werden. Eine der Grundannahmen der Poisson-Regression ist, dass die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer VOC innerhalb von Beobachtungen unabhängig voneinander ist. Diese Annahme erscheint aus klinischer Sicht unplausibel. Des Weiteren kann durch die Unvollständigkeit des Confounder-Modells (durch unbeobachtete Variablen) eine unbeobachtete Heterogenität vorliegen, die zu einer sogenannten „Überdispersion“ führen kann. Diese kann auftreten, wenn die empirische Varianz innerhalb der Daten größer ist als die geschätzte Varianz des Modells. Bei Vorliegen einer Überdispersion und fehlender Berücksichtigung im Modell, werden zu kleine Standardfehler, zu enge Konfidenzintervalle sowie zu niedrige p-Werte geschätzt.

Ein weiterer statistischer Aspekt zur „Time-Zero“ des vergleichenden Beobachtungsstarts ist der Start der Beobachtung zum Zeitpunkt einer VOC im Kontrollarm. Während im Exa-Cel-Arm der Start der Beobachtung zu einem anderen Zeitpunkt gewählt worden ist (PES). Durch die verwendete

Operationalisierung unterscheidet sich die Ereigniswahrscheinlichkeit zum Auftreten einer VOC zum Beobachtungsstart zwischen zwei gematchten Beobachtungen, sodass dieser die Schätzung des Effekts beeinflussen kann.

Der beanspruchte „dramatische Behandlungseffekt“ bezieht sich nicht auf einen beobachteten Effekt, sondern auf einen „hypothetischen Behandlungseffekt“ in einer Pseudopopulation. Aufgrund der genannten Limitationen und vorgelegten Informationen kann nicht ausgeschlossen werden, dass der sehr niedrige p-Wert auf eine Missspezifikation des Modells zurückzuführen sein könnte. Der berichtete p-Wert kann auf Basis der vorliegenden Auswertungen und zur Verfügung gestellten Informationen nicht herangezogen werden.

Die herangezogene Auswertungsstrategie des pU konnte nicht als präspezifiziert identifiziert werden, sodass eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden kann. Auf Basis der vorliegenden Unterlagen führen die eingereichten Analysen zu dem Modell, welches am besten zu der vorliegenden Datensituation und der herangezogenen Entscheidungsstruktur passt. Eine datengetriebene Modell-Auswahl kann auf Basis der vorliegenden Unterlagen nicht ausgeschlossen werden. Im Kontext der Nutzenbewertung ist ein verallgemeinerbares Modell von Relevanz. Weiterhin werden Auswertungen in nur einer Endpunktkategorie vorgelegt. Die Limitationen werden als so gravierend angesehen, dass die Berichterstattung eines Effektschätzers oder Behandlungsunterschieds mittels p-Wert nicht sinnvoll erscheint. Es konnte kein naiver Vergleich eines beobachteten Effekts identifiziert werden. Ein naiver Vergleich sowie eine vollständigere Berichterstattung zu den genannten Limitationen (insbesondere Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien und Vergleichbarkeit der Populationen) wäre wünschenswert gewesen.

### **Zusammenfassende Bewertung der Methodik des indirekten Vergleichs**

Der pU legt eine Auswertung auf Basis einer US-Datenbank vor, welche durch Verwendung von Diagnosecodes erstellt worden ist. Die vorgelegte Auswertung bezieht sich auf den Endpunkt der „Annualisierten Rate der schweren VOC.“ Es konnten keine Auswertungen in einer weiteren Endpunktkategorie sowie ein SAP, Studienprotokoll oder Studienbericht identifiziert werden. Es wurde eine Population von 33.292 Personen mit SCD identifiziert und nach Anwendung von Ein- und Ausschlusskriterien gingen 1.226 Beobachtungen in eine Grundpopulation ein. Inwiefern die operationalisierten Ein- und Ausschlusskriterien angewendet werden konnten und ob weitergehende Baseline-Charakteristiken als die berichteten identifiziert wurden, ist auf Basis der vorliegenden Unterlagen unklar.

Die Unterschiede in den Ein- und Ausschlusskriterien und Mechanismen für die Aufnahme in die klinische Studie sowie in die Vergleichspopulation begünstigen einen Selektionsbias und resultieren in potentiell systematisch unterschiedlichen Populationen für einen indirekten Vergleich. Außerdem entspricht die herangezogene Analysepopulation der Exa-Cel-Kohorte nicht dem ITT-Prinzip und die Erhebung des Outcomes beginnt zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Krankheitsverlauf.

Der pU legt keine systematische Literaturrecherche nach Confounder vor. Das Vorgehen zur Identifikation und Einordnung der Confounder sowie das herangezogene Modell zur Adjustierung werden als nicht sachgerecht angesehen.

Auf Basis der vorgelegten Datensituation (berichtete Baseline-Charakteristiken, Analysepopulationen, Confounder-Auswahl, Time-Zero, Berichterstattung des Modells) kann nicht davon ausgegangen werden, dass eine ausreichende statistische Positivität der beiden Populationen für eine adjustierte Analyse vorhanden ist. Die Erfüllung der notwendigen SITA-Bedingung (kein ungemessenes Confounding und bspw. ein PS zwischen 0 und 1) wird als nicht dargelegt angesehen.

In der Gesamtschau ist die Interpretation eines berechneten Behandlungsunterschieds nicht sachgerecht. Beim beanspruchten „dramatischen Effekt“ handelt es sich nicht um einen beobachteten

dramatischen Effekt, sondern um einen hypothetischen Schätzer (siehe Abschnitt „Bewertung der Confounder-Adjustierung und der statistischen Methoden“).

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann auf Basis der vorliegenden Informationen nicht ausgeschlossen werden. 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.

### 3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

#### 3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Tabelle 8: Allgemeine Angaben; Studie CLIMB-SCD-121 (Datenschnitt: 16.04.2023)

Studie CLIMB-SCD-121 Allgemeine Angaben	N = 63
Anzahl gescreenter Personen, n (%)	k. A.
Enrolled Set <sup>1)</sup> , n (%)	63 (100)
FAS, n (%)	43 (68,3)
PES, n (%)	29 (46,0)
Sicherheitspopulation, n (%)	58 (92,0)
Studienabbruch vor Exa-Cel-Infusion, n (%)	16 (25,3)
Studienabbruch vor Beginn der Mobilisierung	5 (7,9)
Studienabbruch vor Beginn der Konditionierung	11 (17,5)
Studienabbruch vor Beginn der Mobilisierung, n (%)	5 (7,9)
Aufgrund von:	
Erforderliche Mindestmenge an Zellen nicht erreicht	5 (7,9)
Studienabbruch vor Beginn der Konditionierung, n (%)	11 (17,5)
Aufgrund von:	
Erforderliche Mindestmenge an Zellen nicht erreicht	6 (9,5)
Fehlende Erfüllung der Einschlusskriterien	1 (1,5)
Fehlende Compliance	1 (1,5)
Rücknahme der Einverständniserklärung	2 (3,0)
Physischer und Psychischer Stress	1 (1,5)
In Studie eingeschlossen, aber noch keine Exa-Cel-Infusion erhalten, n (%)	4 (6,3)
Studie zu Monat 24 abgeschlossen und Übergang in LTFU, n (%)	14 (22,2)
Mediane Anzahl an Mobilisierungszyklen (min; max)	N = 43 2 (1; 6)
Mediane Beobachtungsdauer ab Exa-Cel-Infusion (Monate) (min; max)	N = 43 17,5 (1,2; 25,6)
Mediane Beobachtungsdauer ab Studieneinschluss (Monate) (min; max)	N = 43 30,33 (18,8; 53,4)
Zeit von Studieneinschluss bis Exa-Cel-Infusion	k. A.

<sup>1)</sup> Definition, siehe Kapitel 2.4.

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

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation; Studie CLIMB-SCD-121 (Datenschnitt: 16.04.2023)

<b>Studie CLIMB-SCD-121 Charakterisierung der Studienpopulation</b>	<b>FAS N = 43</b>	<b>ITT N = 63</b>
<i>Alter zum Screening (Jahre)</i> MW (SD) Median (min; max)	21,2 (6,1) 20 (12; 34)	k. A.
<i>Altersgruppe zum Screening (Jahre), n (%)</i> ≥ 12 bis < 18 ≥ 18 bis ≤ 35	12 (27,9) 31 (72,1)	k. A.
<i>Altersgruppe zum Screening (Jahre) im Enrolled Set, n (%)</i> ≥ 12 bis < 18 ≥ 18 bis ≤ 35	-	13 (20,6) 50 (79,4)
<i>Geschlecht, n (%)</i> männlich weiblich	24 (55,8) 19 (44,2)	k. A.
<i>Größe (cm)</i> MW (SD) Median (min; max)	166,1 (10,9) 168 (142; 187)	k. A.
<i>Gewicht (kg)</i> MW (SD) Median (min; max)	66 (17,4) 67 (34; 116)	k. A.
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i> kaukasisch/weiß schwarz oder afroamerikanisch sonstige	3 (7,0) 37 (86,0) 3 (7,0)	k. A.
<i>Region, n (%)</i> Nordamerika Europa	35 (81,3) 8 (18,6)	k. A.
Erhalt von Opioiden zu Studienbeginn, n (%)	N = 58 56 (96,6)	k. A.
<i>Genotyp, n (%)</i> $\beta^s/\beta^s$ $\beta^s/\beta^0$ $\beta^s/\beta^+$	39 (90,7) 3 (7,0) 1 (2,3)	k. A.
<i>Gesamt-Hb-Konzentration (g/dl)</i> MW (SD) Median (min; max)	9,1 (1,6) 9,4 (5,7; 12,6)	k. A.
<i>HbF-Konzentration (%)</i> MW (SD) Median (min; max)	5,3 (3,8) 5,0 (0; 14,7)	k. A.
<i>HbF-Konzentration (g/dl)</i> MW (SD) Median (min; max)	0,5 (0,4) 0,4 (0; 1,5)	k. A.
<i>Indirektes Bilirubin (<math>\mu\text{mol/l}</math>)</i> MW (SD) Median (min; max)	48,4 (43,5) 29,1 (6,8; 210,3)	k. A.



