

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Exagamglogene autotemcel (Casgevy®)*

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

## **Modul 4A**

*Behandlung von TDT bei Patienten ab 12 Jahren, die für eine Transplantation von HSZ geeignet sind und für die kein HLA-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>9</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>10</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>14</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	15
4.2 Methodik .....	31
4.2.1 Fragestellung .....	31
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	33
4.2.3 Informationsbeschaffung .....	38
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	38
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....	38
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	40
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	42
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien .....	43
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	44
4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....	45
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien .....	45
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	46
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika .....	47
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte .....	48
4.2.5.2.2.1 Morbidität .....	49
4.2.5.2.2.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	56
4.2.5.2.2.3 Mortalität .....	59
4.2.5.2.2.4 Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse (UE) .....	60
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	62
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen .....	63
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	63
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....	65
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....	83
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	83
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	83
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	84
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA .....	88
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen .....	89
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	91

4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	93
4.3.1.3.1	<Endpunkt xxx> – RCT .....	94
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	99
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....	101
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	102
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	102
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	102
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	102
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	103
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	103
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	105
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	105
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	105
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	106
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	106
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	107
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	107
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	108
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	108
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	109
4.3.2.3.1	Weitere Untersuchungen .....	109
4.3.2.3.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	109
4.3.2.3.1.2	Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen .....	110
4.3.2.3.1.3	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen .....	111
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen .....	114
4.3.2.3.1.5	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	116
4.3.2.3.1.6	Resultierender Studienpool: Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	117
4.3.2.3.1.7	Charakteristika der weiteren Untersuchungen.....	118
4.3.2.3.1.8	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	143
4.3.2.3.1.9	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ...	256
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	258
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	258
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	260
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	275
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	275
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	275

4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	275
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	277
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	277
4.6	Referenzliste.....	279
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>288</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....</b>		<b>297</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>		<b>301</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>		<b>302</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>326</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>360</b>
<b>Anhang 4-G : Patientenberichtete Fragebögen und Sicherheitsendpunkte .....</b>		<b>382</b>



**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung des Arzneimittels.....	17
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Durchführung des indirekten Vergleiches mit dem SoC zur Bewertung des Arzneimittels.....	18
Tabelle 4-3: Übersicht der Komparatorarme, gegenüber welchen ein ITC als durchführbar angesehen wurde .....	19
Tabelle 4-4: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 sowie den indirekten Vergleichen.....	21
Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung des Arzneimittels – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	34
Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung des Arzneimittels – Weitere Untersuchungen.....	35
Tabelle 4-7: Ein- und Ausschlusskriterien für die Durchführung des indirekten Vergleiches mit dem SoC zur Bewertung des Arzneimittels.....	37
Tabelle 4-8: Übersicht der im Dossier eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkte.....	48
Tabelle 4-9: Übersicht der Komparatorarme, gegenüber welchen ein ITC als durchführbar angesehen wurde .....	68
Tabelle 4-10: Baseline-Charakteristika der Patienten; die in den ITC von Exa-Cel gegen SoC (Standard of Care) in der WebTHAL-Datenbank eingeschlossen wurden .....	77
Tabelle 4-11: Baseline-Charakteristika der Patienten, die in den ITC von Exa-Cel gegen den SoC in der BELIEVE-Studie eingeschlossen wurden.....	79
Tabelle 4-12: Baseline-Charakteristika der Patienten, die in den ITC von Exa-Cel gegen Luspatercept in der BELIEVE-Studie eingeschlossen wurden.....	81
Tabelle 4-13: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	84
Tabelle 4-14: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-15: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Tabelle 4-16: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Tabelle 4-17: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-18: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	90
Tabelle 4-19: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91

Tabelle 4-21: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	93
Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	97
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	97
Tabelle 4-25: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-26: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	100
Tabelle 4-27: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator> .....	100
Tabelle 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	103
Tabelle 4-29: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	103
Tabelle 4-30: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	104
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	104
Tabelle 4-32: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	104
Tabelle 4-33: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	106
Tabelle 4-34: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	107
Tabelle 4-35: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	107
Tabelle 4-36: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	108
Tabelle 4-37: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	110
Tabelle 4-38: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110
Tabelle 4-39: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	114
Tabelle 4-40: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	116
Tabelle 4-41: Studienpool – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	117
Tabelle 4-42: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	119

Tabelle 4-43: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	121
Tabelle 4-44: Charakterisierung der Studienpopulationen in der CLIMB-TDT-111 – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	122
Tabelle 4-45: Begleitmedikationen, die von $\geq 25$ % der Patienten eingenommen werden (FAS).....	126
Tabelle 4-46: Beobachtungsdauer nach Exa-Cel-Infusion in der Studie CLIMB-TDT-111 .	132
Tabelle 4-47: Beobachtungsdauer nach Exa-Cel-Infusion in der Studie CLIMB-CTX001-131 (TDT-Population).....	137
Tabelle 4-48: Charakterisierung der Studienpopulationen in der WebTHAL-Datenbank– Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	140
Tabelle 4-49: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Studie CLIMB-TDT-111 .....	143
Tabelle 4-50: Operationalisierung des Endpunkts Transfusionsunabhängigkeit – weitere Untersuchungen.....	144
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit: Annualisierten Transfusionsrate zwischen Baseline- und Follow-up-Phase der CLIMB-TDT-111 Studie – weitere Untersuchungen.....	148
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit; Annualisierte Transfusionsrate unter SoC der WebTHAL-Datenbank vs. CLIMB-TDT-111 – weitere Untersuchungen.....	149
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit, supportive Auswertung: Anteil an Patienten, die nach Exa-Cel-Infusion eine Eisenchelationstherapie erhalten haben im Zeitverlauf – weitere Untersuchungen .....	150
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit; Transfusionsunabhängigkeit für mind. 12 Monate (TI12) in der Studie CLIMB-TDT-111 – weitere Untersuchungen.....	152
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit; Transfusionsunabhängigkeit für mind. 12 Monate (TI12) in den Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 – weitere Untersuchungen.....	153
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit; Transfusionsunabhängigkeit für mindestens 12 Monate (TI12) unter SoC der WebTHAL-Datenbank vs. CLIMB-TDT-111 – weitere Untersuchungen .....	154
Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit; Anteil der Patienten, die TI3 bzw. TI6 erreichten unter BELIEVE-SoC vs. CLIMB-TDT-111 – weitere Untersuchungen.....	155
Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit; Anteil der Patienten, die TI3 bzw. TI6 erreichten unter BELIEVE-Luspatercept vs. CLIMB-TDT-111 – weitere Untersuchungen.....	156
Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit; Dauer der Transfusionsfreiheit nach Exa-Cel-Infusion für Patienten die TI12 erreicht haben – weitere Untersuchungen.....	161
Tabelle 4-60: Operationalisierung der HbF-Konzentration – weitere Untersuchungen .....	162

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt HbF-Konzentration; HbF-Konzentration im Zeitverlauf – weitere Untersuchungen .....	164
Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt HbF-Konzentration; F-Zell-Anteil im Zeitverlauf – weitere Untersuchungen .....	166
Tabelle 4-63: Operationalisierung der Gesamt-Hb-Konzentration – weitere Untersuchungen.....	169
Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamt Hb-Konzentration; Hb-Konzentration im Zeitverlauf – weitere Untersuchungen .....	171
Tabelle 4-65: Operationalisierung des Gesundheitszustandes (EQ-5D) – weitere Untersuchungen.....	173
Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D); Gesundheitszustand (EQ-5D) im Zeitverlauf anhand der visuellen Analogskala (VAS) – weitere Untersuchungen .....	175
Tabelle 4-67: Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (PedsQL) – weitere Untersuchungen .....	180
Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL); Gesundheitsbezogene Lebensqualität im Zeitverlauf anhand des PedsQL – weitere Untersuchungen .....	182
Tabelle 4-69: Operationalisierung des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-BMT – weitere Untersuchungen.....	190
Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-BMT; Gesundheitsbezogene Lebensqualität im Zeitverlauf gemessen anhand des FACT-BMT – weitere Untersuchungen .....	192
Tabelle 4-71: Operationalisierung des Endpunktes Gesamtüberleben– weitere Untersuchungen.....	203
Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität; Gesamtdaten aus den Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 – weitere Untersuchungen .....	204
Tabelle 4-73: Operationalisierung des Endpunkts transplantationsbedingte Mortalität – weitere Untersuchungen .....	204
Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt transplantationsbedingte Mortalität; Gesamtdaten aus der Studie CLIMB-TDT-111 – weitere Untersuchungen .....	206
Tabelle 4-75: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse (UE) – weitere Untersuchungen.....	207
Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE); Gesamtraten der Unerwünschten Ereignisse der Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131– weitere Untersuchungen .....	209
Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE); Gesamtzahl der Unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT der Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131– weitere Untersuchungen.....	214
Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE); Gesamtzahl der Unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT und Schweregrad der Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131– weitere Untersuchungen .....	222

Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad $\geq 3$ ); Gesamtzahl der schweren Unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT der Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131– weitere Untersuchungen .....	247
Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignissen (SUE); Gesamtzahl der Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT der Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131– weitere Untersuchungen .....	252
Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Unerwünschte Ereignissen, die zum Studienabbruch führten; Gesamtzahl der Unerwünschten Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten nach SOC und PT der Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131– weitere Untersuchungen.....	255
Tabelle 4-82: Studienpool – Liste der eingeschlossenen Studien .....	256
Tabelle 4-83: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 sowie den indirekten Vergleichen.....	263
Tabelle 4-84: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	275
Tabelle 4-85 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CLIMB-TDT-111 .....	327
Tabelle 4-86 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CLIMB-CTX001-131 .....	347
Tabelle 4-87 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie < Studienbezeichnung> .....	361

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Identifikation von mit EK-Transfusionen behandelten Patienten (d.h. $\geq 10$ EK-Transfusionen innerhalb von 730 Tagen vor und einschließlich des Indexdatums) mit 24-monatiger Nachbeobachtung in der WebTHAL-Datenbank .....	70
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	86
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	111
Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien für die Durchführung eines indirekten Vergleiches .....	113
Abbildung 4-5: Studienphasen der CLIMB-TDT-111 .....	129
Abbildung 4-6: Ergebnisse für den Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit; Darstellung der Dauer der Transfusionsfreiheit nach Exa-Cel-Infusion (Full Analysis Set; markierter Bereich: Primary Efficacy Set) – weitere Untersuchungen .....	159
Abbildung 4-7: Ergebnisse für den Endpunkt HbF-Konzentration; Darstellung der HbF-Konzentration und Gesamt Hb-Konzentration im Zeitverlauf – weitere Untersuchungen....	165
Abbildung 4-8: Ergebnisse für den Endpunkt HbF-Konzentration; Darstellung der F-Zell-Anteil im Zeitverlauf – weitere Untersuchungen .....	168
Abbildung 4-9: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS); Darstellung der Ergebnisse im Zeitverlauf für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) für PES-Population $\geq 18 - \leq 35$ Jahre – weitere Untersuchungen .....	177
Abbildung 4-10: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS); Darstellung der Ergebnisse im Zeitverlauf für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) für PES-Population $\geq 12 - < 18$ Jahre – weitere Untersuchungen .....	178
Abbildung 4-11: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL); Darstellung der Ergebnisse im Zeitverlauf für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des PedsQL – weitere Untersuchungen.....	188
Abbildung 4-12: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des FACT-BMT; Darstellung der Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Zeitverlauf gemessen anhand des FACT-BMT – weitere Untersuchungen .....	200
Abbildung 4-13: Ergebnisse für den Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit; Darstellung der Dauer der Transfusionsfreiheit nach Exa-Cel-Infusion (Full Analysis Set; markierter Bereich: Primary Efficacy Set) – weitere Untersuchungen .....	262
Abbildung 4-14: Flow-Chart für den Patientenfluss der Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131.....	347

**Abkürzungsverzeichnis**

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

g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	engl. granulocyte-colony stimulating factor; Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
GvHD	engl. Graft versus host disease; Graft-versus-Host-Reaktion
h	Stunde
Hb	Hämoglobin
HbA	Adultes Hämoglobin
HbF	Fetales Hämoglobin
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HF12	Freiheit von Hospitalisierungen aufgrund von VOC für mindestens 12 Monate
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
HPFH	Engl. hereditary persistence of fetal hemoglobin;
HSZ	Hämatologische Stammzellen
ICF	Informierte Einwilligungserklärung
ICT	Eisenchelationstherapie
ITC	Engl. Matching-Adjusted Indirect Comparison; Indirekter Vergleich
ITT	Intention to treat
IU	International Unit
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit in der Medizin
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
Kond	Konditionierung
L	Liter
M	Monat
Max	Maximum
MD	Mean Difference
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
Min	Minimum



MID	Minimale bedeutsame Veränderung
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
Mob	Mobilisierung
msec	Millisekunden
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
MXX	Monat XX
N	Zahl der Patienten der Analysepopulation
n	Zahl der Patienten mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt
n.b.	Nicht berechenbar
NE	Engraftment der neutrophilen Granulozyten
NRS	Numerical Pain Rating Scale
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PES	Primary Efficacy Set
pmol	Pikomol
PT	engl. Preferred Terms nach MedDRA; Bevorzugter Term
µg	Mikrogramm
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risiko Differenz
SAP	Statistischer Analyseplan
SCD	engl. sickle cell disease; Sichelzellerkrankheit
SD	engl. standard deviation; Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SoC	Standard of Care
SOC	engl. System Organ Class; Systemorganklasse nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TDT	engl. transfusion-dependent thalassemia; Transfusions-abhängige $\beta$ -Thalassämie
TI	Transfusionsunabhängigkeit

TI6	Transfusionsunabhängigkeit für mindestens 6 Monate
TI12	Transfusionsunabhängigkeit für mindestens 12 Monate.
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TRM	engl. Transplant-related mortality; Transplantationsbedingte Mortalität
U	Unit
UE	Unerwünschtes Ereignis
U/L	engl. unit per liter; Einheit/Liter
VAS	Visuelle Analoge Skala
VF12	VOC-Freiheit für mindestens 12 Monate
VOC	engl. vaso-occlusive crisis; Vasookklusive Schmerzkrisis
WHO	World Health Organization
qd	Quaque die
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.2)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

## 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

### Fragestellung

Im vorliegenden Dossier wird das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Exa-Cel zur Behandlung der transfusionsabhängigen  $\beta$ -Thalassämie (TDT) bei Patienten ab 12 Jahren, die für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation geeignet sind und für die kein humanes Leukozyten-Antigen (HLA)-kompatibler, verwandter hämatopoetischer Stammzellspender zur Verfügung steht, bewertet (1). Die Bewertung erfolgt unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit.

Bei der Zielpopulation von Exa-Cel handelt es sich gemäß der in der Zulassung definierten Population um Patienten ab 12 Jahren mit transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämie, die für eine Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen (HSZ) geeignet sind und für die kein HLA-kompatibler, verwandter hämatopoetischer Stammzellspender zur Verfügung steht (2).

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

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzen von Exa-Cel im zugelassenen Anwendungsgebiet basiert zunächst auf der pivotalen Zulassungsstudie CLIMB-TDT-111 sowie der Langzeit Follow-up Studie CLIMB-CTX001-131. Der therapeutische Effekt von Exa-Cel wird darüber hinaus in indirekten Vergleichen mit dem aktuellen Versorgungsstandard für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet verglichen (siehe Abschnitt 4.2.5.6).

### Datenquellen

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

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

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (Beratungsanforderung 2021-B-386) nach § 8 AM-NutzenV für den Wirkstoff Exa-Cel hat am 13. Januar 2022 stattgefunden (3). Innerhalb dieses Beratungsgesprächs wurde die zVT ohne die Berücksichtigung des Orphan-Status und somit für den Fall eines zukünftigen Volldossiers hergeleitet. Wie in Modul 3 bereits dargelegt, hat der G-BA im Beratungsgespräch für den Fall eines möglichen Volldossiers für das vorliegende Anwendungsgebiet eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl einer bedarfsgerechten EK-Transfusionstherapie in Kombination mit Eisen-Chelatbildnern gemäß der Zulassung (vorzugsweise als Monotherapie), einer allogenen SZT unter Berücksichtigung der Verfügbarkeit eines hinreichend HLA-kompatiblen Spenders für eine allogene SZT, der Eignung für eine langfristige EK-Transfusionstherapie, des Alters und des Ausmaßes einer sekundären Eisenüberladung der Patienten als derzeitigen Versorgungsstandard definiert (3). Luspatercept war zum Zeitpunkt des G-BA Beratungsgesprächs im Januar 2022 noch nicht zugelassen. Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung ist Luspatercept zur Behandlung der TDT ebenfalls verfügbar und wird deshalb auch als Teil der patientenindividuellen Therapie angesehen (4).

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

### **Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

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

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

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

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

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

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

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgt anhand der in der VerFO des G-BA genannten Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten gemäß Anhang 4-F, auf Studien- sowie auf Endpunktebene für die im Dossier dargestellten Studien (5).

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Exa-Cel im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgt anhand der Studie CLIMB-TDT-111 und der Langzeit Follow-up

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

Da es für eine auf Gen-Editierung basierende Therapie wie Exa-Cel bedeutsame logistische, praktische und ethische Einschränkungen für die Durchführbarkeit einer randomisierten, kontrollierten Studie gibt, handelt es sich bei den zur Nutzenbewertung herangezogenen Studien um einarmige, nicht-kontrollierte Studien (siehe 4.3.2.3.1.7). Aus diesem Grund und aufgrund des fehlenden Zugangs zu patientenindividuellen Daten von nicht-Vertex gesponsorten Studien wurden indirekte Vergleiche (Indirect Treatment Comparisons, ITC) auf Basis der Matching-Adjusted Indirect Comparison Methodologie für die Studie CLIMB-TDT-111 durchgeführt, um das Ausmaß des Zusatznutzens von Exa-Cel gegenüber dem derzeitigen Versorgungsstandard in der transfusionsabhängigen  $\beta$ -Thalassämie zu quantifizieren.

Tabelle 4-3: Übersicht der Komparatorarme, gegenüber welchen ein ITC als durchführbar angesehen wurde

Komparator	Studie	Stichprobenumfang	Für ITC relevante Ergebnisse
SoC, erfasst in der WebTHAL-Datenbank	WebTHAL-Datenbank	54	<ul style="list-style-type: none"> <li>Annualisierte Transfusionsrate während des 24-monatigen Follow-up-Zeitraums</li> <li>Anteil der Patienten, die in einem durchgängigen 12-Monatsintervall keine Transfusion erhalten haben (TI12)</li> </ul>
Luspatercept	BELIEVE (6)	224	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anteil der Patienten, die in einem durchgängigen 12-Wochen-Intervall transfusionsunabhängig sind (TI3)</li> </ul>
SoC in BELIEVE-Studie	BELIEVE (6)	112	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anteil der Patienten, die in einem durchgängigen 12-Wochen-Intervall transfusionsunabhängig sind (TI3)</li> </ul>
ITC: Indirekter Vergleich (Matching-Adjusted Indirect Comparison); SoC: Standard of Care; TI: Transfusionsunabhängigkeit			

Die Tabelle 4-3 stellt eine Übersicht über die im Dossier eingeschlossenen Studien zur Durchführung eines indirekten Vergleiches mit den Daten aus der Exa-Cel Studie CLIMB-TDT-111 dar.

Die im ITC verwendeten Daten zu Exa-Cel stammen aus der CLIMB-TDT-111-Studie, einer laufenden einarmigen, offenen, multizentrischen Phase-1/2/3-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Exa-Cel bei Patienten mit TDT, die an 16 Standorten in den



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

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

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Exa-Cel im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgt anhand der Studie CLIMB-TDT-111, der Langzeit Follow-up Studie CLIMB-CTX001-131 und den Ergebnissen der indirekten Vergleiche mit den in Tabelle 4-3 dargestellten Studien.

Die Gen-Editierungstherapie Exagamglogene autotemcel (Exa-Cel, Casgevy®) ist seit 09.02.2024 zugelassen für die Behandlung der transfusionsabhängigen  $\beta$ -Thalassämie (TDT) bei Patienten ab 12 Jahren, die für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation geeignet sind und für die kein HLA-kompatibler, verwandter hämatopoetischer Stammzellspender zur Verfügung steht (1).

Sowohl die schwerwiegenden Manifestationen der Grunderkrankung als auch die zusätzlichen Beeinträchtigungen und Komplikationen durch die lebenslang notwendige Therapie werden erfolgreich adressiert. Diese funktionelle Heilung durch Exa-Cel wird dabei durch Verwendung körpereigener Zellen erreicht und nicht durch die Verfügbarkeit fremder Spender beeinträchtigt. Risiken, die mit der Transplantation von körperfremdem Material assoziiert sind, werden komplett vermieden.

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

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

In der folgenden Tabelle werden die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten aus den im Dossier dargestellten Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 sowie die Ergebnisse indirekter Vergleiche mit dem derzeitigen Versorgungsstandard dargestellt. Zusätzlich sind in Abschnitt 4.4.2 patientenindividuelle Daten zum zentralen Wirksamkeitsendpunkt Transfusionsunabhängigkeit grafisch abgebildet (siehe Abbildung 4-13).

Tabelle 4-4: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 sowie den indirekten Vergleichen

<b>Endpunktdimension</b> <i>Endpunkt</i> Operationalisierung	<b>Behandlungseffekt</b>	<b>Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens</b>
<b>Mortalität</b>		
<b>Gesamtmortalität</b>		
Anzahl der Todesfälle		Geringerer / größerer Schaden nicht belegt
CLIMB-TDT-111/-131 (Safety Analysis Set)	Während der gesamten Studiendauer traten keine Todesfälle auf.	
<b>Transplantations-bezogene Mortalität</b>		
Anzahl der Todesfälle im Zusammenhang mit Busulfan und/oder der Exa-Cel-Infusion nach Beurteilung des Prüfarztes		Geringerer / größerer Schaden nicht belegt
CLIMB-TDT-111 (Safety Analysis Set)	Während der gesamten Studiendauer traten keine Todesfälle auf.	
<b>Morbidität</b>		
<b>Transfusionsunabhängigkeit</b>		
Annualisierte Transfusionsrate		Erheblicher Zusatznutzen; Effekt dramatischen Ausmaßes
CLIMB-TDT-111 (PES)	Baseline (n = 54): MW (SD) = 17,1 (6,4) Median (Min; Max) = 16,5 (5,5; 44,5) Follow-up (n = 54): MW (SD) = 0,5 (2,3) Median (Min Max) = 0,0 (0,0; 14,1) <b>MD [95 %-KI] = -16,65 [-18,30; -14,99]</b>	
Indirekter Vergleich: CLIMB-TDT-111 vs. SoC (WebTHAL)	MW (SD): 0,63 (1,6) vs. 21,5 (6,7) <b>Rate Ratio [95 %-KI] = 0,029 [0,013; 0,068]</b> <b>p-Wert &lt; 0,0001</b>	
Transfusionsunabhängigkeit für mind. 12 Monate (TI12)		
CLIMB-TDT-111 (PES)	n/N = 51/54 % [95 %-KI] = 94,4 [84,6; 98,8] p-Wert < 0,0001 (vs. Ansprechrate von 50 %)	
CLIMB-TDT-111/-131 (PES)	n/N = 53/54 % [95 %-KI] = 98,1 [90,1; 100,0] p-Wert < 0,0001 (vs. Ansprechrate von 50 %)	
Indirekter Vergleich: CLIMB-TDT-111 vs. Luspatercept (BELIEVE)	% [95 %-KI] = (TI6) 94,038 [77,229; 98,655] vs. (TI3) 4,0 [n.b.; n.b.] <b>Risk Ratio [95 %-KI] = 23,510 [12,297; 44,947]</b> <b>p-Wert &lt; 0,0001</b>	

<b>Endpunktdimension</b> <i>Endpunkt</i> Operationalisierung	<b>Behandlungseffekt</b>	<b>Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens</b>
Indirekter Vergleich: CLIMB-TDT-111 vs. SoC (BELIEVE)	% [95 %-KI] = (TI6) 92,740 [74,120; 98,275] vs. (TI3) 0,0 [n.b.; n.b.] <b>Risk Ratio [95 %-KI] = n.b. [n.b.; n.b.]</b> <b>p-Wert = n.b.</b>	
Indirekter Vergleich: CLIMB-TDT-111 vs. SoC (WebTHAL)	% [95 %-KI] = 86,32 [56,24; 96,88] vs. 0 [n.b.; n.b.] <b>Risk Ratio [95 %-KI] = n.b. [n.b.; n.b.]</b> <b>p-Wert = n.b.</b>	
Dauer der Transfusionsfreiheit nach Exa-Cel-Infusion		
CLIMB-TDT-111/-131 (FAS; PES)	Siehe Abbildung 4-13	
CLIMB-TDT-111/-131 (PES, TI12 erreicht)	n/N = 53/54 MW (SD) = 34,5 (10,7) Median (Min; Max) = 34,9 (15,0; 64,1)	
<b>HbF-Konzentration</b>		
HbF-Konzentration im Zeitverlauf [g/dL]		Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
CLIMB-TDT-111/-131 (PES)	Baseline (n = 53): MW (SD) = 0,7 (0,9) M6 (n = 54): MW (SD) = 11,2 (2,8) M12 (n = 53): MW (SD) = 11,7 (2,4) M24 (n = 47): MW (SD) = 12,0 (2,4) M36 (n = 31): MW (SD) = 11,8 (2,2)	
F-Zell Anteils im Zeitverlauf (%)		
CLIMB-TDT-111/-131 (PES)	Baseline (n = 54): MW (SD) = 14,21 (14,85) M6 (n = 54): MW (SD) = 96,52 (13,93) Median (Min; Max) = 99,80 (25,70; 100) M12 (n = 54): MW (SD) = 98,39 (6,22) Median (Min; Max) = 99,90 (57,00; 100) M24 (n = 47): MW (SD) = 99,46 (1,15) Median (Min; Max) = 99,80 (94,20; 100) M36 (n = 31): MW (SD) = 99,74 (0,53) Median (Min; Max) = 99,90 (97,70; 100)	
<b>Gesamt Hb-Konzentration</b>		
Gesamt Hb-Konzentration im Zeitverlauf [g/dL]		Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
CLIMB-TDT-111/-131 (PES)	Baseline (n = 53): MW (SD) = 10,4 (1,9) M6 (n = 54): MW (SD) = 12,3 (2,1) M12 (n = 54): MW (SD) = 12,9 (2,0) M24 (n = 47): MW (SD) = 13,0 (2,1) M36 (n = 31): MW (SD) = 13,0 (1,8)	
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</b>		

<b>Endpunktdimension</b> <i>Endpunkt</i> Operationalisierung	<b>Behandlungseffekt</b>		<b>Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens</b>
CLIMB-TDT-111/-131 (PES)	Die Ergebnisse in der EQ-5D VAS zeigen insgesamt eine Verbesserung des Gesundheitszustands. <sup>1</sup>		Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>			
CLIMB-TDT-111/-131 (PES)	Die Ergebnisse des PedsQL und des FACT-BMT zeigen insgesamt eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. <sup>1</sup>		Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
<b>Sicherheit</b>			
<b>Unerwünschte Ereignisse (UE)</b>			
Übersicht zu unerwünschten Ereignissen (CLIMB-TDT-111/-131 Safety Analysis Set)			Geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Patienten mit jeglichen UE	Aufnahme bis M24 <sup>2</sup> : n/N (%) = 58/59 (98,3)	Exa-Cel bis M24: n/N (%) = 56/56 (100,0)	
Jegliche UE, die im Zusammenhang oder möglicherweise im Zusammenhang mit Busulfan stehen	Aufnahme bis M24 <sup>2</sup> : n/N (%) = 55/56 (98,2)	Exa-Cel bis M24: n/N (%) = 55/56 (98,2)	
Patienten mit schweren UE (Grad ≥ 3)	Aufnahme bis M24 <sup>2</sup> : n/N (%) = 52/59 (88,1)	Exa-Cel bis M24: n/N (%) = 50/56 (89,3)	
Patienten mit SUE	Aufnahme bis M24 <sup>2</sup> : n/N (%) = 26/59 (44,1)	Exa-Cel bis M24: n/N (%) = 19/56 (33,9)	
Patienten mit UE, die zum Studienabbruch führten	Aufnahme bis M24 <sup>2</sup> : n/N (%) = 0/59 (0,0)	Exa-Cel bis M24: n/N (%) = 0/56 (0,0)	
Patienten mit UE, die zum Tod führten	Aufnahme bis M24 <sup>2</sup> : n/N (%) = 0/59 (0,0)	Exa-Cel bis M24: n/N (%) = 0/56 (0,0)	
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (CLIMB-TDT-111/-131 Safety Analysis Set)			
Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3)			

<b>Endpunktdimension</b> <i>Endpunkt</i> Operationalisierung	<b>Behandlungseffekt</b>		<b>Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens</b>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Aufnahme bis M24 <sup>2</sup> : n/N (%) = 42/59 (71,2)	Exa-Cel bis M24: n/N (%) = 42/56 (75,0)	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignissen (SUE)			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Aufnahme bis M24 <sup>2</sup> : n/N (%) = 15/59 (25,4)	Exa-Cel bis M24: n/N (%) = 11/56 (19,6)	
<p>1: Die Daten des EQ-5D-VAS, des PedsQL und des FACT-BMT inklusiver der Subskala FACT-G werden ausführlich im Abschnitt 4.3.2.3 beschrieben. Aufgrund der beschriebenen Limitationen bei der Interpretation dieser Daten im vorliegenden Anwendungsgebiet, sowie des besonderen Stellenwerts der anderen erhobenen Endpunkt zur Morbidität, wird hier von einer detaillierten Darstellung abgesehen.</p> <p>2: Aufnahme bis M24: Aufnahme bis zur Untersuchung im Monat 24 (oder Untersuchung zum Ende der Studie).</p> <p>Die dargestellten Daten entstammen dem Datenschnitt der entsprechenden Studien vom 09. August 2024. Daten der Datenschnitte vom 06. September 2022, 16. April 2023 sowie vom 19. März 2024 wurden ergänzend eingereicht.</p> <p>EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen; Exa-Cel: Exagamglogene autotemcel ; FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy - Bone Marrow Transplantation; Hb: Hämoglobin; HbF: fetales Hämoglobin; MD: Mean Difference; NE: Engraftment der neutrophilen Granulozyten; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PES: PES: Primary Efficacy Set; PT: Preferred Term; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SOC: System Organ Class; TDT: Transfusions-abhängige <math>\beta</math>-Thalassämie; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analoge Skala.</p>			

## Mortalität

In den Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 gab es keinen Todesfall. Es ergibt sich somit kein Hinweis auf einen geringeren oder größeren Schaden.

## Morbidität

### *Transfusionsunabhängigkeit*

Innerhalb der  $\beta$ -Thalassämie sind die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet am schwersten betroffen: Sie sind derzeit lebenslang auf häufige EK-Transfusionen angewiesen. Diese zwingend erforderlichen Transfusionen führen trotz einer Eisenchelationstherapie zu einer zunehmenden Eisenüberladung der Organe und daraus folgenden Langzeitkomplikationen. Die Patienten leiden daher sowohl unter den Symptomen ihrer Erkrankung als auch unter den Begleit- und Folgeerscheinungen einer lebensnotwendigen permanenten Therapie. Auch unter leitliniengerechter Therapie ist die mit den chronischen Transfusionen assoziierte, sekundäre Eisenüberladung der Haupttreiber für die Entwicklung lebensbedrohlicher Komplikationen und die gegenüber der Allgemeinbevölkerung deutlich reduzierten Lebenserwartung bei Patienten mit TDT. Daher ist das wesentliche Therapieziel

die vollständige Vermeidung von Transfusionen sowie eine Kontrolle der Anämie und der Anämie-bedingten Symptome.

Der in Deutschland etablierte Grenzwert zur Klassifizierung als TDT-Patient liegt bei  $\geq 8$  EK-Transfusionen pro Jahr. Vor der Behandlung mit Exa-Cel erhielten die TDT-Patienten in ihrer jeweiligen Transfusionstherapie durchschnittlich 17,1 EK-Transfusionen pro Jahr. Nach der Behandlung mit Exa-Cel sank die Transfusions-Rate pro Jahr deutlich auf nur noch 0,5 Transfusionen pro Jahr. Im Vergleich zur derzeitigen Standardtherapie zur Baseline ergibt sich damit ein hochrelevanter und signifikanter Unterschied: Gemäß Definition sind diese Patienten nun nicht mehr transfusionsabhängig – sie werden transfusionsfrei.

Darüber hinaus wird die chronische erkrankungs- und transfusionsbedingte Eisenüberladung der TDT-Patienten adressiert. Bereits über die Hälfte der behandelten Patienten benötigt zum Monat 24 keine Eisenchelationstherapie mehr. Es ist dabei zu berücksichtigen, dass die Verringerung der Eisenüberladung, welche eine Beendigung der Eisenchelationstherapie erlaubt, langsam eintritt und nachweislich bei Patienten mit transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämie auch nach einer erfolgreichen allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) Jahre erfordert, was mit der bekanntermaßen geringen Geschwindigkeit der homöostatischen Prozesse des Eisenstoffwechsels zusammenhängt.

Zur Bewertung des therapeutischen Effekts wird zusätzlich vom TI12-Kriterium Gebrauch gemacht. Es beschreibt den Anteil an Patienten, die über einen Zeitraum von 12 Monaten nach Exa-Cel-Infusion keine EK-Transfusionen mehr benötigt haben – und liegt damit entsprechend zur Baseline bei 0 %. Nach der Behandlung mit Exa-Cel erreichten 94,4% der Patienten diese Freiheit von EK-Transfusionen über mindestens 12 Monate innerhalb von 24 Monaten nach Exa-Cel-Infusion. Im gesamten Zeitraum nach der Exa-Cel-Infusion über die Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 erreichten 98,1 % der Patienten eine Transfusionsfreiheit von mindestens 12 Monaten. Lediglich 3 von 54 Patienten benötigten über einen längeren Zeitraum noch vereinzelte EK-Transfusionen und erreichten den TI12 Endpunkt in der CLIMB-TDT-111 Studie nicht. Betrachtet man diese Studie zusammen mit der Verlängerungsstudie CLIMB-TDT-131, sind alle 3 Patienten zum aktuellen Zeitpunkt transfusionsfrei und 2 Patienten haben bereits den Endpunkt TI12 erreicht. Somit hat Exa-Cel auch für diese Patienten einen erheblichen therapeutischen Effekt. **Kein Patient hat nach Erreichen der Transfusionsfreiheit EK-Transfusionen zur Behandlung der  $\beta$ -Thalassämie benötigt.**

Transfusionsfreiheit ist das zentrale Ziel für TDT-Patienten. Unter den derzeit verfügbaren Therapien ist ein spontanes Erreichen von Transfusionsfreiheit für TDT-Patienten nicht möglich: Die Erkrankung zeigt von Geburt an einen eindeutig vorhersagbaren, deterministischen Verlauf, es treten auch unter Therapie keine Spontanremissionen auf. Die vollständige Vermeidung von Transfusionen verhindert die therapiebedingte Eisenüberladung der Organe und zeigt gleichermaßen eine Kontrolle der Anämie und der Anämie-bedingten Symptome. Gemäß Kriterien der AM-NutzenV stellt eine funktionelle Heilung im Sinne einer langfristigen und andauernden Freiheit von schwerwiegenden Symptomen einen erheblichen Zusatznutzen dar.

Aufgrund des deterministischen Verlaufs der TDT, und da mit hinreichender Sicherheit angenommen werden kann, dass unter der derzeitigen Standardtherapie keine relevanten Effekte hinsichtlich des Erreichens einer Transfusionsfreiheit erzielt werden können, sind die gezeigten Ergebnisse der einarmigen Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 grundsätzlich für die Ableitung des Ausmaßes eines quantifizierbaren Zusatznutzens geeignet und heranzuziehen.