<b>Studie CLIMB-SCD-121 Charakterisierung der Studienpopulation</b>	<b>FAS N = 43</b>	<b>ITT N = 63</b>
<i>Haptoglobin (g/l)</i> MW (SD) Median (min; max)	0,1 (0,2) 0 (0; 0,9)	k. A.
<i>Lactat-Dehydrogenase (U/l)</i> MW (SD) Median (min; max)	485,5 (223,4) 427,5 (168; 1.228)	k. A.
<i>Retikulozyten (10<sup>9</sup>/l)</i> MW (SD) Median (min; max)	271,8 (112,9) 251,7 (104,7; 679,6)	k. A.
<i>Retikulozyten (%)</i> MW (SD) Median (min; max)	9,5 (4,8) 8,8 (2,3; 26,9)	k. A.
<i>Anzahl schwerwiegender VOC</i> MW (SD) Median (min; max)	8,3 (6,1) 7 (4; 37)	k. A.
<i>Annualisierte Rate der schwerwiegenden VOC</i> MW (SD) Median (min; max)	4,2 (3) 3,5 (2,0; 18,5)	k. A.
<i>Annualisierte Rate der schwerwiegenden VOC, n (%)</i> < 3 ≥ 3	18 (41,9) 25 (58,1)	k. A.
<i>Anzahl stationärer Krankenhausaufenthalte wegen schwerer VOC</i> MW (SD) Median (min; max)	5,4 (4,1) 5 (1; 19)	k. A.
<i>Annualisierte Rate stationärer Krankenhausaufenthalte wg. schwerer VOC</i> MW (SD) Median (min; max)	2,7 (2,1) 2,5 (0,5; 9,5)	k. A.
<i>Dauer stationärer Krankenhausaufenthalte wegen schwerer VOC (Tage)</i> MW (SD) Median (min; max)	39,2 (44,5) 27 (4; 274)	k. A.
<i>Annualisierte Dauer stationärer Krankenhausaufenthalte wegen schwerer VOC (Tage)</i> MW (SD) Median (min; max)	19,6 (22,2) 13,5 (2,0; 136,5)	k. A.
<i>Gesamtanzahl der Einheiten von SCD-bedingten EK-Transfusionen</i> MW (SD) Median (min; max)	23,1 (37,1) 10 (0; 172,1)	k. A.
<i>Annualisierte Einheiten von SCD-bedingten EK-Transfusionen</i> MW (SD) Median (min; max)	11,6 (18,5) 5 (0; 86,1)	k. A.

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.

### Protokollverletzungen

Anhand der in der Studie CLIMB-SCD-121 dokumentierten Protokollverletzungen ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens.

### Begleitmedikation

Anhand der in der Studie CLIMB-SCD-121 dokumentierten Begleitmedikation ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens.

## 3.2 Mortalität

### Todesfälle und transplantationsbezogene Todesfälle

Die gesamten und transplantationsbezogenen Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheits-erhebung erfasst. Zum 2. Datenschnitt vom 16.04.2023 trat ein Todesfall auf, der als transplantations-bezogen bewertet wurde.

## 3.3 Morbidität

### Schwere vasookklusive Krisen (ergänzend dargestellt)

Zum herangezogenen 2. Datenschnitt vom 16.04.2023 erreichten 28 von 29 in die Auswertung einbe-zogenen Personen die Freiheit von VOC für 12 Monate, erhoben ab 60 Tage nach dem Zeitpunkt der Gabe der unterstützenden EK-Transfusion und mit mindestens 14 Monaten Nachbeobachtungszeit. Die Dauer der Freiheit von schweren VOC im PES beträgt im Mittel 18,3 Monate (SD: 3,4), im Median 20,5 Monate (min; max: 13,5; 22,4). Im PES trat eine krankheitsspezifische Hospitalisierung auf. Es konnten keine Auswertungen in einer adäquaten Population identifiziert werden, die alle einge-schlossenen Personen berücksichtigt (Enrolled Set; ITT-Population). In einer Auswertung erhoben ab dem Zeitpunkt der Infusion ohne weitere Einschränkung der Analysepopulation (FAS, N = 43) trat bei 6 Personen nach der Exa-Cel-Infusion eine schwere VOC auf.

*Tabelle 10: Freiheit von schweren VOC für 12 Monate (ergänzend dargestellt); Studie CLIMB-SCD-121, PES (Datenschnitt: 16.04.2023)*

Studie CLIMB-SCD-121 Freiheit von schweren VOC für 12 Monate	PES (ergänzend dargestellt) N = 29	ITT N = 63
Personen, die VF12 erreicht haben, n (%)	28 (96,6)	k. A.

Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; VF12: Freiheit von schweren VOC für 12 Monate; PES: Primary Efficacy Set; VOC: Vasookklusive Krise.

### Pain NRS-11 (ergänzend dargestellt)

Es liegt keine Auswertung vor, die alle eingeschlossenen Erwachsenen berücksichtigt. Weitere Informationen zur Darstellung der PRO-Instrumente finden sich in Kapitel 2.3 und Kapitel 2.4. Die Darstellung erfolgt bis zu einem Zeitpunkt mit hinreichend hohen Rückläufen (70 %) im FAS.

#### Pain NRS-11 erhoben bei Erwachsenen

*Tabelle 11: Verbesserung der Pain NRS-11 um  $\geq 15$  % bei Erwachsenen (ergänzend dargestellt); Studie CLIMB-SCD-121, FAS (Datenschnitt: 16.04.2023)*

<b>Studie CLIMB-SCD-121 Pain NRS-11<sup>1)</sup> bei Erwachsenen Verbesserung um <math>\geq 15</math> %</b>	<b>FAS (ergänzend dargestellt) N = 31 n (%)</b>	<b>ITT N = 50 n (%)</b>
Eingeschlossene Erwachsene in die Studie	-	50 (100)
Eingeschlossene Erwachsene in der Auswertung	31 (100)	31 (62,0)
Erwachsene mit einer Erhebung zu Baseline <sup>2)</sup>	31 (100)	50 (100)
<i>Monat 3<sup>3)</sup></i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	27 (87,0) 6 (19,3)	k. A.
<i>Monat 6</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	25 (80,6) 11 (35,5)	k. A.
<i>Monat 12</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	24 (77,4) 11 (35,4)	k. A.
<i>Monat 15</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	23 (74,1) 10 (32,2)	k. A.

<sup>1)</sup> Die Ausprägung der Skala geht von 0 bis 10, wobei 0 „keine Schmerzen“ und 10 „den schlimmstmöglichen Schmerz“ repräsentiert.

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

<sup>3)</sup> Die zweite Erhebung erfolgte zu Monat 3 nach Infusion.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; Pain NRS-11: Pain Numeric Rating Scale.

### Pain NRS-11 erhoben bei Jugendlichen

Es liegt keine Auswertung vor, die alle eingeschlossenen Jugendlichen berücksichtigt. Weitere Informationen zur Darstellung der PRO finden sich in Kapitel 2.3 und Kapitel 2.4. Die Darstellung erfolgt bis zu einem Zeitpunkt mit hinreichend hohen Rückläufen (70 %) im FAS.

*Tabelle 12: Verbesserung der Pain NRS-11 um  $\geq 15$  % bei Jugendlichen (ergänzend dargestellt); Studie CLIMB-SCD-121, FAS (Datenschnitt: 16.04.2023)*

<b>Studie CLIMB-SCD-121 Pain NRS-11<sup>1)</sup> bei Jugendlichen Verbesserung um <math>\geq 15</math> %</b>	<b>FAS (ergänzend dargestellt) N = 12 n (%)</b>	<b>ITT N = 13 n (%)</b>
Eingeschlossene Jugendliche in die Studie	-	13 (100)
Eingeschlossene Jugendliche in der Auswertung	12 (100)	12 (93,3)
Jugendliche mit einer Erhebung zu Baseline <sup>2)</sup>	12 (100)	13 (100)
<i>Monat 3<sup>3)</sup></i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	11 (91,7) 2 (16,7)	k. A.
<i>Monat 6</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	9 (75,0) 3 (25,0)	k. A.

<sup>1)</sup> Die Ausprägung der Skala geht von 0 bis 10, wobei 0 „keine Schmerzen“ und 10 „den schlimmstmöglichen Schmerz“ repräsentiert.

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

<sup>3)</sup> Die zweite Erhebung erfolgte zu Monat 3 nach Infusion.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; Pain NRS-11: Pain Numeric Rating Scale.

## Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS (ergänzend dargestellt)

### Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS bei Erwachsenen

Es liegen keine adäquaten Auswertungen für eine Population vor, die alle eingeschlossenen Erwachsenen berücksichtigt (Enrolled Set). 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 %).

*Tabelle 13: Verbesserung der EQ-5D-VAS um  $\geq 15$  % bei Erwachsenen (ergänzend dargestellt); Studie CLIMB-SCD-121, FAS (Datenschnitt: 16.04.2023)*

<b>Studie CLIMB-SCD-121 EQ-5D-VAS<sup>1)</sup> bei Erwachsenen Verbesserung um <math>\geq 15</math> %</b>	<b>FAS (ergänzend dargestellt) N = 31 n (%)</b>	<b>ITT N = 50 n (%)</b>
Eingeschlossene Erwachsene in die Studie	-	50 (100)
Eingeschlossene Erwachsene in der Auswertung	31 (100)	31 (62,0)
Erwachsene mit einer Erhebung zu Baseline <sup>2)</sup>	31 (100)	50 (100)
<i>Monat 3<sup>3)</sup></i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	30 (96,7) 9 (29,0)	k. A.
<i>Monat 6</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	25 (80,6) 14 (45,2)	k. A.
<i>Monat 12</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	24 (77,4) 10 (32,2)	k. A.

<sup>1)</sup> Werte von 0 bis 100; höhere Werte entsprechen einem besseren Gesundheitszustand.

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

<sup>3)</sup> Die zweite Erhebung erfolgte zu Monat 3 nach Infusion.

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe.

### Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS bei Jugendlichen

In der Population der Jugendlichen liegen Auswertungen für 12 von 13 Personen bezogen auf die Population vor, die alle eingeschlossenen Personen berücksichtigt (Enrolled Set). Der pU reicht eine Auswertung im FAS (N = 12) ein, welche herangezogen und dargestellt wird. Die Darstellung erfolgt bis zu einem Zeitpunkt mit hinreichend hohen Rückläufen (70 %).

*Tabelle 14: Verbesserung der EQ-5D-VAS um  $\geq 15$  % bei Jugendlichen (ergänzend dargestellt); Studie CLIMB-SCD-121, FAS (Datenschnitt: 16.04.2023)*

<b>Studie CLIMB-SCD-121 EQ-5D-VAS<sup>1)</sup> bei Jugendlichen Verbesserung um <math>\geq 15</math> %</b>	<b>FAS (ergänzend dargestellt) N = 12 n (%)</b>	<b>ITT N = 13 n (%)</b>
Eingeschlossene Jugendliche in die Studie		13 (100)
Eingeschlossene Jugendliche in der Auswertung	12 (100)	-
Jugendliche mit einer Erhebung zu Baseline <sup>2)</sup>	12 (100)	13 (100)
<i>Monat 3<sup>3)</sup></i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	10 (83,3) 2 (16,7)	k. A.
<i>Monat 6</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	9 (75,0) 2 (16,7)	k. A.

<sup>1)</sup> Werte von 0 bis 100; höhere Werte entsprechen einem besseren Gesundheitszustand.

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

<sup>3)</sup> Die zweite Erhebung erfolgte zu Monat 3 nach Infusion.

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe.

### ASCQ-Me SCD-MHC (ergänzend dargestellt)

Die ASCQ-Me SCD-MHC wurde bei Erwachsenen in der Studie CLIMB-SCD-121 erhoben. Es liegt keine Auswertung in einer adäquaten Population vor, die alle eingeschlossenen Personen berücksichtigt (Enrolled Set). Die Auswertungen im FAS werden ergänzend dargestellt. Die Darstellung erfolgt bis zu einem Zeitpunkt mit hinreichend hohen Rückläufen (70 %).

*Tabelle 15: Verbesserung der ASCQ-Me SCD-MHC um  $\geq 15$  % bei Erwachsenen (ergänzend dargestellt); Studie CLIMB-SCD-121, FAS (Datenschnitt: 16.04.2023)*

Studie CLIMB-SCD-121 ASCQ-Me SCD MHC <sup>1)</sup> bei Erwachsenen Verbesserung um $\geq 15$ %	FAS (ergänzend dargestellt) N = 31 n (%)	ITT N = 50 n (%)
Eingeschlossene Erwachsene in die Studie	-	50 (100)
Eingeschlossene Erwachsene in der Auswertung	31 (100)	31 (62,0)
Erwachsene mit einer Erhebung zu Baseline <sup>2)</sup>	31 (100)	50 (100)
<b>Monat 3<sup>3)</sup></b>		
Rücklauf Personen mit Verbesserung	27 (87,0) 1 (3,2)	k. A.
<b>Monat 6</b>		
Rücklauf Personen mit Verbesserung	24 (77,4) 2 (6,5)	k. A.
<b>Monat 12</b>		
Rücklauf Personen mit Verbesserung	23 (74,2) 5 (16,1)	k. A.

<sup>1)</sup> Erfassung der Schwere der Erkrankung mittels 9 Fragen, die mit „Ja“ oder „Nein“ beantwortet werden. Ein niedriger Score deutet auf einen besseren Gesundheitszustand hin.

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

<sup>3)</sup> Die zweite Erhebung erfolgte zu Monat 3 nach Infusion.

Abkürzungen: ASCQ-Me: Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement Information System; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; k. A. keine Angabe; SCD-MHC: Sickle Cell Disease Medical History Checklist.

## 3.4 Lebensqualität

### Lebensqualität mittels ASCQ-Me (ergänzend dargestellt)

Der ASCQ-Me wurde bei Erwachsenen in der Studie CLIMB-SCD-121 erhoben. Im Folgenden sind die Auswertungen der rohen Responder zur Verbesserung dargestellt. Die Responderanalysen unter Berücksichtigung des standardisierten Scores (T-Score) sind im Anhang dargestellt. Weitere Informationen zur Darstellung der patientenberichteten Instrumente finden sich in Kapitel 2.3 und Kapitel 2.4. Es liegt keine Auswertung in einer adäquaten Population vor, die alle eingeschlossenen Personen berücksichtigt (ITT-Population; Enrolled Set). Die Auswertungen im FAS werden ergänzend dargestellt. Die Darstellung erfolgt bis zu einem Zeitpunkt mit hinreichend hohen Rückläufen (70 %).

*Tabelle 16: Verbesserung des ASCQ-Me um  $\geq 15\%$  bei Erwachsenen (Rohe Responder) (ergänzend dargestellt); Studie CLIMB-SCD-121, FAS (Datenschnitt: 16.04.2023)*

<b>Studie CLIMB-SCD-121 ASCQ-Me bei Erwachsenen Verbesserung um <math>\geq 15\%</math></b>	<b>FAS (ergänzend dargestellt) N = 31 n (%)</b>	<b>ITT N = 50 n (%)</b>
Eingeschlossene Erwachsene in die Studie	-	50 (100)
Eingeschlossene Erwachsene in der Auswertung	31 (100)	31 (62,0)
Erwachsene mit einer Erhebung zu Baseline <sup>1)</sup>	31 (100)	50 (100)
<b>Domäne „Beeinträchtigung durch Schmerzkrisen – Häufigkeit“<sup>(2)</sup></b>		
<i>Monat 3<sup>3)</sup></i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	29 (93,5) 21 (67,7)	k. A.
<i>Monat 6</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	25 (80,6) 21 (67,7)	k. A.
<i>Monat 12</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	24 (77,4) 22 (71,0)	k. A.
<b>Domäne „Beeinträchtigung durch Schmerzkrisen – Schweregrad“<sup>(2)</sup></b>		
<i>Monat 3<sup>3)</sup></i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	28 (90,3) 10 (32,3)	k. A.
<i>Monat 6</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	25 (80,6) 6 (19,3)	k. A.
<i>Monat 12</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	24 (77,4) 6 (19,3)	k. A.
<b>Domäne „Emotionale Belastung“<sup>(4)</sup></b>		
<i>Monat 3<sup>3)</sup></i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	28 (90,3) 9 (29,0)	k. A.
<i>Monat 6</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	24 (77,4) 11 (35,4)	k. A.
<i>Monat 12</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	23 (74,2) 9 (29,0)	k. A.
<b>Domäne „Beeinträchtigung durch Schmerzen“<sup>(4)</sup></b>		
<i>Monat 3<sup>3)</sup></i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	27 (87,1) 7 (22,5)	k. A.
<i>Monat 6</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	24 (77,4) 8 (25,8)	k. A.



<b>Studie CLIMB-SCD-121 ASCQ-Me bei Erwachsenen Verbesserung um <math>\geq 15\%</math></b>	<b>FAS (ergänzend dargestellt) N = 31 n (%)</b>	<b>ITT N = 50 n (%)</b>
<i>Monat 12</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	23 (74,2) 7 (22,5)	k. A.
<b>Domäne „Beeinträchtigung des Soziallebens“<sup>(4)</sup></b>		
<i>Monat 3<sup>3)</sup></i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	28 (90,3) 8 (25,8)	k. A.
<i>Monat 6</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	24 (77,4) 13 (41,9)	k. A.
<i>Monat 12</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	22 (71,0) 14 (45,1)	k. A.
<b>Domäne „Beeinträchtigung durch Steifigkeit“<sup>(4)</sup></b>		
<i>Monat 3<sup>3)</sup></i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	28 (90,3) 3 (9,6)	k. A.
<i>Monat 6</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	24 (77,4) 5 (16,1)	k. A.
<i>Monat 12</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	23 (74,2) 9 (29,0)	k. A.
<b>Domäne „Beeinträchtigung des Schlafs“<sup>4)</sup></b>		
<i>Monat 3<sup>3)</sup></i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	28 (90,3) 7 (22,5)	k. A.
<i>Monat 6</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	24 (77,4) 8 (25,8)	k. A.
<i>Monat 12</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	23 (74,2) 10 (32,2)	k. A.

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

<sup>2)</sup> Ein niedriger Score deutet auf eine Verbesserung hin.

<sup>3)</sup> Die zweite Erhebung erfolgte zu Monat 3 nach Infusion.

<sup>4)</sup> Ein höherer Score deutet auf eine Verbesserung hin.

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

### PedsQL (ergänzend dargestellt)

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

*Tabelle 17: Verbesserung des PedsQL um  $\geq 15$  % bei Jugendlichen (ergänzend dargestellt);  
Studie CLIMB-SCD-121, FAS (Datenschnitt: 16.04.2023)*

<b>Studie CLIMB-SCD-121 PedsQL<sup>1)</sup> bei Jugendlichen Verbesserung um <math>\geq 15</math> %</b>	<b>FAS (ergänzend dargestellt) N = 12 n (%)</b>	<b>ITT N = 13 n (%)</b>
Eingeschlossene Jugendliche in die Studie	-	13 (100)
Eingeschlossene Jugendliche in der Auswertung	12 (100)	12 (93,3)
Erwachsene mit einer Erhebung zu Baseline <sup>2)</sup>	12 (100)	13 (100)
<b>Gesamtscore</b>		
<i>Monat 3<sup>3)</sup></i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	10 (83,3) 5 (41,6)	k. A.
<i>Monat 6</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	9 (75,0) 7 (58,3)	k. A.
<b>Summenwert „Physische Gesundheit“</b>		
<i>Monat 3<sup>3)</sup></i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	10 (83,3) 3 (25,0)	k. A.
<i>Monat 6</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	9 (75,0) 5 (41,6)	k. A.
<b>Summenwert „Psychosoziale Gesundheit“</b>		
<i>Monat 3<sup>3)</sup></i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	10 (83,3) 5 (41,6)	k. A.
<i>Monat 6</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	9 (75,0) 7 (58,3)	k. A.

<sup>1)</sup> Höhere Werte entsprechen einer besseren Funktion.

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

<sup>3)</sup> Die zweite Erhebung erfolgte zu Monat 3 nach Infusion.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.

**PedsQL-SCD (ergänzend dargestellt)**

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

*Tabelle 18: Verbesserung des PedsQL-SCD um  $\geq 15$  % bei Jugendlichen (ergänzend dargestellt);  
Studie CLIMB-SCD-121, FAS (Datenschnitt: 16.04.2023)*

<b>Studie CLIMB-SCD-121 PedsQL-SCD<sup>1)</sup> bei Jugendlichen Verbesserung um <math>\geq 15</math> %</b>	<b>FAS (ergänzend dargestellt) N = 12 n (%)</b>	<b>ITT N = 13 n (%)</b>
Eingeschlossene Jugendliche in die Studie	-	13 (100)
Eingeschlossene Jugendliche in der Auswertung	12 (100)	12 (92,3)
Erwachsene mit einer Erhebung zu Baseline <sup>2)</sup>	12 (100)	13 (100)
<b>Gesamtscore</b>		
<i>Monat 3<sup>3)</sup></i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	10 (83,3) 4 (33,3)	k. A.
<i>Monat 6</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	9 (75,0) 7 (58,3)	k. A.
<b>Skala „Kommunikation I“</b>		
<i>Monat 3<sup>3)</sup></i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	10 (83,3) 4 (33,3)	k. A.
<i>Monat 6</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	9 (75,0) 4 (33,3)	k. A.
<b>Skala „Kommunikation II“</b>		
<i>Monat 3<sup>3)</sup></i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	10 (83,3) 5 (41,6)	k. A.
<i>Monat 6</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	9 (75,0) 5 (41,6)	k. A.
<b>Skala „Emotionen“</b>		
<i>Monat 3<sup>3)</sup></i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	10 (83,3) 3 (25,0)	k. A.
<i>Monat 6</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	9 (75,0) 4 (33,3)	k. A.
<b>Skala „Schmerz und Verletzung“</b>		
<i>Monat 3<sup>3)</sup></i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	10 (83,3) 4 (33,3)	k. A.
<i>Monat 6</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	9 (75,0) 5 (41,6)	k. A.