### *Indirekte Vergleiche (ITC)*

Im MAIC-basierten ITC der Studie CLIMB-TDT-111 gegenüber den Studienergebnissen der BELIEVE-Studie erreichten nach einer Behandlung mit Exa-Cel statistisch signifikant mehr Patienten den Status TI6 als mit Luspatercept bzw. dem Behandlungsstandard ohne Luspatercept. Hier erreichten 4,0 % der Patienten TI3 (mit Luspatercept) gegenüber 94,04 %, die nach der Behandlung mit Exa-Cel TI6 erreichten – ein signifikanter und hochrelevanter Unterschied. Innerhalb der Patientengruppe, welche mit dem Behandlungsstandard ohne Luspatercept behandelt wurde, erreichte keiner der Patienten TI3 gegenüber 92,74 % nach Behandlung mit Exa-Cel (TI6). Diese signifikanten und hochrelevanten Behandlungsunterschiede zeigten sich ebenfalls in dem Vergleich gegenüber Daten aus dem klinischen Alltag aus der italienischen WebTHAL-Datenbank. Diese italienische TDT-Datenbank eignet sich aufgrund der Vergleichbarkeit des Versorgungsstandards für einen indirekten Vergleich mit Exa-Cel. Die annualisierte Transfusionsrate liegt hier bei den herangezogenen TDT-Patienten der WebTHAL Datenbank bei 21,5 EK-Transfusionen über 24 Monate, bei den mit Exa-Cel behandelten Patienten bei 0,63. Es ergibt sich ein hochrelevanter und statistisch signifikanter Unterschied einer Rate Ratio von 0,029. Behandlungsunterschiede dieser Größenordnung (Relatives Risiko > 10, auf dem Niveau von 1 % signifikant) können gemäß IQWiG-Methodenpapier als dramatisch eingestuft werden. Die beobachteten dramatischen Effekte innerhalb der indirekten Vergleiche unterstreichen, einen Paradigmenwechsel in der Therapie der Erkrankung.

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

### ***HbF-Konzentration und Gesamt Hb-Konzentration***

Das Krankheitsbild der TDT entsteht durch eine stark eingeschränkte bis vollständig fehlende  $\beta$ -Globinsynthese und damit die fehlerhafte Bildung der adulten Hämoglobinvariante HbA. Die Gen-Editierungstherapie Exa-Cel reaktiviert die Expression von HbF, welches kein  $\beta$ -Globin enthält und entsprechend durch die krankheitsverursachenden Mutationen der TDT nicht beeinflusst ist. Dieses Phänomen wurde bereits natürlich beobachtet: Menschen mit einer *HPFH*-Mutation (engl. hereditary persistence of fetal hemoglobin) zeigen auch nach der Neugeborenen-Phase erhöhte HbF-Konzentration. Liegen *HPFH* und  $\beta$ -Thalassämie beim

Patienten gleichzeitig vor, führt dies zu einer Reduktion bis hin zum Ausbleiben der für die  $\beta$ -Thalassämie typischen Symptomatik.

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

Die Ergebnisse der CLIMB-Studien bestätigen die Ergebnisse zur klinisch relevanten Transfusionsfreiheit auf physiologischer Ebene und belegen den nachhaltigen und dauerhaften Therapieeffekt von Exa-Cel. Während die HbF-Konzentration zur Baseline im Mittel bei 0,7 g/dL lag, stieg diese schnell an und erreichte nach 6 Monaten im Mittel den Wert von 11,2 g/dL. In der Langzeitbetrachtung blieben die Werte konstant über 11,5 g/dL.

Das nach der Behandlung mit Exa-Cel gebildete HbF kompensiert den Mangel der  $\beta$ -Globinketten, sodass sich die Hb-Werte der ehemals schwer anämischen Patienten normalisieren. EK-Transfusionen sind nicht mehr notwendig und sowohl die erkrankungs- als auch die behandlungsbedingte Eisenüberladung wird verhindert. Aufgrund der Ergebnisse ergibt sich für diese Endpunkte ein **Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen.**

#### *Weitere sekundäre Endpunkte*

Patienten mit TDT sind lebenslang mit Transfusionen konfrontiert und zeigen einen ausgeprägten Ceiling-Effekt bei entsprechenden Fragenbögen zur Einschätzung ihres Zustandes und der Lebensqualität, weshalb die mit ihnen erhobenen Ergebnisse limitiert interpretierbar sind(8). Daher sind entsprechende Auswertung zu den hier erhobenen Instrumenten EQ-5D-VAS, PedsQL und FACT-BMT nicht immer repräsentativ für den tatsächlichen Zustand der Patienten. Ungeachtet dessen zeigen die genannten Instrumente für die mit Exa-Cel behandelten Patienten insgesamt eine mindestens numerische Verbesserung des Gesundheitszustands sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Daten sind ausführlich in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt.

Vor dem Hintergrund der Datenlage und der genannten Limitationen bei der Interpretation ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen.**

#### **Sicherheit**

Eine Behandlung mit Exa-Cel umfasst mehrere Schritte, wobei, bis auf die Gen-Editierung mit der CRISPR-Cas9-Technologie, dieselben Schritte und Prinzipien wie bei anderen autologen Stammzelltransplantationen erfolgen bzw. gelten. Darunter fallen u.a. die Mobilisierung und Gewinnung der Stammzellen mit G-CSF und Plerixafor mit anschließender Apherese sowie die myeloablative Konditionierung mit Busulfan. Um daher eine transparente und differenzierte



Darstellung des Sicherheitsprofils von Exa-Cel zu gewährleisten, wurden die aufgetretenen UE den einzelnen Vorbehandlungs- und Behandlungsschritten sowohl zeitlich als auch als kausal in Zusammenhang stehend zugeordnet.

Vor dem Hintergrund der bekannten Nebenwirkungen der Vorbehandlung bei Stammzelltransplantationen entspricht das Sicherheitsprofil der Therapie mit Exa-Cel den Erwartungen. Im Zeitraum von der Aufnahme in die Studie bis zur Exa-Cel-Infusion wurde bei 56 Patienten (94,9 %) mindestens ein UE festgestellt. Davon trat bei 38 Patienten (67,9 %) mindestens ein UE auf, das im Zusammenhang mit der Myeloablation (Busulfan) stand. Im Zeitraum ab der Exa-Cel-Infusion bis zum Monat 24 wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts bei 56 Patienten (100,0 %) mindestens ein UE verzeichnet. Schwere UE (Grad  $\geq 3$ ) traten insgesamt ab der Exa-Cel-Infusion bis zum Monat 24 bei 88,1 % der Patienten auf. Keines dieser UE führte zum Studienabbruch. Ein ähnliches Bild zeigte sich bei den schwerwiegenden UE (SUE). Im Zeitraum von der Exa-Cel-Infusion bis zum Monat 24 waren zum aktuellen Datenschnitt nach 19 Patienten (33,9 %) von mindestens einem SUE betroffen. Von diesen 19 Patienten waren nur 2 Patienten (3,6 %) von mindestens einem SUE betroffen, dass im Zusammenhang oder möglicherweise im Zusammenhang mit Exa-Cel stand, während 9 Patienten (16,1 %) in diesem Zeitraum ein SUE erlitten, dass im Zusammenhang oder möglicherweise im Zusammenhang mit Busulfan stand. Keines der in den Studien insgesamt aufgetretenen SUE führte zum Studienabbruch.

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

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

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

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

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

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Die Beta ( $\beta$ )-Thalassämie ist eine seltene schwere, genetisch bedingte Erkrankung des Blutes, die zu den Hämoglobinopathien gezählt wird. Die Synthese und Funktion des Hämoglobins (Hb) ist aufgrund von autosomal-rezessiv vererbten Mutationen im Gen, das die Beta-Kette des Hämoglobins kodiert gestört, was zu schwerwiegenden Symptomen führt. Dabei ist das vorliegende Anwendungsgebiet der transfusionsabhängigen  $\beta$ -Thalassämie (transfusion dependent thalassemia, TDT) eine besonders schwere Form der  $\beta$ -Thalassämie. Betroffene sind lebenslang auf regelmäßige EK-Transfusionen angewiesen.

Die TDT hat einen klar vorhersagbaren, deterministischen Verlauf. Patienten sind lebenslang auf häufige EK-Transfusionen angewiesen. Diese zwingend erforderlichen Transfusionen führen ungeachtet einer Eisenchelationstherapie zu einer zunehmenden Eisenüberladung der Organe und daraus folgenden Langzeitkomplikationen – die Lebenserwartung ist trotz durchgehender Therapie deutlich verkürzt (9). Die Vermeidung von thalassämiebedingten Folgeerkrankungen und sekundärer Eisenüberladung ist daher ein wesentliches Therapieziel (10). Zum Erreichen dieses Therapieziels ist das Erreichen von Transfusionsfreiheit für die Betroffenen der zentrale Meilenstein. Dies war bisher lediglich mit einer allogenen Stammzelltransplantation möglich, sofern sich ein geeigneter Spender finden ließ. Zudem ist die allogene Stammzelltransplantation, insbesondere wenn der Spender nicht dem Goldstandard des HLA-identischen Verwandten entspricht, mit dem Risiko von akuten und chronischen, teils lebensbedrohlichen Komplikationen assoziiert. Daher meiden viele Behandler allogene HSZT, vor allem wenn kein HLA-identischer verwandter Spender verfügbar ist, jenseits der Adoleszenz aufgrund inakzeptabler Sicherheitsrisiken (11). Aus diesem Grund ist ein autologes Verfahren, wie Exa-Cel, insbesondere für erwachsene Patienten die einzige realistische Chance auf eine Therapie mit kurativem Therapieziel.

Exa-Cel besteht aus patienteneigenen hämatopoetischen Stammzellen, bei denen durch die präzise Gen-Editierung mittels CRISPR-Cas9 das Gen für die Produktion von  $\gamma$ -Globin wieder reaktiviert wird – HbF wird gebildet. Das HbF enthält kein  $\beta$ -Globin und ist daher von der der TDT zugrundeliegenden genetischen Mutation nicht beeinträchtigt. Nach einmaliger Behandlung sind alle grundlegenden Pathomechanismen der TDT adressiert. Das voll funktionsfähige HbF kompensiert den Mangel der  $\beta$ -Ketten, sodass die Hb-Werte der ehemals schwer anämischen Patienten sich normalisieren.

Folglich sind die ehemals essenziellen EK-Transfusionen nicht mehr notwendig: 94,4 % ([95 %-KI] = [84,6; 98,8]) der Patienten im PES erreichen in der Studie CLIMB-TDT-111 Transfusionsunabhängigkeit für mind. 12 Monate innerhalb von 24 Monaten nach Exa-Cel-Infusion; 98,1 % ([95 %-KI] = [90,1; 100,0]) der Patienten im PES erreichen Transfusionsunabhängigkeit für mind. 12 Monate nach Exa-Cel-Infusion (TII2) in den Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 (12, 13).

In der Folge wird sowohl die chronische erkrankungs- und EK-transfusionsbedingte Eisenüberladung der TDT-Patienten maßgeblich verhindert bzw. reduziert: Zu Monat 24 nach Exa-Cel-Infusion war für über die Hälfte der behandelten Patienten keine Eisenchelationstherapie mehr notwendig. Durch diese Reduktion der Eisenüberladung bleiben auch mit der Erkrankung assoziierte Folgeschäden und weitere therapiebedingte Komplikationen aus, was sich für die Patienten in den dargestellten Studien ebenfalls in einer klinisch bedeutsamen Verbesserungen der Lebensqualität zeigt.

Die beschriebenen Behandlungseffekte der Therapie mit Exa-Cel zeigen sich im Vergleich mit dem derzeitigen Versorgungsstandard in dramatischen Ausmaße. Zudem sind sie dauerhaft: Die mediane Nachbeobachtungszeit seit der Infusion mit Exa-Cel des vorliegenden jüngsten Datenschnitts beträgt 38,1 Monate (Min = 7,9; Max = 67,1; Full Analysis Set). Eine Therapie mit Exa-Cel konnte somit innerhalb dieser Zeitspanne eine dauerhafte Transfusionsunabhängigkeit bei mehr als 94 % der Patienten bewirken, die über die mediane Nachbeobachtungsdauer von über 3 Jahren und bis zu über 5 Jahre anhielt(14). Die Dauerhaftigkeit des Therapieeffektes zeigt sich zudem in der nachhaltigen Erhöhung der Hb- und HbF-Werte der behandelten Patienten.

Dies entspricht auch der Feststellung der Zulassungsbehörde EMA, nach der Exa-Cel nachweislich zu einer dauerhaften Transfusionsunabhängigkeit bei andernfalls schwer transfusionspflichtigen Patienten führt: Die Patienten werden nach einmaliger Behandlung mit Exa-Cel funktionell geheilt.

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

## 4.2 Methodik

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

### 4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Die Gen-Editierungstherapie Exa-Cel zählt zur Klasse der Genterapeutika und Arzneimittel für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Product, ATMP). Am 17. Oktober 2019 erhielt Exa-Cel zur Behandlung der TDT den Status als Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Designation) (15). Durch die EU-Zulassung am 09.02.2024 konnte die Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und Qualität von Exa-Cel belegt werden. Nachweise zum medizinischen Nutzen bzw. Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden, lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist darzustellen.

Im vorliegenden Dossier wird das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Exa-Cel zur Behandlung der transfusionsabhängigen  $\beta$ -Thalassämie (TDT) bei Patienten ab 12 Jahren, die für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation geeignet sind und für die kein humanes Leukozyten-Antigen (HLA)-kompatibler, verwandter hämatopoetischer Stammzellspender zur Verfügung steht, bewertet (1). Die abgeleitete Einschätzung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens erfolgt unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit.

**Patientenpopulation**

Bei der Zielpopulation von Exa-Cel handelt es sich gemäß der in der Zulassung definierten Population um Patienten ab 12 Jahren mit transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämie, die für eine Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen (HSZ) geeignet sind und für die kein HLA-kompatibler, verwandter hämatopoetischer Stammzellspender zur Verfügung steht (2).

**Interventionen und Vergleichstherapie**

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

Die Studienintervention entspricht den Vorgaben der Fachinformation für Exa-Cel (2).

**Endpunkte**

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

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

**Studientypen**

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzen von Exa-Cel im zugelassenen Anwendungsgebiet basiert auf der pivotalen Zulassungsstudie CLIMB-TDT-111 sowie der Langzeit Follow-up Studie CLIMB-CTX001-131. Der therapeutische Effekt von Exa-Cel wird auf Basis der oben genannten Studien darüber hinaus in indirekten Vergleichen mit dem aktuellen Versorgungsstandard für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet verglichen (siehe Abschnitt 4.2.5.6).

#### 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

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

Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung des Arzneimittels – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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



**Begründung zur Suche nach Studien für die Durchführung eines indirekten Vergleiches**

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

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (Beratungsanforderung 2021-B-386) nach § 8 AM-NutzenV für den Wirkstoff Exa-Cel hat am 13. Januar 2022 stattgefunden (3). Innerhalb dieses Beratungsgesprächs wurde die zVT ohne die Berücksichtigung des Orphan-Status und somit für den Fall eines zukünftigen Volldossiers hergeleitet. Wie in Modul 3 bereits dargelegt, hat der G-BA im Beratungsgespräch für den Fall eines möglichen Volldossiers für das vorliegende Anwendungsgebiet eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl einer bedarfsgerechten EK-Transfusionstherapie in Kombination mit Eisen-Chelatbildnern gemäß der Zulassung (vorzugsweise als Monotherapie), einer allogenen SZT unter Berücksichtigung der Verfügbarkeit eines hinreichend HLA-kompatiblen Spenders für eine allogene SZT, der Eignung für eine langfristige EK-Transfusionstherapie, des Alters und des Ausmaßes einer sekundären Eisenüberladung der Patienten als derzeitigen Versorgungsstandard definiert (3). Luspatercept war zum Zeitpunkt des G-BA Beratungsgesprächs im Januar 2022 noch nicht zugelassen. Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung ist Luspatercept zur Behandlung der TDT ebenfalls verfügbar und wird deshalb auch als Teil der patientenindividuellen Therapie angesehen (4).

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

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

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

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

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

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in 0 zu dokumentieren.

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

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

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

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

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

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

#### 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen<sup>1</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Die Internetseite des G-BA wurde am 28.11.2024 bezüglich der relevanten Fragestellung im vorliegenden Anwendungsgebiet durchsucht. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie erfolgte nicht.

---

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

#### **4.2.3.5 Selektion relevanter Studien**

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

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

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

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



#### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

##### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

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

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgt anhand der in der VerFO des G-BA genannten Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten gemäß Anhang 4-F, auf Studien- sowie auf Endpunktebene für die im Dossier dargestellten Studien (5).

#### **4.2.5 Informationssynthese und -analyse**

##### **4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien**

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>2</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>3</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>4</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

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

---

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

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

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

#### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

*Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

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

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Exa-Cel im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgt anhand der Studie CLIMB-TDT-111 und der Langzeit Follow-up Studie CLIMB-CTX001-131. Es werden sowohl im Rahmen der Studien definierte Auswertungen als auch post-hoc definierte Analysen dargestellt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen.

#### 4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Für die in der Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 werden folgende Baseline Charakteristika dargestellt:

##### *Demografische Charakteristika*

- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Alter zum Zeitpunkt des Screenings (Studie CLIMB-TDT-111; Jahre)
- Altersgruppen ( $\geq 12$  -  $< 18$  Jahre,  $\geq 18$  -  $\leq 35$  Jahre)
- Ethnische Herkunft (Weiß, Schwarz oder Afroamerikanisch, Asiatisch, Amerikanischer Ureinwohner oder Alaska-Ureinwohner, Hawaiianische Ureinwohner oder andere Pazifikinsulaner, Nicht erhoben gemäß lokaler Vorschriften, Sonstige, Mehrere)
- Ethnizität (Hispanisch oder Latino, Nicht hispanisch oder Latino, Nicht erhoben gemäß lokalen Vorschriften)

##### *Krankheitsspezifische Charakteristika*

- Gewicht (kg)
- Größe (cm)
- Genotyp ( $\beta^0/\beta^0$ -ähnlich:  $\beta^0/\beta^0$ ,  $\beta^0/\text{IVS-I-110/IVS-I-110/IVS-I-110}$ .  $\beta^0/\beta^0$ - nicht ähnlich:  $\beta^+/\beta^+$ ,  $\beta^+/\beta^0$ ,  $\beta^E/\beta^+$ ,  $\beta^E/\beta^0$ ,  $\beta^E/\beta^E$ . Andere)
- Gesamtvolumen EK-Transfusionen (mL/kg)
- Jährliches Volumen EK-Transfusionen (mL/kg)
- Gesamteinheiten EK-Transfusionen
- Jährliche Einheiten EK-Transfusionen Gesamtanzahl an EK-Transfusionsepisoden
- Jährliche Anzahl an EK-Transfusionsepisoden
- Gesamt Hb-Konzentration (g/dL)
- HbF-Konzentration (g/dL)
- F-Zell-Level (%)
- Serum-Ferritin-Level (pmol/L)
- Kardiales T2 (msec)

- Lebereisenkonzentration (mg/g)

#### 4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Nach Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) § 2 Abs. 3 ist der Nutzen eines Arzneimittels der „patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustand, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkung oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Dementsprechend sind für die Bewertung grundsätzlich Endpunkte relevant, die eine Einschätzung der Verbesserung oder Verschlechterung in Bezug auf die genannten Aspekte zulassen. Darüber hinaus sollen Endpunkte „patientenrelevant“ sein, d.h. der Endpunkt soll abbilden, wie eine „Patientin oder ein Patient fühlt, ihre oder seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob sie oder er überlebt“ (5, 16).

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

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

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

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung
<b>Morbidität</b>	Transfusionsunabhängigkeit	Annualisierte Transfusionsrate
		Transfusionsunabhängigkeit für mind. 12 Monate (TI12)
		Dauer der Transfusionsfreiheit nach Exa-Cel-Infusion
	HbF-Konzentration	HbF-Konzentration im Zeitverlauf
		F-Zell-Anteil im Zeitverlauf
	Gesamt Hb-Konzentration	Gesamt Hb-Konzentration im Zeitverlauf
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitszustand im Zeitverlauf anhand der visuellen Analogskala (VAS)
		Anteil der Patienten mit einer 15 % Verbesserung/ Verschlechterung auf der VAS
	PedsQL (Teen-Version)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität im Zeitverlauf anhand des PedsQL (Teen-Version)
Anteil der Patienten mit einer 15 % Verbesserung/ Verschlechterung auf der PedsQL-Skala		
FACT-BMT	Gesundheitsbezogene Lebensqualität im Zeitverlauf gemessen anhand des FACT-BMT	
	Anteil der Patienten mit einer 15 % Verbesserung/ Verschlechterung anhand des FACT BMT	
<b>Mortalität</b>	Gesamt mortalität	Anzahl der Todesfälle

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung
	Transplantations- bezogene Mortalität	Anzahl der Todesfälle im Zusammenhang mit Busulfan und/oder der Exa-Cel-Infusion nach Beurteilung des Prüfarztes
<b>Sicherheit</b>	Unerwünschte Ereignisse (UE)	Gesamtrate der UE
		Jegliche UE nach SOC und PT
		Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) nach SOC und PT
		Schwerwiegende UE nach SOC und PT
		UE, die zu Therapieabbruch führen nach SOC und PT
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen; Exa-Cel: Exagamglogene autotemcel ; FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy - Bone Marrow Transplantation; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; Hb: Hämoglobin; HbF: fetales Hämoglobin; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PT: Preferred Term; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SOC: System Organ Class; TDT: Transfusions-abhängige $\beta$ -Thalassämie; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analoge Skala.		

#### 4.2.5.2.2.1 Morbidität

Der TDT liegt pathophysiologisch eine aufgrund eines Gendefekts erheblich gestörte Bildung von Hämoglobin zugrunde. Das Kernmerkmal der TDT ist eine ineffektive Erythropoese: Die erkrankten Patienten sind schwer anämisch, wodurch die Sauerstoffversorgung lebenswichtiger Organe erheblich eingeschränkt wird. Zur Kompensation wird die intestinale Eisenaufnahme erhöht (primäre Eisenüberladung); zudem führen die überlebenswichtigen, regelmäßigen EK-Transfusionen zu einer starken exogenen Eisenzufuhr, die unausweichlich zu einer (sekundären) Eisenüberladung führt. Sobald die Eisenbindekazität des Organismus aufgebraucht ist, lagert sich das freie Eisen in Organen ab und führt dort zu schweren Organschäden. Diese Organschäden lassen sich auch durch eine Eisenchelationstherapie zur Eisenelimination nicht vollständig verhindern oder dauerhaft aufhalten (17). Die ineffektive Erythropoese ist demnach ursächlich für die 3 charakteristischen Krankheitsmerkmale der TDT: eine schwere Anämie, chronische Hämolyse und schwerwiegende primäre und sekundäre Eisenüberladung. Diese zugrundeliegenden Krankheitsmerkmale führen separat und in Kombination zu weiteren gravierenden Symptomen und einem hochkomplexen und schwerwiegenden Krankheitsbild der TDT. Die Vermeidung von thalassämiebedingten Folgeerkrankungen und sekundärer Hämatochromatose ist somit das wesentliche Ziel bei der Behandlung der TDT, was auch von Seiten des IQWiG bestätigt wurde. als wesentliches Therapieziel angegeben (10). Zum Erreichen dieses Therapieziels ist das Erreichen von Transfusionsfreiheit für die Betroffenen der zentrale Meilenstein. Dies war bisher lediglich mit einer allogenen Stammzelltransplantation möglich, sofern sich ein geeigneter Spender finden ließ (11). Dies verdeutlicht erneut den klar deterministischen Verlauf der TDT: Ohne eine kurative Behandlungsoption lässt sich die Entstehung thalassämiebedingter Folgeerkrankungen nicht verhindern.

### ***Transfusionsunabhängigkeit***

Die Transfusionsunabhängigkeit wird in der Studie CLIMB-TDT-111 operationalisiert als (siehe Abschnitt 4.3.2.3.1.8.2):

- Annualisierte Transfusionsrate
- Transfusionsunabhängigkeit für mind. 12 Monate (TI12)
- Dauer der Transfusionsfreiheit nach Exa-Cel-Infusion

### ***Patientenrelevanz***

Die TDT ist charakterisiert durch eine ineffektive Erythropoese, die eine schwere Anämie auslöst. Diese Anämie ist so schwerwiegend, dass lebenswichtige Organe nicht ausreichend mit Sauerstoff versorgt werden können. Unbehandelt würden an TDT erkrankte Kinder bereits in der frühen Kindheit versterben. Um die Anämie zu behandeln, sind die Patienten lebenslang auf regelmäßige überlebenswichtige EK-Transfusionen angewiesen. Die chronische Gabe von EK-Transfusionen verursacht allerdings eine Überladung des Organismus mit Eisen. Das aufgenommene Eisen und das durch die EK-Transfusionen zusätzlich zugeführte Eisen überschreitet mit der Zeit die Eisenbindungskapazitäten des Organismus und mit der Zeit lagert sich immer mehr freies Eisen in lebenswichtigen Organen ab. Da freies Eisen zytotoxisch ist, führt die Eisenüberladung zu schweren Organschäden. Diese Organschäden lassen sich auch durch eine Eisenchelationstherapie zur Eisenelemination nicht vollständig verhindern oder dauerhaft aufhalten (17).

Die durch diese iatrogene Eisenüberladung verursachten Organschäden sind vielfältig. So kommt es zu einer Beeinträchtigung der Herzfunktion (Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen), der Leber (Leberzirrhose, hepatozelluläres Karzinom) und der endokrinen Drüsen (Hyperparathyreoidismus, Hypothyreose, Diabetes mellitus), was auch Störungen des Wachstums und der Geschlechtsreife beinhaltet. Diese Organschäden tragen wesentlich zur Morbidität und Mortalität der Patienten bei. Die notwendige, aber nicht ausreichend wirksame Eisenchelationstherapie geht selbst mit schwerwiegenden Nebenwirkungen einher wie Neutropenie, Agranulozytose oder einer renalen oder hepatischen Dysfunktion (18). Häufige weitere Nebenwirkungen sind Bauchschmerzen, Übelkeit und Durchfall, die sich oft negativ auf die Adhärenz auswirken (19, 20).

Neben der Verschlimmerung der Symptomatik durch die Eisenüberladung stellen die Transfusionen selbst eine erhebliche Belastung für die Patienten dar. Die Verabreichung von EK-Transfusionen ist belastend und zeitintensiv: Etwa alle 2 - 3 Wochen müssen die Patienten transfundiert werden; die einzelnen Transfusionen nehmen erhebliche Zeit in Anspruch – mitunter bis zu ca. 10 Stunden pro Sitzung (21-26). Diese Transfusionstherapie schränkt den Alltag der Patienten ein und beeinträchtigt die Produktivität und das psychische Wohlbefinden der Betroffenen. Die lebenslange Therapie wirkt sich somit erheblich negativ auf die alltäglichen Aktivitäten und die Lebensqualität der Patienten aus (22, 27-29).

Da die Betroffenen lebenslang regelmäßig transfundiert werden müssen, spielen unerwünschte Transfusionsreaktionen eine große, belastende Rolle im Leben der Patienten (30). Bei bis zu 50 % der TDT-Patienten werden wiederkehrend unerwünschte transfusionsbedingte Reaktionen beobachtet (31, 32). Hierunter fallen zumeist allergische (52 %) und fiebrige (16 %) Reaktionen, gefolgt von hämolytischen (4,7 %), anaphylaktischen (0,6 %) und hypotonen Reaktionen (0,6 %), die allesamt potenziell lebensbedrohlich verlaufen können (31). Neben den genannten transfusionsbedingten Reaktionen stellen übertragene Infektionen (virale, bakterielle und parasitäre Infektionen) und Alloimmunisierung weitere (teils) lebensbedrohliche Risiken regelmäßiger Bluttransfusionen dar (22, 31).

TDT-Patienten leiden nicht nur unter der physischen Last der Erkrankung, sondern auch unter der psychischen Belastung, die mit der TDT und deren Behandlung einhergeht. Vor allem die Transfusionshäufigkeit hat einen großen Einfluss auf die empfundene Krankheitslast der Patienten. So konnte in einer Studie gezeigt werden, dass Patienten mit einer hohen Transfusionshäufigkeit (und somit Transfusionsbelastung), eine größere Krankheitslast empfinden als Patienten mit einer geringeren Transfusionsbelastung (19, 33).

Die Reduktion der Transfusionshäufigkeit ist daher im Rahmen des Krankheitsmanagement der TDT ein zentrales und patientenrelevantes Therapieziel, da es die Belastung der Patienten sowohl direkt reduziert als auch Eisenüberladung bedingte Organschäden verhindert bzw. verzögert. Eine Therapie mit Exa-Cel adressiert die zugrundeliegenden Pathomechanismen der TDT spezifisch und hocheffektiv: Die Betroffenen sollen nicht mehr auf EK-Transfusionen angewiesen sein, d.h. eine komplette Transfusionsfreiheit im Sinne einer funktionellen Heilung gilt als wesentliches Therapieziel.

Aus den dargestellten Gründen ist der Endpunkt der Transfusionsunabhängigkeit als patientenrelevant zu betrachten. Für Exa-Cel hat am 13. Januar 2022 ein Beratungsgespräch nach § 8 der AM-NutzenV mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) stattgefunden (Beratungsanforderung 2021-B-386), im Zuge dessen der G-BA die langfristige Vermeidung von Bluttransfusionen als einen patientenrelevanten Endpunkt einstufte (3). Zudem wurde der Endpunkt „Transfusionsunabhängigkeit“ bereits in anderen Nutzenbewertungsverfahren als patientenrelevant eingestuft (34).

### *Validität*

Für die an TDT erkrankten Patienten besteht keine Möglichkeit auf eine spontane Verbesserung des Transfusionsbedarfs, sie sind lebenslang auf Transfusionen angewiesen. In der Studie CLIMB-TDT-111 wird die Transfusionsunabhängigkeit über einen definierten Zeitraum (6 und 12 Monate) erreicht, wenn ohne Transfusionen ein gewichteter durchschnittlicher Hb-Wert  $\geq 9$  g/dl aufrechterhalten werden kann. Die Bestimmung des Hb erfolgt auf Basis standardisierter Labormethoden im Rahmen der hämatologischen Untersuchung des Blutes in einem Zentrallabor. Es handelt sich hierbei um eine objektive und quantitative Methode. Der Transfusionsbedarf des Studienteilnehmers wird unter Berücksichtigung des Hb-Wertes und weiterer objektiver Labor- und klinischer Parameter durch den Prüfarzt eingeschätzt. Jede verabreichte EK-Transfusion wird von einem Endpoint Adjudication Committee (EAC)



beurteilt und kontinuierlich evaluiert. Das EAC ist dabei dafür verantwortlich, zwischen EK-Transfusionen im Zusammenhang mit der Grunderkrankung TDT und solchen Transfusionen zu unterscheiden, die nach einer Exa-Cel-Infusion zur Behandlung aus akuter klinischer Notwendigkeit (d.h. nicht TDT-bedingt) verabreicht wurden. Dieses EAC setzt sich aus externen Experten mit klinischem und wissenschaftlichem Hintergrund zusammen, um die Validität und Übertragbarkeit der Ergebnisse sicherzustellen (7, 13). Somit ist die Erhebung des Endpunktes Transfusionsunabhängigkeit als valide zu bewerten.

### **HbF-Konzentration**

Der Endpunkt HbF-Konzentration ist operationalisiert als

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

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

### *Patientenrelevanz*

Bei der TDT bedingt eine stark eingeschränkte bis vollständig mangelnde  $\beta$ -Globinsynthese die fehlerhafte Bildung der Hämoglobinvariante HbA. Dies bedingt die gestörte Bildung und Reifung von Erythrozyten und ihren Vorläuferzellen, was zum charakteristischen Krankheitsbild der TDT führt. Während verschiedener Entwicklungsphasen des menschlichen Organismus werden unterschiedliche Hb-Typen gebildet, die sich aus unterschiedlichen Kombinationen der Globin-Untereinheiten ergeben (35): fetales Hämoglobin (HbF) besteht strukturell aus je 2  $\alpha$ - und 2  $\gamma$ -Globineinheiten ( $\alpha_2\gamma_2$ ), HbA hingegen besitzt statt  $\gamma$ - zwei  $\beta$ -Globineinheiten ( $\alpha_2\beta_2$ ) (21, 31, 36-38). Während im Mutterleib das HbF vorwiegend gebildet wird, findet kurz nach der Geburt ein Switch statt, so dass die HbF-Konzentration zurückgeht und dass das adulte Hämoglobin (HbA) überwiegt. Da HbF keine von den krankheitsverursachenden Mutationen betroffenen  $\beta$ -Globineinheiten besitzt ist entsprechend manifestieren sich die Symptome erst, wenn der HbF-Anteil am Gesamthämoglobin so weit abnimmt, dass es seinen protektiven Effekt verliert, sodass die Symptome in Ausprägung und Schwere etwa nach dem 3. bis 4. Lebensmonat zunehmen.

Dieser Zusammenhang wird durch natürlich vorkommende Varianten deutlich, welche zu einer persistent erhöhten Expression von HbF auch nach dem 3. bis 4. Lebensmonat führen. Einige solcher Mutationen wie bspw. *HPFH* (engl. hereditary persistence of fetal hemoglobin) wurden in Verbindung mit der  $\beta$ -Thalassämie als genetischer Resistenzmechanismus beobachtet (39-42). Menschen mit *HPFH* sind gesund und zeigen keinerlei Beeinträchtigung durch die persistierende Expression von  $\gamma$ -Globin (43, 44). Liegen *HPFH* und  $\beta$ -Thalassämie beim Patienten gleichzeitig vor, führt dies zu einer Reduktion bis hin zum Ausbleiben der für die  $\beta$ -Thalassämie typischen Symptomatik (40).

Eine natürlich persistente, relevante Expression von HbF kann die Manifestation der der TDT stark abmildern oder gar verhindern, und dass ohne jegliche Assoziation mit Komplikationen oder unerwünschten Ereignissen. Die therapeutische Anhebung und nachhaltige Aufrechterhaltung der HbF-Konzentration ist folglich als patientenrelevantes Therapieziel in der TDT anzusehen. Der Anteil der F-Zellen beschreibt den Anteil der Erythrozyten, welche das HbF tragen. Damit besteht eine positive Korrelation zwischen der HbF-Konzentration und dem Anteil der F-Zellen, was eine Erhöhung des Anteils der F-Zellen auch zu einem patientenrelevanten Therapieziel der TDT macht (45).

#### *Validität*

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

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

Die Gesamt Hb-Konzentration ist operationalisiert als

- Gesamt Hb-Konzentration über die Zeit.

#### *Patientenrelevanz*

Der bei der TDT pathologisch reduzierte Hb-Wert ist bei TDT-Patienten eine direkte Konsequenz der mangelhaften  $\beta$ -Globinsynthese und ist daher als ein direkter Ausdruck der Grunderkrankung zu verstehen.

Der Hb-Wert bestimmt maßgeblich die Therapie des Patienten (26). Laut AWMF-Leitlinie Thalassämie ist eine Transfusionstherapie bei einem wiederholten Absinken des Hb-Wertes  $< 8\text{g/dl}$  indiziert (26). Dabei wird das Transfusionsintervall und die Transfusionsmenge patientenindividuell bestimmt, wobei je häufiger bzw. umfangreicher Transfusionen notwendig werden, desto größer ist die Gefahr der Eisenüberladung und der diversen schwerwiegenden, prognosebestimmenden Komplikationen (siehe Modul 3.2.1 und 3.2.2 sowie Patientenrelevanz Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit). Außerdem dient der Hb-Wert als Parameter zur Abschätzung der Belastung der Patienten durch die Symptome der bestehenden Anämie, wie beispielsweise Müdigkeit und Belastungsdyspnoe (26). TDT-Patienten weisen eine schwere, chronische Anämie auf, die eine Hypoxie lebenswichtiger Endorgane zur Folge hat und diese dauerhaft schädigt (46).

Eine spontane relevante und nachhaltige Stabilisierung des Hb-Wertes ist bei Betroffenen mit TDT nicht zu erwarten. Der Hb-Wert reflektiert direkt die Symptom- und Krankheitslast sowie die Notwendigkeit einer Therapieeskalation und ist daher für TDT-Patienten als patientenrelevant zu bewerten. Eine therapeutische, anhaltende Wiederherstellung des Hb-Wertes entspricht daher einem patientenrelevanten Therapieziel.