<b>Studie CLIMB-SCD-121 PedsQL-SCD<sup>1)</sup> bei Jugendlichen Verbesserung um <math>\geq 15\%</math></b>	<b>FAS (ergänzend dargestellt) N = 12 n (%)</b>	<b>ITT N = 13 n (%)</b>
<b>Skala „Schmerzwirkung“</b>		
<i>Monat 3<sup>3)</sup></i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	10 (83,3) 6 (50,0)	k. A.
<i>Monat 6</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	9 (75,0) 8 (66,6)	k. A.
<b>Skala „Schmerzmanagement und -kontrolle“</b>		
<i>Monat 3<sup>3)</sup></i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	10 (83,3) 5 (41,6)	k. A.
<i>Monat 6</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	9 (75,0) 4 (33,3)	k. A.
<b>Skala „Behandlung“</b>		
<i>Monat 3<sup>3)</sup></i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	10 (83,3) 2 (16,7)	k. A.
<i>Monat 6</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	9 (75,0) 5 (41,6)	k. A.
<b>Skala „Sorge I“</b>		
<i>Monat 3<sup>3)</sup></i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	10 (83,3) 4 (33,3)	k. A.
<i>Monat 6</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	9 (75,0) 7 (58,3)	k. A.
<b>Skala „Sorge II“</b>		
<i>Monat 3<sup>3)</sup></i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	10 (83,3) 4 (33,3)	k. A.
<i>Monat 6</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	9 (75,0) 3 (25,0)	k. A.

<sup>1)</sup> Skala von 0 bis 100; höhere Werte verweisen auf eine bessere Lebensqualität.

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

<sup>3)</sup> Die zweite Erhebung erfolgte zu Monat 3 nach Infusion.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; PedsQL-SCD: Pediatric Quality of Life Inventory Sickle Cell Disease Module.

### FACT-BMT (ergänzend dargestellt)

Der FACT-G – Gesamtscore, FACT-BMT – Gesamtscore und FACT-BMT – Trial Outcome Index werden für die Erwachsenen ergänzend dargestellt. Weitere Informationen zu der Rationale der Darstellung der Ergebnisse und Limitationen der Auswertungen finden sich in Kapitel 2.3 und Kapitel 2.4. Die Darstellung erfolgt bis zu einem Zeitpunkt mit hinreichend hohen Rückläufen (70 %).

Aufgrund der geringen Rücklaufquoten bei den Erwachsenen werden diese im FAS ergänzend dargestellt.

*Tabelle 19: Verbesserung im FACT-BMT und FACT-G um  $\geq 15$  % bei Erwachsenen (ergänzend dargestellt); Studie CLIMB-SCD-121, FAS (Datenschnitt: 16.04.2023)*

<b>Studie CLIMB-SCD-121 FACT-BMT<sup>1)</sup> (ergänzend dargestellt) Verbesserung um <math>\geq 15</math> %</b>	<b>FAS N = 31 n (%)</b>	<b>ITT N = 50 n (%)</b>
Eingeschlossene Erwachsene in die Studie	-	50 (100)
Eingeschlossene Erwachsene in der Auswertung	31 (100)	31 (62,0)
Erwachsene mit einer Erhebung zu Baseline <sup>2)</sup>	31 (100)	50 (100)
<b>FACT-G – Gesamtscore</b>		
<i>Monat 3<sup>3)</sup></i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	30 (96,7) 9 (30,0)	k. A.
<i>Monat 6</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	25 (80,6) 11 (35,5)	k. A.
<i>Monat 12</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	24 (77,4) 10 (32,2)	k. A.
<b>FACT-BMT – Gesamtscore</b>		
<i>Monat 3<sup>3)</sup></i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	30 (96,7) 7 (23,3)	k. A.
<i>Monat 6</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	25 (80,6) 11 (44,0)	k. A.
<i>Monat 12</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	24 (77,4) 9 (37,5)	k. A.
<b>FACT-BMT – Trial Outcome Index</b>		
Rücklauf Personen mit Verbesserung	k. A.	k. A.

<sup>1)</sup> Scoring nicht hinreichend nachvollziehbar, höhere Werte stehen für eine höhere Lebensqualität.

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

<sup>3)</sup> Die zweite Erhebung erfolgte zu Monat 3 nach Infusion.

Abkürzungen: 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; k. A.: keine Angabe.

### 3.5 Sicherheit

*Tabelle 20: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Studie CLIMB-SCD-121 (Datenschnitt: 16.04.2023)*

<b>Studie CLIMB-SCD-121 Zusammenfassung der UE</b>	<b>Aufnahme bis Exa-Cel-Infusion N = 58 n (%)</b>	<b>Ab Infusion bis Monat 24<sup>1)</sup> N = 43 n (%)</b>	<b>Aufnahme bis Monat 24 N = 58 n (%)</b>
<i>Personen mit mindestens einem ...</i>			
UE (ergänzend dargestellt)	57 (98,3)	43 (100)	58 (100)
UE CTCAE-Grad $\geq 3$	37 (63,8)	41 (95,3)	51 (87,9)
SUE	31 (53,4)	14 (32,6)	36 (62,1)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	0 (0)	0 (0)	0 (0)

<sup>1)</sup> Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts hatten noch nicht alle Teilnehmenden Monat 24 erreicht.

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

Preferred Terms, die das Konzept von VOC umfassen, sind von den Erhebungen zur Sicherheit ausgeschlossen und werden nicht berichtet.

## Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 21: UE mit Inzidenz  $\geq 10\%$ ; Studie CLIMB-SCD-121, Sicherheitspopulation  
(Datenschnitt: 16.04.2023)

Studie CLIMB-SCD-121 UE MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Aufnahme bis Exa-Cel-Infusion N = 58 n (%)	Exa-Cel bis Monat 24 N = 43 n (%)	Einschluss bis Monat 24 N = 58 n (%)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>47 (81)</b>	<b>40 (93)</b>	<b>50 (86,2)</b>
Übelkeit	44 (75,9)	30 (69,8)	47 (81)
Erbrechen	22 (37,9)	25 (58,1)	33 (56,9)
Abdominalschmerz	19 (32,8)	22 (51,2)	31 (53,4)
Obstipation	18 (31,0)	18 (41,9)	28 (48,3)
Stomatitis	-	27 (62,8)	27 (46,6)
Diarrhoe	7 (12,1)	17 (39,5)	22 (37,9)
Schmerzen Oberbauch	-	11 (25,6)	13 (22,4)
Gastritis	-	11 (25,6)	12 (20,7)
Dyspepsie	-	5 (11,6)	8 (13,8)
Gastroösophageale Refluxerkrankung	-	8 (18,6)	8 (13,8)
Parästhesie oral	7 (12,1)	-	8 (13,8)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>28 (48,3)</b>	<b>40 (93)</b>	<b>48 (82,8)</b>
Fieber	7 (12,1)	17 (39,5)	22 (37,9)
Fatigue	7 (12,1)	15 (34,9)	19 (32,8)
Schmerz	12 (20,7)	11 (25,6)	19 (32,8)
Schleimhautentzündung	-	16 (37,2)	16 (27,6)
Ödem peripher	-	12 (27,9)	13 (22,4)
Brustschmerz	-	6 (14,0)	7 (12,1)
Arzneimittelentzugssyndrom	-	9 (20,9)	9 (15,5)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	-	8 (18,6)	10 (17,2)
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	<b>37 (63,8)</b>	<b>23 (53,5)</b>	<b>42 (72,4)</b>
Schmerzen an der Stelle eines Gefäßzugangs	28 (48,3)	-	30 (51,7)
Schmerzen während eines Eingriffes	13 (22,4)	9 (20,9)	15 (25,9)
Transfusionsreaktion	-	-	6 (10,3)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>9 (15,5)</b>	<b>41 (95,3)</b>	<b>44 (75,9)</b>
Febrile Neutropenie	-	23 (53,5)	23 (39,7)
Anämie	-	16 (37,2)	18 (31)
Neutropenie	-	13 (30,2)	13 (22,4)
Thrombozytopenie	-	12 (27,9)	13 (22,4)
Lymphopenie	-	5 (11,6)	-

<b>Studie CLIMB-SCD-121 UE MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</b>	<b>Aufnahme bis Exa-Cel-Infusion N = 58 n (%)</b>	<b>Exa-Cel bis Monat 24 N = 43 n (%)</b>	<b>Einschluss bis Monat 24 N = 58 n (%)</b>
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>35 (60,3)</b>	<b>29 (67,4)</b>	<b>45 (77,6)</b>
Kopfschmerzen	18 (31)	22 (51,2)	31 (53,4)
Parästhesie	17 (29,3)	5 (11,6)	19 (32,8)
Schwindelgefühl	-	10 (23,3)	13 (22,4)
<b>Untersuchungen</b>	<b>20 (34,5)</b>	<b>38 (88,4)</b>	<b>43 (74,1)</b>
Thrombozytenzahl erniedrigt	-	20 (46,5)	21 (36,2)
Neutrophilenzahl erniedrigt	-	17 (39,5)	17 (29,3)
Alanin-Aminotransferase erhöht	-	11 (25,6)	13 (22,4)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	-	9 (20,9)	11 (19,0)
CD4 Lymphozyten erniedrigt	-	9 (20,9)	9 (15,5)
Gewicht verringert	0 (0)	8 (18,6)	8 (13,8)
International Normalized Ratio (INR) erhöht	0 (0)	7 (16,3)	7 (12,1)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	-	5 (11,6)	6 (10,3)
Leukozytenzahl erniedrigt	-	6 (14,0)	6 (10,3)
Bilirubin im Blut erhöht	-	-	8 (13,8)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>34 (58,6)</b>	<b>32 (74,4)</b>	<b>43 (74,1)</b>
Appetit vermindert	6 (10,3)	20 (46,5)	24 (41,4)
Hypomagnesiämie	20 (34,5)	9 (20,9)	24 (41,4)
Hypokalzämie	20 (34,5)	-	21 (36,2)
Hypokaliämie	14 (24,1)	15 (34,9)	21 (36,2)
Hyperphosphatämie	-	6 (14,0)	8 (13,8)
<b>Erkrankungen der Haut u. des Unterhautgewebes</b>	<b>19 (32,8)</b>	<b>32 (74,4)</b>	<b>43 (74,1)</b>
Pruritus	14 (24,1)	21 (48,8)	32 (55,2)
Hauthyperpigmentierung	0 (0)	14 (32,6)	14 (24,1)
Exfoliation der Haut	-	10 (23,3)	10 (17,2)
Alopezie	-	7 (16,3)	7 (12,1)
Trockene Haut	-	6 (14,0)	7 (12,1)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>20 (34,5)</b>	<b>28 (65,1)</b>	<b>39 (67,2)</b>
COVID-19	6 (10,3)	11 (25,6)	16 (27,6)
Orale Candidose	-	8 (18,6)	8 (13,8)
Infektion der oberen Atemwege	-	6 (14,0)	6 (10,3)
Pneumonie	-	5 (11,6)	6 (10,3)