### *Validität*

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

### ***Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)***

Der Gesundheitszustand der Patienten wird mithilfe des EuroQol 5-Dimension-Fragebogens (EQ-5D) gemessen (13). Der Endpunkt wird im vorliegenden Dossier operationalisiert als

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

Bei erwachsenen Patienten ( $\geq 18$  Jahre) werden der EQ-5D-5L (Euro Quality of Life 5 Dimension-Fragebogen mit 5 Antwortmöglichkeiten) und bei jugendlichen Patienten ( $< 18$  Jahre) die adaptierte Version des EQ-5D-5L zur Selbstauffüllung (EQ-5D-Youth-Version; EQ-5D-Y) verwendet.

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

### *Patientenrelevanz*

Mit der EQ-5D VAS gibt der Patient selbst Auskunft über seinen Gesundheitszustand. Die Patientenrelevanz ist damit für die EQ-5D VAS zweifelsfrei gegeben. Der mittels der EQ-5D VAS ermittelte Gesundheitszustand wurde vom G-BA bereits in Nutzenbewertungsverfahren als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt (47).

### *Validität*

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

Das Erhebungsinstrument EQ-5D ist ein verlässliches Messinstrument und ist als valides generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustands weitverbreitet (48). Die EQ-5D VAS wurde für zahlreiche Indikationen, mehrere Länder und unterschiedliche

Patientengruppen validiert (48-52). Untersucht wurden die Konstruktvalidität, die Kriteriumsvalidität, die Test / Retest-Reliabilität und die Responsivität. Daher kann das Erhebungsinstrument EQ-5D VAS als validiert angesehen werden (53-55). Als generisches, patientenberichtetes Instrument wird die EQ-5D VAS vom G-BA als valider Endpunkt zur Messung des allgemeinen Gesundheitszustandes angesehen und wurde mehrfach zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen worden (47, 56-58).

#### 4.2.5.2.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist per se patientenrelevant, da sie direkt die Beeinträchtigung der Patienten durch die Erkrankung sowie den Einfluss der Therapie auf das Leben der Patienten abbildet. Für die umfangreiche Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden in der Studie CLIMB-TDT-111 PedsQL und FACT-BMT Fragebögen verwendet. Um die Validität der Messinstrumente für die jeweiligen Altersgruppen zu gewährleisten, werden jeweils altersspezifische Fragebögen verwendet (Kinder von 12 - < 18 Jahre: PedsQL; Erwachsene > 18 Jahre: FACT-BMT) (13).

##### *PedsQL (Teen-Version)*

Der PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory), ist ein generischer, patientenberichteter Fragebogen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei pädiatrischen Patienten. Das in der Studie eingesetzte Modul (Teen-Version) entspricht der zum Zeitpunkt der Planung der Studie gültigen Version (13). Der Endpunkt wird im vorliegenden Dossier operationalisiert als:

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

##### *Patientenrelevanz*

TDT-Patienten haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung eine erheblich eingeschränkte Lebensqualität (59, 60). Dies ist vor allem bedingt durch schwerwiegende Manifestationen und Organschädigungen der Erkrankung, chronischer Müdigkeit, sowie durch die regelmäßige Notwendigkeit von Transfusionen, die den Alltag der Patienten stark beeinträchtigt (46). Mit dem PedsQL wird diese Einschränkung bzw. der therapiebedingte Gewinn an Lebensqualität direkt patientenberichtet erfasst. Daher ist eine Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels PedsQL gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant zu bewerten. Der G-BA hat die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des PedsQL bereits in mehreren Nutzenbewertungsverfahren als patientenrelevant bewertet (34, 61-63).

##### *Validität*

Der PedsQL stellt ein etabliertes, modulares Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen dar, und steht in verschiedenen Sprachen zur Verfügung (64). Der G-BA bewertete den PedsQL bereits in verschiedenen Nutzenbewertungsverfahren als validen Fragebogen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (34, 61, 62).

Der Fragebogen wurde zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von gesunden sowie akut oder chronisch erkrankten Kindern und Jugendlichen entwickelt (64). Verschiedene Studien bestätigen zudem die Validität und Reliabilität des Fragebogens (65, 66). Darüber

hinaus wurde im Nutzenbewertungsverfahren für Zynteglo (Bewertungsverfahren #506) der PedsQL vom Gemeinsamen Bundesausschuss in der Indikation  $\beta$ -Thalassämie ebenfalls als patientenrelevant klassifiziert (34).

### ***FACT-BMT***

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird bei erwachsenen Patienten ( $\geq 18$  Jahre) anhand des Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplantation (FACT-BMT) im Zeitverlauf erfasst.

Der FACT-BMT ist ein validierter, standardisierter, patientenberichteter Fragebogen zur Messung der Lebensqualität bei Patienten, die eine Knochenmarkstransplantation erhalten haben. Der FACT-BMT setzt sich aus dem FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy-General) und der zusätzlichen Subskala BMTS (Bone Marrow Transplantation Subscale), welcher behandlungsspezifische Aspekte der Knochenmarkstransplantation bewertet, zusammen. Der FACT-BMT setzt sich aus insgesamt 50 Items (bewertet auf einer 5-Punkte-Likert-Skala durch den Studienteilnehmer selbst) in den 4 Kategorien physisches Wohlbefinden, soziales/familiäres Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden, funktionales Wohlbefinden und der BMTS zusammen, welche in den drei Gesamtscores FACT-BMT Trial Outcome Index (TOI), FACT-G und dem FACT-BMT Gesamtskalenwert zusammengefasst werden.

Der Fragebogen wird auf einer 5-Punkte-Likert-Skala durch den Studienteilnehmer selbst bewertet, wobei ein höherer Wert einen besseren Gesundheitszustand des Patienten abbildet. Dieser Endpunkt wird im vorliegenden Dossier operationalisiert als:

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

### *Patientenrelevanz*

TDT-Patienten haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung sowohl durch die Manifestationen und schwerwiegenden Komplikationen ihrer Erkrankung als auch durch die therapiebedingte Belastung eine erheblich eingeschränkte Lebensqualität (59, 60). Bestandteil des FACT-BMT Fragebogens sind Fragen zur Erfassung der physischen, sozialen/familiären, emotionalen und funktionalen Gesundheit der Patienten. Diese Kategorien sind für TDT-Patienten besonders relevant, da die Belastungen, die durch TDT deren Behandlung ausgelöst werden, all diese Bereiche des Lebens der Patienten betreffen können (59, 60). Diese für TDT-Patienten relevanten Komponenten werden vom FACT-BMT abgebildet und patientenberichtet erhoben. Daher ist die Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des FACT-BMT zur Bestimmung der Krankheitslast sowie die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach der Behandlung mit Exa-Cel als patientenrelevant zu bewerten. Eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant einzuschätzen. Die mittels FACT-BMT ermittelte

gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde vom G-BA bereits in anderen Nutzenbewertungsverfahren (z.B. Letemovir, Bewertungsverfahren #1034; Zynteglo, Bewertungsverfahren #506) als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt (34, 67).

#### *Validität*

Das Erhebungsinstrument FACT-BMT ist ein verlässliches Messinstrument und ist als valides generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität weitverbreitet (68, 69). Der FACT-BMT ist ein patientenberichtetes Instrument, einfach in der Handhabung und für verschiedene Länder und unterschiedliche Patientengruppen validiert (68, 70, 71). In einer Validierungsstudie konnte eine angemessene Korrelation mit dem EORTCQLQ-C30-Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität demonstriert werden (72).

Der FACT-BMT wurde bereits in zahlreichen anderen Indikationen, wie auch in der  $\beta$ -Thalassämie eingesetzt, so dass das Erhebungsinstrument FACT-BMT als validiert angesehen werden (28, 69). Der FACT-BMT wurde speziell für die Erhebung der Lebensqualität für Patienten nach Stammzelltransplantation entwickelt und wird in diesem Rahmen regelmäßig auch in anderen hämatologischen Indikationen verwendet (Chronische Myeloische Leukämie (69), chronische Graft versus Host disease (73)). Der G-BA hat das Instrument FACT-G bereits anerkannt und auch die 12 Items umfassende Skala der „Bone Marrow Transplantation Subscale (BMTS) im Bewertungsverfahren von Letemovir als „ausreichend validiert“ bewertet und sie für die Ableitung des Zusatznutzen herangezogen (74).

#### 4.2.5.2.2.3 Mortalität

##### ***Gesamtmortalität***

Die Erhebung der Gesamtmortalität erfolgt im Rahmen der Sicherheitsendpunkte (13).

##### *Patientenrelevanz*

Todesfälle sind entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenverordnung (AM-NutzenV) ein patientenrelevanter Endpunkt (5, 16).

##### *Validität*

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

##### ***Transplantations-bezogene Mortalität***

Die Transplantations-bezogene Mortalität (TRM) wird kontinuierlich im Rahmen der Sicherheitsendpunkte erhoben und definiert als Tod im Zusammenhang mit Busulfan und/oder der Exa-Cel-Infusion (13).

##### *Patientenrelevanz*

Für TDT-Patienten stellt einzig eine allogene SZT einen potenziell kurativen Therapieansatz dar. Im vorliegenden Anwendungsgebiet kommen allerdings ausschließlich sog. alternative Spender, also haploidente verwandte oder nicht-verwandte HLA-identische Spender in Frage (26). Allerdings besteht bei Transplantation von körperfremden Zellen, insbesondere bei alternativen Spendern, ein großes Risiko für Transplantations-bezogene Komplikationen, wie akute und chronische Abstoßungsreaktionen zwischen Spender und Empfänger (engl. Graft-versus-Host Disease, GvHD), Infektionen und Transplantatversagen. Daher ist die Transplantations-bezogene Mortalität bei der Transplantation von körperfremden Zellen von großer Bedeutung (75). Da es sich bei der Behandlung mit Exa-Cel um eine Transplantation von Gen-editierten, körpereigenen (autologen) Zellen handelt, ist das Risiko von o.g., teils lebensgefährlichen, Komplikationen nicht gegeben. Dennoch kann ein potenzieller Zusammenhang zwischen Transplantation und Mortalität bestehen, weshalb die Erhebung von Transplantations-bezogenen Todesfällen einen wichtigen patientenrelevanten Endpunkt darstellt.

##### *Validität*

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



#### 4.2.5.2.2.4 Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse (UE)

##### *Unerwünschte Ereignisse (UE)*

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

Der Endpunkt wird im vorliegenden Dossier operationalisiert als:

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

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

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

*Patientenrelevanz*

Die Beurteilung der Sicherheit eines Medikaments ist ein grundlegender Bestandteil der Nutzenbewertung und gemäß AM-NutzenV § 2 Satz 3 per se patientenrelevant, da ein unmittelbarer Einfluss auf den Gesundheitszustand der Patient besteht (5, 16).

*Validität*

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

### 4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>6</sup> werden.

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

---

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

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

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

Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Nicht zutreffend.

#### **4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen**

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

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

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

Es werden keine Ergebnisse von Sensitivitätsanalysen dargestellt.

#### **4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

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

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

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

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

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

Auf der Grundlage der zur Nutzenbewertung herangezogenen Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 wurden für die Dossiererstellung keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Die TDT ist eine seltene Erkrankung, entsprechend sind die Patientenzahlen in den klinischen Studien zu niedrig, um belastbare Subgruppenanalysen und Interaktionsterme berechnen und für die Nutzenbewertung heranziehen zu können. Zudem liegen keine Anzeichen für Effektmodifikatoren vor. Dementsprechend werden nur vordefinierte Analysen vorgelegt.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen<sup>8</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>9</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>10</sup> und Rücker (2012)<sup>11</sup> vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>12</sup>.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es

---

<sup>8</sup> Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: [http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202\\_IQWIG\\_GMDS\\_IBS\\_DR.pdf](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

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

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

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

<sup>12</sup> Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>13, 14, 15</sup>

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

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

### **Rationale für die Durchführung von indirekten Vergleichen**

Da es für eine auf Gen-Editierung basierende Therapie wie Exa-Cel bedeutsame logistische, praktische und ethische Einschränkungen für die Durchführbarkeit einer randomisierten, kontrollierten Studie gibt, handelt es sich bei den zur Nutzenbewertung herangezogenen Studien um einarmige, nicht-kontrollierte Studien (siehe 4.3.2.3.1.7). Aus diesem Grund und aufgrund des fehlenden Zugangs zu patientenindividuellen Daten von nicht-Vertex gesponsorten Studien wurden indirekte Vergleiche (Indirect Treatment Comparisons, ITC) auf Basis der Matching-Adjusted Indirect Comparison Methodologie für die Studie

---

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

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

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

CLIMB-TDT-111 durchgeführt, um das Ausmaß des Zusatznutzens von Exa-Cel gegenüber dem derzeitigen Versorgungsstandard in der transfusionsabhängigen  $\beta$ -Thalassämie zu quantifizieren.

Es konnten 3 ITCs durchgeführt werden:

Exa-Cel vs. Standard of Care (SoC) auf Basis der WebTHAL-Datenbank

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

Exa-Cel vs. Luspatercept auf Basis der BELIEVE-Studie

## **Angewandte Methodik**

### ***Durchführbarkeitsbewertung***

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

Die Zielpopulation für die Durchführbarkeitsbewertung basierte auf der Population der CLIMB-TDT-111-Studie und umfasste TDT-Patienten im Alter von  $\geq 12$  Jahren. Es wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt, um Studien zu TDT-Therapien zu identifizieren. Um für einen ITC in Frage zu kommen, mussten die identifizierten Studien folgende Kriterien erfüllen: Sie mussten Patienten in der gleichen Altersspanne wie die in den Zulassungsanträgen für CLIMB-TDT-111 dargestellten Wirksamkeitsdaten untersuchen, über ein transfusionsbezogenes Ergebnis berichten, eine zugelassene Dosis musste verabreicht werden und mindestens 5 behandelte Patienten mussten eingeschlossen sein.

Bei der Bewertung der Durchführbarkeit der ITC wurden die BELIEVE-Studie (Untersuchung von Luspatercept im Vergleich zu SoC) als geeignete Datenquelle identifiziert (6).

Zusätzlich wurde die italienische multiregionale klinische Datenbank WebTHAL als Quelle für die Durchführung eines ITC gegenüber einer natürlichen TDT-Kohorte, welche mit dem derzeitigen SoC behandelt wird, identifiziert und nach einer qualitativen Machbarkeitsstudie zur Bewertung des Potentials zur Identifizierung von Patienten mit SoC-Behandlung in der Datenbank als geeignet eingestuft.

Insgesamt wurden drei ITCs gegenüber den jeweiligen Armen der BELIEVE-Studie (im Vergleich zum Standard of Care (SoC) und Luspatercept) sowie einer TDT-Patientenkohorte der WebTHAL-Datenbank als durchführbar erachtet. Eine Zusammenfassung der Komparatorarme für die ITC, die für Exa-Cel in der TDT als durchführbar angesehen wurden, ist in Tabelle 4-9 zusammengefasst.



Tabelle 4-9: Übersicht der Komparatorarme, gegenüber welchen ein ITC als durchführbar angesehen wurde

Komparator	Studie	Stichprobenumfang	Für ITC relevante Ergebnisse
SoC, erfasst in der WebTHAL-Datenbank	WebTHAL-Datenbank	54	<ul style="list-style-type: none"> <li>Annualisierte Transfusionsrate während des 24-monatigen Follow-up-Zeitraums</li> <li>Anteil der Patienten, die in einem durchgängigen 12-Monatsintervall keine Transfusion erhalten haben (TI12)</li> </ul>
Luspatercept	BELIEVE (6)	224	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anteil der Patienten, die in einem durchgängigen 12-Wochen-Intervall transfusionsunabhängig sind (TI3)</li> </ul>
SoC in BELIEVE-Studie	BELIEVE (6)	112	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anteil der Patienten, die in einem durchgängigen 12-Wochen-Intervall transfusionsunabhängig sind (TI3)</li> </ul>
ITC: Indirekter Vergleich (Matching-Adjusted Indirect Comparison); SoC: Standard of Care; TI: Transfusionsunabhängigkeit			

### ***Basis der Exa-Cel-Daten***

Die im ITC verwendeten Daten zu Exa-Cel stammen aus der CLIMB-TDT-111-Studie, einer laufenden einarmigen, offenen, multizentrischen Phase-1/2/3-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Exa-Cel bei Patienten mit TDT, die an 16 Standorten in den Vereinigten Staaten, Kanada, Deutschland, Italien und dem Vereinigten Königreich durchgeführt wird (7).

Für die Teilnahme an der CLIMB-TDT-111-Studie kamen Patienten mit einer TDT-Diagnose in Frage (definiert als dokumentierte homozygote  $\beta$ -Thalassämie oder heterozygote  $\beta$ -Thalassämie mit mindestens 100 ml/kg/Jahr oder  $\geq 10$  Einheiten/Jahr EK-Transfusionen in den letzten 2 Jahren vor Unterzeichnung der Einwilligung), die zwischen 12 und 35 Jahre alt waren und für eine autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) geeignet waren. Patienten, für die ein verwandter HLA-kompatibler (10/10 Übereinstimmung der humanen Leukozytenantigene; HLA) Spender oder Patienten, mit einer früheren HSZT in der Anamnese wurden ausgeschlossen. Eine vollständige Liste der Einschlusskriterien ist dem Studienprotokoll zu entnehmen (7).

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt von CLIMB-TDT-111 war der Anteil der Patienten, welcher für mindestens 12 aufeinanderfolgende Monate Transfusionsunabhängigkeit (TI12) erreicht, gezählt ab 60 Tagen nach der letzten EK-Transfusion zur Nachsorge nach der Transplantation bis zu 24 Monate nach der Exa-Cel-Infusion (7).

Die im ITC verwendeten Daten zur Wirksamkeit von Exa-Cel basierten auf dem Datenschnitt vom 09. August 2024, welcher zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung die längsten

Nachbeobachtungsdaten für alle mit Exa-Cel behandelten Patienten in der Studie CLIMB-TDT-111 enthält. Nach der Exa-Cel-Infusion wurden diejenigen 54 Patienten in das Primary Efficacy Set (PES) aufgenommen, für die die Nachbeobachtungsdauer  $\geq 16$  Monate nach der Exa-Cel-Infusion und  $\geq 14$  Monate nach der letzten EK-Transfusion zur Nachsorge nach der Transplantation betrug.

### ***Basis der Komparator-Daten***

#### *WebTHAL-Datenbank (Standard of Care)*

Die WebTHAL-Datenbank ist ein elektronisches klinisches Aufzeichnungssystem für die tägliche Verwaltung und optimierte Nachsorge von Patienten mit Hämoglobinopathien, das an mehreren führenden Universitätskliniken in Italien angewendet wird. Italien hat mit ca. 6.000 - 7.000 TDT-Patienten eine etwa zehnfach größere TDT-Population im Vergleich zu Deutschland und damit eine der größten Patientenpopulationen in Europa. Entsprechend ist die TDT-Versorgungslandschaft Italiens hochentwickelt, es existiert eine hohe Zahl von designierten Behandlungszentren und regionalen Referenzzentren. Zudem demonstriert die hohe Beteiligung italienischer Kliniker und Wissenschaftler bei internationalen Studien, Leitlinien und Veröffentlichungen den hohen Standard des Landes bei der Versorgung von TDT-Patienten nach dem neuesten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse (76, 77). Der Versorgungsstandard der Routineversorgung von TDT-Patienten in Italien, der in der WebTHAL-Datenbank abgebildet ist, ist somit dem in Deutschland als mindestens gleichwertig anzusehen. Diese Daten werden genutzt, da eine äquivalente Verfügbarkeit solcher Daten im deutschen Versorgungskontext nicht gegeben ist.

Die Patientendaten werden gemäß den Datenschutzbestimmungen geschützt, und die Nutzung der WebTHAL-Datenbank wird durch die Genehmigung der Ethikkommission jedes Zentrums geregelt. Außerdem werden alle Patienten gebeten, ihre Zustimmung zur Datenerhebung und -verwendung gemäß italienischem Recht zu geben.

Patienten, die gemäß der Definition der Vertex-Zulassungsstudie (CLIMB-TDT-111) der TDT-Population entsprechen (d.h.  $\geq 10$  transfundierte EK-Einheiten/Jahr in den vorangegangenen 2 Jahren) und die relevanten Einschluss-/Ausschlusskriterien der Studie erfüllen, bilden die für den ITC in Frage kommende Analysepopulation.

#### Einschlusskriterien:

Von allen TDT-Patienten, die in der WebTHAL-Datenbank erfasst wurden, werden nur Patienten mit den folgenden Merkmalen für den ITC in Betracht gezogen:

- Alter zum Pseudo-Index-Datum:  $\geq 12$  Jahre -  $\leq 35$  Jahre;
- Diagnose einer transfusionsabhängigen  $\beta$ -Thalassämie (TDT), definiert durch:
  - a) dokumentierte homozygote  $\beta$ -Thalassämie oder heterozygote  $\beta$ -Thalassämie einschließlich  $\beta$ -Thalassämie/Hämoglobin E (HbE)

- b) Anamnese von mindestens 100 ml/kg/Jahr oder 10 Einheiten/Jahr EK-Transfusionen in den letzten 2 Jahren vor dem Pseudo-Index-Datum (siehe Definition).

- Verfügbares Follow-up: mindestens 24 Monate nach dem Pseudo-Index-Datum

#### Ausschlusskriterien:

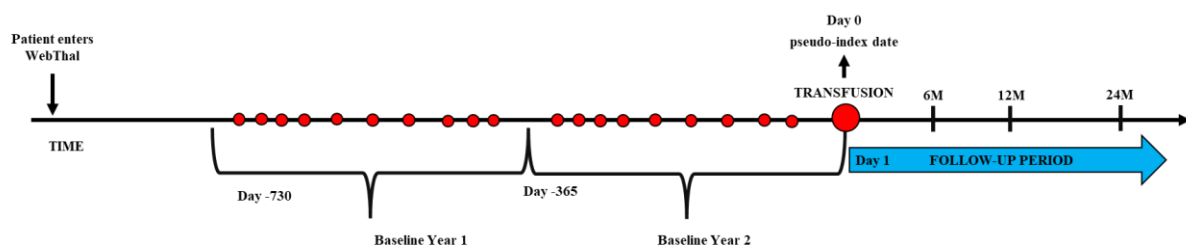
Die unten aufgeführten Ausschlusskriterien werden während des 2-Jahres-Basiszeitraums geprüft. Patienten, die während des 2-Jahres-Basiszeitraums eines der unten aufgeführten Ausschlusskriterien aufweisen, werden nicht für die Analyse berücksichtigt:

- Patienten mit assoziierter  $\alpha$ -Thalassämie und  $>1$  Alpha-Deletion oder Alpha-Multiplikationen.
- Patienten mit einer Sichelzell- $\beta$ -Thalassämie-Variante.
- Patienten mit der Diagnose einer leichten oder mittleren Thalassämie oder einer HSZT.

Das Pseudo-Index-Datum ist definiert als das Datum der ersten Transfusion, nach einem vorangegangenen zweijährigen Zeitraum mit mindestens 10 transfundierten EK-Einheiten/Jahr (Baselinezeitraum). Erfüllt ein Patient das Kriterium des Pseudo-Index-Datums mehrfach in der Web-THAL-Datenbank, wird der neueste Datensatz in die Analyse einbezogen, vorausgesetzt, der Patient erfüllt auch einen Follow-up-Zeitraum von mindestens 2 Jahren nach dem Pseudo-Index-Datum.

Der Follow-up-Zeitraum beginnt am Tag nach dem Pseudo-Index-Datum und umfasst 24 aufeinanderfolgende Monate.

Es werden nur Patienten mit mindestens 4 Jahren (2 Jahre Baselinezeitraum und 2 Jahre Follow-up-Zeitraum) an beobachtbaren Daten in Betracht gezogen.



From left to right in the time-line, the big circle is the first transfusion that defines a preceding Baseline period, defined as «at least 10 RBCs units transfused/year during the previous 2 years. This date is defined as «pseudo-index date», and represents the end of the Baseline Period. **The follow-up period will start on the next day.**

Abbildung 4-1: Identifikation von mit EK-Transfusionen behandelten Patienten (d.h.  $\geq 10$  EK-Transfusionen innerhalb von 730 Tagen vor und einschließlich des Indexdatums) mit 24-monatiger Nachbeobachtung in der WebTHAL-Datenbank

Wenn alle verfügbaren Daten über EK-Transfusionen des Patienten ausgewertet werden und ein Zeitraum von 730 Tagen mit mindestens 10 EK-Einheiten pro Jahr nicht ermittelt werden kann, wird der Patient von der Analyse ausgeschlossen.

#### *BELIEVE-Studie (Luspatercept sowie Standard of Care)*

Die BELIEVE-Studie war eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase-3-Studie mit Luspatercept bei Patienten ab 18 Jahren mit bestätigter  $\beta$ -Thalassämie oder Hämoglobin-E- $\beta$ -Thalassämie, die innerhalb von 24 Wochen vor der Randomisierung regelmäßig Transfusionen erhielten (6 bis 20 EK-Transfusionen mit keinem transfusionsfreien Zeitraum von >35 Tagen). Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten alle 21 Tage Luspatercept oder Placebo für mindestens 48 Wochen. Alle Patienten erhielten Best Supportive Care, einschließlich EK-Transfusionen und Eisenchelationstherapie, entsprechend den lokalen Leitlinien. Die Studie wurde an 65 Standorten in 15 Ländern (Australien, Europa, Naher Osten, Nordafrika, Nordamerika und Südostasien) durchgeführt.

Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patienten, die eine erythroide Reaktion zeigten, definiert als eine Verringerung der Transfusionsbelastung um mindestens 33 % gegenüber dem Ausgangswert in den Wochen 13 bis 24 sowie eine Verringerung um mindestens 2 EK-Transfusionen im selben 12-Wochen-Intervall.

Der Anteil der Patienten, die in den Wochen 13 bis 24 eine Verringerung der Transfusionsbelastung um mindestens 33 % gegenüber dem Ausgangswert sowie eine Verringerung um mindestens 2 EK-Transfusionen in diesem 12-Wochen-Intervall (primärer Endpunkt) aufwiesen, war in der Luspatercept-Gruppe statistisch signifikant höher als in der Placebo-Gruppe (21,4 % [48 von 224 Patienten] gegenüber 4,5 % [5 von 112 Patienten]; OR = 5,79 [95 %-KI = 2,24; 14,97];  $p < 0,001$ ) (6).

#### **Untersuchte Ergebnisse**

Es wurden in den ITC Ergebnisse bezüglich der Transfusionsabhängigkeit untersucht.

#### *Exa-Cel vs. SoC in WebTHAL-Datenbank*

Der folgende Endpunkt wurde de-novo aus beiden Datenquellen für diese ITC-Analyse abgeleitet:

- Annualisierte Transfusionsrate
  - CLIMB-TDT-111: Für die CLIMB-TDT-111-Population wird die annualisierte Transfusionsrate mit Transfusionen ab 100 Tagen nach der Exa-Cel-Infusion erhoben und wie folgt berechnet:

(Anzahl der Transfusionen während des Follow-up-Zeitraums ab 100 Tagen nach der Exa-Cel-Infusion / Nachbeobachtungsdauer in Tagen für den Bewertungszeitraum der passenden Transfusionen) \* (365,25 Tage)).

- WebTHAL: Die Transfusionsrate während der 24-monatigen Nachbeobachtungszeit wird definiert als „Gesamtzahl der Transfusionen während der 24-monatigen Nachbeobachtungszeit“ und „Mittlere annualisierte Transfusionsrate pro Patient\*enjahr mit Standardabweichung“.

Zudem wurde der Endpunkt TI12 für die vergleichende Analyse ausgewählt und seine Definition wurde in der WebTHAL-Analysepopulation wie folgt angepasst:

- Der Anteil der Patienten, die mindestens 12 aufeinanderfolgende Monate lang keine Transfusion erhalten haben (TI12), definiert als:
  - CLIMB-TDT-111: Anteil der Patienten, die TI12 erreichen, definiert als Aufrechterhaltung eines gewichteten durchschnittlichen Hb-Werts von  $\geq 9$  g/dl ohne EK-Transfusionen für mindestens 12 aufeinanderfolgende Monate zu einem beliebigen Zeitpunkt nach der Exa-Cel-Infusion. Die Erhebung von TI12 beginnt 60 Tage nach der letzten EK-Transfusion zur Unterstützung nach der Transplantation oder zum TDT-Krankheitsmanagement.
  - WebTHAL: Anteil der Patienten, die innerhalb der 24-monatigen Nachbeobachtungszeit mindestens 12 aufeinanderfolgende Monate nach dem Pseudo-Index-Datum keine Transfusion erhalten haben.

#### *Exa-Cel vs. SoC und Luspatercept in BELIEVE-Studie*

Der folgende Endpunkt wurde für den ITC im Vergleich zu Luspatercept und SoC in der BELIEVE-Studie ausgewählt:

- Anteil der Patienten, die in einem aufeinanderfolgenden 12-Wochen-Intervall Transfusionsabhängigkeit erreichten (TI3).

Dieser Endpunkt wurde mit dem Anteil der Patienten verglichen, die nach der Exa-Cel-Infusion in der CLIMB-TDT-111 6 Monate in Folge transfusionsunabhängig waren (TI6).

Es ist zu beachten, dass in CLIMB-TDT-111 der Bewertungszeitraum für TI6 60 Tage nach der letzten EK-Transfusion zur Nachsorge nach der Transplantation oder zur Behandlung der TDT begann (7), während in der BELIEVE-Studie die Bewertung am ersten Tag nach der Behandlung begann (6).

#### **Statistische Methoden**

Unter Verwendung der von Signorovitch et al. vorgeschlagenen MAIC-Methode wurde ein einzelner Patient  $i$  aus der CLIMB-TDT-111-Studie unter Verwendung der Propensity-Score-Gewichtung  $w_i$  neu gewichtet, um die aggregierten zusammenfassenden Statistiken der Matching-Variablen bei Studienbeginn, wie sie für den Komparator berichtet wurden, an die der CLIMB-TDT-111-Studie anzugleichen (78).

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

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

Wobei

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Für die binären Ergebnisse TI3/TI6 oder TI12 wurde nach Anwendung von  $w_i$  auf jeden mit Exa-Cel behandelten Patienten ein neu gewichteter Anteil von Patienten, die TI3/TI6 oder TI12 erreichten, auf der Grundlage der folgenden Gleichung berechnet:

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

Hierbei bezeichnet  $y_i$  das Erreichen (ja/nein) von TI3/TI6 oder TI12 und  $\hat{y}$  der neu gewichtete Anteil der Patienten, die TI3/TI6 oder TI12 erreichen, geschätzt in SAS mit PROC GENMOD, wobei die Patientengewichtung mit der Option WEIGHT eingegeben wurden. Die Standardfehler wurden mit einem robusten Sandwich-Schätzer berechnet.

Für den Vergleich mit den aggregierten Daten der WebTHAL-Datenbank wird zunächst die annualisierte Gesamtrate der Transfusionen auf Individualebene für jeden Exa-Cel-Patienten (CLIMB-TDT-111) wie folgt berechnet:

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

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

Der neu gewichtete Gruppenmittelwert der Transfusionsereignisse über den Beobachtungszeitraum wurde wie folgt berechnet:

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

#### *Vergleich von binären Ergebnissen*

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

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

Es wurden p-Werte (zweiseitig) und 95 %-KI angegeben. Der allgemein anerkannte Schwellenwert für statistische Signifikanz von einem p-Wert  $< 0,05$  wurde verwendet, um die Nullhypothese, dass es keinen Unterschied zwischen den zu vergleichenden Ergebnissen zwischen den Daten von Exa-Cel und den Daten der Vergleichsgruppe gibt, abzulehnen. Es wurde keine Adjustierung für Multiplizität vorgenommen.

Wenn die ESS für die Exa-Cel-Gruppe nach der Neugewichtung  $< 5$  war, wurden keine formellen statistischen Vergleiche durchgeführt. Wenn der Anteil von TI3/TI6 oder TI12 entweder für die Daten der Exa-Cel-Studie oder der Vergleichsstudien 100 % oder 0 % betrug, wurde kein formeller statistischer Vergleich durchgeführt, und 95 % KI und p-Werte wurden für die Risk Ratio nicht angegeben. Darüber hinaus wurde für einen Wert von 100 % in der neu gewichteten Analyse kein 95 %-KI angegeben (79).

### *Vergleich von Ereignisraten*

Für den ITC der neu gewichteten Exa-Cel-Rate mit den Komparator-Raten, wie sie aus der WebTHAL-Datenbank ermittelt wurden, wurden die Rate Ratio wie folgt berechnet:

$$\text{Rate Ratio} = \frac{\text{Neu gewichtete durchschnittliche Transfusions-Rate auf Gruppenebene Exa-Cel (Follow-up-Zeitraum)}}{\text{Transfusionsrate-Rate auf Gruppenebene Komparator (aus der WebTHAL-Datenbank)}}$$

Es wurden Z-Statistiken durchgeführt und p-Werte (zweiseitig) sowie 95 %-KI ermittelt.

Die annualisierten Transfusionsraten während der 12- und 24-monatigen Nachbeobachtungszeit werden zunächst für jeden Patienten wie folgt berechnet und dann über die gesamte Population gemittelt:

$$\text{Annualisierte Rate für Subjekt } i = AR_i = \left( \frac{\text{Gesamtanzahl an Transfusionen}}{\text{Beobachtungszeitraum in Jahren}} \right)$$

$$\overline{AR} = \frac{\sum AR_i}{n}$$

### ***Matching-Variablen und Baseline-Charakteristika***

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

Folgende Kovariaten wurden berücksichtigt (geordnet nach Relevanz):

- Genotyp (Anteil der Patienten mit  $\beta^0/\beta^0$ - vs. nicht- $\beta^0/\beta^0$ -Genotyp)
- Einheiten oder jährliches Volumen (ml/kg) von EK-Transfusionen zu Baseline
- Alter (Mittelwert und SD wurden bevorzugt; wo jedoch keine Angaben gemacht wurden, wurde der Median verwendet)
- Geschlecht
- Ethnische Herkunft (Anteil Weiß gegenüber Nicht-Weiß)



Basierend auf der Stichprobengröße in CLIMB-TDT-111 PES wurden nicht mehr als 3 Variablen für das Matching verwendet, beginnend mit denjenigen Variablen, die als am wichtigsten eingestuft wurden gefolgt von den Variablen niedrigerer Relevanz, wenn ein Matching nicht möglich war (79). Die für die einzelnen Analysen verwendeten Matching-Merkmale werden in den jeweiligen Abschnitten näher beschrieben.

*Exa-Cel vs. SoC in der WebTHAL-Datenbank*

Die folgenden 3 Variablen wurden für den ITC mit der WebTHAL-Datenbank in das Matching einbezogen: Geschlecht, Mittelwert des Alters und der Annualisierten Anzahl an Transfusionen im Baseline-Zeitraum.