<b>Studie CLIMB-SCD-121 UE MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</b>	<b>Aufnahme bis Exa-Cel-Infusion N = 58 n (%)</b>	<b>Exa-Cel bis Monat 24 N = 43 n (%)</b>	<b>Einschluss bis Monat 24 N = 58 n (%)</b>
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	<b>29 (50,0)</b>	<b>28 (65,1)</b>	<b>38 (65,5)</b>
Schmerz in einer Extremität	13 (22,4)	20 (46,5)	26 (44,8)
Arthralgie	10 (17,2)	19 (44,2)	22 (37,9)
Rückenschmerzen	15 (25,9)	15 (34,9)	22 (37,9)
Knochenschmerzen	-	6 (14,0)	11 (19,0)
Nackenschmerzen	-	10 (23,3)	10 (17,2)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums</b>	<b>17 (29,3)</b>	<b>23 (53,5)</b>	<b>35 (60,3)</b>
Husten	6 (10,3)	7 (16,3)	12 (20,7)
Schmerzen im Oropharynx	-	9 (20,9)	12 (20,7)
Epistaxis	-	8 (18,6)	10 (17,2)
Dyspnoe	-	-	6 (10,3)
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	<b>9 (15,5)</b>	<b>17 (39,5)</b>	<b>22 (37,9)</b>
Angst	-	9 (20,9)	13 (22,4)
Schlaflosigkeit	-	7 (16,3)	8 (13,8)
Depressionen	-	-	6 (10,3)
<b>Gefäßerkrankungen</b>	<b>10 (17,2)</b>	<b>17 (39,5)</b>	<b>23 (39,7)</b>
Hypertonie	-	7 (16,3)	10 (17,2)
Hitzewallung	-	5 (11,6)	-
Hypotonie	6 (10,3)	-	8 (13,8)
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	-	<b>18 (41,9)</b>	<b>19 (32,8)</b>
<b>Augenerkrankungen</b>	-	<b>17 (39,5)</b>	<b>18 (31)</b>
Verschwommen sehen	-	5 (11,6)	-
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	<b>6 (10,3)</b>	<b>11 (25,6)</b>	<b>15 (25,9)</b>
Cholelithiasis	-	7 (16,3)	9 (15,5)
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	-	<b>12 (27,9)</b>	<b>13 (22,4)</b>
Dysurie	-	7 (16,3)	7 (12,1)
<b>Herzerkrankungen</b>	-	<b>10 (23,3)</b>	<b>12 (20,7)</b>
Tachykardie	-	9 (20,9)	10 (17,2)
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	-	<b>6 (14,0)</b>	<b>7 (12,1)</b>
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	-	-	<b>6 (10,3)</b>

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

## Schwere unerwünschte Ereignisse

Tabelle 22: Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), die bei  $\geq 5$  % der Personen in mind. einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie CLIMB-SCD-121; Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 16.04.2023)

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 = 43 n (%)	Einschluss bis Monat 24 N = 58 n (%)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>6 (10,3)</b>	<b>31 (72,1)</b>	<b>33 (56,9)</b>
Febrile Neutropenie	-	20 (46,5)	20 (34,5)
Anämie	3 (5,2)	11 (25,6)	13 (22,4)
Thrombozytopenie	-	11 (25,6)	11 (19,0)
Neutropenie	-	10 (23,3)	10 (17,2)
Sichelzellanämie mit Krise	3 (5,2)	-	3 (5,2)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>9 (15,5)</b>	<b>27 (62,8)</b>	<b>30 (51,7)</b>
Stomatitis	-	23 (53,5)	23 (39,7)
Abdominalschmerz	4 (6,9)	5 (11,6)	7 (12,1)
Übelkeit	3 (5,2)	3 (7,0)	6 (10,3)
Schmerzen Oberbauch	-	3 (7,0)	4 (6,9)
Obstipation	-	4 (9,3)	4 (6,9)
<b>Untersuchungen</b>	<b>7 (12,1)</b>	<b>25 (58,1)</b>	<b>27 (46,6)</b>
Thrombozytenzahl vermindert	3 (5,2)	20 (46,5)	21 (36,2)
Neutrophilenzahl erniedrigt	-	17 (39,5)	17 (29,3)
Leukozytenzahl erniedrigt	-	6 (14,0)	6 (10,3)
CD4 Lymphozyten erniedrigt	-	5 (11,6)	5 (8,6)
Gewicht verringert	-	3 (7,0)	3 (5,2)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>5 (8,6)</b>	<b>21 (48,8)</b>	<b>24 (41,4)</b>
Appetit vermindert	-	17 (39,5)	18 (31,0)
Hypokalzämie	4 (6,9)	-	5 (8,6)
Eisenüberladung	-	-	3 (5,2)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>6 (10,3)</b>	<b>19 (44,2)</b>	<b>23 (39,7)</b>
Schleimhautentzündung	-	14 (32,6)	14 (24,1)
Schmerz	-	3 (7,0)	5 (8,6)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	-	4 (9,3)	4 (6,9)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>12 (20,7)</b>	<b>10 (23,3)</b>	<b>20 (34,5)</b>
Pneumonie	-	4 (9,3)	5 (8,6)
Infektion am Gefäßzugang	3 (5,2)	-	4 (6,9)
Sepsis	-	-	3 (5,2)
Staphylokokken-Bakteriämie	-	-	3 (5,2)

<b>Studie CLIMB-SCD-121 Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq</math> 3) MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</b>	<b>Aufnahme bis Exa-Cel-Infusion N = 58 n (%)</b>	<b>Exa-Cel bis Monat 24 N = 43 n (%)</b>	<b>Einschluss bis Monat 24 N = 58 n (%)</b>
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	<b>7 (12,1)</b>	<b>4 (9,3)</b>	<b>10 (17,2)</b>
Prozedurale Schmerzen	-	-	3 (5,2)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	<b>9 (15,5)</b>	<b>6 (14,0)</b>	<b>12 (20,7)</b>
Rückenschmerzen	6 (10,3)	3 (7,0)	7 (12,1)
Arthralgie	-	3 (7,0)	3 (5,2)
Knochenschmerzen	3 (5,2)	-	3 (5,2)
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	<b>4 (6,9)</b>	<b>7 (16,3)</b>	<b>11 (19)</b>
Cholelithiasis	-	5 (11,6)	7 (12,1)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>6 (10,3)</b>	<b>6 (14,0)</b>	<b>10 (17,2)</b>
Kopfschmerzen	-	4 (9,3)	4 (6,9)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums</b>	<b>4 (6,9)</b>	<b>7 (16,3)</b>	<b>11 (19,0)</b>
Schmerzen im Oropharynx	-	3 (7,0)	3 (5,2)
<b>Gefäßerkrankungen</b>	<b>4 (6,9)</b>	<b>4 (9,3)</b>	<b>8 (13,8)</b>
Hypotonie	3 (5,2)	-	4 (6,9)
Tiefe Venenthrombose	-	3 (7,0)	3 (5,2)
Hypertonie	-	-	3 (5,2)
<b>Erkrankungen der Haut u. des Unterhautgewebes</b>	<b>-</b>	<b>6 (14,0)</b>	<b>6 (10,3)</b>
Pruritus	-	5 (11,6)	5 (8,6)
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	<b>3 (5,2)</b>	<b>-</b>	<b>4 (6,9)</b>
Angststörungen	-	-	3 (5,2)
<b>Herzerkrankungen</b>	<b>-</b>	<b>3 (7,0)</b>	<b>3 (5,2)</b>

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 23: SUE, die bei  $\geq 5\%$  der Personen in mind. einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie CLIMB-SCD-121, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 16.04.2023)

Studie CLIMB-SCD-121 SUE MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Aufnahme bis Exa-Cel-Infusion N = 58 n (%)	Exa-Cel bis Monat 24 N = 43 n (%)	Einschluss bis Monat 24 N = 58 n (%)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>15 (25,9)</b>	<b>9 (20,9)</b>	<b>21 (36,2)</b>
Pneumonie	-	4 (9,3)	5 (8,6)
Infektion am Gefäßzugang	3 (5,2)	-	3 (5,2)
Sepsis	-	-	3 (5,2)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>7 (12,1)</b>	<b>5 (11,6)</b>	<b>11 (19,0)</b>
Fieber	-	3 (7,0)	5 (8,6)
Schmerz	-	-	3 (5,2)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>5 (8,6)</b>	<b>6 (14,0)</b>	<b>9 (15,5)</b>
Abdominalschmerz	4 (6,9)	3 (7,0)	5 (8,6)
Schmerzen Oberbauch	-	-	3 (5,2)
Obstipation	-	3 (7)	3 (5,2)
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	<b>3 (5,2)</b>	<b>4 (9,3)</b>	<b>7 (12,1)</b>
Cholelithiasis	-	4 (9,3)	6 (10,3)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	<b>7 (12,1)</b>	-	<b>8 (13,8)</b>
Rückenschmerzen	4 (6,9)	-	5 (8,6)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums</b>	<b>4 (6,9)</b>	<b>4 (9,3)</b>	<b>8 (13,8)</b>
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>5 (8,6)</b>	-	<b>6 (10,3)</b>
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	<b>5 (8,6)</b>	-	<b>5 (8,6)</b>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>3 (5,2)</b>	-	<b>4 (6,9)</b>
Sichelzellanämie mit Krise	3 (5,2)	-	3 (5,2)
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	<b>3 (5,2)</b>	-	<b>4 (6,9)</b>
Angststörungen	-	-	3 (5,2)
<b>Gefäßerkrankungen</b>	<b>3 (5,2)</b>	-	<b>4 (6,9)</b>

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

## 4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

### 4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Exagamglogene autotemcel

Exagamglogene autotemcel (Casgevy®) wird gemäß Fachinformation angewendet als Monotherapie zur 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. Die empfohlene Mindestdosis beträgt  $3 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-Zellen/kg Körpergewicht. Zur Herstellung von Exa-Cel muss mindestens ein Mobilisierungs- und Apheresezyklus absolviert werden und es wird eine Gesamtentnahme von mindestens  $20 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-Zellen/kg empfohlen. Weiterhin müssen  $\geq 2 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-Zellen/kg als unveränderte Zellen zur Reserve als mögliche Rescue-Therapie entnommen werden. Krankheitsmodifizierende Therapien müssen 8 Wochen vor dem geplanten Beginn der Mobilisierung und Konditionierung abgesetzt werden.

Die Studienpopulation entspricht dem zugelassenen Anwendungsgebiet. Die Nutzenbewertung zu Exa-Cel basiert auf der prospektiven, offenen, multizentrischen, einarmigen Phase-I/II/III-Studie CLIMB-SCD-121. Im Studienverlauf wurden einige Anpassungen an den Ein- und Ausschlusskriterien durchgeführt. Der Einschluss von Jugendlichen ab 12 Jahren war mit Protokoll-Amendment 5.0 (vom 04.02.2020) vorgesehen.