Tabelle 4-10: Baseline-Charakteristika der Patienten; die in den ITC von Exa-Cel gegen SoC (Standard of Care) in der WebTHAL-Datenbank eingeschlossen wurden

Variable	Standard of Care (WebTHAL- Datenbank) N = 54	Exa-Cel (ungewichtet; vor Matching) N = 54	Exa-Cel (neu gewichtet; nach Matching <sup>a</sup> ) ESS N = 25
<b>Genotyp; n (%)</b>			
β <sup>0</sup> /β <sup>0</sup>	16 (29,6)	33 (61,1)	74,6 %
Anderer	38 (70,4)	21 (38,9)	25,4 %
<b>Annualisierte Anzahl Transfusionen im Baseline-Zeitraum<sup>b</sup></b>			
n <sup>c</sup>	54	54	-
MW <sup>b</sup> (SD)	20,7 (5,9)	17,1 (6,4)	20,7 (7,7)
Median	-	16,5	18,5
Min; Max	12,5; 41	5,5; 44,5	5,5; 44,5
<b>Alter (Jahre)</b>			
n <sup>c</sup>	54	54	-
MW <sup>b</sup> (SD)	27,1 (6,5)	21,3 (6,6)	27,1 (5,0)
Median	28,6	19,5	30,0
Min; Max	12,3; 34,4	12; 35	12; 35
<b>Geschlecht<sup>b</sup>; n<sup>a</sup> (%)</b>			
Männlich	28 (51,9)	29 (53,7)	51,9 %
Weiblich	26 (48,1)	25 (46,3)	48,1 %
<p>a: Ganzzahlige Werte für n sind für neu gewichtete Variablen nach dem Matching nicht berechenbar, weshalb nur die prozentualen Anteile angegeben werden.</p> <p>b: Variable zum Matching herangezogen.</p> <p>c: Anzahl der Patienten mit vorhandenen Baseline-Daten. Zahl der Patienten mit Angabe/Ereignis zum Erhebungszeitpunkt für die neu gewichtete Population nicht verfügbar.</p> <p>Die Daten der Studie CLIMB-TDT-111 basieren auf dem Primary Efficacy Set (PES) zum Datenschnitt vom 09. August 2024.</p> <p>Die annualisierte Anzahl Transfusionen im Baseline-Zeitraum basiert auf den 2 Jahren vor Unterzeichnung der Einwilligungserklärung nach Aufklärung oder dem letzten Rescreening. Annualisierte Anzahl Transfusionen im Baseline-Zeitraum = Gesamtzahl Transfusionen/2. Annualisierte Transfusionsrate wurde zunächst für jeden Patienten einzeln berechnet und anschließend über die Studienpopulation gemittelt. Annualisierte Anzahl Transfusionen in WebTHAL-Datenbank wurde wie folgt berechnet: Gesamtzahl Transfusionsereignisse während des Baseline-zeitraums/Gesamter Observationszeitraum in Jahren. Annualisierte Transfusionsrate wurde zunächst für jeden Patienten einzeln berechnet und anschließend über die Studienpopulation gemittelt. EK-Transfusionen wurden für die Baseline-Berechnung ausgeschlossen, sofern nicht zur TDT-Behandlung durchgeführt.</p> <p>1 Jahr = 365,25 Tage</p>			

Variable	Standard of Care (WebTHAL- Datenbank) N = 54	Exa-Cel (ungewichtet; vor Matching) N = 54	Exa-Cel (neu gewichtet; nach Matching <sup>a)</sup> ESS N = 25
ESS: Effective Sample Size; N: Zahl der Patienten der Analysepopulation; n: Zahl der Patienten mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; SD: Standardabweichung; TDT: Transfusions-abhängige $\beta$ -Thalassämie.			

Die Baseline-Charakteristika der 54 mit dem SoC behandelten Patienten aus der WebTHAL-Datenbank und der 25 mit Exa-Cel behandelten Patienten des ESS-Sets aus dem CLIMB-TDT-111 PES sind in Tabelle 4-10 dargestellt. Die Baseline-Charakteristika der Patienten, die in die ITC von Exa-Cel gegen SoC in der WebTHAL-Datenbank eingeschlossen wurden, zeigen lediglich leichte Unterschiede in der Genotyp-Verteilung. In der SoC-Gruppe (N = 54) hatten 16 Patienten (29,6%) den Genotyp  $\beta^0/\beta^0$ , während 38 Patienten (70,4%) einen anderen Genotyp aufwiesen. In der gewichteten Exa-Cel-Gruppe (N = 25) lag der Anteil der Patienten mit  $\beta^0/\beta^0$ -Genotyp bei 74,6 %, während 25,4 % einen anderen Genotyp aufwiesen. Für die annualisierte Anzahl der Transfusionen im Baseline-Zeitraum war der Mittelwert in der SoC-Gruppe und dem ESS-Set nach der Gewichtung gleich (MW = 20,7). Auch das Alter der Patienten war zwischen der SoC-Population und der Exa-Cel-Population nach der Gewichtung einander mit im Mittel 27,1 Jahren angeglichen. Die prozentuale Geschlechterverteilung der Patienten lag bei beiden Behandlungsarmen nach dem Matching bei 51,9 % männlichen und 48,1 % weiblichen Patienten. Das Matching der Exa-Cel-Population erfolgte anhand der Variablen Geschlecht, Mittelwert des Alters und der Annualisierten Anzahl an Transfusionen im Baseline-Zeitraum. Die Verteilung des Genotyps wurde nicht für das Matching berücksichtigt, weshalb die Genotyp-Verteilung nach dem Matching noch unterschiedlich ist. Das Matching ergab ein Exa-Cel ESS-Set von 25 Patienten.

*Exa-Cel vs. SoC in BELIEVE-Studie*

Die folgenden 3 Variablen wurden für den ITC mit der BELIEVE-Studie in das Matching einbezogen: Genotyp, Median der jährlichen EK-Transfusionseinheiten bei Studienbeginn und Median des Alters. Es ist zu beachten, dass in der BELIEVE-Publikation die Anzahl der EK-Transfusionen innerhalb von 24 Wochen angegeben wurde. Für das Matching wurde dies auf die jährliche Anzahl der transfundierten EK-Einheiten extrapoliert. Darüber hinaus wurde in der BELIEVE-Publikation das mediane und nicht das Durchschnittsalter angegeben. Für das Matching mit dem Alter wurde eine neue kategoriale Zwischenvariable erstellt, die Patienten im Alter über dem medianen Alter der BELIEVE-Studie von denjenigen unterscheidet, deren Alter unterhalb des medianen Alters liegt (6).

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

Variable	SoC N = 112	Exa-Cel (ungewichtet, vor Matching)  N = 54	Exa-Cel (neu gewichtet, nach Matching <sup>c</sup> )  ESS N = 29
<b>Genotyp<sup>b</sup>, n (%)</b>			
β <sup>0</sup> /β <sup>0</sup>	35 (31,3)	21 (38,9)	31,3 %
Anderer	77 (68,7)	33 (61,1)	68,7 %
<b>Baseline: Anzahl EK-Transfusionen in 24 Wochen<sup>ab</sup></b>			
n	-	54	-
MW (SD)	- (-)	16,8 (5,5)	16,6 (5,7)
Median	15	16,2	14,9
Min; Max	6; 26	5,1; 32,7	5,2; 32,7
≥ 15 (%)	-	34 (63,0)	50,0 %
<15 (%)	-	20 (37,0)	50,0 %
<b>Alter<sup>b</sup> (Jahre)</b>			
n	-	52	-
MW (SD)	- (-)	21,3 (6,6)	25,5 (6,1)
Median	30	19,5	30,0
Min; Max	18; 59	12; 35	12; 35
≥ 30, n (%)	-	10 (18,5)	50,0 %
<30, n (%)	-	44 (81,5)	50,0 %
<b>Geschlecht, n<sup>c</sup> (%)</b>			
Männlich	49 (43,7)	29 (53,7)	48,5 %
Weiblich	63 (56,3)	25 (46,3)	51,5 %
<b>Ethnische Herkunft, n<sup>c</sup> (%)</b>			

Variable	SoC N = 112	Exa-Cel (ungewichtet, vor Matching)  N = 54	Exa-Cel (neu gewichtet, nach Matching <sup>c</sup> )  ESS N = 29
Weiß	60 (53,6)	18 (33,3)	30,7 %
Nicht-Weiß	52 (46,4)	36 (66,7)	69,3 %

a: Baseline Einheiten EK Transfusionen in 24 Wochen wurden für die mit Exa-Cel behandelten Patienten berechnet und für die mit SoC behandelten Patienten in der BELIEVE-Studie berichtet. Für das Matching wurden die Believe-Daten auf die jährliche Anzahl der transfundierten EK-Einheiten extrapoliert.

b: Variable zum Matching herangezogen.

c: Ganzzahlige Werte für n sind für neu gewichtete Variablen nach dem Matching nicht berechenbar, weshalb nur die prozentualen Anteile angegeben werden.

ESS: Effective Sample Size; N: Zahl der Patienten der Analysepopulation; n: Zahl der Patienten mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; SD: Standardabweichung; SoC: Standard of Care.

Die Baseline-Charakteristika der 112 mit SoC behandelten Patienten der BELIEVE-Studie und der 29 mit Exa-Cel behandelten Patienten des CLIMB-TDT-111 ESS-Sets sind in Tabelle 4-11 dargestellt. Der Anteil der Patienten, die dem Genotyp  $\beta^0/\beta^0$  angehörten (31,3 %) waren zwischen den beiden Gruppen nach dem Matching gleich. Auch die mediane Anzahl der Einheiten an EK-Transfusionen in 24 Wochen zu Baseline (SoC: Median = 15,0; Min = 6; Max = 26, ESS: Median = 14,9; Min = 5,1; Max = 32,7) war vergleichbar. In der BELIEVE-Studie wurde nur das mediane Alter angegeben. Die Patienten in der SoC-Gruppe der BELIEVE-Studie und die Patienten im gewichteten ESS-Set der CLIMB-TDT-111-Population hatten ein medianes Alter von 30 Jahren (SoC: Min = 18; Max = 59; ESS: Min = 12; Max = 35). Das Matching erfolgte anhand des Genotyps, der Anzahl der Einheiten an EK-Transfusionen in 24 Wochen vor Baseline und des Alters. Das Geschlecht wurde zwar nicht für das Matching herangezogen, jedoch war der Anteil der Männer in der CLIMB-TDT-111-Studie und im SoC-Arm der BELIEVE-Studie nach dem Matching vergleichbar. Auch die ethnische Herkunft wurde für das Matching nicht herangezogen, wobei der Anteil weißer Patienten in der SoC-Gruppe der BELIEVE-Studie nach dem Matching größer war. Das Matching führte zu einem Exa-Cel ESS-Set von 29 Patienten.

*Exa-Cel vs. Luspatercept in BELIEVE-Studie*

Die folgenden 3 Variablen wurden für den ITC mit der BELIEVE-Studie in das Matching einbezogen: Genotyp, Median der jährlichen EK-Transfusionseinheiten bei Studienbeginn und Median des Alters. Es ist zu beachten, dass in der BELIEVE-Publikation die Anzahl der EK-Transfusionen innerhalb von 24 Wochen angegeben wurde. Für das Matching wurde dies auf die jährliche Anzahl der transfundierten EK-Einheiten extrapoliert. Darüber hinaus wurde in der BELIEVE-Publikation das mediane und nicht das Durchschnittsalter angegeben. Für das Matching wurde bezüglich des Alters eine neue kategoriale Zwischenvariable erstellt, die Patienten im Alter über dem medianen Alter der BELIEVE-Studie von denjenigen unterscheidet, deren Alter unterhalb des medianen Alters liegt (6).

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

Variable	Luspatercept N = 224	Exa-Cel (ungewichtet, vor Matching)  N = 54	Exa-Cel (neu gewichtet, nach Matching <sup>b</sup> )  ESS N = 24
<b>Genotyp<sup>a</sup>, n (%)</b>			
β <sup>0</sup> /β <sup>0</sup>	68 (30,4)	21 (38,9)	30,4 %
Anderer	156 (69,6)	33 (61,1)	69,6 %
<b>Baseline Einheiten EK-Transfusionen in 24 Wochen<sup>a</sup></b>			
n	-	54	-
MW (SD)	- (-)	16,8 (5,5)	15,6 (5,5)
Median	14	16,2	13,8
Min; Max	6; 24	5,1; 32,7	5,1; 32,7
≥ 14, n (%)	-	39 (72,2)	50,0%
<14, n (%)	-	15 (27,8)	50,0%
<b>Alter (Jahre)</b>			
n	-	54	-
MW (SD)	- (-)	21,3 (6,6)	25,7 (6,0)
Median	30	19,5	29,0
Min; Max	18; 66	12; 35	12; 35
≥ 30, n (%) <sup>a</sup>	-	10 (18,5)	50,0 %
< 30, n (%) <sup>a</sup>	-	44 (81,5)	50,0 %
<b>Geschlecht, n<sup>b</sup> (%)</b>			
Männlich	92 (41,1)	29 (53,7)	44,1 %
Weiblich	132 (58,9)	25 (46,3)	55,9 %
<b>Ethnische Herkunft, n<sup>b</sup> (%)</b>			
Weiß	122 (54,5)	18 (33,3)	25,3 %

Variable	Luspatercept N = 224	Exa-Cel (ungewichtet, vor Matching)  N = 54	Exa-Cel (neu gewichtet, nach Matching <sup>b</sup> )  ESS N = 24
Nicht-Weiß	102 (45,5)	36 (66,7)	74,7 %
<p>a: Variable zum Matching herangezogen.</p> <p>b :Ganzzahlige Werte für n sind für neu gewichtete Variablen nach dem Matching nicht berechenbar, weshalb nur die prozentualen Anteile angegeben werden.</p> <p>ESS: Effective Sample Size; N: Zahl der Patienten der Analysepopulation; n: Zahl der Patienten mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; SD: Standardabweichung.</p>			

Die Baseline-Charakteristika der 224 mit Luspatercept behandelten Patienten in der BELIEVE-Studie und der 19 mit Exa-Cel behandelten Patienten aus dem ESS-Set des CLIMB-TDT-111 PES sind in Tabelle 4-12 dargestellt. Der Anteil der Patienten, die dem Genotyp  $\beta^0/\beta^0$  angehörten, war bei den mit Exa-Cel behandelten Patienten und den mit Luspatercept behandelten Patienten nach dem Matching gleich (30,4 %). Die mediane Anzahl der Einheiten an EK-Transfusionen in 24 Wochen zur Baseline war zwischen den Studienarmen ebenfalls vergleichbar (Luspatercept: Median = 14; Min = 6; Max = 24, ESS: Median = 13,8; Min = 5,1; Max = 32,7). In der BELIEVE-Studie wurde nur das mediane Alter angegeben. Die mit Luspatercept behandelten Patienten hatten ein medianes Alter von 30 Jahren (Min = 18; Max = 66) gegenüber 29 Jahren (Min = 12; Max = 35) im ESS-Set der CLIMB-TDT-111, wobei jedoch nach dem Matching 50 % der Patienten über 30 Jahre und 50 % unter 30 Jahre alt waren. Das Matching erfolgte anhand des Genotyps, der Anzahl der Einheiten an EK-Transfusionen in 24 Wochen zur Baseline und des Alters. Das Geschlecht wurde nicht für das Matching herangezogen. Die ethnische Herkunft wurde ebenfalls nicht für das Matching berücksichtigt. Der Anteil der Weißen unter den Exa-Cel-Patienten war hierbei sowohl vor als auch nach dem Matching geringer als unter den Luspatercept-Patienten. Das Matching ergab ein Exa-Cel ESS-Set von 24 Patienten.

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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



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

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

Tabelle 4-13: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Informationen aus der Tabelle 4-13 hat den Stand 16.10.2024.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-13 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-14: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
-	

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

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

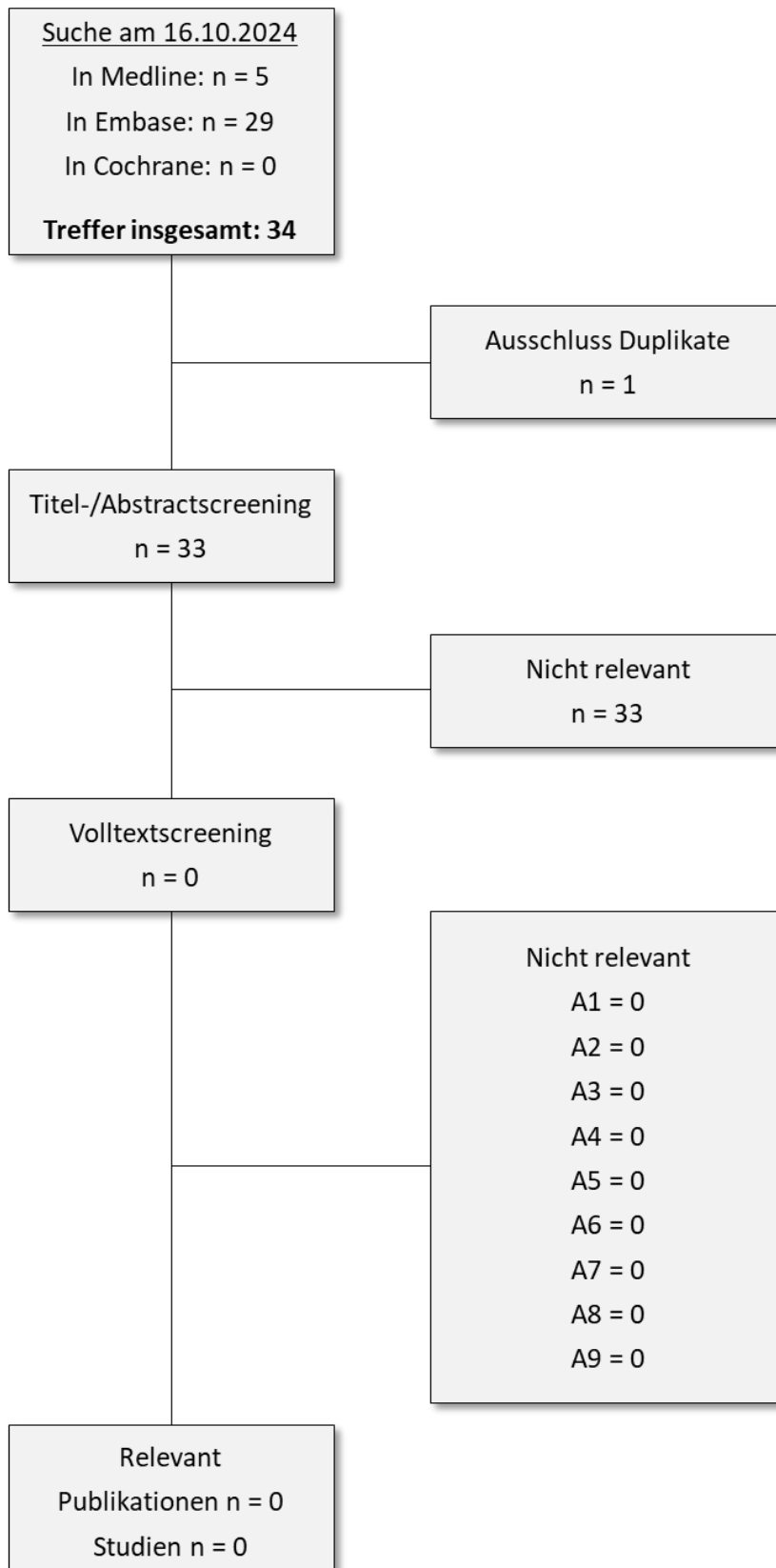


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische Literaturrecherche zur Identifikation von RCT zur Bewertung des medizinischen Nutzens von Exa-Cel wurde am 16.10.2024 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane Library. Insgesamt ergab die Suche 34 Treffer, nach dem Ausschluss von Duplikaten (N = 1) und der Selektion nach den vorab definierten Ein-/ und Ausschlusskriterien auf der Titel- und Abstract-Ebene (N = 33), konnte keine RCT identifiziert werden, welche sich zur Ableitung des Zusatznutzens eignet.

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

*Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-13) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.*

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

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

Tabelle 4-15: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-15 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Informationen aus der Tabelle 4-15 hat den Stand 16.10.2024.

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-13) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-16: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Die Informationen aus der Tabelle 4-16 hat den Stand 28.11.2024.

#### 4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll

angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-17: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

##### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

---

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

---

Tabelle 4-18: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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



Tabelle 4-21: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

#### 4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

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

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

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

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

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

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten

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

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend.

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

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

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-25: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.<sup>16</sup>

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

---

<sup>16</sup> unbesetzt



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

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

Tabelle 4-26: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

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

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-27 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.

Tabelle 4-27: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

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

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

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

Nicht zutreffend.

#### **4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT**

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

Nicht zutreffend.

## 4.3.2 Weitere Unterlagen

### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

#### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

##### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-29: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

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

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-32: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:*

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

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

Nicht zutreffend.

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

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

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

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT**

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

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

**4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien**

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie**

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

Nicht zutreffend.

**4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien**

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

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

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

Tabelle 4-33: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-34: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

#### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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



Tabelle 4-36: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

#### **4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

Nicht zutreffend.

### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

#### 4.3.2.3.1 Weitere Untersuchungen

##### 4.3.2.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

**4.3.2.3.1.2 Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen**

Tabelle 4-37: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
CLIMB-TDT-111	ja	ja	laufend	Studiendauer patientenindividuell unterschiedlich 1. Datenschnitt: 06. September 2022 2. Datenschnitt: 16 April 2023 3. Datenschnitt: 19 März 2024 4. Datenschnitt: 09. August 2024	Exa-Cel
CLIMB-CTX001-131	ja	ja	laufend	Patienten werden bis zu 15 Jahre nach Exa-Cel-Infusion nachbeobachtet, dies inkludiert die 2 Jahre Follow-up Phase im Rahmen der CLIMB-TDT-111.	Exa-Cel

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-37 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen aus der Tabelle 4-37 hat den Stand 16.10.2024.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-37 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-38: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
-	-

#### 4.3.2.3.1.3 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen

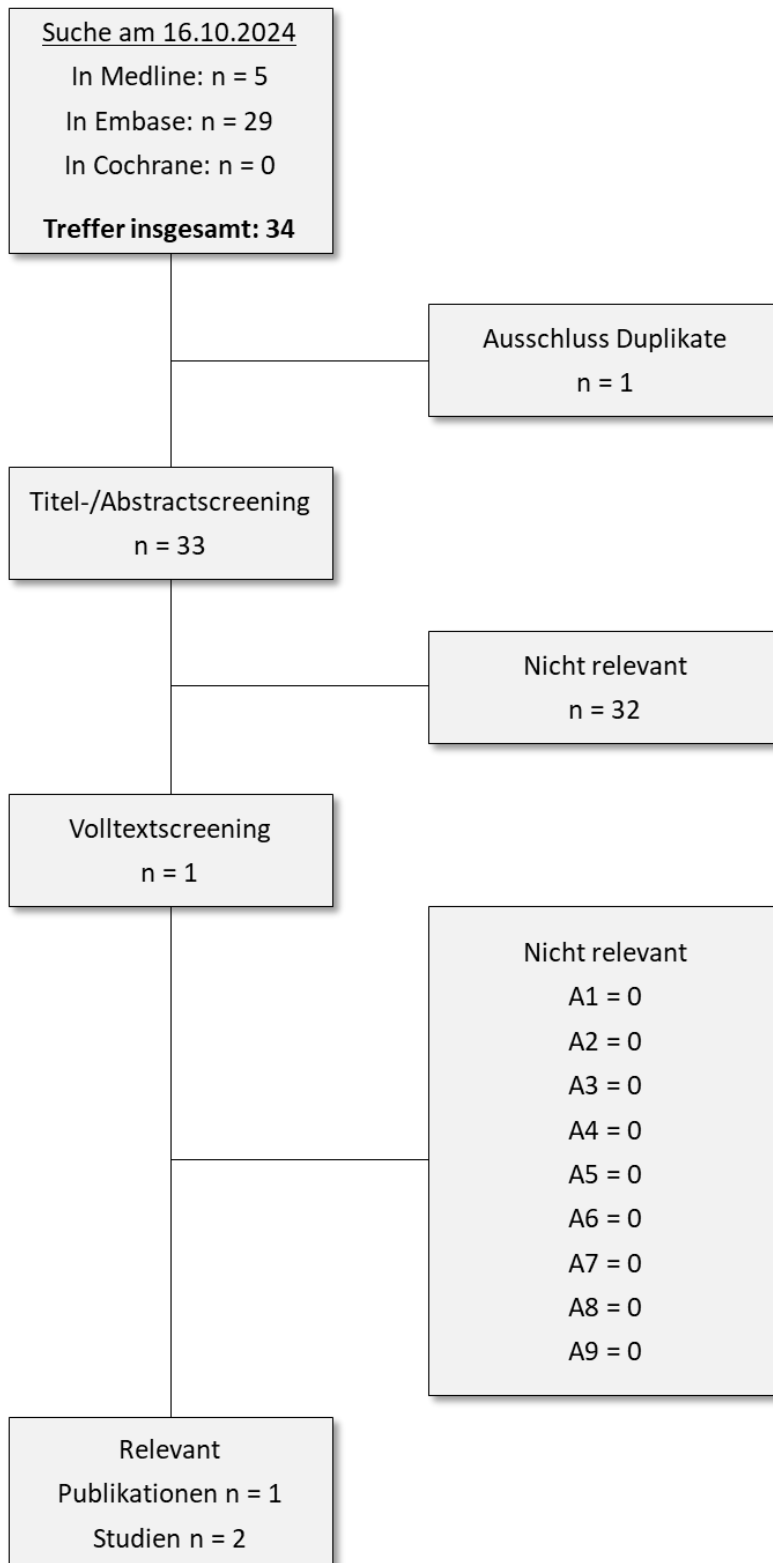


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische Literaturrecherche zur Identifikation von Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens von Exa-Cel wurde am 16.10.2024 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane Library. Insgesamt ergab die Suche 34 Treffer, nach dem Ausschluss von Duplikaten (N = 1) und der Selektion nach den vorab definierten Ein-/ und Ausschlusskriterien auf der Titel- und Abstract-Ebene (N = 32), wurde eine Publikation, zugehörig zu zwei Studien, als für die Nutzenbewertung relevant bewertet.

Bei den identifizierten Studien handelt es sich um die beiden Zulassungsstudien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131. Weitere Informationen sind der Tabelle 4-41 zu entnehmen.

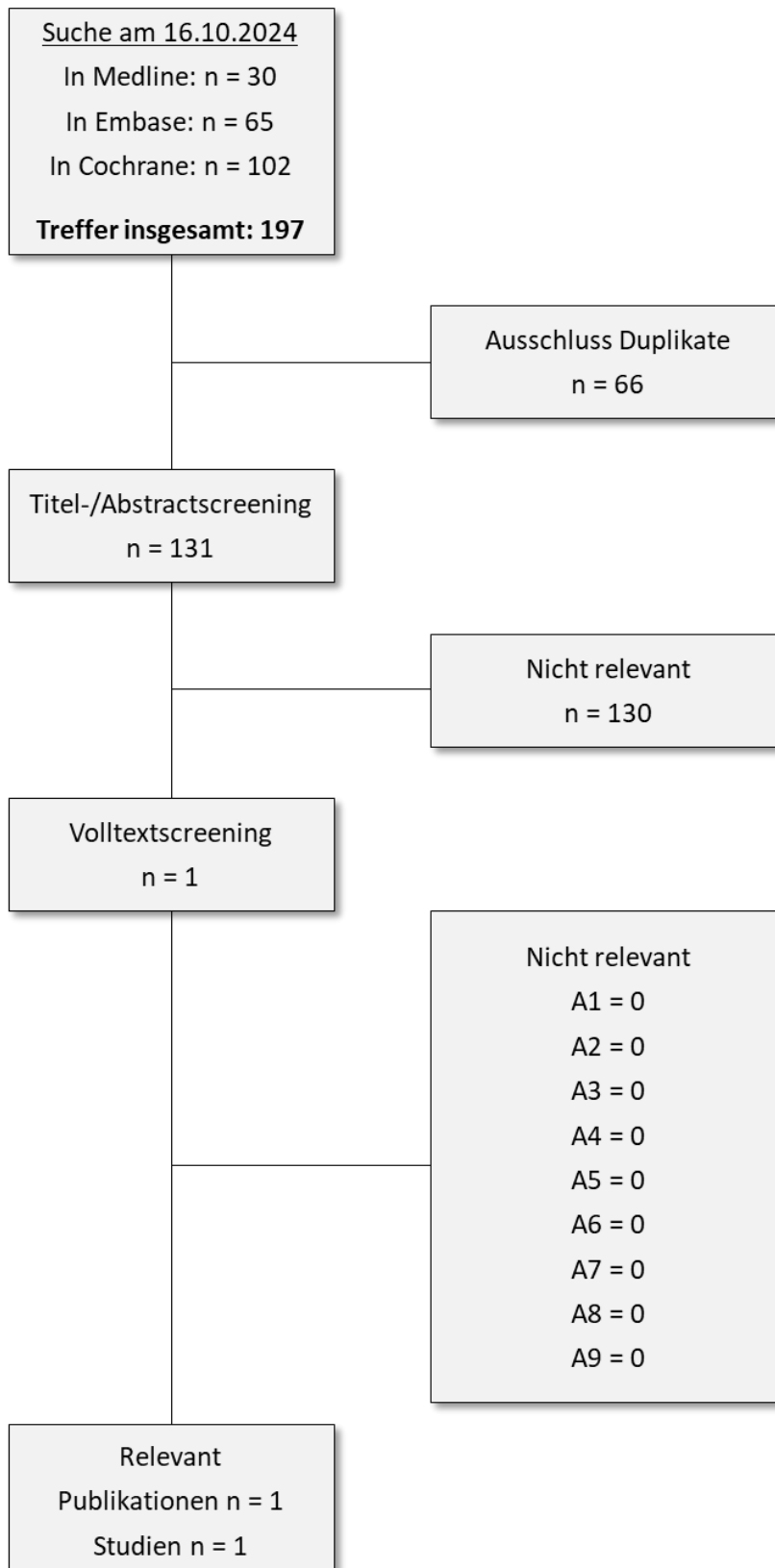


Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien für die Durchführung eines indirekten Vergleiches

Die systematische Literaturrecherche zur Identifikation von Studien zur Durchführung eines indirekten Vergleiches mit Exa-Cel wurde am 16.10.2024 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane Library. Insgesamt ergab die Suche 197 Treffer, nach dem Ausschluss von Duplikaten (N = 66) und der Selektion nach den vorab definierten Ein-/ und Ausschlusskriterien auf der Titel- und Abstract-Ebene (N = 130), wurde eine Publikation, zugehörig zu einer Studie, als für die Durchführung eines indirekten Vergleiches als relevant bewertet.

Bei der identifizierten Studie handelt es sich um die BELIEVE-Studie. Weitere Informationen zu der Studie sind der Tabelle 4-41 und dem Abschnitt 4.2.5.6 zu entnehmen.

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

Tabelle 4-39: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
CLIMB-TDT-111	NCT03655678(80)	ja	ja	laufend
	EUCTR2017-003351-38-IT(81)			
	CTIS2024-516894-57-00(82)			
	EUCTR2017-003351-38-DE(83)			
	2017-003351-38(84)			
CLIMB-CTX001-131	NCT04208529(85)	ja	ja	laufend
	CTIS2024-512654-19-00(86)			
	EUCTR2018-002935-88-GB(87)			
	EUCTR2018-002935-88-DE(88)			
	2018-002935-88 (89)			
<b>Identifizierte Studien für die Durchführung eines indirekten Vergleiches</b>				
BELIEVE-Studie	NCT02604433(90, 91)	nein	ja	abgeschlossen
	2015-003224-31(92)			
	AMIce - Submission according to § 42b AMG			

<b>Studie</b>	<b>Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate<sup>a</sup>)</b>	<b>Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)</b>	<b>Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)</b>	<b>Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)</b>
	Clinical Study Report Study ACE-536-B-THAL-001(93)			
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. Studieneinträge, die durch verschiedene Quellen identifiziert wurden (z.B. Registersuche und SLR), sind auch mehrmals aufgeführt worden.				

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



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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-37) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-40: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
<b>Identifizierte Studien für die Durchführung eines indirekten Vergleiches</b>				
BELIEVE-Studie	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2023-05-15-D-945) (94) IQWiG Nutzenbewertung (A23-43) (95) Beschluss des G-BA (4) Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA (96)	nein	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

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

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

**4.3.2.3.1.6 Resultierender Studienpool: Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

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

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

Tabelle 4-41: Studienpool – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
CLIMB-TDT-111	ja	ja	nein	ja(13)	ja(80-84)	ja(97)
CLIMB-CTX001-131	ja	ja	nein	ja(98)	ja(85-89)	ja(97)
<b>Identifizierte Studien für die Durchführung eines indirekten Vergleiches</b>						
BELIEVE-Studie	nein	nein	ja	nein	ja(90-93)	ja(6, 94)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.3.1.9 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. Studieneinträge, die durch verschiedene Quellen identifiziert wurden (z.B. Registersuche und SLR), sind auch mehrmals aufgeführt worden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

**4.3.2.3.1.7 Charakteristika der weiteren Untersuchungen**

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

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

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

Tabelle 4-42: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
CLIMB-TDT-111	Einarmige, offene, multizentrische Interventionsstudie	Patienten mit TDT im Alter von $\geq 12 - \leq 35$ Jahren, die für eine Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen (HSZ) geeignet sind und für die kein verwandter HLA-identischer Stammzellenspender zur Verfügung steht.	<p><b>Intervention:</b> Exa-Cel (einmalige intravenöse Verabreichung)</p> <p><b>Eingeschlossene Studienteilnehmer:</b> 59 Patienten</p> <p><b>Studienteilnehmer, die Mobilisierung begonnen haben:</b> 59 Patienten</p> <p><b>Studienteilnehmer, die myeloablative Konditionierung begonnen haben:</b> 56 Patienten</p> <p><b>Studienteilnehmer, die Exa-Cel erhalten haben:</b> 56 Patienten</p>	<p><b>Studiendesign:</b></p> <p><b>Phase 1:</b> Screening und Vor-Mobilisierungsphase (Dauer: 1-3 Monate)</p> <p><b>Phase 2:</b> Mobilisierung, Entnahme autologer CD34+-Stammzellen, Herstellung von Exa-Cel (Dauer: 5-6 Monate)</p> <p><b>Phase 3A:</b> Myeloablative Konditionierung</p> <p><b>Phase 3B:</b> Exa-Cel-Infusion (Dauer: 4-6 Wochen)</p> <p><b>Phase 4:</b> Follow-up bis zu 24 Monate nach Exa-Cel-Infusion</p> <p><b>Datenschnitte:</b></p> <p>1. Datenschnitt: 06. September 2022</p> <p>2. Datenschnitt: 16 April 2023</p> <p>3. Datenschnitt: 19 März 2024</p> <p>4. Datenschnitt:</p>	<p><b>Studienbeginn</b> 10. September 2018-laufend</p> <p>Die Studie wird an 13 Standorten in den Vereinigten Staaten, Kanada, Vereinigtem Königreich, Italien und Deutschland durchgeführt</p>	<p><b>Morbidität</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Transfusions-unabhängigkeit</li> <li>• HbF-Konzentration</li> <li>• Gesamt Hb-Konzentration</li> <li>• Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D-5L VAS/EQ-5D-Y VAS</li> </ul> <p><b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PedsQL</li> <li>• FACT-BMT</li> </ul> <p><b>Sicherheit und Verträglichkeit</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtmortalität</li> <li>• Transplantations-bezogene Mortalität</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse (UE)</li> <li>• Schwere UE</li> <li>• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</li> </ul>

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

				09. August 2024		<ul style="list-style-type: none"> <li>• UE, die zum Therapieabbruch führten</li> <li>• UE nach SOC und PT</li> </ul>
CLIMB-CTX001-131	Multizentrische, offene Rollover-Studie zur Bewertung der langfristigen Sicherheit und Wirksamkeit von Exa-Cel.	Patienten, die in der Studie CLIMB-TDT-111 und CLIMB-SCD-121 (siehe Modul 4B) Exa-Cel erhalten haben. <b>Eingeschlossene Studienteilnehmer:</b> 81 Patienten	Es findet keine Intervention statt.	Patienten werden bis zu 15 Jahre nach Exa-Cel-Infusion nachbeobachtet, dies inkludiert die 2 Jahre Follow-up Phase im Rahmen der CLIMB-TDT-111.	<b>Studienbeginn</b> 10. September 2018 - laufend  Die Studie wird in 11 Ländern durchgeführt, davon unter anderem in den Vereinigten Staaten, Kanada, dem Vereinigtem Königreich, Italien und Deutschland.	<b>Endpunkte zur Evaluation langfristiger Sicherheitsparameter:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neue maligne Erkrankungen</li> <li>• Neue oder sich verschlimmernde hämatologische Erkrankungen</li> <li>• Gesamtmortalität</li> <li>• Alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUEs), die bis zu 5 Jahre nach der Exa-Cel-Infusion auftreten</li> <li>• Exa-Cel-bezogene UEs und SUEs</li> </ul> <b>Wirksamkeitsendpunkte:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analog der Mutterstudien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-SCD-121</li> </ul>
<p>EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen; Exa-Cel: Exagamglogene autotemcel ; FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy - Bone Marrow Transplantation; Hb: Hämoglobin; HbF: fetales Hämoglobin; HLA: Humanes Leukozytenantigen; HSZ: hämatologische Stammzellen; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SCD: Sichelzellkrankheit; TDT: Transfusions-abhängige <math>\beta</math>-Thalassämie; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analoge Skala.</p>						

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

Studie	Mobilisierung und Apherese	Myeloablative Konditionierung und Infusion von Exa-Cel
CLIMB-TDT-111	<p>Mobilisierung der hämatopoetischen Stammzellen mit G-CSF (z.B. Filgrastim. Verabreichung 5 µg/kg G-CSF etwa alle 12 h als intravenöse oder subkutane Injektion über 5 bis 6 Tage. Splenektomierte Patienten erhielten eine geplante Dosis von 5 µg/kg G-CSF einmal täglich für 5 bis 6 Tage. Die Dosis wurde bei splenektomierten Patienten auf alle 12 h erhöht, wenn kein Anstieg der weißen Blutzellen oder der CD34<sup>+</sup>-Zellen im peripheren Blut zu verzeichnen war) und Plerixafor (Nach viertägiger Anwendung von G-CSF in einer geplanten Dosis von 0,24 mg/kg, etwa 4 bis 6 h vor jeder geplanten Apherese, subkutan injiziert). Danach werden die Patienten an bis zu 3 aufeinanderfolgenden Tagen einer Apherese unterzogen, um CD34<sup>+</sup> hämatopoetische Stammzellen zu sammeln:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mindestens 20 × 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup>-Zellen/kg für die Herstellung von Exa-Cel</li> <li>• Zusätzliche 2 × 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup>-Zellen/kg als Reserve für die Salvage-Therapie im Falle einer nicht erfolgreichen Behandlung mit Exa-Cel (bei Versagen des Engraftment der neutrophilen Granulozyten: nach der Infusion von Exa-Cel wird keine Regeneration der Neutrophilen erreicht)</li> <li>• Wird die Mindestdosis von Exa-Cel bei der ersten Herstellung des Arzneimittels nicht erreicht, muss sich der Patient weiteren Mobilisierungs- und Apheresezyklen unterziehen, um mehr Zellen für die zusätzliche Herstellung des Arzneimittels zu gewinnen. Zwischen jedem Mobilisierungs- und Apheresezyklus müssen mindestens 14 Tage liegen.</li> </ul>	<p><b>Myeloablative Konditionierung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Busulfan i.v. in einer Anfangsdosis von 3,2 mg/kg/Tag (basierend auf dem Gewicht, das 3 bis 7 Tage vor Beginn der Busulfan-Behandlung ermittelt wurde) an 4 aufeinanderfolgenden Tagen</li> <li>- Die einmal tägliche (qd) Dosierung von Busulfan ist das bevorzugte Schema; das Dosierungsschema kann bei Bedarf angepasst werden auf: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 0,8 mg/kg alle 6 Stunden (q6h) an 4 aufeinanderfolgenden Tagen</li> </ul> </li> <li>- Die Busulfan-Dosis wird auf der Grundlage der Pharmakokinetik der ersten Busulfan-Dosis angepasst, um angemessene Werte für die Myeloablation aufrechtzuerhalten.</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 4-13 × 10<sup>6</sup> 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>
CLIMB-CTX001-	Es findet keine Intervention statt.	

131
G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor, engl. granulocyte-colony stimulating factor; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; qd: Quaque die.

Tabelle 4-44: Charakterisierung der Studienpopulationen in der CLIMB-TDT-111 – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	FAS (N=56)	PES (N=54)
<b>Baseline Charakteristika</b>		
<b>Geschlecht</b>		
Männlich	31 (55,4)	29 (53,7)
Weiblich	25 (44,6)	25 (46,3)
<b>Gebärfähigkeit, n (%)</b>		
Ja	25 (100,0)	25 (100,0)
Nein	0	0
<b>Alter beim Screening (Jahr)</b>		
n	56	54
Mittelwert (SD)	21,2 (6,5)	21,3 (6,6)
Median	19,5	19,5
Min; Max	12, 35	12, 35
<b>Alterskategorie beim Screening, n (%)</b>		
≥ 12 - < 18 Jahre	20 (35,7)	19 (35,2)
≥ 18 - ≤ 35 Jahre	36 (64,3)	35 (64,8)
<b>Ethnische Herkunft, n (%)</b>		
Weiß	18 (32,1)	18 (33,3)
Schwarz oder Afroamerikanisch	0	0
Asiatisch	24 (42,9)	23 (42,6)
Amerikanischer Ureinwohner oder Alaska-Ureinwohner	0	0
Hawaiianische Ureinwohner oder andere Pazifikinsulaner	0	0
Nicht erhoben gemäß lokalen Vorschriften	9 (16,1)	8 (14,8)
Sonstige	2 (3,6)	2 (3,7)
Mehrere	3 (5,4)	3 (5,6)
<b>Ethnizität, n (%)</b>		
Hispanisch oder Latino	1 (1,8)	1 (1,9)

	<b>FAS (N=56)</b>	<b>PES (N=54)</b>
<b>Baseline Charakteristika</b>		
Nicht hispanisch oder Latino	48 (85,7)	47 (87,0)
Nicht erhoben gemäß lokalen Vorschriften	7 (12,5)	6 (11,1)
<b>Gewicht (kg)</b>		
n	56	54
Mittelwert (SD)	55,3 (13,8)	55,0 (13,9)
Median	52,5	52,0
Min; Max	30,0; 96,0	30,0; 96,0
<b>Größe (cm)</b>		
n	56	54
Mittelwert (SD)	159,9 (11,9)	159,3 (11,6)
Median	160,0	160,0
Min; Max	136,0; 184,0	136,0; 184,0
<b>Genotyp, n (%)</b>		
$\beta^0/\beta^0$ -ähnlich	35 (62,5)	33 (61,1)
$\beta^0/\beta^0$	22 (39,3)	21 (38,9)
$\beta^0$ / IVS-I-110	10 (17,9)	9 (16,7)
IVS-I-110/IVS-I-110	3 (5,4)	3 (5,6)
$\beta^0/\beta^0$ - nicht ähnlich	21 (37,5)	21 (38,9)
$\beta^+/\beta^+$	4 (7,1)	4 (7,4)
$\beta^+/\beta^0$	12 (21,4)	12 (22,2)
$\beta^E/\beta^+$	0	0
$\beta^E/\beta^0$	5 (8,9)	5 (9,3)
$\beta^E/\beta^E$	0	0
Andere	0	0
<b>Milz intakt, n (%)</b>		
n (%)	40 (71,4)	38 (70,4)
<b>Gesamtvolumen der EK-Transfusionen (mL/kg)</b>		
n	56	54
Mittelwert (SD)	398,7 (124,7)	397,1 (126,7)
Median	413,3	411,5
Min; Max	96,6; 661,8	96,6; 661,8
<b>Annualisiertes Volumen der EK-Transfusionen (mL/kg)</b>		
n	56	54
Mittelwert (SD)	199,4 (62,4)	198,6 (63,4)



	FAS (N=56)	PES (N=54)
<b>Baseline Charakteristika</b>		
Median	206,7	205,7
Min; Max	48,3; 330,9	48,3; 330,9
<b>Gesamtanzahl Einheiten an EK-Transfusionen</b>		
n	56	54
Mittelwert (SD)	73,9 (24,0)	73,2 (24,1)
Median	72,0	70,5
Min; Max	22,0; 142,0	22,0; 142,0
<b>Annualisierte Anzahl an EK-Transfusionen</b>		
n	56	54
Mittelwert (SD)	37,0 (12,0)	36,6 (12,0)
Median	36,0	35,3
Min; Max	11,0; 71,0	11,0; 71,0
<b>Gesamtanzahl an EK-Transfusionen Episoden<sup>a</sup></b>		
n	56	54
Mittelwert (SD)	33,3 (10,6)	33,1 (10,5)
Median	33,0	33,0
Min; Max	10,0; 69,0	10,0; 69,0
<b>Annualisierte Anzahl an EK-Transfusionen Episoden<sup>a</sup></b>		
n	56	54
Mittelwert (SD)	16,6 (5,3)	16,5 (5,2)
Median	16,5	16,5
Min; Max	5,0; 34,5	5,0; 34,5
<b>Gesamt Hb-Konzentration (g/dL)</b>		
n	55	53
Mittelwert (SD)	10,4 (1,9)	10,4 (1,9)
Median	10,2	10,2
Min; Max	6,9; 14,2	6,9; 14,2
<b>HbF-Konzentration (g/dL)</b>		
n	55	53
Mittelwert (SD)	0,7 (0,9)	0,7 (0,9)
Median	0,3	0,3
Min; Max	0,0; 5,8	0,0; 5,8
<b>HbF-Konzentration (%)</b>		
n	56	54

	FAS (N=56)	PES (N=54)
<b>Baseline Charakteristika</b>		
Mittelwert (SD)	6,7 (10,9)	6,7 (11,1)
Median	3,4	3,4
Min; Max	0,0; 74,0	0,0; 74,0
<b>F-Zell-Spiegel (%)</b>		
n	56	54
Mittelwert (SD)	14,3 (14,8)	14,2 (14,8)
Median	8,7	8,7
Min; Max	2,3; 83,9	2,3; 83,9
<b>Serum-Ferritin Level (pmol/L)</b>		
n	56	54
Mittelwert (SD)	3641,9 (2806,6)	3712,4 (2832,3)
Median	2877,3	3115,5
Min; Max	584,2; 10837,3	584,2; 10837,3
<b>Kardiales T2<sup>b</sup> (msec)</b>		
n	56	54
Mittelwert (SD)	34,1 (8,8)	34,2 (9,0)
Median	34,0	34,4
Min; Max	12,4; 61,1	12,4; 61,1
<b>Lebereisenkonzentration (mg/g)<sup>c</sup></b>		
n	56	54
Mittelwert (SD)	4,7 (3,3)	4,5 (3,0)
Median	3,6	3,5
Min; Max	1,2; 14,8	1,2; 14,0
<p>a: Eine EK-Transfusionsepisode wird definiert als alle Transfusionen innerhalb von 5 Tagen, beginnend mit der ersten Transfusion in der Episode.</p> <p>b: Kardiales T2* ist das Maß für den Eisengehalt des Herzens.</p> <p>c: Die Eisenkonzentration in der Leber wird von Leber R2 abgeleitet.</p> <p>dL: Deziliter; EK: Erythrozytenkonzentrat; g: Gramm; kg: Kilogramm; Max: Maximum; mg: Milligramm; Min: Minimum; mL: Milliliter; msec: Millisekunden; L: Liter; n: Anzahl der Patienten, von denen Werte vorliegen; N: Gesamte Anzahl der Patienten; pmol: Pikomol; SD: Standardabweichung, engl. standard deviation.</p>		

Tabelle 4-45: Begleitmedikationen, die von  $\geq 25$  % der Patienten eingenommen werden (FAS)

Bevorzugte Bezeichnung (PN, engl. Preferred Name)	Anzahl und Anteil der Patienten N=56 n (%)
Paracetamol	55 (98,2)
Ondansetron	44 (78,6)
Ursodesoxycholsäure	43 (76,8)
Aciclovir	42 (75,0)
Sulfamethoxazol; Trimethoprim	41 (73,2)
Folsäure	37 (66,1)
Furosemid	37 (66,1)
Fluconazol	30 (53,6)
Morphin	30 (53,6)
Colecalciferol	29 (51,8)
Natriumchlorid	28 (50,0)
Meropenem	25 (44,6)
Pantoprazol	24 (42,9)
Propofol	24 (42,9)
Lidocain	23 (41,1)
Teicoplanin	23 (41,1)
Diphenhydramin	22 (39,3)
Phytomenadion	22 (39,3)
Filgrastim	21 (37,5)
Hydromorphon	21 (37,5)
Piperacillin; Tazobactam	21 (37,5)
Piperacillin-Natrium; Tazobactam-Natrium	20 (35,7)
Caspofungin	19 (33,9)
Kaliumchlorid	19 (33,9)
Lösungen für die parenterale Ernährung	19 (33,9)
Defibrotide	18 (32,1)
Midazolam	18 (32,1)
Morphin-Sulfat	18 (32,1)
Tozinameran	18 (32,1)
Levofloxacin	17 (30,4)
Omeprazol	17 (30,4)
Sauerstoff	17 (30,4)

Bevorzugte Bezeichnung (PN, engl. Preferred Name)	Anzahl und Anteil der Patienten N=56 n (%)
Vitamin D nos	17 (30,4)
Natriumbikarbonat	16 (28,6)
Acetylcystein	15 (26,8)
Diphenhydramin-Hydrochlorid	15 (26,8)
Ibuprofen	15 (26,8)
Lorazepam	15 (26,8)
Melatonin	15 (26,8)
Levetiracetam	14 (25,0)
Amikacin	12 (21,4)
Chlorphenamin	12 (21,4)
Dimetinden	12 (21,4)
Esomeprazol	12 (21,4)
Famotidin	12 (21,4)
Fentanyl	12 (21,4)
Heparin	12 (21,4)
Hydrocortison	12 (21,4)
Magic Mouthwash	12 (21,4)
Metamizol	12 (21,4)
Nystatin	12 (21,4)
Tranexamsäure	12 (21,4)
Vitamin K nos	12 (21,4)
COVID-19 Impfstoff	11 (19,6)
Normales Immunglobin vom Menschen	11 (19,6)
Macrogol 3350	11 (19,6)
Thiaminhydrochlorid	11 (19,6)
n: Anzahl der Patienten, von denen Werte vorliegen; N: Gesamte Anzahl der Patienten.	

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

*a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

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

### **CLIMB-TDT-111**

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Exa-Cel zur Behandlung von Patienten mit TDT wird primär die Studie CLIMB-TDT-111 herangezogen. Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung werden patientenrelevante Endpunkte aus den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Mortalität und Sicherheit betrachtet.

Bei der Studie CLIMB-TDT-111 handelt es sich um eine einarmige, offene, multizentrische Phase-1/2/3-Studie mit dem primären Ziel die Sicherheit und Wirksamkeit einer einmaligen Therapie mit autologen CD34+ hämatopoetischer Stamm- und Vorläuferzellen, die *ex vivo* unter Verwendung von CRISPR/Cas9 in der Erythroid-spezifischen Enhancer-Region des *BCL11A*-Gens editiert wurden (Exa-Cel) bei Patienten mit TDT zu untersuchen.

### **Studiendesign und Studiendurchführung**

Bei der CLIMB-TDT-111 handelt es sich um eine einarmige, offene, multizentrische Interventionsstudie, in der an TDT erkrankte Patienten im Alter von  $\geq 12$  -  $\leq 35$  Jahren eine einmalige Behandlung mit Exa-Cel erhalten. Zur weiteren Charakterisierung der Studie CLIMB-TDT-111 wird auf Anhang 4-E verwiesen.

Das beschriebene einarmige, offene Studiendesign zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Exa-Cel wurde gewählt, da eine Gleichwertigkeit mit bestehenden Standardbehandlungen nicht gegeben ist: für die Anwendung von Exa-Cel sind Mobilisierung und Apherese von CD34<sup>+</sup>-Zellen, sowie die myeloablative Konditionierung und das anschließende Transplantationsverfahren notwendig, was in einer Placebo-Gruppe weder praktisch zu realisieren noch ethisch vertretbar ist. Zusätzlich bestehen für die Durchführung einer Studie mit allogener SZT erhebliche praktische Hindernisse, wie die mangelnde Verfügbarkeit eines passenden Spenders oder der erschwerte Zugang für Patienten zu Zentren, die eine adäquate Versorgung in diesem Kontext anbieten können (99).

Die Studie wurde international in 13 Ländern durchgeführt, davon unter anderem in den Vereinigten Staaten, Kanada, dem Vereinigtem Königreich, Italien und Deutschland. Studienbeginn war der 10. September 2018 und wird aktuell noch fortgeführt.

### **Studienphasen**

Die Studie CLIMB-TDT-111 wird in 4 Phasen durchgeführt:

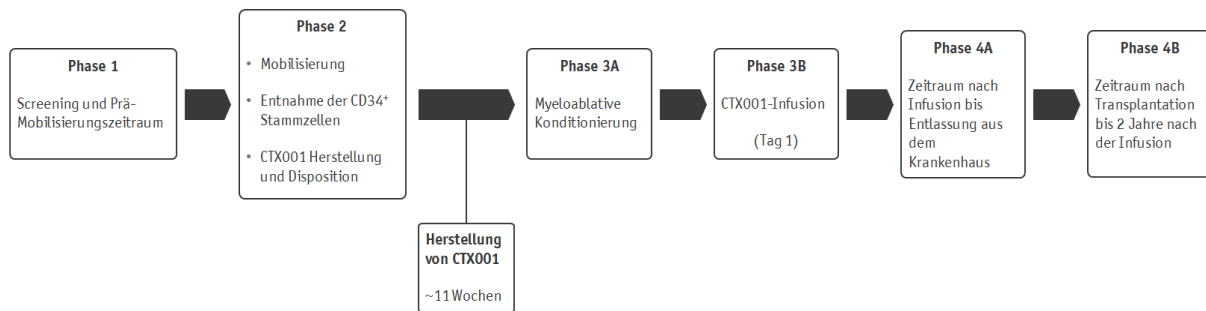


Abbildung 4-5: Studienphasen der CLIMB-TDT-111

### Studienpopulation

Die Studienpopulation der Studie CLIMB-TDT-111 umfasst 59 Patienten im Alter von  $\geq 12$  -  $\leq 35$  Jahren, die an TDT erkrankt sind.

Von den 59 in die Studie eingeschlossenen Patienten haben alle mit der Mobilisierung begonnen. 3 Patienten brachen die Behandlung vor der Infusion mit Exa-Cel ab. Dabei wollten 2 Patienten nicht mit dem Studienprozedere fortfahren und 1 Patient hat seine Einwilligungserklärung widerrufen.

Die Analysepopulationen sind definiert als:

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

Die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Studienpopulation können der Tabelle 4-44 entnommen werden.

Bei den 56 Patienten im FAS liegt das Durchschnittsalter bei 21,2 ( $\geq 12 - \leq 35$ ) Jahren, wobei 20 Patienten  $\geq 12$  und  $< 18$  Jahre alt sind. Die Mehrheit der Patienten ist asiatisch (42,9 %) oder weiß (32,1 %). Insgesamt waren 31 Patienten männlich und 25 Patienten weiblich.

Der Median der annualisierten TDT-bedingten EK-Transfusionen beträgt 37,0 (11,0-71,0) Einheiten und der Median des jährlichen Volumens der TDT-bedingten EK-Transfusionen beträgt 206,7 (48,3-330,9) ml/kg pro Jahr in den letzten 2 Jahren vor Durchführung des Screenings. Insgesamt ist die Population der in die Studie aufgenommenen Patienten repräsentativ für Patienten mit TDT.

Die Baseline Charakteristika für die Patienten im PES zeigen keine klinisch relevanten Unterschiede zur Patientenpopulation im FAS. Bei den 54 Patienten in der PES liegt das mittlere Alter bei 21,3 ( $\geq 12 - \leq 35$ ) Jahren, wobei 19 Patienten  $\geq 12$  und  $< 18$  Jahre alt sind. Die Mehrheit der Patienten ist weiß (33,3 %) oder asiatisch (42,6%). Die Patienten sind ausgewogen nach Geschlecht, wobei 29 Patienten männlich und 25 Patienten weiblich sind.

Der Median der jährlichen TDT-bedingten EK-Transfusionen beträgt 35,3 (11,0- 71,0) Einheiten und der Median des jährlichen Volumens der TDT-bedingten EK-Transfusionen beträgt 205,7 (41,3 - 330,9) ml/kg pro Jahr in den letzten 2 Jahren vor Durchführung des Screenings.

### ***Screening und Studieneinschluss***

#### *Wesentliche Einschlusskriterien*

Alle Studienteilnehmer mussten folgende wesentliche Einschlusskriterien erfüllen:

- Patienten müssen bei Unterzeichnung der Einverständniserklärung zwischen 12 und 35 Jahre alt sein.
- Es liegt eine gesicherte TDT-Diagnose vor, wobei TDT wie folgt definiert wird:
  - Eine dokumentierte homozygote  $\beta$ -Thalassämie oder heterozygote  $\beta$ -Thalassämie einschließlich  $\beta$ -Thalassämie/Hämoglobin E (HbE). Die Patienten können auf der Grundlage historischer Daten rekrutiert werden, doch ist vor der Busulfan-Konditionierung eine Bestätigung des Genotyps durch das zentrale Labor der Studie erforderlich. Die Genotypen  $\beta 0$  und nicht- $\beta 0$  werden anhand der HbVar-Datenbank definiert.
  - Eine Vorgeschichte von mindestens 100 ml/kg/Jahr oder 10 Einheiten/Jahr an EK-Transfusionen in den in den letzten 2 Jahren vor Unterzeichnung der Einwilligungserklärung.
- Patienten müssen nach Beurteilung des Prüfarztes für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sein.

#### *Wesentliche Ausschlusskriterien*

Für alle Studienteilnehmer wurden folgende wesentliche Ausschlusskriterien definiert:

- Ein HLA-identischer verwandter Spender ist für den betreffenden Patienten vorhanden.
- Es wurde zu einem früheren Zeitpunkt eine allogene Stammzelltransplantation bei dem Patienten durchgeführt.
- Patienten leiden an assoziierter  $\alpha$ -Thalassämie und  $> 1$  Alpha-Deletion oder Alpha-Multiplikationen.
- Patienten sind an einer Sichelzell- $\beta$ -Thalassämie-Variante erkrankt.
- Es besteht eine klinisch signifikante und aktive bakterielle, virale, pilzartige oder parasitäre Infektion.
- Anamnese einer Krankheit oder eines klinischen Zustands, der nach Ansicht des Prüfarztes die Ergebnisse der Studie beeinträchtigen oder ein zusätzliches Risiko für den Patienten bei Verabreichung des Studienmedikaments darstellen könnte. Dazu gehören unter anderem: unmittelbare Familienangehörige mit einem bekannten familiären Krebsyndrom, relevante Arzneimittelallergien in der Anamnese,



Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems oder des zentralen Nervensystems, unkontrollierte Anfallsleiden oder psychiatrische Erkrankungen in der Anamnese.

### ***Begleitmedikationen***

In der Tabelle 4-45 sind die Begleitmedikationen der Patienten in der Studie CLIMB-TDT-111 dargestellt.

Die häufigsten Begleitmedikamente werden typischerweise für die Behandlung der hämatopoetischen Stammzelltransplantation verwendet.

### ***Studiendauer***

#### *Beobachtungs- und Behandlungszeitraum*

Die Studie CLIMB-TDT-111 wurde am 10. September 2018 initiiert mit dem Unterzeichnen der ersten Einwilligungserklärung. Der aktuellste Datenschnitt der Studie zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung wurde am 09. August 2024 erhoben und ist im vorliegenden Dossier dargestellt.

Tabelle 4-46: Beobachtungsdauer nach Exa-Cel-Infusion in der Studie CLIMB-TDT-111

<b>CLIMB-TDT-111</b>	<b>FAS (N = 56)</b>
<b>Beobachtungsdauer nach Exa-Cel-Infusion (Monate)</b>	
n	56
MW (SD)	23,5 (3,28)
Median	24,2
Min; Max	7,9; 27,6
<b>Beobachtungsdauer nach Exa-Cel-Infusion (Intervalle nach Monaten)</b>	
≤ 3 Monate	0
> 6 Monate bis ≤ 6 Monate	0
> 6 Monate bis ≤ 12 Monate	2 (3,6)
> 12 Monate bis ≤ 24 Monate	15 (26,8)
> 24 Monate	39 (69,6)
Beobachtungsdauer nach Exa-Cel-Infusion (Monate) = (Zeitpunkt des Datenschnitts oder Ende der Studie, je nachdem, was früher eintritt – Exa-Cel-Infusionsdatum + 1) / 30. N: Zahl der Patienten der Analysepopulation; n: Zahl der Patienten mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; SD: Standardabweichung.	

In Tabelle 4-46 ist die Beobachtungsdauer nach Exa-Cel-Infusion für das FAS der Studie CLIMB-TDT-111 dargestellt. Die Beobachtungsdauer nach Exa-Cel-Infusion betrug im

Mittel 23,5 Monate (SD = 3,28) mit einem Median von 24,2 Monaten. Die minimale Beobachtungsdauer betrug 7,9 Monate, die maximale 27,6 Monate.

Von den 56 Patienten des FAS lag für 2 Patienten (3,6%) die Beobachtungsdauer nach Exa-Cel-Infusion zwischen 6 und 12 Monaten, für 15 Patienten (26,8%) zwischen 12 und 24 Monaten und für 39 Patienten (69,6%) über 24 Monate.

### ***Studienintervention***

Bei der Studienmedikation handelt es sich um eine einmalige Therapie mit autologer CRISPR-Cas9-modifizierter CD34<sup>+</sup> menschlicher hämatopoetischer Stamm- und Vorläuferzellen (Exa-Cel), wobei die einmalige Therapie  $4-13 \times 10^6$  Zellen/ml enthält. Bevor eine Behandlung mit Exa-Cel erfolgen kann, muss zunächst eine myeloablative Konditionierung analog zur Stammzelltransplantation durchgeführt werden.

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

**Schritt 1:** Zunächst erfolgt ein Screening der Patienten, welches u.a. auch eine Kryokonservierung von Eizellen, Spermien oder Keimdrüsengewebe beinhaltet, um einen etwaigen späteren Kinderwunsch der Patienten zu ermöglichen (die myeloablative Konditionierung mit Busulfan im Folgeschritt ist genotoxisch).

Es wird empfohlen, dass Patienten vor der Apherese eine oder mehrere EK-Transfusionen erhalten, mit dem Ziel, einen Gesamthämoglobin (Hb)-Wert von  $\geq 11$  g/dl aufrecht zu erhalten, um so das hyperaktive Knochenmark vor der Mobilisierung zu stabilisieren. Dies ist notwendig, um eine möglichst hohe Ausbeute von Stammzellen zu ermöglichen.

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

**Schritt 3A:** Sobald die patienteneigenen, gen-editierten Zellen wieder im Behandlungszentrum eintreffen, werden die Patienten mittels myeloablativer Konditionierung auf die Verabreichung vorbereitet. **Schritt 3B:** Dafür bekommen die Patienten an 4 aufeinanderfolgenden Tagen ein Chemotherapeutikum, welches zur Ablation des Knochenmarks der Patienten führt. Frühestens nach 48 Stunden und innerhalb von maximal 7 Tagen nach der letzten Busulfan-Infusion werden die patienteneigenen, editierten Stammzellen implantiert.

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

### ***Endpunkte und Erhebung***

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

#### *Morbidität*

##### *Transfusionsunabhängigkeit*

- Annualisierte Transfusionsrate
- Transfusionsunabhängigkeit für mind. 12 Monate (TI12)
- Dauer der Transfusionsfreiheit nach Exa-Cel-Infusion

##### *HbF-Konzentration*

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

##### *Gesamt Hb- Konzentration*

- Gesamt Hb-Konzentration im Zeitverlauf

##### *Gesundheitszustand*

- Veränderung des Gesundheitszustandes im Zeitverlauf gemessen anhand der EQ-5D-5L VAS/EQ-5D-Y VAS
- Anteil der Patienten mit einer 15 % Verbesserung/Verschlechterung auf der EQ-5D-5L VAS/EQ-5D-Y VAS

### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

#### *PedsQL*

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

#### *FACT-BMT*

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

### *Sicherheit und Verträglichkeit*

- Gesamtmortalität
- Transplantationsbezogene Mortalität
- Jegliche unerwünschten Ereignisse
- Schwere unerwünschte Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten
- Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

### **Übertragung auf den deutschen Versorgungskontext**

Bei der Studie CLIMB-TDT-111 handelt es sich um eine multizentrische, internationale Studie, die unter anderem in Deutschland durchgeführt wird. Der Anteil deutscher Patienten im PES beträgt 29,6 % (16/54 Patienten). Alle Patienten werden im europäischen und nordamerikanischen Versorgungskontext behandelt und untersucht (USA, Kanada, Italien Großbritannien und Deutschland). Dieser kann als übertragbar angesehen werden, da die TDT als schwerwiegende genetische Erkrankung einen klaren deterministischen Verlauf hat, d.h. die generelle Natur und der Progress der Erkrankung als weitestgehend unabhängig von regionalen Unterschieden angesehen werden kann. Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die deutsche Versorgungsrealität kann durch die Verwendung objektiver, standardisierter und in der Wissenschaft etablierter Kriterien unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten einhergehen, ausgegangen werden.

## ***CLIMB-CTX001-131***

### ***Studiendesign und Studiendurchführung***

Bei der Studie handelt es sich um eine Langzeit-Follow-up-Studie für Patienten, die im Rahmen von verschiedenen Studien Exa-Cel erhalten haben. Zu diesen Studien gehören unter anderem die pivotalen Studien zur Behandlung von TDT und SCD: CLIMB-TDT-111 und CLIMB-SCD-121. Die Patienten werden für einen Zeitraum von 15 Jahren hinsichtlich Sicherheit (primäres Studienziel) und Wirksamkeit (sekundäres Studienziel) von Exa-Cel nachbeobachtet. Dabei entsprechen die betrachteten Endpunkte den im Rahmen der CLIMB-TDT-111 und CLIMB-SCD-121, sowie CLIMB-141 und CLIMB-151 erhobenen Endpunkte plus die Beurteilung neuer Krebserkrankungen und neuer oder verschlimmernder hämatologische Erkrankungen (z.B. immunvermittelte Zytopenien, aplastische Anämie, primäre Immundefekte). Die noch laufenden Studien CLIMB-141 und CLIMB-151 beobachten Patienten mit TDT bzw. SCD im Alter von 2-11 Jahren und sind somit für die Anwendungsgebiete dieser Nutzenbewertung nicht relevant.

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

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

### ***Studienpopulation***

Die Studienpopulation der Studie CLIMB-CTX001-131 umfasst die in den Mutterstudien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-SCD-121 enthaltenen Patienten. Demographische oder krankheitsspezifische Charakteristika können dementsprechend der Tabelle 4-44 oder dem Modul4B (SCD) entnommen werden.

Ein Patient, welcher aus der CLIMB-TDT-111-Studie in die CLIMB-CTX001-131-Studie übergegangen war, brach mit dem Widerruf seiner Einverständniserklärung die Studie ab.

### ***Screening und Studieneinschluss***

#### ***Wesentliche Einschlusskriterien***

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

Es liegen keine Ausschlusskriterien vor.

### ***Studiendauer***

Die Studie CLIMB-CTX001-131 wird seit dem 10. September 2018 durchgeführt und fortgeführt, bis alle Patienten bis zu 15 Jahre nach der Behandlung mit Exa-Cel nachbeobachtet

worden sind. Der aktuellste Datenschnitt der Studie zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung wurde am 09. August 2024 erhoben und ist im vorliegenden Dossier dargestellt.

### Beobachtungszeitraum

Tabelle 4-47: Beobachtungsdauer nach Exa-Cel-Infusion in der Studie CLIMB-CTX001-131 (TDT-Population)

CLIMB- CTX001-131	TDT-PES (N = 54)	TDT-FAS (N = 56)
<b>Beobachtungsdauer nach Exa-Cel-Infusion (Monate)</b>		
n	54	56
MW (SD)	38,1 (10,53)	37,0 (11,71)
Median	38,4	38,1
Min; Max	18,1; 67,1	7,9; 67,1
<b>Beobachtungsdauer nach Exa-Cel-Infusion (Intervalle nach Monaten)</b>		
≤ 3 Monate	0	0
> 3 Monate bis ≤ 6 Monate	0	0
> 6 Monate bis ≤ 12 Monate	0	2 (3,6)
> 12 Monate bis ≤ 24 Monate	8 (14,8)	8 (14,3)
> 24 Monate bis ≤ 36 Monate	14 (25,9)	14 (25,0)
> 36 Monate bis ≤ 60 Monate	31 (57,4)	31 (55,4)
> 60 Monate bis ≤ 180 Monate	1 (1,9)	1 (1,8)
<p>Beobachtungsdauer nach Exa-Cel-Infusion (Monate) = (Zeitpunkt des Datenschnitts oder Ende der Studie, je nachdem, was früher eintritt – Exa-Cel-Infusionsdatum + 1) / 30.</p> <p>In der Studie CLIMB-TDT-111 beträgt die Gesamtdauer des Auswertungszeitraums 24 Monate nach Exa-Cel-Infusion, während der Auswertungszeitraum für die CLIMB-CTX001-131-Studie den Zeitraum bis zum dargestellten Datenschnitt einschließt und insgesamt bis zu 15 Jahre betragen kann.</p> <p>N: Zahl der Patienten der Analysepopulation; n: Zahl der Patienten mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; SD: Standardabweichung.</p>		

In Tabelle 4-47 sind Beobachtungsdauern nach Exa-Cel-Infusion für das TDT-PES und das TDT-FAS der Studie CLIMB-CTX001-131 dargestellt.

Die Beobachtungsdauer nach Exa-Cel-Infusion betrug für das TDT-PES im Mittel 38,1 Monate (SD = 10,53). Der Median lag bei 38,4 Monaten, das Minimum bei 18,1 Monaten und das Maximum bei 67,1 Monaten.

Für das TDT-FAS betrug die durchschnittliche Beobachtungsdauer 37,0 Monate (SD = 11,71). Der Median lag bei 38,1 Monaten, das Minimum bei 7,9 Monaten und das Maximum bei 67,1 Monaten.

Die überwiegende Mehrheit der Patienten wurde zum Zeitpunkt des Datenschnittes > 36 Monate bis ≤ 60 Monate nachbeobachtet (TDT-PES: 31 Patienten [57,4%]; TDT-FAS: 31 Patienten [55,4%]).

### ***Endpunkte und Erhebung***

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

#### *Endpunkte zur Evaluation langfristiger Sicherheitsparameter:*

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

#### *Wirksamkeitsendpunkte:*

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

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

### **Übertragung auf den deutschen Versorgungskontext**

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

### **Charakterisierung der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien**

#### *BELIEVE-Studie (Luspatercept sowie Standard of Care)*

Die BELIEVE-Studie war eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase-3-Studie mit Luspatercept bei Patienten ab 18 Jahren mit bestätigter β-Thalassämie oder

Hämoglobin-E- $\beta$ -Thalassämie, die innerhalb von 24 Wochen vor der Randomisierung regelmäßig Transfusionen erhielten (6 bis 20 EK-Transfusionen mit keinem transfusionsfreien Zeitraum von > 35 Tagen). Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten alle 21 Tage Luspatercept oder Placebo für mindestens 48 Wochen. Alle Patienten erhielten Best Supportive Care, einschließlich EK-Transfusionen und Eisenchelationstherapie, entsprechend den lokalen Leitlinien. Die Studie wurde an 65 Standorten in 15 Ländern (Australien, Europa, Naher Osten, Nordafrika, Nordamerika und Südostasien) durchgeführt.

Weitere Charakteristika der BELIEVE-Studie können dem Nutzenbewertungsdossier von Luspatercept entnommen werden (100).

*WebTHAL-Datenbank (Standard of Care)*

Charakteristika der WebTHAL-Datenbank sowie der für den indirekten Vergleich herangezogenen Population können Abschnitt 4.2.5.6 entnommen werden.