Die Berichterstattung der Baseline-Charakteristika bezieht sich auf die Analysepopulation des FAS (N = 43). Dadurch liegen Informationen zu den Teilnehmenden mit tatsächlich erhaltener Exa-Cel-Infusion vor. Fast alle Patientinnen und Patienten waren schwarz oder afroamerikanischer Herkunft (86,0 %) und es wurden etwas mehr männliche Patienten in die Studie eingeschlossen (55,8 %). Das durchschnittliche Alter beträgt 21,2 Jahre, wobei 72,1 % der Studienpopulation in der Alterskategorie  $\geq 18$  bis  $\leq 35$  Jahre liegt. Bei den meisten Patientinnen und Patienten lag der Genotyp  $\beta^s/\beta^s$  (90,7 %) vor. Mit Protokoll-Amendment 4.0 (vom 19.09.2019) konnten auch Patientinnen und Patienten mit Genotyp  $\beta^s/\beta^0$  in die Studie eingeschlossen werden (7 %). Die weiteren Patientinnen und Patienten wiesen den Genotyp  $\beta^s/\beta^+$  (2,3 %) auf. Die HbF-Konzentration betrug im Mittel 5,3 % (SD: 3,8), wobei krankheitsmodifizierende Medikamente wie Hydroxycarbamid zu bestimmten Zeitpunkten im Therapieverlauf gegeben werden durften und vor Mobilisierung und Konditionierung innerhalb von 8 Wochen eingestellt werden mussten. Bezogen auf die Sicherheitspopulation (N = 58) erhielten 65,5 % eine krankheitsmodifizierende Therapie; am häufigsten wurde dabei Hydroxycarbamid (62,1 %) und Levoglumatide (15,5 %) verabreicht. Die vorherigen Therapien wurden bis zum Zeitpunkt der Exa-Cel-Infusion erhoben.

Es ist unklar, wie viele Personen mit SCD für die Studie CLIMB-SCD-121 gescreent wurden. Baseline-Charakteristika für alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten konnten nicht identifiziert werden. Gemäß Einschlusskriterien wurden Personen mit mindestens 2 VOC pro Jahr innerhalb von 2 Jahren vor dem Screening in die Studie eingeschlossen (siehe Tabelle 2). Wenn mehr als 10 Krankenhausaufenthalte im Zusammenhang mit SCD vorlagen, die im Zusammenhang mit chronischen Schmerzen eingestuft wurden, konnte die Person nicht in die Studie eingeschlossen werden. Weiterhin konnten Personen mit regelmäßigen EK-Transfusionen, die nach Einschätzung des Prüfpersonals nicht unterbrochen werden konnten, nicht in die Studie aufgenommen werden. Die Ausschlusskriterien deuten darauf hin, dass Patientinnen und Patienten mit neurologischen Komorbiditäten ebenfalls nicht an der Studie teilnehmen konnten.

Es ist unklar, ob die engen Einschlusskriterien, die bestimmte Komorbiditäten von der Studienteilnahme ausschlossen, zu einer streng selektierten Kohorte führen und somit die Vergleichbarkeit zum Versorgungsalltag einschränken. In der Studie wurden Erwachsene bis 35 Jahre behandelt. Laut Fachinformation ist in der Alterspopulation  $> 35$  Jahre der Nutzen der Behandlung gegen die Risiken einer HSZ-Transplantation abzuwägen. Laut European Public Assessment Report (EPAR) ist

die transplantationsbezogene Mortalität und Morbidität in der Mitte des ersten Lebensjahrzehnts am geringsten, bevor Symptome der Eisenüberladung und/oder Komorbiditäten wie bspw. Leberfibrose oder Hypersplenismus vorliegen. Die Übertragbarkeit der gesehenen Ergebnisse auf ältere Erwachsene mit SCD ist somit unklar.

Die EMA sprach eine bedingte Marktzulassung aus. Als methodische Limitation wird gesehen, dass es sich um eine „First-in-Human“- und „pivotal“- Studie zugleich handelt. Eine hohe Anzahl von Patientinnen und Patienten musste die Studie vorzeitig abbrechen, weil für diese die erforderliche Mindestmenge an Zellen zur Herstellung der Exa-Cel-Infusion nicht erreicht werden konnte (22 %; 11 von 50). Weiterhin beschreibt die EMA, dass ein datengetriebener Ansatz der Auswertungen nicht ausgeschlossen werden kann. Auch die Auswertungsstrategien und die Studiendurchführung werden bezüglich der Angemessenheit im EPAR kritisiert, die aufgetretenen Ergebnisse zur Wirksamkeit werden jedoch als sehr eindeutig beschrieben. Zum Erhalt der Marktzulassung fordert die EMA Wirksamkeitsdaten für die Studie CLIMB-SCD-121 zum 31.08.2026 an.

## 4.2 Design und Methodik der Studie

Die Studie CLIMB-SCD-121 ist eine einarmige, multizentrische, internationale, offene Phase-I/II/III-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit einer einzelnen Gabe von autologen CRISPR-CAS9 modifizierten CD34<sup>+</sup>-Zellen (Exagamglogene autotemcel) bei Jugendlichen und Erwachsenen mit schwerer SCD. Bei der Studie CLIMB-SCD-121 handelt es sich um eine „First-in-Human“-Studie, die während der Studiendurchführung zu einer pivotalen einarmigen Phase-III-Studie erweitert worden ist. Zu Studienbeginn hatte noch keine Person jemals die Intervention erhalten. In den ersten Protokollversionen wurde der Einschluss von insgesamt 12 Erwachsenen mit SCD vorgesehen. In späteren Protokollversionen wurden die Ein- und Ausschlusskriterien erweitert, sodass Jugendliche mit SCD sowie weitere Personen mit SCD für die Studienteilnahme in Frage kommen konnten. Insgesamt wurden 63 Jugendliche und Erwachsene mit SCD in die Studie eingeschlossen. Das Design der Studie gliederte sich in mehrere Phasen.

In der 8-wöchigen Screening- und Prä-Mobilisierungsphase (Phase 1) mussten die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt werden und Teilnehmende erhielten für mindestens 8 Wochen EK-Transfusionen vor dem geplanten Start der Mobilisierung und erhielten diese bis zum Beginn ihrer Konditionierung. Personen, die die Ein- und Ausschlusskriterien nicht erfüllen, konnten ab Protokoll-Amendment 4.0 (vom 19.09.2019) bis zu zweimal gescreent werden, jedoch nur innerhalb von 90 Tagen innerhalb des fehlgeschlagenen Screenings und des zweiten Screenings. Vorher durften Patientinnen und Patienten nur einmal die Screening-Prozedur wiederholen. Wie viele Jugendliche und Erwachsene mit SCD insgesamt gescreent worden sind, konnte nicht identifiziert werden.

Nach erfolgreichem Studieneinschluss und bestätigter Eignungsprüfung zur Studienteilnahme absolvierten Patientinnen und Patienten Phase 2 der Studiendurchführung. Diese begann mit der Mobilisierung von CD34<sup>+</sup>-Stammzellen, welche mittels Apherese entnommen wurden, und endete mit dem erfolgreichen Herstellen von Exa-Cel. Sollte eine Person zum Zeitpunkt der Mobilisierung und Apherese nicht zur Durchführung der Prozedur geeignet sein, konnte diese einmalig um bis zu 3 Monate verschoben werden. Wenn eine erneute Eignungsprüfung zu einer weiteren Verschiebung führt, sollte die Person von der Studie ausgeschlossen werden. Wenn im 1. Mobilisierungszyklus nicht genügend Stammzellen zur Herstellung von Exa-Cel gesammelt werden konnten, konnten bis zu 2 weitere Mobilisierungszyklen durchgeführt werden. Im FAS absolvierten die Patientinnen und Patienten im Median 2 Mobilisierungszyklen (min; max: 1; 6). Von allen eingeschlossenen Personen erfüllten 5 nicht die erforderliche Mindestmenge an Zellen vor Beginn der Mobilisierung (7,9 %) und weitere 6 Personen erfüllten nicht die erforderliche Mindestmenge an Zellen vor Beginn der Konditionierung (9,5 %). Insgesamt begannen 58 Personen (92 %) die Mobilisierungsphase. Die

Sicherheitsauswertungen beziehen sich auf alle Patientinnen und Patienten, die die Mobilisierungsphase begonnen haben.

Nach erfolgreichem Abschluss der Mobilisierungsphase sowie erfolgreicher Herstellung von Exa-Cel begann Phase 3 der Studiendurchführung mit der myeloablativen Konditionierung. Während der Wartezeit bis zum Beginn der Konditionierung sollten Patientinnen und Patienten weiterhin EK-Transfusionen erhalten, um den HbS-Level bei < 30 % und den Gesamt-Hb-Wert für mindestens 8 Wochen bei  $\leq 11$  g/dl zu halten. Sollte die geplante Konditionierung 4 Monate nach Absolvierung der Mobilisierung erfolgen, konnten Patientinnen und Patienten wieder Hydroxyurea erhalten, sofern sie vorher Hydroxyurea erhalten hatten. Die letzte EK-Transfusion sollte 3 Tage vor der Konditionierung mit Busulfan durchgeführt werden. Vor Beginn der Konditionierung wurde eine weitere Eignungsprüfung (analog zum Screening) durchgeführt. Sollte eine Person für die Konditionierung nicht geeignet sein, konnte diese um 3 Monate verschoben werden. Vor Beginn der Konditionierung brachen insgesamt 11 Personen (17,5 %) die Studie ab. Der häufigste Grund war die fehlende erforderliche Mindestmenge an Zellen ( $n = 6$ ; 9,5 %); zu den weiteren Abbruchgründen zählten die fehlende Erfüllung der Einschlusskriterien ( $n = 1$ ; 1,5 %), fehlende Compliance ( $n = 1$ ; 1,5 %), Rücknahme der Einverständniserklärung ( $n = 2$ ; 3 %) sowie physischer und psychischer Stress ( $n = 1$ ; 1,5 %).

Die Infusion mit Exa-Cel erfolgte in einem stationären Setting auf einer auf Stammzelltransplantationen spezialisierten Station. Nach erfolgreicher Durchführung blieben die Patientinnen und Patienten bis nach dem erfolgreichen Neutrophilen-Engraftment und der Stabilisierung des Gesundheitszustands nach Einschätzung des Prüfpersonals im stationären Setting. Die Nachbeobachtung im Rahmen der Studie betrug 24 Monate. Danach sollten die Patientinnen und Patienten in ein Langzeit-Follow-up übergehen. Die vollen 24 Monate zum herangezogenen Datenschnitt absolvierten 14 Personen (22,2 %). Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts waren 4 Personen in die Studie eingeschlossen, hatten jedoch die Infusion mit Exa-Cel noch nicht erhalten.

Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts beträgt die mediane Beobachtungsdauer im FAS erhoben ab Studieneinschluss 30,33 Monate (min; max: 18,8; 53,4). Die mediane Beobachtungsdauer ab Exa-Cel-Infusion im FAS beträgt im Median 17,5 Monate (min; max: 1,2; 25,6). Eine Dauer von Studieneinschluss bis Exa-Cel-Infusion konnte nicht identifiziert werden. Zwischen Studieneinschluss und Exa-Cel-Infusion trat bei 23 (39,75 %) der Patientinnen und Patienten in der Sicherheitspopulation eine schwere VOC auf; ein akutes Thoraxsyndrom trat in diesem Zeitraum bei 6 Personen (10,3 %) auf. In den Wirksamkeitsanalysen werden diese Ereignisse jedoch nicht berücksichtigt.

Der pU legt insgesamt Auswertungen zu 4 Datenschnitten vor. Der 2. Datenschnitt vom 16.04.2023 wurde im Rahmen des Zulassungsprozesses von der EMA nachgefordert und wird für die Nutzenbewertung herangezogen. Inwiefern der 3. und 4. Datenschnitt präspezifiziert waren oder diese von der Zulassungsbehörde gefordert worden sind, konnte in den Unterlagen nicht identifiziert werden; deshalb wird der 2. Datenschnitt herangezogen.

Im Rahmen der Nutzenbewertung legt der pU zu den Auswertungen des primären Endpunkts zu den schweren VOC Auswertungen im PES bzw. für die PRO im FAS vor. Adäquate Auswertungen für eine Population, die alle eingeschlossenen Personen berücksichtigt, liegen nicht vor. Eine Erhebung des primären Endpunkts „Freiheit von schweren VOC für 12 Monate“ im PES wird als zu kurz angesehen, um ein kuratives Potential nachzuweisen. Insgesamt wird die Nachbeobachtungszeit als zu kurz angesehen, um die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Exa-Cel für Patientinnen und Patienten mit SCD abschätzen zu können.

Der vorgelegte indirekte Vergleich wird nicht für die Nutzenbewertung herangezogen; Limitationen sind in Kapitel 2.6 beschrieben.

Da es sich bei der Studie CLIMB-SCD-121 um eine unkontrollierte Studie handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen.

### 4.3 Mortalität

Die Gesamtmortalität wurde im Rahmen der Sicherheitserhebung erhoben. Zum 2. Datenschnitt vom 16.04.2023 trat ein Todesfall auf, der als transplantationsbezogen bewertet wird.

Eine Interpretation und Bewertung der Gesamtmortalität ist aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nicht möglich. Der Effekt von Exa-Cel auf die Mortalität kann auf Grundlage der vorgelegten Daten nicht beurteilt werden.

### 4.4 Morbidität

Die Endpunkte „Schwere vasookklusive Krisen“, „Pain NRS-11“, „Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS“ und „Gesundheitszustand mittels ASCQ-Me SCD-MHC“ werden als patientenrelevant eingestuft. Da jedoch keine Ergebnisse für eine Population vorliegt, die alle eingeschlossenen Personen berücksichtigt, werden Ergebnisse zu den Endpunkten lediglich ergänzend dargestellt. Weitere Informationen zur Bewertung der Endpunkte finden sich in Kapitel 2.3 und zu den statistischen Auswertungen in Kapitel 2.4.

Zum primären Endpunkt „Freiheit von schweren VOC für 12 Monate“ liegt eine Auswertung im PES vor. Von insgesamt 63 eingeschlossenen Personen gingen 29 in die Auswertung ein. Bezogen auf das PES erreichten 28 Personen (96,6 %) eine Freiheit von schweren VOC für 12 Monate.

Im EPAR werden Responderanalysen zu weiteren Analysepopulationen berichtet, welche Personen einbezogen, die vor Erhalt der Exa-Cel-Infusion aus der Studie ausgeschieden sind. In einer Auswertung ohne den Einbezug von Patientinnen und Patienten, die sich noch in der Studie befanden, aber noch nicht den Analysezeitpunkt erreicht haben konnten, betrug der Anteil der Responder 28 von 46 Personen (60,9 %). Zusätzlich liegt eine Auswertung ohne Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten vor, die in der Studie und mobilisiert waren, aber noch nicht den Analysezeitpunkt erreicht haben konnten oder Therapieversager waren. Dort lag die Responder-Rate bei 28 von 40 Personen (70 %). Patientinnen und Patienten, die früh aus der Studie ausschieden, gingen in beiden Auswertungen als Non-Responder in die Auswertungen ein.

Die erstmalige Erfassung der PRO erfolgte mit Studieneinschluss. Als Baseline-Wert diente die Erhebung zum Screening oder die Erhebung vor Mobilisierung. Auf Basis der Unterlagen ist unklar, welche Werte in die Auswertungen als Baseline-Werte eingegangen sind. Die nächste geplante Erhebung fand 90 Tage nach der Exa-Cel-Infusion statt. Entsprechend wird weder der Zeitraum während der Mobilisierung und Konditionierung noch der Zeitraum unmittelbar nach der Infusion durch die PRO-Instrumente berücksichtigt. Diese Therapieabschnitte sind jedoch inhärenter Teil des Therapiekonzepts.

Zu den PRO liegen keine Auswertungen in einer adäquaten Population vor, die alle eingeschlossenen Personen berücksichtigt. Die vorgelegten Auswertungen beziehen sich auf das PES oder das FAS; die Ergebnisse im FAS werden ergänzend dargestellt. Die Auswertungen im FAS beziehen sich auf alle Personen, die eine Infusion erhalten haben.

Ein Hauptaugenmerk der Studie lag auf der Erhebung der Schmerzen. Zu Monat 6 nach Infusion lag für die Pain NRS-11 bei 3 von 12 Jugendlichen (25 %) eine Verbesserung um 15 % vor. In der Erhebung des Gesundheitszustands mittels EQ-5D-VAS lag bei 2 von 12 Jugendlichen (16,7 %) eine Verbesserung um 15 % zu Monat 6 nach Infusion vor. Bei den Erwachsenen lagen zum 2. Datenschnitt ausreichend hohe Rückläufe bis Monat 15 nach Infusion in der Pain NRS-11 vor. Dort erreichten im FAS 10 von 31 Erwachsenen (32,2 %) eine Verbesserung um 15 % zu Monat 15. Weiterhin wurde die EQ-5D-VAS erhoben, für die zu Monat 12 noch ausreichend hohe Rückläufe vorlagen, und 10 von 31 Erwachsenen (32,2 %) erreichten eine Verbesserung um 15 %. In der ASCQ-Me SCD-MHC lag bei 5 von 31 Personen (16,1 %) eine Verbesserung um 15 % zu Monat 12 vor.



Da es sich um eine offene, einarmige Studie handelt, sind die Ergebnisse der subjektiven PRO als potentiell hochverzerrt anzusehen, da auch „Placeboeffekte“ nicht ausgeschlossen werden können. Der Effekt von Exa-Cel auf die Morbidität kann auf Grundlage der vorgelegten Daten nicht beurteilt werden. Auf Basis der vorliegenden Daten scheint ein positiver Behandlungseffekt bezüglich VOC für die Personen vorzuliegen, die eine Gentherapie erhalten haben.

#### 4.5 Lebensqualität

In der Studie CLIMB-SCD-121 wurden zur Messung der Lebensqualität der ASCQ-Me (bei Erwachsenen), der PedsQL(-SCD) (bei Jugendlichen) und der FACT-BMT (bei Erwachsenen) erhoben. Diese Endpunkte wurden als patientenrelevant eingeschätzt. Die Darstellung des FACT-BMT erfolgt aufgrund unklarer Inhaltsvalidität ergänzend. Zu den PRO liegen keine Auswertungen in einer adäquaten Population vor, die alle eingeschlossenen Personen berücksichtigt. Die vorgelegten Auswertungen beziehen sich auf das PES oder das FAS; die Ergebnisse im FAS werden ergänzend dargestellt. Die Auswertungen im FAS beziehen sich auf alle Personen, die eine Infusion erhalten haben.

Im generischen Fragebogen PedsQL lag im Gesamtscore zu Monat 6 nach Infusion bei 7 von 12 Jugendlichen (58,3 %) eine Verbesserung um 15 % vor. Als erkrankungsspezifischer Fragebogen wurde zusätzlich das PedsQL-SCD erhoben, zu Monat 6 nach Infusion lag dort ebenfalls bei 7 von 12 Jugendlichen (58,3 %) im Gesamtscore eine Verbesserung um 15 % vor. Zur Lebensqualität liegen Responderanalysen zu unterschiedlichen Aspekten des Schmerzerlebens vor. In der Domäne „Schmerz und Verletzungen“ lag bei 5 von 12 Jugendlichen (41,6 %) eine Verbesserung um 15 % zu Monat 6 nach Infusion vor. In der Domäne „Schmerzwirkung“ erreichten 8 von 12 (66,6 %) der Jugendlichen eine Verbesserung um 15 % zu Monat 6 nach Infusion. In der Domäne „Schmerzmanagement und -kontrolle“ lag bei 4 von 12 Jugendlichen (33,3 %) eine Verbesserung um 15 % zu Monat 6 nach Infusion vor. Auch in weiteren Skalen des generischen PedsQL und des erkrankungsspezifischen PedsQL-SCD zeigten sich Verbesserungen.

Zur patientenberichteten Lebensqualität bei den Erwachsenen wurde der ASCQ-Me erhoben. Zum 2. Datenschnitt vom 16.04.2023 liegen ausreichend hohe Rückläufe bis Monat 12 nach Infusion vor. Es zeigen sich Verbesserungen in allen erhobenen Domänen. In der Domäne „Beeinträchtigung durch Schmerzkrisen – Häufigkeit“ erreichten 22 von 31 (71 %) der Erwachsenen im FAS eine Verbesserung um 15 % zu Monat 12. In den Domänen „Beeinträchtigung durch Schmerzkrisen – Schweregrad“ (19,3 %) und „Beeinträchtigung durch Schmerzen“ (22,5 %) lag ebenfalls eine Verbesserung um 15 % vor. In den Domänen „Emotionale Belastung“ (29%), „Beeinträchtigung des Soziallebens“ (45,1 %), „Beeinträchtigung durch Steifigkeit (29 %) sowie „Beeinträchtigung des Schlafs (32,2 %) wurde ebenfalls eine Verbesserung um 15 % bei Erwachsenen im FAS berichtet.

Da es sich um eine offene, einarmige Studie handelt, sind die Ergebnisse der subjektiven PRO als potentiell hochverzerrt anzusehen, da auch „Placeboeffekte“ nicht ausgeschlossen werden können. Der Effekt von Exa-Cel auf die Lebensqualität kann auf Grundlage der vorgelegten Daten nicht beurteilt werden.