Tabelle 4-48: Charakterisierung der Studienpopulationen in der WebTHAL-Datenbank–  
Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>WebTHAL (Standard of Care) (N = 54)</b>	<b>CLIMB-TDT-111 (vor Matching) (N = 54)</b>
<b>Baseline Charakteristika</b>		
<b>Alter zu Baseline (Jahr)</b>		
n	54	54
Mittelwert (SD)	27,1 (6,5)	21,3 (6,6)
Median	28,6	19,5
Min; Max	12,3; 34,4	12; 35
<b>Alterskategorie beim Screening, n (%)</b>		
≥ 12 und < 18 Jahre	9 (16,7)	19 (35,2)
≥ 18 und ≤ 35 Jahre	45 (83,3)	35 (64,8)
<b>Geschlecht, n (%)</b>		
Männlich	28 (51,9)	29 (53,7)
Weiblich	26 (48,1)	25 (46,3)
<b>Genotyp, n (%)</b>		
β0/ β0-ähnlich	16 (29,6)	33 (61,1)
β0/ β0- nicht ähnlich	38 (70,4)	21 (38,9)
<b>EK-Transfusionsereignisse gesamt</b>		
n	2238	1849
<b>Annualisierte EK-Transfusionsereignisse</b>		
n	54	54
Mittelwert (SD)	20,7 (5,9)	17,1 (6,39)
Min; Max	12,5; 41	5,5; 44,5
<b>EK-Transfusionseinheiten gesamt</b>		
n	2238	3951
<b>Annualisierte EK-Transfusionseinheiten</b>		
n	54	54
Mittelwert (SD)	46,3 (11,6)	36,6 (12,04)
Min; Max	25; 87	11,0; 71,0
<b>Gesamt Hb-Konzentration (g/dL)</b>		
n	54	53
Mittelwert (SD)	9,96 (0,38)	10,4 (1,95)
Median	9,9	10,2
Min; Max	9,0; 10,6	6,9; 14,2

	<b>WebTHAL (Standard of Care) (N = 54)</b>	<b>CLIMB-TDT-111 (vor Matching) (N = 54)</b>
<b>Serum-Ferritin Level (µg/L)</b>		
n	54	54
Mittelwert (SD)	2624 (2329)	1652,0 (1260,36)
Median	2108	1386,4
Min; Max	165; 12664	260,0; 4822,6
<b>Kardiales T2<sup>b</sup> (msec)</b>		
n	47	54
Mittelwert (SD)	35,3 (13,5)	34,2 (8,96)
Median	39,4	34,4
Min; Max	6,8; 64,6	12,4; 61,1
<b>Lebereisenkonzentration<sup>c</sup> (mg/g)</b>		
n	47	54
Mittelwert (SD)	9,2 (8,1)	4,5 (3,03)
Median	5,7	3,5
Min; Max	1,1; 34	1,2; 14,0
<b>Gesamtanzahl an Patienten die Eisenchelationstherapie erhalten haben, n (%)</b>		
N1 (%)	54 (100,0)	50 (92,6)
<b>Deferoxamin</b>		
n1 (%)	17 (31,4)	8 (16,0)
Dosis (g)		
Mittelwert (SD)	1,85 (0,52)	1,7 (0,28)
Median	2	1,8
Min; Max	1,5; 2,0	1,2; 2,0
<b>Deferipron</b>		
n1 (%)	24 (44,4)	14 (28,0)
Dosis (g)		
Mittelwert (SD)	4,7 (1,28)	2,2 (1,65)
Median	5	1,5
Min; Max	4; 5,6	1,0; 5,5
<b>Deferasirox</b>		
n1 (%)	36 (66,7)	44 (88,0)
Dosis (g)		
Mittelwert (SD)	0,97 (0,34)	0,8 (0,49)
Median	0,9	0,7

	<b>WebTHAL (Standard of Care) (N = 54)</b>	<b>CLIMB-TDT-111 (vor Matching) (N = 54)</b>
Min; Max	0,8;1,1	0,1; 2,2
<p>a: Eine EK-Transfusionsepisode ist definiert als alle Transfusionen innerhalb von 5 Tagen, beginnend mit der ersten Transfusion in der Episode.</p> <p>b: Kardiales T2* ist das Maß für den Eisengehalt des Herzens.</p> <p>c: Die Eisenkonzentration in der Leber wird von Leber R2 abgeleitet.</p> <p>N1: Die Anzahl der Patienten unter Eisenchelationstherapie zu Baseline. Prozentualer Anteil berechnet auf Grundlage der Analyse-zulässigen WebTHAL-Population oder des PES der Studie CLIMB-TDT-111.</p> <p>n1: Anzahl der Patienten, die jeweilige Eisenchelationstherapie erhalten, prozentualer Anteil berechnet durch: <math>n1/N1*100</math>.</p> <p>Die Anzahl n der Patienten in WebTHAL umfasst alle in die WebTHAL-Datenbank aufgenommenen Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllen (Analyse-zulässige WebTHAL-Population), die prozentualen Anteile basieren auf der Analyse der infrage kommenden WebTHAL-Population.</p> <p>Die Anzahl der N Patienten in der Studie CLIMB-TDT-111 basiert auf dem Primary Efficacy Set (PES) zum Datenschnitt vom 09. August 2024, die prozentualen Anteile basieren auf dem PES.</p> <p>Das Pseudoindexdatum in der WebTHAL-Population ist definiert als „das aktuellste Datum der ersten Transfusion, das einen vorangegangenen Zeitraum von zwei aufeinanderfolgenden Jahren mit mindestens 10 EK-Transfusionseinheiten pro Jahr definiert“.</p> <p>Die Baseline in der WebTHAL ist definiert als die aktuellste nicht fehlende Messung, die vor oder zum Pseudoindexdatum erhoben wurde.</p> <p>Die Baseline in der Studie CLIMB-TDT-11 ist definiert als die aktuellste nicht fehlende Messung (geplant oder ungeplant), die vor Beginn der Mobilisierung durchgeführt wurde.</p> <p>Das Alter in der WebTHAL-Population ist definiert als der Wert am Pseudoindexdatum oder der Wert, der dem Pseudoindexdatum am nächsten liegt, wenn zum Pseudoindexdatum keine Daten verfügbar sind.</p> <p>Die prozentualen Anteile der Patienten in der Alterskategorie wurden auf der Grundlage der Anzahl der Patienten berechnet, für die das Alter bei Baseline verfügbar war. Der Baseline-Zeitraum ist definiert als die 2 Jahre vor dem Pseudoindexdatum in der WebTHAL oder die 2 Jahre vor Unterzeichnung der ICF oder dem letzten Rescreening in der Studie CLIMB-TDT-111.</p> <p>Die prozentualen Anteile in den Gruppen „<math>\beta^0/\beta^0</math>-ähnlich“ und „<math>\beta^0/\beta^0</math>-nicht-ähnlich“ wurden auf der Grundlage der Anzahl der Patienten mit verfügbarem Genotyp berechnet.</p> <p>Die Baseline der Anzahl der EK-Transfusionseinheiten und Baseline der Anzahl der EK-Transfusionen in der Studie CLIMB-TDT-111 basieren auf den 2 Jahren vor Unterzeichnung der ICF oder dem letzten Rescreening.</p> <p>Die Baseline der Anzahl der EK-Transfusionseinheiten und Baseline der Anzahl der EK-Transfusionen in der WebTHAL-Population basieren auf den 2 Jahren vor Pseudoindexdatum.</p> <p>EK-Transfusionen wurden für die Baseline-Berechnung ausgeschlossen, sofern nicht zur TDT-Behandlung durchgeführt.</p> <p>Ein EK-Transfusionsereignis ist definiert als jede EK-Infusion, die ab der ersten Transfusion während des Baseline-Zeitraums durchgeführt wurde.</p> <p>Die annualisierte Anzahl der EK-Transfusionsereignisse wird für jeden Patienten wie folgt berechnet: Gesamtzahl Transfusionsereignisse während des Baseline-Zeitraums/ Gesamtobservationsdauer in Jahren. Anschließend wird über die Gesamtpopulation gemittelt, 1 Jahr = 365,25 Tage.</p> <p>Annualisierte EK-Einheiten werden für jeden Patienten wie folgt berechnet: Gesamtzahl transfundierte EK-Einheiten während des Baseline-Zeitraums/ Gesamtobservationsdauer in Jahren. Anschließend wird über die Gesamtpopulation gemittelt, 1 Jahr = 365,25 Tage.</p> <p>Hämoglobin-Messwerte zu Baseline der Studie CLIMB-TDT-111 stammen von Zentrallabors.</p> <p>Hämoglobin-Messwerte zu Baseline in der WebTHAL-Population werden unter Berücksichtigung des MW aller Messungen (vor Transfusion) aus den 24 Monaten vor Pseudoindexdatum berechnet.</p> <p>dL: Deziliter; EK: Erythrozytenkonzentrat; g: Gramm; ICF: Informierte Einwilligungserklärung; ICT: Eisenchelationstherapie; kg: Kilogramm; Max: Maximum; mg: Milligramm; Min: Minimum; mL: Milliliter; msec: Millisekunden; L: Liter; n: Anzahl der Patienten, von denen Werte vorliegen; N: Gesamte Anzahl der Patienten; pmol: Pikomol; SD: Standardabweichung, engl. standard deviation.</p>		

In Tabelle 4-31 ist eine Übersicht der Patientencharakteristika aus der WebTHAL-Datenbank sowie die Patientencharakteristika der mit Exa-Cel behandelten Patienten des CLIMB-TDT-111 PES vor dem Matching (siehe Abschnitt 4.2.5.6) dargestellt.

Generell sind die beiden Populationen hinsichtlich der untersuchten Kriterien bereits vor dem Matching vergleichbar.

#### 4.3.2.3.1.8 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-49: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Studie CLIMB-TDT-111

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung
<b>Morbidität</b>	Transfusionsunabhängigkeit	Annualisierte Transfusionsrate
		Transfusionsunabhängigkeit für mind. 12 Monate (TI12)
		Dauer der Transfusionsfreiheit nach Exa-Cel-Infusion
	HbF-Konzentration	HbF-Konzentration im Zeitverlauf
		F-Zell-Anteil im Zeitverlauf
	Gesamt Hb-Konzentration	Gesamt Hb-Konzentration im Zeitverlauf
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitszustand im Zeitverlauf anhand der visuellen Analogskala (VAS)	
	Anteil der Patienten mit einer 15 % Verbesserung/ Verschlechterung auf der VAS	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	PedsQL (Teen-Version)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität im Zeitverlauf anhand des PedsQL (Teen-Version)
		Anteil der Patienten mit einer 15 % Verbesserung/ Verschlechterung auf der PedsQL-Skala
	FACT-BMT	Gesundheitsbezogene Lebensqualität im Zeitverlauf gemessen anhand des FACT-BMT
<b>Mortalität</b>	Gesamtmortalität	Anzahl der Todesfälle
	Transplantationsbezogene Mortalität	Anzahl der Todesfälle im Zusammenhang mit Busulfan und/oder der Exa-Cel-Infusion nach Beurteilung des Prüfarztes
<b>Sicherheit</b>	Unerwünschte Ereignisse (UE)	Gesamtrate der UE
		Jegliche UE nach SOC und PT
		Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) nach SOC und PT
		Schwerwiegende UE nach SOC und PT

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung
		UE, die zu Therapieabbruch führen nach SOC und PT
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen; Exa-Cel: Exagamglogene autotemcel ; FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy - Bone Marrow Transplantation; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; Hb: Hämoglobin; HbF: fetales Hämoglobin; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PT: Preferred Term; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SOC: System Organ Class; TDT: Transfusions-abhängige $\beta$ -Thalassämie; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analoge Skala.		

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

#### 4.3.2.3.1.8.1 Morbidität

#### 4.3.2.3.1.8.2 Transfusionsunabhängigkeit – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-50: Operationalisierung des Endpunkts Transfusionsunabhängigkeit – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CLIMB TDT-111	<p>In der Studie CLIMB-TDT-111 ist der Wirksamkeitsendpunkt Transfusionsunabhängigkeit operationalisiert als:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Annualisierte Transfusionsrate</li> <li>2. Transfusionsunabhängigkeit für mind. 12 Monate (TI12)</li> <li>3. Dauer der Transfusionsfreiheit nach Exa-Cel-Infusion</li> </ol> <p>Alle Analysen basieren auf EK-Transfusionen, die zum Zweck der Unterstützung nach der Transplantation oder der TDT-Behandlung verabreicht wurden. Alle Transfusionen nach der Exa-Cel-Infusion werden von einem Endpoint Adjudication Committee (EAC) beurteilt und ob eine EK-Transfusion für den entsprechenden Patienten notwendig ist, wird kontinuierlich evaluiert.</p> <p>Bei Patienten, die als Lost-To-Follow-up gelten oder sterben, basieren die Analysen auf den verfügbaren Daten vor dem Tod oder dem Lost-To-Follow-up.</p> <p>Wenn nicht anders angegeben, basieren die Analysen auf dem PES.</p> <p><i>Annualisierte Transfusionsrate</i></p> <p>Für die Berechnung der annualisierten Transfusionsrate, wurden alle Transfusionsereignisse betrachtet, die mindestens 100 Tage nach Abschluss der Exa-Cel-Infusion stattgefunden haben. Die annualisierte Transfusionsrate wurde wie folgt berechnet:</p> <p><math>(\text{Anzahl der Transfusionen, die mindestens 100 Tage nach der Exa-Cel-Infusion stattgefunden haben}) / (\text{Nachbeobachtungsdauer des entsprechenden Beobachtungszeitraumes der Transfusion in Tagen}) \times 365,25 \text{ Tage}</math>. Die Darstellung erfolgt für die Ergebnisse des indirekten Vergleiches (s.u.).</p> <p>Das annualisierte EK-Transfusionsvolumen bzw. die annualisierte EK-Transfusionsrate zur Baseline wird anhand der Aufzeichnungen aller Transfusionsereignisse in den zwei Jahren vor der Unterzeichnung der Einverständniserklärung oder dem letzten Rescreening für Patienten während des Studieneinschlusses berechnet.</p> <p>Supportiv ist für diese Operationalisierung die Veränderung des Anteils an Patienten, die nach Exa-Cel-Infusion eine Eisenchelationstherapie erhalten haben im Zeitverlauf dargestellt, da für</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>TDT-Patienten eine Therapie mit EK-Transfusionen regelhaft mit einer Behandlung mit Eisen-Chelatbildnern einhergeht. Die Anteile werden dabei für 3 Monats-Zeiträume zusammengefasst.</p> <p><i>Transfusionsabhängigkeit für mindestens 12 Monate (TI12)</i></p> <p>TI12 ist definiert als Anteil der Patienten, die für mindestens 12 aufeinander folgende Monate nach der Exa-Cel-Infusion keine EK-Transfusionen erhalten haben und innerhalb des Zeitraums einen gewichteten durchschnittlichen Hb-Wertes <math>\geq 9</math> g/dL aufweisen.</p> <p>Der gewichtete durchschnittliche Hb-Wert wird wie folgt berechnet:  <math>(\sum \Delta time_i \times Hbi + Hbi + 12) / (\sum \Delta time_i)</math>, <math>i = 1, \dots, I - 1</math>, wobei  <math>\Delta time_i</math> = Zeit (in Tagen) zwischen zwei aufeinanderfolgenden verfügbaren Hb-Messungen im Zentrallabor (<math>Hbi</math> und <math>Hbi + 1</math>) nach der Infusion von Exa-Cel ist. Der Tag der Messung von <math>Hbi</math> wird einbezogen, während der Tag der Messung von <math>Hbi + 1</math> ausgeschlossen wird.  <math>Hbi</math> = <math>i</math>-te verfügbare im Zentrallabor durchgeführte Hb-Messung im Auswertungszeitraum.  <math>Hb1</math> ist die erste verfügbare im Zentrallabor durchgeführte Hb-Messung im Auswertungszeitraum;  <math>Hbi</math> ist die letzte verfügbare im Zentrallabor durchgeführte Hb-Messung im Auswertungszeitraum.</p> <p>Die Erhebung von TI12 beginnt 60 Tage nach der letzten EK-Transfusion im Rahmen der Transplantationsnachsorge oder im Rahmen einer Behandlung der TDT. In der Studie CLIMB-TDT-111 beträgt die Gesamtdauer des Auswertungszeitraums 24 Monate nach Exa-Cel-Infusion, während der Auswertungszeitraum für die CLIMB-CTX001-131-Studie den Zeitraum bis zum dargestellten Datenschnitt einschließt und insgesamt bis zu 15 Jahre betragen kann.</p> <p>Ein Patient wird als Responder eingestuft, wenn er zu jeglichem Zeitpunkt während des Auswertungszeitraums die o.g. Responsekriterien erfüllt. Patienten, die zwischen Monat 10 und Monat 12 EK-Transfusionen erhalten haben, werden dann als Responder betrachtet, wenn sie anschließend 14 Monate lang keine Erythrozyten-Transfusionen erhalten haben, was bis zu 2 Monate in der Langzeit-Follow-up-Studie (CLIMB-CTX001-131) einschließen kann, und wenn sie die Anforderungen an den Hb-Wert erfüllen.</p> <p>Stirbt ein Patient vor Erreichen von TI12, wird er als Non-Responder gewertet, sofern die Todesursache nicht auf einem Unfall, Selbstmord, oder Mord beruht. Bricht ein Patient die Studie ab, oder stirbt aufgrund von Tod durch Unfall, Selbstmord oder Mord vor Erreichen von TI12, wird der transfusionsfreie Status und der gewichtete durchschnittliche Hb-Wert fortgeführt.</p> <p>Die Auswertung des Endpunktes erfolgt deskriptiv über den Anteil der Patienten, die den primären Wirksamkeitsendpunkt erreichen und wird mit einem 1-seitigen p-Wert (bei einer Responsequote von 50 %) und einem 2-seitigen 95 % exakten Clopper-Pearson Konfidenzintervall angegeben. Der relative Anteil der Patienten, welche ein TI12 erreichten wird in Relation zu der Gesamtzahl der Patienten im PES angegeben.</p> <p>Die Analyse des dargestellten Datenschnittes beruht auf den Daten der PES-Population.</p> <p><i>Dauer der Transfusionsfreiheit nach Exa-Cel-Infusion</i></p> <p>Die Darstellung der Dauer der Transfusionsfreiheit erfolgt graphisch aufgearbeitet für alle Patienten des FAS, individuell deskriptiv für jeden einzelnen Patienten mit Angabe der absoluten Dauer der Transfusionsfreiheit und der Gesamtdauer der individuellen Follow-up Zeit in Monaten.</p>
CLIMB CTX001-131	Der Endpunkt wird analog zur Studie CLIMB-TDT-111 erhoben.
BELIEVE	Zur Durchführung des indirekten Vergleiches des Luspatercept- und SoC-Arms mit der Exa-Cel-Population wurde der folgende Endpunkt gewählt:

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten, die in einem aufeinanderfolgenden 12-Wochen-Intervall Transfusionsabhängigkeit erreichten (TI3).</li> </ul> <p>Dieser Endpunkt wurde mit dem Anteil der Patienten verglichen, die nach der Exa-Cel-Infusion in der CLIMB-TDT-111 6 Monate in Folge transfusionsabhängig waren (TI6).</p> <p>Es ist zu beachten, dass in CLIMB-TDT-111 der Bewertungszeitraum für TI6 60 Tage nach der letzten EK-Transfusion zur Nachsorge nach der Transplantation oder zur Behandlung der TDT begann, während in der BELIEVE-Studie die Bewertung am ersten Tag nach der Behandlung begann.</p> <p>Alle Analysen der Ergebnisse der BELIEVE-Studie wurden zur Durchführung des indirekten Vergleiches mit den Ergebnissen der gewichteten ESS-Population der CLIMB-TDT-111-Studie hinzugezogen. Eine genaue Darstellung der verwendeten Methodik des indirekten Vergleiches und der Berechnung der ESS, sind Abschnitt 4.2.5.6 zu entnehmen.</p> <p>Für die Ergebnisse des indirekten Vergleiches zwischen den beiden Vergleichsarmen der BELIEVE-Studie und dem ESS-Set der CLIMB-TDT-111-Studie wird die Risk Ratio als Effektschätzer mit 2-seitigen 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert dargestellt.</p>
WebTHAL-Datenbank	<p>Alle Analysen der Ergebnisse der WebTHAL-Datenbank wurden zur Durchführung des indirekten Vergleiches mit den Ergebnissen der gewichteten ESS-Population der CLIMB-TDT-111-Studie hinzugezogen. Eine genaue Darstellung der verwendeten Methodik des indirekten Vergleiches und der Berechnung der ESS, sind Abschnitt 4.2.5.6 zu entnehmen.</p> <p><i>Annualisierte Transfusionsrate</i></p> <p>In der WebTHAL-Datenbank wird die Transfusionsrate während der 24-monatigen Nachbeobachtungszeit definiert als „Gesamtzahl der Transfusionen während der 24-monatigen Nachbeobachtungszeit“ und „Mittlere annualisierte Transfusionsrate pro Patientenjahr mit Standardabweichung“.</p> <p>Die annualisierte Transfusionsrate auf Basis der 24-monatigen Transfusionsrate berechnet und als mittlere annualisierte Transfusionsrate pro Patientenjahr inklusive Standardabweichung im Vergleich zum CLIMB-TDT-111 ESS-Set dargestellt.</p> <p>Der Baselinezeitraum ist definiert als der Zeitraum vor dem Datum der ersten Transfusion, nach einem vorangegangenen zweijährigen Zeitraum mit mindestens 10 transfundierten EK-Einheiten/Jahr.</p> <p><i>Transfusionsabhängigkeit für mindestens 12 Monate (TI12)</i></p> <p>Der Anteil der Patienten, die mindestens 12 aufeinanderfolgende Monate lang keine Transfusion erhalten haben (TI12), ist in der WebTHAL-Datenbank definiert als Anteil der Patienten, die innerhalb der 24-monatigen Nachbeobachtungszeit mindestens 12 aufeinanderfolgende Monate nach dem Pseudo-Index-Datum keine Transfusion erhalten haben.</p> <p>Das Pseudo-Index-Datum ist definiert als das Datum der ersten Transfusion, nach einem vorangegangenen zweijährigen Zeitraum mit mindestens 10 transfundierten EK-Einheiten/Jahr (Baselinezeitraum). Erfüllt ein Patient das Kriterium des Pseudo-Index-Datums mehrfach in der Web-THAL-Datenbank, wird der neueste Datensatz in die Analyse einbezogen, vorausgesetzt, der Patient erfüllt auch einen Follow-up-Zeitraum von mindestens 2 Jahren nach dem Pseudo-Index-Datum.</p> <p>Für die Ergebnisse des indirekten Vergleiches zwischen der WebTHAL-Datenbank-Population und dem ESS-Set der CLIMB-TDT-111-Studie wird die Rate Ratio (Annualisierte Transfusionsrate) bzw. Risk Ratio (Transfusionsabhängigkeit für mindestens 12 Monate) als Effektschätzer mit 2-seitigen 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert dargestellt.</p>
<p>EAC: Endpoint Adjudication Committee; EK: Erythrozytenkonzentrat; ESS: Effective sample size; FAS: Full Analysis Set; Hb: Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; PES: Primary Efficacy Set; SD: Standardabweichung; TDT: Transfusions-abhängige <math>\beta</math>-Thalassämie; TI6: Transfusionsunabhängigkeit für mindestens 6 Monate; TI12: Transfusionsunabhängigkeit für mindestens 12 Monate.</p>	

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

*Verzerrungspotenzial auf Studienebene*

Bei der eingeschlossenen Studie CLIMB-TDT-111 handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Studie, sodass das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als hoch eingestuft wird.

*Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene*

Die Erhebung des Endpunktes Transfusionsunabhängigkeit erfolgt unverblindet. Ob eine EK-Transfusion für den entsprechenden Patienten medizinisch notwendig ist, wird kontinuierlich anhand von objektiven Kriterien wie dem Hb-Wert bewertet durch den Prüfarzt bewertet. Zudem werden alle Transfusionen nach der Exa-Cel-Infusion von einem Endpoint Adjudication Committee (EAC) aus klinischen Experten beurteilt.

Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP, post-hoc Auswertungen, Studienbericht und Studienregistrierung überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig.

Die Beschreibung des Endpunktes Transfusionsunabhängigkeit ist transparent dargestellt und es werden adäquate statistische Verfahren verwendet, so dass keine anderen Aspekte identifiziert werden können, die eine Verzerrung des Endpunktes bedingen würden.

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



Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit: Annualisierten Transfusionsrate zwischen Baseline- und Follow-up-Phase der CLIMB-TDT-111 Studie – weitere Untersuchungen

Statistik	Exa-Cel in der CLIMB-TDT-111-Studie	
	Baseline-Phase N = 54	Follow-up-Phase N = 54
<b>Annualisierte Transfusionsrate</b>		
n	54	54
Mittelwert (SD)	17,1 (6,4)	0,5 (2,3)
Median	16,5	0,0
Min; Max	5,5; 44,5	0,0; 14,1
MD [95 %-KI]	-16,65 [-18,30; -14,99]	
<p>Die Daten basieren auf dem PES des Datenschnittes vom 09. August 2024.</p> <p>Das annualisierte EK-Transfusionsvolumen bzw. die annualisierte EK-Transfusionsrate zur Baseline wird anhand der Aufzeichnungen aller Transfusionsereignisse in den zwei Jahren vor der Unterzeichnung der Einverständniserklärung oder dem letzten Rescreening für Patienten während des Studieneinschlusses berechnet.</p> <p>Das 95 %-KI der MD wurde auf Basis eines paarweisen t-Test berechnet.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Zahl der Patienten mit Angabe/Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; n.b.: nicht berechenbar; MD: Mean Difference; PES: Primary Efficacy Set; SD: Standard Deviation.</p>		

In Tabelle 4-51 ist der Vergleich der annualisierten Transfusionsrate der Patienten, die in der CLIMB-TDT-111-Studie mit Exa-Cel behandelt wurden, zwischen der Baseline-Phase und Follow-up-Phase dargestellt. Während der Baseline-Phase lag die annualisierte Transfusionsrate im Mittel bei 17,1 (SD = 6,4; Median = 16,5; Min = 5,5; Max = 44,5), diese verringerte sich in der Follow-up-Phase auf im Mittel 0,5 (SD = 2,3; Median = 0; Min = 0,0; Max = 14,1). Die mittlere Differenz der annualisierten Transfusionsrate lag zwischen den beiden Behandlungsphase damit bei -16,65 ([95 %-KI] = [-18,30; -14,99]). Die mittlere Differenz zwischen den Behandlungsphase zeigt eine deutliche Verringerung der jährlich von den Patienten benötigten EK-Transfusionen und damit einen direkten und substanziellen, patientenrelevanten Therapieerfolg durch Exa-Cel in der TDT.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit; Annualisierte Transfusionsrate unter SoC der WebTHAL-Datenbank vs. CLIMB-TDT-111 – weitere Untersuchungen

Statistik	Standard of Care (WebTHAL-Datenbank) N = 54	Gewichtete Exa-Cel-Population ESS N = 25
<b>Annualisierte Transfusionsrate</b>		
n	54	n.b. <sup>a</sup>
Mittelwert (SD)	21,5 (6,7)	0,63 (1,6)
Rate Ratio [95 %-KI] p-Wert	0,029 [0,013; 0,068] < 0,0001	
<p>a: Zahl der Patienten mit Angabe/Ereignis zum Erhebungszeitpunkt für die neu gewichtete Population nicht berechenbar.</p> <p>Die Daten des ESS-Sets basieren auf den Ergebnissen vom PES des Datenschnittes vom 09. August 2024.</p> <p>Das Matching der Exa-Cel-Population erfolgte anhand der Variablen Geschlecht, Mittelwert des Alters und der Annualisierten Anzahl an Transfusionen im Baseline-Zeitraum.</p> <p>ESS: Effective Sample Size; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Zahl der Patienten mit Angabe/Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; n.b.: nicht berechenbar; PES: Primary Efficacy Set; SD: Standard deviation.</p>		

Tabelle 4-52 zeigt die Ergebnisse des indirekten Vergleiches der annualisierten Transfusionsrate zwischen der mit SoC behandelten Vergleichspopulation aus der WebTHAL-Datenbank und dem ESS-Set der gewichteten Exa-Cel-Population CLIMB-TDT-111-Studie. Die mittlere annualisierte Transfusionsrate lag für die WebTHAL-Population bei 21,5 (SD = 6,7). Im Vergleich dazu lag die annualisierte Transfusionsrate für das ESS-Set im Mittel bei 0,63 (SD = 1,6). Daraus berechnete sich für den Vergleich der beiden Behandlungen eine Rate Ratio von 0,029 ([95 %-KI] = [0,013; 0,068];  $p < 0,0001$ ) und damit statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Behandlung mit Exa-Cel. Behandlungsunterschiede dieser Größenordnung (Relatives Risiko > 10, auf dem Niveau von 1 % signifikant) können gemäß IQWiG-Methodenpapier als dramatisch eingestuft werden (16, 101).

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit, supportive Auswertung: Anteil an Patienten, die nach Exa-Cel-Infusion eine Eisenchelationstherapie erhalten haben im Zeitverlauf – weitere Untersuchungen

Studien	N1 n (%)
<b>CLIMB-TDT-111</b> <b>CLIMB-CTX001-131</b>	
<b>PES-Population Studie CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 (N = 54)</b>	
Vor Exa-Cel-Infusion	54 54 (100,0)
Exa-Cel-Infusion bis Monat 3	54 4 (7,4)
Monat 3 bis Monat 6	54 18 (33,3)
Monat 6 bis Monat 9	54 20 (37,0)
Monat 9 bis Monat 12	54 20 (37,0)
Monat 21 bis Monat 24	52 20 (38,5)
Monat 33 bis Monat 36	38 14 (36,8)
Monat 45 bis Monat 48	12 4 (33,3)
Monat 57 bis Monat 60	2 1 (50,0)
Die Daten basieren auf dem PES des Datenschnittes vom 09. August 2024. Die Nachbeobachtungszeiträume nach der Exa-Cel-Infusion in den Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 sind, sofern vorhanden, in dieser Analyse enthalten. Studienmonat = (Zieldatum – Datum der Exa-Cel-Infusion +1)/30. 1 Monat entspricht 30 Tagen. N: Zahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Zahl der Patienten mit Angabe/Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; N1: Anzahl der Patienten im PES zu Beginn eines jeden Zeitraums, PES: Primary Efficacy Set; TDT: Transfusions-abhängige $\beta$ -Thalassämie	

Die Tabelle 4-53 zeigt die Ergebnisse einer supportiven Auswertung für den Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit: Anteil an Patienten, die nach Exa-Cel-Infusion eine Eisenchelationstherapie erhalten haben im Zeitverlauf, aus einer integrierten Analyse der Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131. Dargestellt sind die Ergebnisse der PES-Population (N = 54).

Die supportive Auswertung erfolgt für den Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit aus dem Grund, dass für TDT-Patienten eine Therapie mit EK-Transfusionen regelhaft mit einer Behandlung mit Eisen-Chelatbildnern einhergeht. Diese Therapie mit Eisen-Chelatbildnern ist

bei den meisten Patienten zwingend erforderlich, um die durch die Grunderkrankung sowie der EK-Transfusionstherapie bedingte Eisenüberladung und Schädigung der Organe abzumildern, bringt allerdings häufig selbst Nebenwirkungen wie etwa Nephrotoxizität, Leukopenie oder Neutropenie mit sich (19, 102). Zudem kann keiner der verfügbaren Eisen-Chelatbildner die chronische Eisenüberladung bei TDT-Patienten vollständig verhindern (17).

Vor der Exa-Cel-Infusion erhielten entsprechend alle 54 Patienten (100,0 %) in der PES-Population der Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 eine Eisenchelationstherapie. In den ersten drei Monaten nach der Exa-Cel-Infusion erhielten 4 von 54 Patienten (7,4 %) eine Eisenchelationstherapie. Zwischen Monat 3 und Monat 6 erhielten 18 von 54 Patienten (33,3 %) eine Eisenchelationstherapie. Die niedrigen Raten in dieser Zeit sind durch Protokollvorgaben zu erklären, dass myelosuppressive Chelatbildner bis zum 6 Monat und nicht-myelosuppressive bis zum 3 Monat nach der Infusion mit Exa-Cel zu vermeiden sind. Zwischen Monat 6 und Monat 9 erhielten 20 von 54 Patienten (37,0 %) eine Eisenchelationstherapie. Zwischen Monat 9 und Monat 12 erhielten 20 von 54 Patienten (37,0 %) eine Eisenchelationstherapie. Zwischen Monat 21 und Monat 24 erhielten 20 von 52 Patienten (38,5 %) eine Eisenchelationstherapie. Zwischen Monat 33 und Monat 36 erhielten 14 von 38 Patienten (36,8 %) eine Eisenchelationstherapie. Zwischen Monat 45 und Monat 48 erhielten 4 von 12 Patienten (33,3 %) eine Eisenchelationstherapie. Zwischen Monat 57 und Monat 60 erhielt 1 von 2 Patienten eine Eisenchelationstherapie.

Die chronische erkrankungs- und EK-transfusionsbedingte Eisenüberladung der TDT-Patienten konnte somit zu Monat 24 nach Exa-Cel-Infusion für über die Hälfte der behandelten Patienten so weit reduziert werden, dass für sie keine Eisenchelationstherapie mehr notwendig war. Es ist dabei zu berücksichtigen, dass die Verringerung der Eisenüberladung, welche eine Beendigung der Eisenchelationstherapie erlaubt, langsam eintritt und nachweislich bei Patienten mit transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämie auch nach einer erfolgreichen allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) Jahre erfordert, was mit der bekanntermaßen geringen Geschwindigkeit der homöostatischen Prozesse des Eisenstoffwechsels zusammenhängt(97, 103).

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit; Transfusionsunabhängigkeit für mind. 12 Monate (TI12) in der Studie CLIMB-TDT-111 – weitere Untersuchungen

<b>Studie</b>	
<b>CLIMB-TDT-111</b>	
<b>PES-Population (N = 54)</b>	
<b>Anzahl an Patienten, die TI12 erreicht haben</b>	
n	51
% [95 %-KI]	94,4 (84,6; 98,8)
Einseitiger p-Wert bei einer Ansprechrate von 50 %	< 0,0001
<p>Die Auswertung von TI12 beginnt 60 Tage nach der letzten EK-Transfusion zur Nachbehandlung der Transplantation oder zur Behandlung der TDT- Erkrankung. Der Nachbeobachtungszeitraum nach der Exa-Cel-Infusion beträgt in der Studie CLIMB-TDT-111 24 Monate.</p> <p>TI12 ist definiert als Anteil der Patienten, die für mindestens 12 aufeinander folgende Monate nach der Exa-Cel-Infusion keine EK-Transfusionen erhalten haben und innerhalb des Zeitraums einen gewichteten durchschnittlichen Hb-Wertes <math>\geq 9</math> g/dL aufweisen.</p> <p>Hämoglobinmessungen, die für die Bestimmung des gewichteten durchschnittlichen Hämoglobins verwendet wurden, wurden in Zentrallabors durchgeführt. Nur EK-Transfusionen, die von einem EAC als dem Zweck der Nachbehandlung der Transplantation dienlich oder als dem TDT-Management entsprechend eingestuft wurden, sind eingeschlossen.</p> <p>Der Prozentsatz der Patienten, die TI12 erreichen, wird im Verhältnis zur Anzahl der Patienten im TDT-Primary Efficacy Set berechnet. Zweiseitige 95%-KI werden nach der exakten Clopper-Pearson-Methode berechnet.</p> <p>EAC: Endpoint Adjudication Committee; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Zahl der Patienten mit Angabe/Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; PES: Primary Efficacy Set; TDT: Transfusions-abhängige <math>\beta</math>-Thalassämie; TI12: Transfusionsunabhängigkeit für mindestens 12 Monate.</p>	

In Tabelle 4-54 ist der Anteil der Patienten dargestellt, die unter der Behandlung mit Exa-Cel eine innerhalb der Studie CLIMB-TDT-111 eine Transfusionsfreiheit von mindestens 12 Monaten innerhalb von 24 Monaten Nachbeobachtung erreicht haben. Von den 54 Patienten des PES, die mit Exa-Cel behandelt wurden, haben insgesamt 51 Patienten (94,4 %; [95 %-KI] = [84,6; 98,8]) eine Transfusionsfreiheit von mindestens 12 Monaten innerhalb des 24-monatigen Nachbeobachtungszeitraums erreicht. Der Effekt einer Behandlung mit Exa-Cel ist damit einer Ansprechrate von 50 % statistisch signifikant überlegen ( $p < 0,0001$ ).

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit; Transfusionsunabhängigkeit für mind. 12 Monate (TI12) in den Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 – weitere Untersuchungen

<b>Studien</b>	
<b>CLIMB-TDT-111</b>	
<b>CLIMB-CTX001-131</b>	
<b>PES-Population (N = 54)</b>	
<b>Anzahl an Patienten, die TI12 erreicht haben</b>	
n	53
% [95 %-KI]	98,1 [90,1;100,0]
Einseitiger p-Wert bei einer Ansprechrate von 50 %	< 0,0001
<p>Die Auswertung von TI12 beginnt 60 Tage nach der letzten EK-Transfusion zur Nachbehandlung der Transplantation oder zur Behandlung der TDT- Erkrankung. Die Nachbeobachtungszeiträume nach der Exa-Cel-Infusion in den beiden Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 werden, sofern vorhanden, in diese Analyse einbezogen.</p> <p>TI12 ist definiert als Anteil der Patienten, die für mindestens 12 aufeinander folgende Monate nach der Exa-Cel-Infusion keine EK-Transfusionen erhalten haben und innerhalb des Zeitraums einen gewichteten durchschnittlichen Hb-Wertes <math>\geq 9</math> g/dL aufweisen.</p> <p>Hämoglobinmessungen, die für die Bestimmung des gewichteten durchschnittlichen Hämoglobins verwendet wurden, wurden in Zentrallabors durchgeführt. Nur EK-Transfusionen, die von einem EAC als dem Zweck der Nachbehandlung der Transplantation dienlich oder als dem TDT-Management entsprechend eingestuft wurden, sind eingeschlossen.</p> <p>Der Prozentsatz der Patienten, die TI12 erreichen, wird im Verhältnis zur Anzahl der Patienten im TDT-Primary Efficacy Set berechnet. Zweiseitige 95%-KI werden nach der exakten Clopper-Pearson-Methode berechnet.</p> <p>EAC: Endpoint Adjudication Committee; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Zahl der Patienten mit Angabe/Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; PES: Primary Efficacy Set; TDT: Transfusions-abhängige <math>\beta</math>-Thalassämie; TI12: Transfusionsunabhängigkeit für mindestens 12 Monate.</p>	

In Tabelle 4-54 ist der Anteil der Patienten dargestellt, die unter der Behandlung mit Exa-Cel eine innerhalb der Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 eine Transfusionsfreiheit von mindestens 12 Monaten erreicht haben. Von den 54 Patienten des PES, die mit Exa-Cel behandelt wurden, haben insgesamt 53 Patienten (98,1 %; [95 %-KI] = [90,1;100,0]) eine Transfusionsfreiheit von mindestens 12 Monaten erreicht. Damit haben alle bis auf einen Patienten nach einer Behandlung mit Exa-Cel eine Transfusionsfreiheit für mindestens 12 Monate erreicht. Der Effekt einer Behandlung mit Exa-Cel ist damit einer Ansprechrate von 50 % statistisch signifikant überlegen ( $p < 0,0001$ ).

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit;  
Transfusionsunabhängigkeit für mindestens 12 Monate (TI12) unter SoC der WebTHAL-  
Datenbank vs. CLIMB-TDT-111 – weitere Untersuchungen

Statistik	Standard of Care (WebTHAL-Datenbank) N = 54	Gewichtete Exa-Cel-Population ESS N = 25
<b>Anzahl an Patienten, die TI12 erreicht haben</b>		
n	54	n.b. <sup>a</sup>
% [95 %-KI]	0 [n.b.; n.b.]	86,32 [56,24; 96,88]
Risk Ratio [95 %-KI] p-Wert	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.	
<p>a: Zahl der Patienten mit Angabe/Ereignis zum Erhebungszeitpunkt für die neu gewichtete Population nicht berechenbar.</p> <p>Die Daten des ESS-Sets basieren auf den Ergebnissen vom PES des Datenschnittes vom 09. August 2024.</p> <p>Das Matching der Exa-Cel-Population erfolgte anhand der Variablen Geschlecht, Mittelwert des Alters und der Annualisierten Anzahl an Transfusionen im Baseline-Zeitraum.</p> <p>ESS: Effective Sample Size; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Zahl der Patienten mit Angabe/Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; n.b.: nicht berechenbar; PES: Primary Efficacy Set; RR: Risk Ratio TI3: Transfusionsunabhängigkeit für 12 konsekutive Wochen; TI6: Transfusionsunabhängigkeit für mindestens 6 Monate.</p>		

In Tabelle 4-56 sind die Ergebnisse des indirekten Vergleiches, für den Anteil der Patienten, die TI12 erreicht haben, zwischen der identifizierten WebTHAL-Population und dem ESS-Set der gewichteten Exa-Cel-Population der CLIMB-TDT-111-Studie dargestellt. Innerhalb der WebTHAL-Population wurde von keinem der Patienten TI12 erreicht. Im ESS-Set der gewichteten Exa-Cel-Population der CLIMB-TDT-111-Studie haben 86,32 % der Patienten ([95 %-KI] = [56,24; 96,88]) eine TI12 erreicht. Da im SoC-Arm kein Patient eine Transfusionsfreiheit erreicht hat, konnte für den indirekten Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen kein Risk Ratio berechnet werden. Es zeigt sich hier somit ein bedeutsamer numerischer Vorteil zugunsten der Behandlung mit Exa-Cel. Behandlungsunterschiede dieser Größenordnung (mindestens Relatives Risiko > 10, auf dem Niveau von 1 % signifikant) können gemäß IQWiG-Methodenpapier als dramatisch eingestuft werden (16, 101).

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit; Anteil der Patienten, die TI3 bzw. TI6 erreichten unter BELIEVE-SoC vs. CLIMB-TDT-111 – weitere Untersuchungen

Statistik	Standard of Care (BELIEVE-Studie) N = 112	Gewichtete Exa-Cel-Population ESS N = 29
<b>Anzahl der Patienten, die im SoC-Arm der BELIEVE-Studie TI3 oder unter der Behandlung mit Exa-Cel TI6 erreicht haben</b>		
n	0	n.b. <sup>a</sup>
% [95 %-KI]	0 [n.b.; n.b.]	92,740 [74,120; 98,275]
Risk Ratio [95 %-KI] p-Wert		n.b. [n.b.; n.b.] n.b.
<p>a: Zahl der Patienten mit Angabe/Ereignis zum Erhebungszeitpunkt für die neu gewichtete Population nicht berechenbar.</p> <p>Die Daten des ESS-Sets basieren auf den Ergebnissen vom PES des Datenschnittes vom 09. August 2024. Das Matching der Exa-Cel-Population erfolgte anhand der Variablen Genotyp, Median der jährlichen EK-Transfusionseinheiten bei Studienbeginn und Median des Alters.</p> <p>ESS: Effective Sample Size; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Zahl der Patienten mit Angabe/Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; n.b.: nicht berechenbar; PES: Primary Efficacy Set; TI3: Transfusionsunabhängigkeit für 12 konsekutive Wochen; TI6: Transfusionsunabhängigkeit für mindestens 6 Monate.</p>		

Tabelle 4-58 zeigt die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen dem Anteil der Patienten, die in der BELIEVE-Studie des Wirkstoffs Luspatercept im SoC-Arm TI3 erreicht haben und der Patienten, die unter der Behandlung mit Exa-Cel in der Studie CLIMB-TDT-111 TI6 erreicht haben. Innerhalb des SoC-Arms der BELIEVE-Studie wurde von keinem der Patienten TI3 erreicht. Im ESS-Set der gewichteten Exa-Cel-Population der CLIMB-TDT-111-Studie haben 92,740 % der Patienten ([95 %-KI] = [74,120; 98,275]) eine Transfusionsfreiheit von 6 Monaten (TI6) erreicht. Da im SoC-Arm kein Patient eine Transfusionsfreiheit erreicht hat, konnte für den indirekten Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen kein Risk Ratio berechnet werden. Es zeigt sich hier somit ein bedeutsamer numerischer Vorteil zugunsten der Behandlung mit Exa-Cel. Behandlungsunterschiede dieser Größenordnung (mindestens Relatives Risiko > 10, auf dem Niveau von 1 % signifikant) können gemäß IQWiG-Methodenpapier als dramatisch eingestuft werden (16, 101).



Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit; Anteil der Patienten, die TI3 bzw. TI6 erreichten unter BELIEVE-Luspatercept vs. CLIMB-TDT-111 – weitere Untersuchungen

Statistik	Luspatercept (BELIEVE-Studie) N = 224	Gewichtete Exa-Cel-Population ESS N = 29
<b>Anzahl der Patienten, die im Luspatercept-Arm der BELIEVE-Studie TI3 oder unter der Behandlung mit Exa-Cel TI6 erreicht haben</b>		
n	9	n.b. <sup>a</sup>
% [95 %-KI]	4,0 [n.b.; n.b.]	94,038 (77,229; 98,655)
Risk Ratio [95 %-KI] p-Wert	23,510 [12,297; 44,947] < 0,0001	
<p>a: Zahl der Patienten mit Angabe/Ereignis zum Erhebungszeitpunkt für die neu gewichtete Population nicht berechenbar.</p> <p>Die Daten des ESS-Sets basieren auf den Ergebnissen vom PES des Datenschnittes vom 09. August 2024. Das Matching der Exa-Cel-Population erfolgte anhand der Variablen Genotyp, Median der jährlichen EK-Transfusionseinheiten bei Studienbeginn und Median des Alters.</p> <p>ESS: Effective Sample Size; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Zahl der Patienten mit Angabe/Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; n.b.: nicht berechenbar; PES: Primary Efficacy Set.</p>		

In Tabelle 4-58 sind die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen dem Anteil der Patienten, die in der BELIEVE-Studie des Wirkstoffs Luspatercept im Luspatercept-Arm TI3 erreicht haben und der Patienten, die unter der Behandlung mit Exa-Cel in der Studie CLIMB-TDT-111 TI6 erreicht haben, dargestellt. Unter Behandlung mit Luspatercept erreichten in der BELIEVE-Studie 9 Patienten (4,0 %) TI3. Im ESS-Set der gewichteten Exa-Cel-Population der CLIMB-TDT-111-Studie haben 94,038 % der Patienten ([95 %-KI] = [77,229; 98,655]) eine Transfusionsfreiheit von 6 Monaten (TI6) erreicht. Es zeigt sich entsprechend mit einer Risk Ratio von 23,510 ([95 %-KI] = [12,297; 44,947];  $p < 0,0001$ ) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Behandlung mit Exa-Cel in Bezug auf das Erreichen von TI3 bzw. TI6. Behandlungsunterschiede dieser Größenordnung (Relatives Risiko  $> 10$ , auf dem Niveau von 1 % signifikant) können gemäß IQWiG-Methodenpapier als dramatisch eingestuft werden (16, 101).

### *Gesamtschau*

Die TDT ist charakterisiert durch eine ineffektive Erythropoese, die eine schwere Anämie auslöst. Diese Anämie ist so schwerwiegend, dass lebenswichtige Organe nicht ausreichend mit Sauerstoff versorgt werden können. Unbehandelt würden an TDT erkrankte Kinder bereits in der frühen Kindheit versterben. Um die Anämie zu behandeln, sind die Patienten lebenslang auf regelmäßige überlebenswichtige EK-Transfusionen angewiesen. Die chronische Gabe von EK-Transfusionen verursacht allerdings eine Überladung des Organismus mit Eisen. Das aufgenommene Eisen und das durch die EK-Transfusionen zusätzlich zugeführte Eisen überschreitet mit der Zeit die Eisenbindungskapazitäten des Organismus und mit der Zeit lagert sich immer mehr freies Eisen in lebenswichtigen Organen ab. Da freies Eisen zytotoxisch ist, führt die Eisenüberladung zu schweren Organschäden. Diese Organschäden lassen sich auch durch eine Eisenchelationstherapie zur Eisenelimination nicht vollständig verhindern oder dauerhaft aufhalten (17).

Die durch diese iatrogene Eisenüberladung verursachten Organschäden sind vielfältig. So kommt es zu einer Beeinträchtigung der Herzfunktion (Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen), der Leber (Leberzirrhose, hepatozelluläres Karzinom) und der endokrinen Drüsen (Hyperparathyreoidismus, Hypothyreose, Diabetes mellitus), was auch Störungen des Wachstums und der Geschlechtsreife beinhaltet. Diese Organschäden tragen wesentlich zur Morbidität und Mortalität der Patienten bei. Die notwendige, aber nicht ausreichend wirksame Eisenchelationstherapie geht selbst mit schwerwiegenden Nebenwirkungen einher wie Neutropenie, Agranulozytose oder einer renalen oder hepatischen Dysfunktion (18). Häufige weitere Nebenwirkungen sind Bauchschmerzen, Übelkeit und Durchfall, die sich oft negativ auf die Adhärenz auswirken (19, 20).

Neben der Verschlimmerung der Symptomatik durch die Eisenüberladung stellen die Transfusionen selbst eine erhebliche Belastung für die Patienten dar. Die Verabreichung von EK-Transfusionen ist belastend und zeitintensiv: Etwa alle 2 - 3 Wochen müssen die Patienten transfundiert werden; die einzelnen Transfusionen nehmen erhebliche Zeit in Anspruch – mitunter bis zu ca. 10 Stunden pro Sitzung (21-26). Diese Transfusionstherapie schränkt den Alltag der Patienten ein und beeinträchtigt die Produktivität und das psychische Wohlbefinden der Betroffenen. Die lebenslange Therapie wirkt sich somit erheblich negativ auf die alltäglichen Aktivitäten und die Lebensqualität der Patienten aus (22, 27-29).

Da die Betroffenen lebenslang regelmäßig transfundiert werden müssen, spielen unerwünschte Transfusionsreaktionen eine große, belastende Rolle im Leben der Patienten (30). Es kommt zu unerwünschten transfusionsbedingten Reaktionen, zudem stellen übertragene Infektionen (virale, bakterielle und parasitäre Infektionen) und Alloimmunisierung weitere (teils) lebensbedrohliche Risiken regelmäßiger Bluttransfusionen dar (22, 31).

Die Reduktion der Transfusionshäufigkeit ist daher im Rahmen des Krankheitsmanagement der TDT ein zentrales und patientenrelevantes Therapieziel, da es die Belastung der Patienten sowohl direkt reduziert als auch Eisenüberladung bedingte Organschäden verhindert bzw. verzögert. Eine Therapie mit Exa-Cel adressiert die zugrundeliegenden Pathomechanismen der

TDT spezifisch und hocheffektiv: Die Betroffenen sollen nicht mehr auf EK-Transfusionen angewiesen sein, d.h. eine komplette Transfusionsfreiheit im Sinne einer funktionellen Heilung gilt als wesentliches Therapieziel.

Insgesamt zeigt sich für den Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit sowohl über die Ergebnisse der Einzeldarstellung der Exa-Cel-Population über den Zeitraum der Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 als auch für die Ergebnisse des indirekten Vergleichs mit dem Standard of Care der BELIEVE-Studie und der WebTHAL-Datenbank, ein bedeutsamer Effekt dramatischen Ausmaßes der Behandlung mit Exa-Cel. Darüber hinaus konnte die chronische erkrankungs- und EK-transfusionsabhängige Eisenüberladung zu Monat 24 für über die Hälfte der Patienten so weit reduziert werden, dass keine Eisenchelatherapie mehr notwendig war. Diese eindeutigen und mit den Ergebnissen des indirekten Vergleiches bestätigten Effekte stellen eine funktionelle Heilung im Sinne einer langfristigen und andauernden Freiheit von Transfusionen dar.

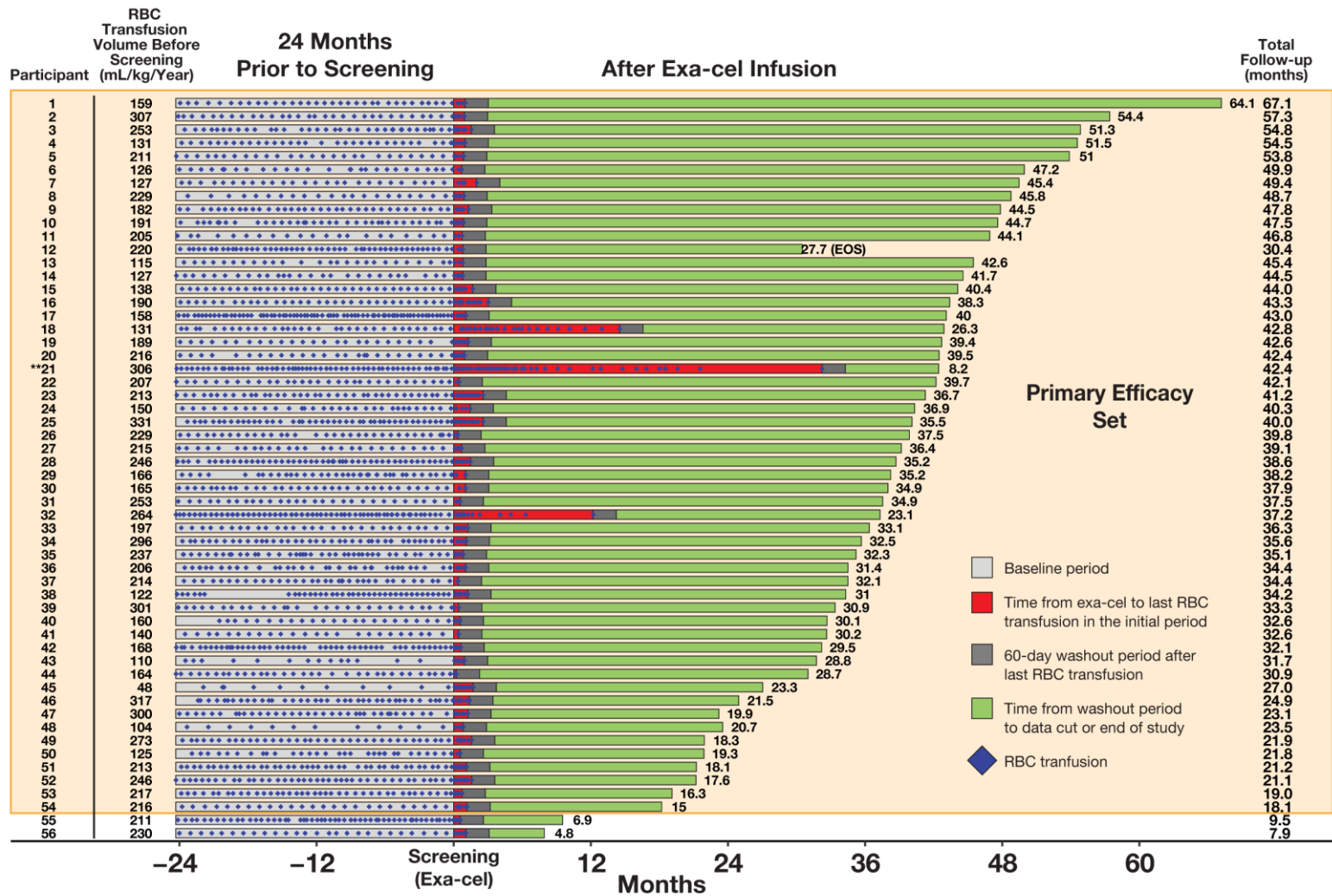


Abbildung 4-6: Ergebnisse für den Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit; Darstellung der Dauer der Transfusionsfreiheit nach Exa-Cel-Infusion (Full Analysis Set; markierter Bereich: Primary Efficacy Set) – weitere Untersuchungen

In Abbildung 4-6 sind die Ergebnisse für den Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit dargestellt, operationalisiert als Darstellung der Dauer der Transfusionsfreiheit nach Exa-Cel-Infusion pro Patient für das Full Analysis Set und das Primary Efficacy Set der Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131.

Im PES erreichten 51/54 Patienten (94 %) TI12 in Studie CLIMB-TDT-111, wobei die Dauer der TI von mindestens 15,0 Monaten bis maximal 64,1 Monaten reichte. Der Median betrug 34,9 Monate (einschließlich der Nachbeobachtung in CLIMB-CTX001-131).

3 Patienten erreichten den Endpunkt TI12 während der CLIMB-TDT-111-Studie nicht. Davon stoppten jedoch 2 Patienten nach respektive 14,5 Monaten bzw. 23,1 Monaten die EK-Transfusionen und erreichten TI12 in der Studie CLIMB-CTX001-131, mit einer gesamten Dauer der TI von 26,3 Monaten bzw. 23,1 Monaten.

Ein Patient stoppte die regulären EK-Transfusionen nach 21,6 Monaten, dann löste eine vorübergehende Gastroenteritis unklarer Ursache (möglicherweise Parvovirus) eine Anämie aus, die eine Transfusion nach 32,2 Monaten notwendig machte. Seit dieser EK-Transfusion ist der Patient seit 8,2 Monaten transfusionsfrei.

Alle Patienten im FAS (56/56) haben die EK-Transfusionen inzwischen eingestellt und die 2-monatige Post-Transfusionsperiode abgeschlossen (die Dauer der transfusionsfreien Zeit liegt dabei zwischen mindestens 4,8 Monaten und 64,1 Monaten).

Für Patienten, die während der Studie CLIMB-TDT-111 TI12 erreichen, beträgt die durchschnittliche Zeit von der Exa-Cel-Infusion bis zur letzten erhaltenen EK-Transfusion 1,1 Monate.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit; Dauer der Transfusionsfreiheit nach Exa-Cel-Infusion für Patienten die TI12 erreicht haben – weitere Untersuchungen

<b>Studien</b>	
<b>CLIMB-TDT-111</b>	
<b>CLIMB-CTX001-131</b>	
<b>PES-Population (N = 54)</b>	
<b>Dauer der Transfusionsfreiheit nach Exa-Cel-Infusion für Patienten die TI12 erreicht haben</b>	
n	53
MW (SD)	34,5 (10,7)
Median	34,9
Min; Max	15,0; 64,1
<p>Die Auswertung von TI12 beginnt 60 Tage nach der letzten EK-Transfusion zur Nachbehandlung der Transplantation oder zur Behandlung der TDT- Erkrankung. Die Nachbeobachtungszeiträume nach der Exa-Cel-Infusion in den beiden Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 werden, sofern vorhanden, in diese Analyse einbezogen.</p> <p>TI12 ist definiert als Anteil der Patienten, die für mindestens 12 aufeinander folgende Monate nach der Exa-Cel-Infusion keine EK-Transfusionen erhalten haben und innerhalb des Zeitraums einen gewichteten durchschnittlichen Hb-Wertes <math>\geq 9</math> g/dL aufweisen.</p> <p>Hämoglobinmessungen, die für die Bestimmung des gewichteten durchschnittlichen Hämoglobins verwendet wurden, wurden in Zentrallabors durchgeführt. Nur EK-Transfusionen, die von einem EAC als dem Zweck der Nachbehandlung der Transplantation dienlich oder als dem TDT-Management entsprechend eingestuft wurden, sind eingeschlossen.</p> <p>Wenn für einen Patienten mehrere transfusionsfreie Zeiträume vorlagen, wird der längste Zeitraum in die Auswertung mit einbezogen.</p> <p>MW: Mittelwert; N: Zahl der Patienten der Analysepopulation; n: Zahl der Patienten mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; SD: Standardabweichung.</p>	

In Tabelle 4-59 ist die Dauer der Transfusionsfreiheit für die Patienten des PES dargestellt, die unter der Behandlung mit Exa-Cel eine innerhalb der Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 eine Transfusionsfreiheit von mindestens 12 Monaten erreicht haben.

Der die Mittlere Dauer der Transfusionsfreiheit betrug für diese Patienten 34,5 Monate (SD = 10,7), der Median lag bei 34,9 Monaten (Min = 15,0; Max = 64,1).

**4.3.2.3.1.8.3 HbF-Konzentration – weitere Untersuchungen**

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

Tabelle 4-60: Operationalisierung der HbF-Konzentration – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CLIMB-TDT-111	<p><i>HbF-Konzentration im Zeitverlauf</i></p> <p>Der Endpunkt HbF-Konzentration ist operationalisiert als HbF-Konzentration der Patienten im Zeitverlauf. Für die Evaluierung der HbF-Konzentration wird der Anteil des Hämoglobins im peripheren Blut am Gesamt-Hb erhoben. Die Analyse der Blutproben wird von einem Zentrallabor durchgeführt.</p> <p>Die erste Erhebung erfolgt zum Zeitpunkt des Screenings und anschließend nach Bestätigung der Eignung der Patienten für die Studie vor Beginn der Mobilisierung. Nach der Infusion von Exa-Cel erfolgt die Erhebung der HbF-Konzentration ab Tag 30 (<math>\pm 4</math> Tage) alle 30 Tage (<math>\pm 7</math> Tage) sowie ab Monat 6 alle 90 Tage (<math>\pm 14</math> Tage), und zur Visite bei vorzeitiger Beendigung des Follow-ups.</p> <p>Die HbF-Konzentration (absolute Werte) wird als kontinuierliche Variable über die Zeit anhand der folgenden deskriptiven Statistiken zusammengefasst: Anzahl der Patienten (n), Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median, Minimum (min) und Maximum (max).</p> <p>Wenn nicht anders angegeben, ist die Baseline definiert als die letzte nicht fehlende Messung (planmäßig oder außerplanmäßig), die während des Screenings und vor Beginn der Mobilisierung durchgeführt wurde.</p> <p>Fehlende Daten werden, sofern nicht anders angegeben, nicht imputiert. Alle erhobenen Daten werden für die Analyse herangezogen. Bei Patienten, die in die Langzeit-Nachbeobachtungsstudie (Studie CLIMB-CTX001-131) aufgenommen werden, basiert die Wirksamkeit auf den Daten sowohl der Hauptstudie als auch der Langzeit-Nachbeobachtungsstudie.</p> <p>Während ein Patient regelmäßig transfundiert wird, sollten die Proben für die Zentrallabore unmittelbar vor der Transfusion entnommen werden und müssen innerhalb von 7 Tagen vor der nächsten geplanten Transfusion entnommen werden. Wenn der Patient nach der Verabreichung von Exa-Cel keine regelmäßigen Transfusionen mehr erhält, sollten die Proben unmittelbar vor einer notwendigen Transfusion und mindestens 2 Wochen nach einer vorherigen Transfusion entnommen werden.</p> <p>Die Auswertung des Endpunktes erfolgte anhand der PES-Population.</p> <p><i>F-Zell-Anteil im Zeitverlauf</i></p> <p>Der Endpunkt F-Zell-anteil im Zeitverlauf ist operationalisiert als F-Zell-Anteil der Patienten über die Zeit. Für die Evaluierung des F-Zell-Anteils wird der Anteil der <math>\gamma</math>-Globin exprimierenden Erythrozyten im peripheren Blut an der Gesamtzahl der zirkulierenden Erythrozyten erhoben. Die Analyse der Blutproben wird von einem Zentrallabor durchgeführt.</p> <p>Wenn nicht anders angegeben, ist die Baseline definiert als die letzte nicht fehlende Messung (planmäßig oder außerplanmäßig), die während des Screenings und vor Beginn der Mobilisierung durchgeführt wurde.</p> <p>Die Veränderung des F-Zell-Anteils zum jeweiligen Zeitpunkt der Visite, sowie die Veränderung zur Baseline (Anteil in %) wird als kontinuierliche Variable über die Zeit anhand der folgenden deskriptiven Statistiken zusammengefasst: Anzahl der Patienten (n), Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median, Minimum (min) und Maximum (max).</p> <p>Die Durchführung der Analysen und Darstellung der Ergebnisse erfolgte, wenn nicht anders angegeben, analog zu der Veränderung der HbF-Konzentration zur Baseline.</p> <p>Die Analyse des dargestellten Datenschnittes beruht auf den Daten der PES-Population.</p>

Studie	Operationalisierung
CLIMB-CTX001-131	Der Endpunkt wird analog zur Studie CLIMB TDT-111 erhoben.
FAS: Full Analysis Set; HbF: fetales Hämoglobin; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der Patienten; PES: Primary Efficacy Set; SD: Standardabweichung.	

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

#### *Verzerrungspotenzial auf Studienebene*

Bei der eingeschlossenen Studie CLIMB-TDT-111 handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Studie, so dass das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als hoch eingestuft wird.

#### *Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene*

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

Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP, post-hoc Auswertungen, Studienbericht und Studienregistrierung überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig.

Die Beschreibung des Endpunktes HbF-Konzentration ist transparent dargestellt und es werden adäquate statistische Verfahren verwendet, so dass keine anderen Aspekte identifiziert werden können, die eine Verzerrung des Endpunktes bedingen würden.

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



Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt HbF-Konzentration; HbF-Konzentration im Zeitverlauf – weitere Untersuchungen

Studien CLIMB-TDT-111 CLIMB-CTX001-131	n	MW (SD) [g/dL]	Median (Min; Max) [g/dL]
<b>PES-Population Studie CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 (N = 54)</b>			
Baseline	53	0,7 (0,9)	0,3 (0,0; 5,8)
Monat 1	54	0,7 (0,8)	0,3 (0,0; 3,4)
Monat 2	51	4,4 (2,4)	4,2 (0,1; 9,9)
Monat 3	52	7,9 (3,0)	8,5 (0,3; 14,5)
Monat 4	54	10,2 (2,9)	10,7 (0,6; 17,0)
Monat 5	51	11,0 (2,8)	11,4 (0,7; 16,9)
Monat 6	54	11,2 (2,8)	11,8 (1,1; 17,0)
Monat 12	53	11,7 (2,4)	12,3 (4,4; 16,1)
Monat 18	49	12,2 (2,5)	12,5 (4,3; 17,7)
Monat 24	47	12,0 (2,4)	12,2 (6,7; 17,9)
Monat 30	42	12,3 (1,9)	12,3 (7,5; 15,9)
Monat 36	31	11,8 (2,2)	11,9 (7,3; 16,1)
Monat 42	21	11,8 (2,4)	12,1 (7,5; 16,7)
Monat 48	9	11,5 (2,1)	12,1 (7,5; 13,6)
Monat 54	4	12,5 (1,6)	12,8 (10,3; 14,1)
Monat 60	1	13,9 (-)	13,9 (13,9; 13,9)
Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung (planmäßig oder außerplanmäßig), die vor Beginn der Mobilisierung in Studie CLIMB-TDT-111 erhoben wurde. Die Nachbeobachtungszeiträume nach der Exa-Cel-Infusion in den Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 sind, sofern vorhanden, in dieser Analyse enthalten. Die dargestellten Hämoglobinmessungen wurden in Zentrallabors durchgeführt.			

Studien	n	MW (SD) [g/dL]	Median (Min; Max) [g/dL]
CLIMB-TDT-111 CLIMB-CTX001-131			
HbF: fetales Hämoglobin; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Zahl der Patienten mit Angabe/Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; PES: Primary Efficacy Set; SD: Standardabweichung; TDT: Transfusions-abhängige $\beta$ -Thalassämie			

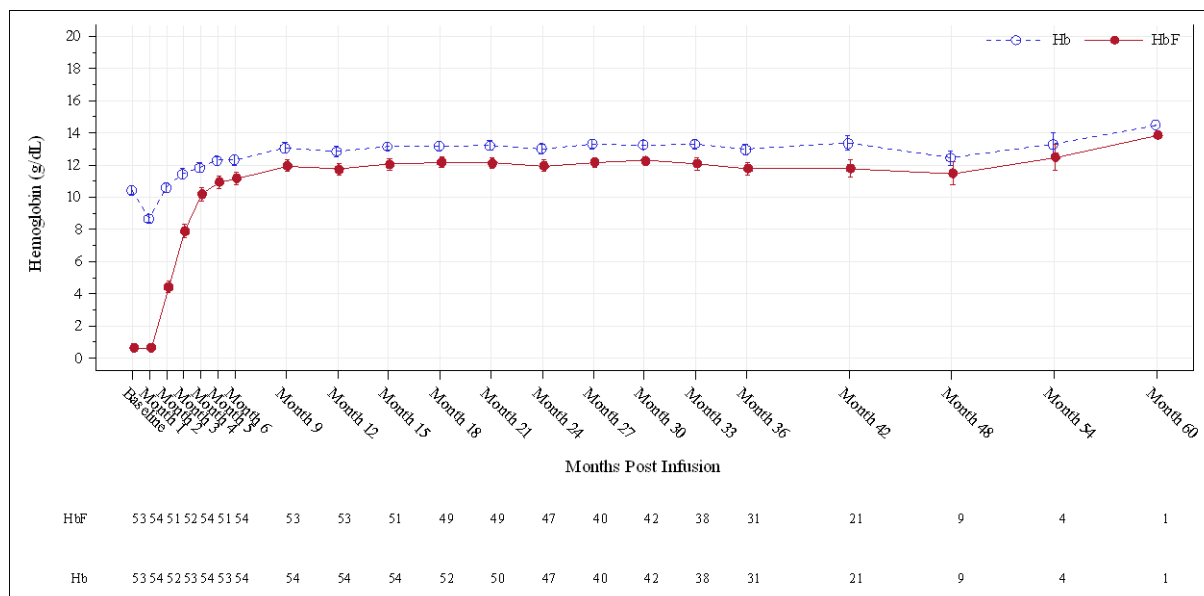


Abbildung 4-7: Ergebnisse für den Endpunkt HbF-Konzentration; Darstellung der HbF-Konzentration und Gesamt Hb-Konzentration im Zeitverlauf – weitere Untersuchungen

Die Tabelle 4-61 zeigt die Ergebnisse für den Endpunkt HbF-Konzentration, operationalisiert als HbF-Konzentration im Zeitverlauf, aus einer integrierten Analyse der Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131. Dargestellt sind die Ergebnisse der PES-Population (N = 54). Zu Baseline (n = 53) lag die HbF-Konzentration im Mittel bei 0,7 g/dL (SD = 0,9; Median = 0,3; Min = 0,0; Max = 5,8). Innerhalb der ersten 6 Monate nach Exa-Cel-Infusion stieg die HbF-Konzentration rasch an. Im Monat 1 (n = 54) lag die HbF-Konzentration im Mittel bei 0,7 g/dL (SD = 0,8; Median = 0,3; Min = 0,0; Max = 3,4), im Monat 2 (n = 51) bei mittleren 4,4 g/dL (SD = 2,4; Median = 4,2; Min = 0,0; Max = 9,9). Zu Monat 3 (n = 52) lag die HbF-Konzentration bereits bei durchschnittlichen 7,9 g/dL (SD = 3,0; Median = 8,5; Min = 0,3; Max = 14,5) und im Monat 4 (n = 54) bei mittleren 10,2 g/dL (SD = 2,9; Median = 10,7; Min = 0,6; Max = 17,0). Im Monat 5 (n = 51) lag die HbF-Konzentration im Mittel bei 11,0 g/dL (SD = 2,8; Median = 11,4; Min = 0,7; Max = 16,9), im Monat 6 (n = 54) stieg die HbF-Konzentration im Mittel erneut auf 11,2 g/dL (SD = 2,8; Median = 11,8; Min = 1,1; Max = 17,0) an. Im Monat 12 (n = 53) lag die HbF-Konzentration bei durchschnittlich 11,7 g/dL (SD = 2,4; Median = 12,3; Min = 4,4; Max = 16,1). Im Monat 18

(n = 49) bei mittleren 12,2 g/dL (SD = 2,5; Median = 12,5; Min = 4,3; Max = 17,7). Im Monat 24 (n = 47) lag die HbF-Konzentration weiterhin konstant bei durchschnittlich 12,0 g/dL (SD = 2,4; Median = 12,2; Min = 6,7; Max = 17,9). Im Monat 30 (n = 42) lag die HbF-Konzentration im Mittel bei 12,3 g/dL (SD = 1,9; Median = 12,3; Min = 7,5; Max = 15,9). Im Monat 36 (n = 31) lag die HbF-Konzentration bei mittleren 11,8 g/dL (SD = 2,2; Median = 11,9; Min = 7,3; Max = 16,1). Im Monat 42 (n = 21) lag die HbF-Konzentration weiterhin konstant bei mittleren 11,8 g/dL (SD = 2,4; Median = 12,1; Min = 7,5; Max = 16,7), im Monat 48 (n = 9) lag der Wert im Mittel bei 11,5 g/dL (SD = 2,1; Median = 12,1; Min = 7,5; Max = 13,6) und stieg im Monat 54 (n = 4) auf durchschnittlich 12,5 g/dL (SD = 1,6; Median = 12,8; Min = 10,3; Max = 14,1). Bis Monat 60 (n = 1) lag die HbF-Konzentration bei 13,9 g/dL (SD = -; Median = 13,9; Min = 13,9; Max = 13,9).

Insgesamt zeigt sich für Patienten nach Exa-Cel-Behandlung ein wirkungsvoller, schneller und nachhaltiger Anstieg der mittleren HbF-Konzentration.