#### 4.6 Sicherheit

In der Studie CLIMB-SCD-121 ist die Frequenz der Erhebung abhängig von der jeweiligen Studienphase. Eine vollumfassende Erhebung der UE findet im Zeitraum zwischen Infusion und Monat 24 nach Infusion statt. Für die Nutzenbewertung werden die UE vor und nach Infusion sowie die UE im Zeitraum vom Einschluss bis Monat 24 dargestellt. Die UE werden für Jugendliche und Erwachsenen zusammen dargestellt. Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts hatten noch nicht alle teilnehmenden Personen die vollen 24 Monate absolviert und der Einschluss von Jugendlichen begann zu einem späteren Zeitpunkt. Die mediane Beobachtungsdauer im FAS beträgt 30,33 Monate

(min; max: 18,8; 53,4). Die Darstellung für die Zeit vor der Infusion erfolgt für die Sicherheitspopulation (N = 58), für die Zeit nach der Infusion für das FAS (N = 43). Die Darstellung der UE über den gesamten Studienzeitraum entspricht dem „Treatment Policy“-Ansatz. Durch die Operationalisierung der Endpunkterhebung kann eine Untererfassung der UE während der gesamten Studienzeit nicht ausgeschlossen werden, da in einem relevanten Zeitraum UE nicht voll erfasst werden sowie nicht alle eingeschlossenen Personen in jeder Studienphase erhoben werden. Eingeschlossene Personen, die vor der Mobilisierung die Studie abbrachen, wurden von der Sicherheitserhebung in der Sicherheitspopulation ausgeschlossen.

Bei fast allen teilnehmenden Personen (98,3 %) trat ein UE zwischen Studieneinschluss und Infusion auf. Bei 37 Personen (63,8 %) wurde ein UE CTCAE-Grad  $\geq 3$  oder höher erfasst, bei 31 Personen (53,4 %) trat ein SUE auf. Nach Infusion trat bei allen Personen im FAS ein UE auf. Bei 41 Personen (95,3 %) trat ein UE CTCAE-Grad  $\geq 3$  oder höher auf, bei 14 Personen (32,6 %) ein SUE. Auf Ebene der Systemorganklassen wurde nach Infusion am häufigsten „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ bei 41 Personen (95,3 %) berichtet. Während der gesamten Studiendauer trat am häufigsten die Systemorganklasse „Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes“ (n = 50; 86,2 %) auf. Während der gesamten Studiendauer ist am häufigsten der Preferred Term „Übelkeit“ bei 47 Personen (81 %) aufgetreten; dieser trat ebenfalls im FAS in der Zeit nach Infusion am häufigsten (n = 30; 69,8 %) auf.

Auf Ebene der Systemorganklasse waren „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ die am häufigsten aufgetretenen schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) in der Zeit nach Infusion und in der gesamten Studienzeit. Bei den SUE waren es am häufigsten Ereignisse der Systemorganklasse „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, während der gesamten Studiendauer bei 21 Personen (36,2 %) sowie in der Zeit nach Infusion im FAS bei 9 Personen (20,9 %).

Die Sicherheit von Exa-Cel kann aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nicht abschließend beurteilt werden.

## **5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

## 6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

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 zulassungsbegründenden Studie CLIMB-SCD-121, einer einarmigen, multizentrischen, offenen Phase-I/II/III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Exa-Cel.

Weitergehende, über die Angaben in der nachfolgenden zusammenfassenden Tabelle hinausgehende Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte, finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.5 der Nutzenbewertung.

Tabelle 24: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie CLIMB-SCD-121

<b>Studie CLIMB-SCD-121 Darstellung der Ergebnisse</b>	<b>Exagamglogene-Autotemcel N = 63<sup>1)</sup></b>	
<b>Mortalität</b>	<i>N<sup>2)</sup></i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>
Todesfälle	58	1 (1,7)
<b>Sicherheit<sup>3)</sup></b>		
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>	<i>N<sup>2)</sup></i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>
UE CTCAE-Grad ≥ 3	58	51 (87,9)
SUE	58	36 (62,1)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	58	0 (0)

<sup>1)</sup> Enrolled Set.

<sup>2)</sup> Sicherheitspopulation. UE von Studienaufnahme bis Monat 24.

<sup>3)</sup> Weitere Ergebnisse zur Sicherheit (UE nach Organsystemen und Einzelereignisse) sind in Kapitel 3.5 dargestellt.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

## Referenzen

1. **Ataga KI, Kutlar A, Kanter J, Liles D, Cancado R, Friedrich J, et al.** Crizanlizumab for the prevention of pain crises in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2017;376(5):429-439.
2. **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):2656-2701.
3. **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):245-263.
4. **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.
5. **European Medicines Agency (EMA).** Casgevy, international non-proprietary name: exagamglogene autotemcel: European public assessment report EMEA/H/C/005763/0000 [online]. 14.12.2023. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 16.01.2025]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/casgevy-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/casgevy-epar-public-assessment-report_en.pdf).
6. **Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH).** Sichelzellkrankheit; S2k-Leitlinie, Langfassung 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 025/016. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2020. [Zugriff: 03.04.2025]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/025-016l\\_S2k\\_Sichelzellkrankheit\\_2020-12.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/025-016l_S2k_Sichelzellkrankheit_2020-12.pdf).
7. **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-e333.
8. **Keller S, Yang M, Evensen C, Cowans T, American Institutes for Research (AIR).** ASCQ-Me user's manual: Adult sickle cell quality of life measurement information system [online]. Arlington (USA): AIR; 2017. [Zugriff: 03.04.2025]. URL: [https://www.healthmeasures.net/images/ASQMe/ASCQ-Me\\_Scoring\\_Manual.pdf](https://www.healthmeasures.net/images/ASQMe/ASCQ-Me_Scoring_Manual.pdf).
9. **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(R) to ASCQ-Me<sup>SM</sup>. *Health Qual Life Outcomes* 2017;15(1):117.
10. **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.
11. **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.
12. **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.

13. **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. *N Engl J Med* 2018;379(3):226-235.
14. **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.
15. **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.
16. **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):3576-3576.
17. **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.
18. **Vertex Pharmaceuticals.** Casgevy 4 –  $13 \times 10^6$  Zellen/ml Infusionsdispersion [online]. 03.2024. Berlin (GER). [Zugriff: 16.01.2025].  
URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/024298/casgevy-4-13-106-zellen-ml-infusionsdispersion>.
19. **Vertex Pharmaceuticals.** CTX001-111 D120MAA German reimbursement dossier; Zusatzanalysen D120 [unveröffentlicht]. 2024.
20. **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 [unveröffentlicht]. 14.01.2025.
21. **Vertex Pharmaceuticals.** Indirect treatment comparisons (ITC) for exagamglogene autotemcel (exa-cel) in transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia (TDT) and sickle cell disease (SCD); statistical analysis plan (methods) [unveröffentlicht]. 2023.
22. **Vertex Pharmaceuticals.** 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 study protocol, version 6.13 [EUR] [unveröffentlicht]. 11.10.2024.

## Anhang

### ASCQ-Me (ergänzend dargestellt)

Tabelle 25: Verbesserung des ASCQ-Me um  $\geq 15\%$  bei Erwachsenen (Standardisierte Scores)  
(ergänzend dargestellt); Studie CLIMB-SCD-121, FAS (Datenschnitt: 16.04.2023)

Studie CLIMB-SCD-121 ASCQ-Me bei Erwachsenen (ergänzend dargestellt) Verbesserung um $\geq 15\%$	FAS N = 31 n (%)	ITT N = 50 n (%)
Eingeschlossene Erwachsene in die Studie	-	50 (100)
Eingeschlossene Erwachsene in der Auswertung	31 (100)	31 (62,0)
Erwachsene mit einer Erhebung zu Baseline <sup>1)</sup>	31 (100)	50 (100)
<b>Domäne „Beeinträchtigung durch Schmerzkrisen – Häufigkeit“<sup>(2)</sup> (Standardisierter Score)</b>		
<i>Monat 3<sup>3)</sup></i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	29 (93,5) 12 (38,7)	k. A.
<i>Monat 6</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	25 (80,6) 15 (48,4)	k. A.
<i>Monat 12</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	24 (77,4) 19 (61,2)	k. A.
<b>„Beeinträchtigung durch Schmerzkrisen – Schweregrad“<sup>(2)</sup> (Standardisierter Score)</b>		
<i>Monat 3<sup>3)</sup></i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	28 (90,3) 4 (12,9)	k. A.
<i>Monat 6</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	25 (80,6) 2 (6,5)	k. A.
<i>Monat 12</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	24 (77,4) 5 (16,1)	k. A.
<b>Domäne „Emotionale Belastung“<sup>(4)</sup> (Standardisierter Score)</b>		
<i>Monat 3<sup>3)</sup></i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	28 (90,3) 3 (9,7)	k. A.
<i>Monat 6</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	24 (77,4) 6 (19,3)	k. A.
<i>Monat 12</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	23 (74,2) 4 (12,9)	k. A.

<b>Studie CLIMB-SCD-121 ASCQ-Me bei Erwachsenen (ergänzend dargestellt) Verbesserung um <math>\geq 15\%</math></b>	<b>FAS N = 31 n (%)</b>	<b>ITT N = 50 n (%)</b>
<b>Domäne „Beeinträchtigung durch Schmerzen“<sup>(4)</sup> (Standardisierter Score)</b>		
<i>Monat 3<sup>3)</sup></i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	27 (87,1) 2 (6,5)	k. A.
<i>Monat 6</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	24 (77,4) 3 (9,7)	k. A.
<i>Monat 12</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	23 (74,2) 3 (9,7)	k. A.
<b>Domäne „Beeinträchtigung des Soziallebens“<sup>(4)</sup> (Standardisierter Score)</b>		
<i>Monat 3<sup>3)</sup></i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	28 (90,3) 5 (16,1)	k. A.
<i>Monat 6</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	24 (77,4) 9 (29,0)	k. A.
<i>Monat 12</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	22 (71) 11 (35,5)	k. A.
<b>Domäne „Beeinträchtigung durch Steifigkeit“<sup>(4)</sup> (Standardisierter Score)</b>		
<i>Monat 3<sup>3)</sup></i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	28 (90,3) 1 (3,2)	k. A.
<i>Monat 6</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	24 (77,4) 1 (3,2)	k. A.
<i>Monat 12</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	23 (74,2) 3 (9,7)	k. A.
<b>Domäne „Beeinträchtigung des Schlafs“<sup>(4)</sup> (Standardisierter Score)</b>		
<i>Monat 3<sup>3)</sup></i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	28 (90,3) 4 (12,9)	k. A.
<i>Monat 6</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	24 (77,4) 4 (12,9)	k. A.
<i>Monat 12</i> Rücklauf Personen mit Verbesserung	23 (74,2) 2 (6,5)	k. A.

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

<sup>2)</sup> Ein niedriger Score deutet auf eine Verbesserung hin.

<sup>3)</sup> Die zweite Erhebung erfolgte zu Monat 3 nach Infusion.

<sup>4)</sup> Ein höherer Score deutet auf eine Verbesserung hin.

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