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt HbF-Konzentration; F-Zell-Anteil im Zeitverlauf – weitere Untersuchungen

Studien CLIMB-TDT-111 CLIMB-CTX001-131	n	MW (SD) [%]	Median (Min; Max) [%]
<b>PES-Population Studie CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 (N = 54)</b>			
Baseline	54	14,21 (14,85)	8,70 (2,3; 83,9)
Monat 1	54	9,93 (8,00)	7,00 (1,6; 33,6)
Veränderung zu Baseline für Monat 1	54	-4,28 (15,77)	-3,04 (-65,4; 22,4)
Monat 2	54	45,34 (21,01)	45,10 (2,0; 78,9)
Veränderung zu Baseline für Monat 2	54	31,13 (25,49)	34,25 (-53,0; 66,9)
Monat 3	53	74,50 (19,13)	81,00 (6,0; 93,3)
Veränderung zu Baseline für Monat 3	53	60,40 (23,78)	65,10 (-11,6; 87,4)
Monat 4	54	90,96 (16,38)	96,05 (9,0; 99,6)
Veränderung zu Baseline für Monat 4	54	76,75 (21,31)	82,54 (2,0; 95,4)
Monat 5	53	95,00 (15,51)	99,20 (10,8; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 5	53	80,67 (20,53)	88,80 (7,8; 97,1)

<b>Studien</b> <b>CLIMB-TDT-111</b> <b>CLIMB-CTX001-131</b>	<b>n</b>	<b>MW (SD)</b> <b>[%]</b>	<b>Median</b> <b>(Min; Max)</b> <b>[%]</b>
Monat 6	54	96,52 (13,93)	99,80 (25,7; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 6	54	82,31 (19,35)	89,64 (15,7; 97,7)
Monat 12	54	98,39 (6,22)	99,90 (57,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 12	54	84,18 (15,61)	90,11 (16,0; 97,1)
Monat 18	53	99,34 (2,86)	99,90 (79,3; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 18	53	85,06 (15,06)	91,20 (16,1; 97,7)
Monat 24	47	99,46 (1,15)	99,90 (94,2; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 24	47	85,05 (15,37)	90,98 (16,1; 97,1)
Monat 30	42	99,72 (0,84)	99,90 (94,9; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 30	42	87,05 (12,41)	91,50 (49,1; 97,7)
Monat 36	31	99,74 (0,53)	99,90 (97,7; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 36	31	85,77 (13,31)	91,10 (49,2; 96,4)
Monat 42	20	99,59 (0,81)	99,95 (96,8; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 42	20	83,52 (15,15)	90,70 (48,6; 96,9)
Monat 48	9	99,60 (0,94)	99,90 (97,1; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 48	9	90,02 (6,12)	91,78 (74,7; 94,6)
Monat 54	4	99,70 (0,38)	99,80 (99,2; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 54	4	92,68 (2,10)	93,61 (89,5; 94,0)
Monat 60	1	100,00 (-)	100,00 (100,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 60	1	89,94 (-)	89,94 (89,9; 89,9)

Studien	n	MW (SD) [%]	Median (Min; Max) [%]
CLIMB-TDT-111 CLIMB-CTX001-131			
Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung (planmäßig oder außerplanmäßig), die vor Beginn der Mobilisierung in Studie CLIMB-TDT-111 erhoben wurde. Die Nachbeobachtungszeiträume nach der Exa-Cel-Infusion in den Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 sind, sofern vorhanden, in dieser Analyse enthalten.			
Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Zahl der Patienten mit Angabe/Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; PES: Primary Efficacy Set; SD: Standardabweichung; TDT: Transfusions-abhängige $\beta$ -Thalassämie.			

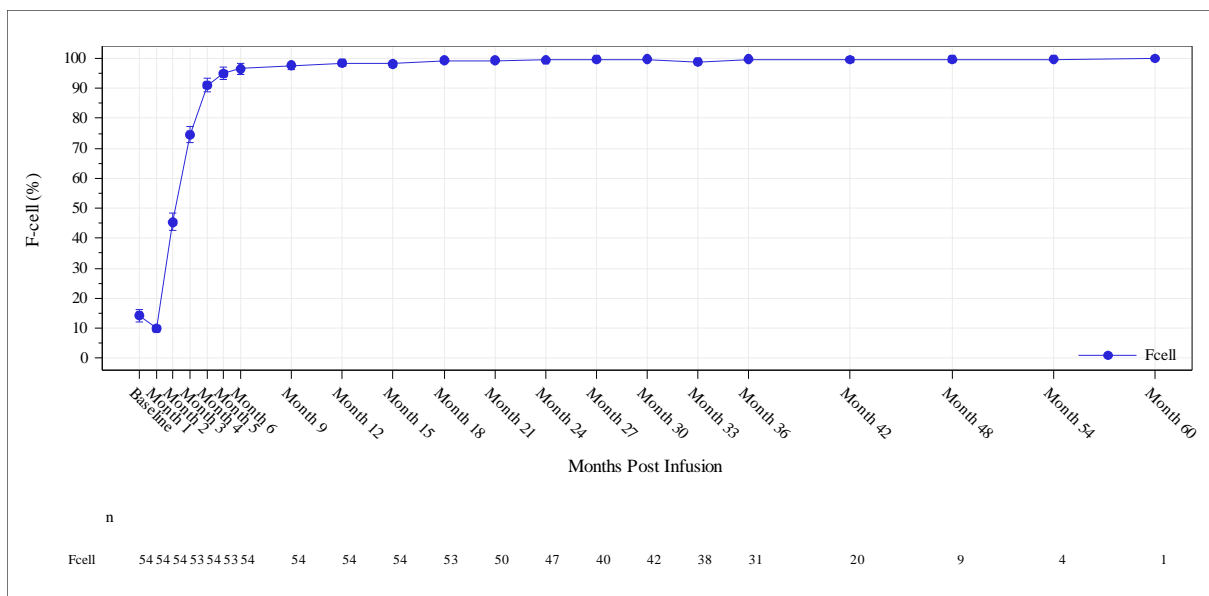


Abbildung 4-8: Ergebnisse für den Endpunkt HbF-Konzentration; Darstellung der F-Zell-Anteil im Zeitverlauf – weitere Untersuchungen

Die Tabelle 4-62 zeigt die Ergebnisse für den Endpunkt HbF-Konzentration, operationalisiert als F-Zell-Anteil im Zeitverlauf, aus einer integrierten Analyse der Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131. Dargestellt sind die Ergebnisse der PES-Population (N = 54). Zu Baseline (n = 54) lag der F-Zell-Anteil im Mittel bei 14,21 % (SD = 11,96; Median = 8,7; Min = 2,3; Max = 83,9). Im Monat 1 (n = 54) sank der F-Zell-Anteil zunächst leicht auf mittlere 9,93 % (SD = 8,00; Median = 7,00; Min = 1,6; Max = 33,6) und stieg dann bis Monat 6 stark an. Im Monat 2 (n = 54) lag der F-Zell-Anteil bereits bei durchschnittlich 45,34 % (SD = 21,01; Median = 45,10; Min = 2,0; Max = 78,9), im Monat 3 (n = 53) bei 74,50 % (SD = 19,13; Median = 81; Min = 6,0; Max = 93,3). Im Monat 4 (n = 54) erhöhte sich der F-Zell-Anteil im Mittel auf 90,96 % (SD = 16,38; Median = 96,05; Min = 9,0; Max = 99,6), im Monat 5 (n = 53) auf 95,00 % (SD = 15,51; Median = 99,20; Min = 10,8; Max = 100,0) und im Monat 6 (n = 54) im Mittel auf 96,52 % (SD = 13,93; Median = 99,80; Min = 25,7; Max = 100,0). Im Monat 12 (n = 54) lag der F-Zell-Anteil im Mittel bei 98,39 % (SD = 6,22; Median = 99,90; Min = 57,0; Max = 100,0). Im Monat 18 (n = 53) lag der F-Zell-Anteil

durchschnittlich bei 99,34 % (SD = 2,86; Median = 99,90; Min = 79,3; Max = 100,0). Im Monat 24 (n = 47) lag der F-Zell-Anteil im Mittel bei 99,46 % (SD = 1,15; Median = 99,90; Min = 94,2; Max = 100,0). Im Monat 30 (n = 42) lag der F-Zell-Anteil bei 99,72 % (SD = 0,84; Median = 99,90; Min = 94,9; Max = 100,0). Im Monat 36 (n = 31) lag der F-Zell-Anteil im Mittel bei 99,74 % (SD = 0,53; Median = 99,90; Min = 97,7; Max = 100,0). Im Monat 42 (n = 20) lag der F-Zell-Anteil bei mittleren 99,59 % (SD = 0,81; Median = 99,95; Min = 96,8; Max = 100). Nach 48 Monaten (n = 9) lag der F-Zell-Anteil im Mittel bei 99,60 % (SD = 0,94; Median = 99,90; Min = 97,1; Max = 100,0) und nach 54 Monaten (n = 4) bei 99,70 % (SD = 0,38; Median = 99,80, Min = 99,2; Max = 100). Bis Monat 60 (n = 1) hielt sich der F-Zell-Anteil konstant und lag im Mittel bei 100,0 % (SD = -; Median = 100,0; Min = 100,0; Max = 100,0).

Insgesamt zeigt sich für Patienten nach Exa-Cel-Behandlung ein wirkungsvoller, schneller und nachhaltiger Anstieg des F-Zell-Anteils auf über 99%. HbF wird nach einer Behandlung mit Exa-Cel somit effektiv in der Gesamtheit der Erythrozyten des Patienten exprimiert.

#### 4.3.2.3.1.8.4 Gesamt-Hb-Konzentration – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-63: Operationalisierung der Gesamt-Hb-Konzentration – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CLIMB-TDT-111	<p><i>Gesamt Hb-Konzentration im Zeitverlauf</i></p> <p>Der Endpunkt Gesamt Hb-Konzentration ist operationalisiert als Gesamt Hb-Konzentration der Patienten im Zeitverlauf. Die Analyse der Blutproben wird von einem Zentrallabor durchgeführt.</p> <p>Die erste Erhebung erfolgt zum Zeitpunkt des Screenings, täglich vor Beginn der Mobilisierung und an Tag 1, Tag 2 und Tag 3 während der Mobilisierung und Apherese. Nach der Infusion von Exa-Cel erfolgt die Erhebung des Gesamt Hb-Wertes ab Tag 30 (<math>\pm 4</math> Tage) alle 30 Tage (<math>\pm 7</math> Tage) sowie ab Monat 6 alle 90 Tage (<math>\pm 14</math> Tage), und zur Visite bei vorzeitiger Beendigung des Follow-ups.</p> <p>Der Gesamt-Hb wird als kontinuierliche Variable über die Zeit anhand als Anzahl der Patienten (n), Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median, Minimum (min) und Maximum (max) zusammengefasst.</p> <p>Wenn nicht anders angegeben, ist die Baseline definiert als die letzte nicht fehlende Messung (planmäßig oder außerplanmäßig), die während des Screenings und vor Beginn der Mobilisierung durchgeführt wurde.</p> <p>Fehlende Daten werden, sofern nicht anders angegeben nicht imputiert. Alle erhobenen Daten werden für die Analyse herangezogen. Bei Patienten Lost-To-Follow-up oder die sterben, basieren die Wirksamkeitsanalysen auf den verfügbaren Daten vor dem Tod oder vor Ausscheiden aus der Studie. Bei Patienten, die in die Langzeit-Nachbeobachtungsstudie (Studie CLIMB-CTX001-131) aufgenommen werden, basiert die Wirksamkeit auf den Daten sowohl der Hauptstudie als auch der Langzeit-Nachbeobachtungsstudie.</p> <p>Während ein Patient regelmäßig transfundiert wird, sollten die Proben für die Zentrallabore unmittelbar vor der Transfusion entnommen werden und müssen innerhalb von 7 Tagen vor der nächsten geplanten Transfusion entnommen werden. Wenn der Patient nach der Verabreichung von Exa-Cel keine regelmäßigen Transfusionen mehr erhält, sollten die Proben unmittelbar vor einer notwendigen Transfusion und mindestens 2 Wochen nach einer vorherigen Transfusion entnommen werden.</p>

Studie	Operationalisierung
	Die Analyse des dargestellten Datenschnittes beruht auf den Daten der 2. Interimsanalyse des Endpunktes basiert auf der PES-Population.
CLIMB-CTX001-131	Der Endpunkt wird analog zur Studie CLIMB-TDT-111 erhoben.
FAS: Full Analysis Set; Hb: Hämoglobin; max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten; PES: Primary Efficacy Set; SD: Standardabweichung.	

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

#### *Verzerrungspotenzial auf Studienebene*

Bei der eingeschlossenen Studie CLIMB-TDT-111 handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Studie, so dass das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als hoch eingestuft wird.

#### *Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene*

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

Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP, post-hoc Auswertungen, Studienbericht und Studienregistrierung überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig.

Die Beschreibung des Endpunktes Gesamt Hb-Konzentration ist transparent dargestellt und es werden adäquate statistische Verfahren verwendet, so dass keine anderen Aspekte identifiziert werden können, die eine Verzerrung des Endpunktes bedingen würden.

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

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamt Hb-Konzentration; Hb-Konzentration im Zeitverlauf – weitere Untersuchungen

Studien CLIMB-TDT-111 CLIMB-CTX001-131	n	MW (SD) [g/dL]	Median (Min; Max) [g/dL]
<b>PES-Population Studie CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 (N = 54)</b>			
Baseline	53	10,4 (1,9)	10,2 (6,9; 14,2)
Monat 1	54	8,7 (1,6)	8,6 (4,6; 13,2)
Monat 2	52	10,6 (2,2)	10,5 (6,4; 16,4)
Monat 3	53	11,5 (2,3)	11,5 (7,1; 17,6)
Monat 4	54	11,8 (2,2)	12,1 (6,6; 17,2)
Monat 5	53	12,3 (1,9)	12,5 (7,7; 17,0)
Monat 6	54	12,3 (2,1)	12,5 (6,5; 17,3)
Monat 12	54	12,9 (2,0)	12,9 (6,2; 17,2)
Monat 18	52	13,2 (2,2)	13,2 (6,5; 17,9)
Monat 24	47	13,0 (2,1)	13,0 (7,7; 18,1)
Monat 30	42	13,3 (1,8)	13,4 (8,1; 16,5)
Monat 36	31	13,0 (1,8)	12,7 (8,2; 16,4)
Monat 42	21	13,4 (2,1)	13,5 (8,9; 16,9)
Monat 48	9	12,5 (1,3)	12,8 (10,5; 14,0)
Monat 54	4	13,3 (1,3)	13,5 (11,5; 14,7)
Monat 60	1	14,5 (-)	14,5 (14,5; 14,5)
Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung (planmäßig oder außerplanmäßig), die vor Beginn der Mobilisierung in Studie CLIMB-TDT-111 erhoben wurde. Die Nachbeobachtungszeiträume nach der Exa-Cel-Infusion in den Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 sind, sofern vorhanden, in dieser Analyse enthalten. Die dargestellten Hämoglobinmessungen wurden in Zentrallabors durchgeführt.			



Studien CLIMB-TDT-111 CLIMB-CTX001-131	n	MW (SD) [g/dL]	Median (Min; Max) [g/dL]
Hb: Hämoglobin; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Zahl der Patienten mit Angabe/Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; PES: Primary Efficacy Set; SD: Standardabweichung; TDT: Transfusions-abhängige $\beta$ -Thalassämie.			

Die Tabelle 4-64 zeigt die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamt Hb-Konzentration, operationalisiert als Gesamt Hb-Konzentration im Zeitverlauf, aus einer integrierten Analyse der Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131. Eine graphische Darstellung ist zudem Abbildung 4-7 zu entnehmen. Dargestellt sind die Ergebnisse der PES-Population (N = 54). Zu Baseline (n = 53) lag die Hämoglobinkonzentration im Mittel bei 10,4 g/dL (SD = 1,9; Median = 10,2; Min = 6,9; Max = 14,2). Im Monat 1 (n = 54) sank die Hämoglobinkonzentration im Mittel leicht auf 8,7 g/dL (SD = 1,6; Median = 8,6; Min = 4,6; Max = 13,2). Innerhalb der folgenden 5 Monate stabilisierte sich die Hämoglobinkonzentration. Im Monat 2 (n = 52) stieg die Hämoglobinkonzentration im Mittel auf 10,6 g/dL (SD = 2,2; Median = 10,5; Min = 6,4; Max = 16,4), im Monat 3 (n = 53) lag die Hämoglobinkonzentration im Mittel bereits bei 11,5 g/dL (SD = 2,3; Median = 11,5; Min = 7,1; Max = 17,6) und stieg im Monat 4 (n = 54) erneut an auf durchschnittlich 11,8 g/dL (SD = 2,2; Median = 12,1; Min = 6,6; Max = 17,2). Im Monat 5 (n = 53) erhöhte sich die Hämoglobinkonzentration im Mittel auf 12,3 g/dL (SD = 1,9; Median = 12,5; Min = 7,7; Max = 17,0) und verblieb im Monat 6 (n = 54) bei 12,3 g/dL (SD = 2,1; Median = 12,5; Min = 6,5; Max = 17,2). Im Monat 12 (n = 54) lag die Hämoglobinkonzentration im Mittel bei 12,9 g/dL (SD = 2,0; Median = 12,9; Min = 6,2; Max = 17,3). Im Monat 18 (n = 52) lag die Hämoglobinkonzentration im Mittel bei 13,2 g/dL (SD = 2,2; Median = 13,2; Min = 6,5; Max = 17,2). Im Monat 24 (n = 47) lag die Hämoglobinkonzentration im Mittel bei 13,0 g/dL (SD = 2,1; Median = 13,0; Min = 7,7; Max = 18,1) und im Monat 30 (n = 42) lag die Hämoglobinkonzentration im Mittel bei 13,3 g/dL (SD = 1,8; Median = 13,4; Min = 8,1; Max = 16,5). Im Monat 36 (n = 31) lag die Hämoglobinkonzentration im Mittel bei 13,0 g/dL (SD = 1,8; Median = 12,7; Min = 8,2; Max = 16,4) und im Monat 42 bei 13,4 g/dL (SD = 2,1; Median = 13,5; Min = 8,9; Max = 16,9). Nach 48 Monaten (n = 9) lag die Hämoglobinkonzentration im Mittel bei 12,5 g/dL (SD = 1,3; Median = 12,8; Min = 10,5; Max = 14,0). In Monat 54 (n = 4) stieg die Hämoglobinkonzentration im Mittel auf 13,3 g/dL an (SD = 1,3; Median = 13,5; Min = 11,5; Max = 14,7). Bis Monat 60 (n = 1) verblieb die Hämoglobinkonzentration im Mittel oberhalb von 14,5 g/dL.

Insgesamt zeigt sich für Patienten nach Exa-Cel-Behandlung ein wirkungsvoller, schneller und nachhaltiger Anstieg der mittleren Gesamt Hb-Konzentration.

#### 4.3.2.3.1.8.5 Gesundheitszustand – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-65: Operationalisierung des Gesundheitszustandes (EQ-5D) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CLIMB-TDT-111	<p>Der Gesundheitszustand der Patienten wird mithilfe des EuroQol 5-Dimension-Fragebogens (EQ-5D) gemessen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesundheitszustand im Zeitverlauf anhand der visuellen Analogskala (VAS)</li> <li>• Anteil der Patienten mit einer 15 % Verbesserung/ Verschlechterung auf der VAS</li> </ul> <p>Bei erwachsenen Patienten (<math>\geq 18</math> Jahre) werden der EQ-5D-5L (Euro Quality of Life 5-Dimension-Fragebogen mit 5 Antwortmöglichkeiten) und bei jugendlichen Patienten (<math>&lt; 18</math> Jahre) die adaptierte Version des EQ-5D-L zur Selbstaussfüllung (EQ-5D-Youth-Version; EQ-5D-Y) verwendet.</p> <p>Der EQ-5D ist ein generisches Messinstrument zur patientenberichteten Erhebung des Gesundheitszustandes. Es ist aus zwei Komponenten zusammengesetzt, einem deskriptiven Teil (EQ-5D) bestehend aus 5 Dimensionen (Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Aktivitäten, Schmerz/Unwohlsein, Angstzustände/Depression) mit je 5 Antwortmöglichkeiten (EQ-5D-5L) bzw. 3 Antwortmöglichkeiten (EQ-5D-Y) und einer VAS zum Gesundheitszustand. Die visuelle Analogskala EQ VAS erfasst den patientenberichteten Gesundheitszustand der Patienten auf einer 100-Punkte-Skala, die von „die beste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können“ bis „die schlechteste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können“ reicht. Dabei steht 0 für den schlechtesten Gesundheitszustand und 100 für den bestmöglichen Gesundheitszustand. Die in der Jugendversion verwendete VAS ist identisch mit der VAS, die im EQ-5D-5L verwendet wird. Die Ergebnisse des deskriptiven Teils werden in diesem Dossier nicht präsentiert.</p> <p><i>Gesundheitszustand im Zeitverlauf gemessen anhand der EQ-5D-5L VAS/ EQ-5D-Y VAS</i></p> <p>Der EQ-5D-L bzw. -Y wurde von den Patienten zur Baseline und an Tag 90 sowie ab Monat 6 alle 6 Monate (<math>\pm 14</math> Tage) und zur Visite bei vorzeitiger Beendigung des Follow-ups erhoben.</p> <p>Die Ergebnisse zur VAS werden tabellarisch anhand deskriptiver Statistik dargestellt. (Anzahl der Patienten (n), Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median, Minimum (min) und Maximum (max) sowie absolute Veränderung zur Baseline) für jeden relevanten Erhebungszeitpunkt einschließlich ETF (vorzeitige Beendigung der Nachbeobachtung) präsentiert.</p> <p>Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung (planmäßig oder außerplanmäßig), die vor Beginn der Mobilisierung in Studie CLIMB-TDT-111 erhoben wurde. Unvollständige/fehlende Daten werden nicht imputiert. Bei Patienten, die als Lost-To-Follow-up gelten oder sterben, basieren die Analysen auf den verfügbaren Daten vor dem Tod oder dem Lost-To-Follow-up. Ein Monat ist definiert als 30 Tage.</p> <p>Die Analyse des Endpunkts erfolgt anhand der PES-Population.</p> <p><i>Anteil der Patienten mit einer 15 % Verbesserung/Verschlechterung auf der EQ-5D-5L VAS/ EQ-5D-Y VAS</i></p> <p>Die Anzahl und der Anteil an Respondern mit einer 15 %-igen Verbesserung und Verschlechterung des EQ-5D VAS-Werte im Vergleich zu Baseline werden zu jedem Erhebungszeitpunkt analysiert. Dabei werden die mittlere Veränderung im Zeitverlauf einschließlich Standardabweichung (SD) dargestellt.</p>
CLIMB-CTX001-131	Der Endpunkt wird analog zur Studie CLIMB-TDT-111 erhoben-
<p>d.h.: das heißt; EQ-5D: Euro Quality of Life 5-Dimension-Fragebogen; EQ-5D-5L: Euro Quality of Life 5-Dimension-Fragebogen mit 5 Antwortmöglichkeiten; EQ-5D-Y: Euro Quality of Life 5-Dimension-Fragebogen - Youth Version - mit 3 Antwortmöglichkeiten; ETF: vorzeitige Beendigung der Nachbeobachtung (engl. early termination Follow-up); FAS: Full Analysis Set; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der Patienten; PES: Primary Efficacy Set; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala</p>	

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

*Verzerrungspotenzial auf Studienebene*

Bei der eingeschlossenen Studie CLIMB-TDT-111 handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Studie, so dass das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als hoch eingestuft wird.

*Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene*

Die Erhebung des Endpunktes Gesundheitszustand anhand des EQ-5D VAS erfolgt unverblindet. Das Erhebungsinstrument EQ-5D VAS ist ein verlässliches Messinstrument und ist als valides generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustands weitverbreitet (48). Die EQ-5D VAS wurde für zahlreiche Indikationen, mehrere Länder und unterschiedliche Patientengruppen validiert (48-52). Untersucht wurden die Konstruktvalidität, die Kriteriumsvalidität, die Test / Retest-Reliabilität und die Responsivität. Daher kann das Erhebungsinstrument EQ-5D VAS als validiert angesehen werden (53-55). Als generisches, patientenberichtetes Instrument wird die EQ-5D VAS vom G-BA als validen Endpunkt zur Messung des allgemeinen Gesundheitszustandes angesehen und wurde mehrfach zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen (47, 56-58).

Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP, post-hoc Auswertungen, Studienbericht und Studienregistrierung überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig.

Die Beschreibung des Endpunktes Gesundheitszustand anhand des EQ-5D VAS ist transparent dargestellt und es werden adäquate statistische Verfahren verwendet, so dass keine anderen Aspekte identifiziert werden können, die eine Verzerrung des Endpunktes bedingen würden.

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

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D); Gesundheitszustand (EQ-5D) im Zeitverlauf anhand der visuellen Analogskala (VAS) – weitere Untersuchungen

Studien CLIMB-TDT-111 CLIMB-CTX001-131	n	MW (SD)	Median (Min; Max)
<b>PES-Population ≥ 18 - ≤ 35 Jahre (EQ-5D-5L VAS) (N = 36)</b>			
Baseline	36	82,3 (15,8)	86,5 (40,0; 100,0)
Monat 3	34	81,7 (15,2)	85,0 (40,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 3	34	-0,8 (17,4)	0,0 (-55,0; 50,0)
Monat 4	35	83,1 (13,7)	85,0 (45,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 4	35	1,0 (15,2)	0,0 (-30,0; 55,0)
Monat 5	35	87,4 (11,6)	90,0 (50,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 5	35	4,7 (14,6)	5,0 (-20,0; 58,0)
Monat 6	36	86,0 (13,9)	90,0 (45,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 6	36	3,7 (15,4)	5,0 (-30,0; 60,0)
Monat 12	35	89,9 (10,5)	95,0 (60,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 12	35	7,7 (15,4)	5,0 (-40,0; 60,0)
Monat 18	35	89,2 (15,5)	95,0 (20,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 18	35	7,0 (17,7)	7,0 (-40,0; 60,0)
Monat 24	30	89,7 (10,7)	95,0 (60,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 24	30	6,7 (16,6)	5,0 (-30,0; 60,0)
Monat 36	20	90,4 (10,0)	95,0 (65,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 36	20	9,8 (18,5)	6,0 (-30,0; 60,0)
Monat 48	9	89,6 (9,9)	95,0 (70,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 48	9	14,0 (25,4)	20,0 (-30,0; 60,0)

<b>Studien</b> <b>CLIMB-TDT-111</b> <b>CLIMB-CTX001-131</b>	<b>n</b>	<b>MW (SD)</b>	<b>Median</b> <b>(Min; Max)</b>
<b>PES-Population ≥ 12 - &lt; 18 Jahre (EQ-5D-Youth VAS, patientenberichtet) (N = 19)</b>			
Baseline	19	81,3 (19,6)	90,0 (40,0; 100,0)
Monat 3	19	82,4 (13,2)	85,0 (45,0; 95,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 3	19	1,1 (16,1)	-5,0 (-20,0; 40,0)
Monat 4	19	83,7 (14,7)	90,0 (50,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 4	19	2,4 (16,0)	0,0 (-25,0; 35,0)
Monat 5	18	86,7 (13,4)	92,5 (50,0; 98,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 5	18	5,0 (11,5)	5,0 (-10,0; 35,0)
Monat 6	19	85,8 (14,4)	90,0 (40,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 6	19	4,5 (14,5)	0,0 (-15,0; 40,0)
Monat 12	19	87,4 (15,5)	95,0 (45,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 12	19	6,1 (20,0)	5,0 (-40,0; 50,0)
Monat 18	18	87,2 (20,4)	98,0 (30,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 18	18	5,6 (18,1)	3,0 (-20,0; 60,0)
Monat 24	15	89,5 (13,8)	95,0 (60,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 24	15	6,1 (16,4)	3,0 (-10,0; 60,0)
Monat 36	5	97,6 (2,5)	98,0 (95,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 36	5	4,0 (3,8)	5,0 (0,0; 8,0)

Studien CLIMB-TDT-111 CLIMB-CTX001-131	n	MW (SD)	Median (Min; Max)
<p>Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung (planmäßig oder außerplanmäßig), die vor Beginn der Mobilisierung in Studie CLIMB-TDT-111 erhoben wurde. Die Nachbeobachtungszeiträume nach der Exa-Cel-Infusion in den Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 sind, sofern vorhanden, in dieser Analyse enthalten.</p> <p>EQ-5D-5L: EuroQol Quality of Life Scale; EQ-5D-Youth: EuroQol Quality of Life Scale for Children and Adolescents; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Zahl der Patienten mit Angabe/Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; PES: Primary Efficacy Set; SD: Standardabweichung; TDT: Transfusions-abhängige <math>\beta</math>-Thalassämie; VAS: Visuelle analog Skala.</p>			

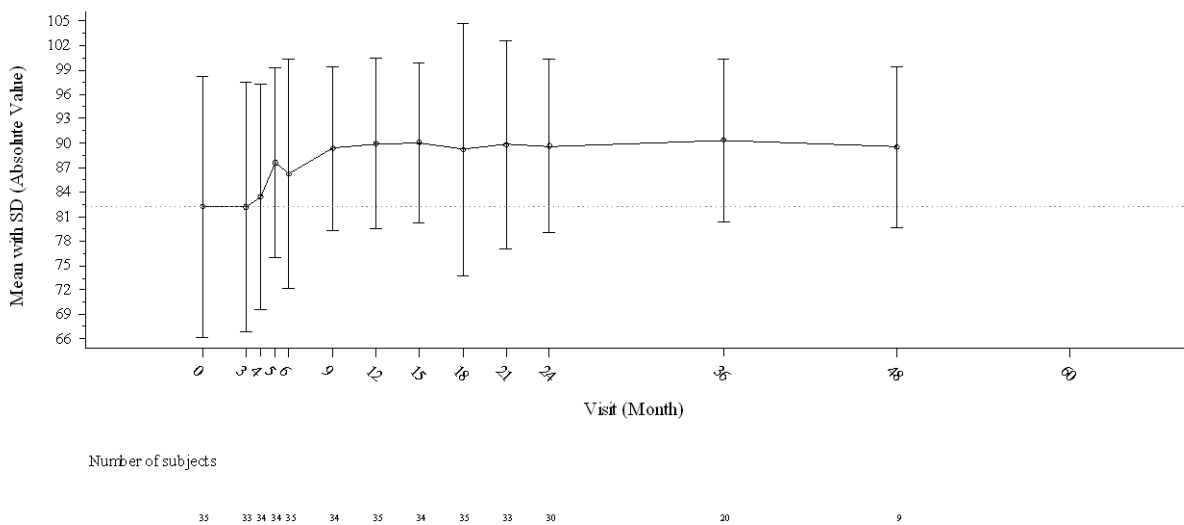


Abbildung 4-9: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS); Darstellung der Ergebnisse im Zeitverlauf für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) für PES-Population  $\geq 18 - \leq 35$  Jahre – weitere Untersuchungen

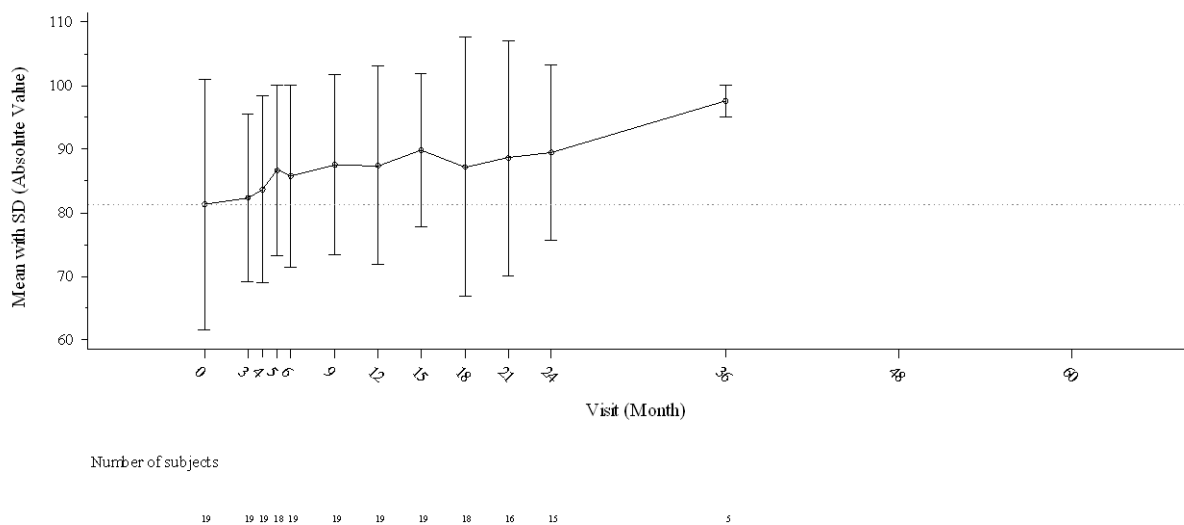


Abbildung 4-10: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS); Darstellung der Ergebnisse im Zeitverlauf für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) für PES-Population  $\geq 12$  -  $< 18$  Jahre – weitere Untersuchungen

Die Tabelle 4-66 zeigt die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D), operationalisiert als Gesundheitszustand (EQ-5D) im Zeitverlauf anhand der visuellen Analogskala (VAS), aus einer integrierten Analyse der Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131. Dargestellt sind die Ergebnisse der PES-Population im Alter von  $\geq 18$  -  $\leq 35$  Jahren (EQ-5D-5L VAS) (N = 36) und der PES-Population im Alter von  $\geq 12$  -  $< 18$  Jahren (EQ-5D-Youth VAS, patientenberichtet) (N = 19). Für beide Populationen ist ein Anstieg des VAS-Gesamtscores zu verzeichnen. Für die PES-Population im Alter von  $\geq 18$  -  $\leq 35$  Jahren (EQ-5D-5L VAS) lag der Wert zu Baseline (n = 36) im Mittel bei 82,3 (SD = 15,8; Median = 86,5; Min = 40,0; Max = 100,0). Im Monat 3 (n = 34) lag der Gesamt-Score im Mittel bei 81,7 (SD = 15,2; Median = 85,0; Min = 40,0; Max = 100,0), im Monat 4 (n = 35) bei 83,1 (SD = 13,7; Median = 85,0; Min = 45,0; Max = 100,0). Im Monat 5 (n = 35) stieg der Gesamtscore im Mittel auf 87,4 (SD = 11,6; Median = 90,0; Min = 50,0; Max = 100,0) an und lag im Monat 6 (n = 36) bei 86,0 (SD = 13,9; Median = 90,0; Min = 45,0; Max = 100,0). In Monat 12 (n = 35) stieg der Mittelwert auf 89,9 (SD = 10,5; Median = 95,0; Min = 60,0; Max = 100,0), im Monat 18 (n = 35) lag der Mittelwert bei 89,2 (SD = 15,5; Median = 95,0; Min = 20,0; Max = 100,0). Im Monat 24 (n = 30) lag der Wert im Mittel bei 89,7 (SD = 10,7; Median = 95,0; Min = 60,0; Max = 100,0). Im Monat 36 (n = 20) erreichte der Gesamtscore seinen höchsten Mittelwert bei 90,4 (SD = 10,0; Median = 95,0; Min = 65,0; Max = 100,0) und lag im Monat 48 (n = 9) noch bei 89,6 (SD = 9,9; Median = 95,0; Min = 70,0; Max: = 99,0).

Für die PES-Population im Alter von  $\geq 12$  -  $< 18$  Jahren (EQ-5D-Youth VAS, patientenberichtet) (N = 19) lag der Wert zu Baseline (n = 19) im Mittel bei 81,3 (SD = 19,6;

Median = 90,0; Min = 40,0; Max = 100,0). Im Monat 3 (n = 19) lag der Gesamtscore im Mittel bei 82,4 (SD = 13,2; Median = 85,0; Min = 45,0; Max = 95,0), im Monat 4 (n = 19) bei 83,7 (SD = 14,7; Median = 90,0; Min = 50,0; Max = 100,0). Im Monat 5 (n = 18) stieg der Gesamtscore im Mittel auf 86,7 (SD = 13,4; Median = 92,5; Min = 50,0; Max = 98,0) an und lag im Monat 6 (n = 19) bei mittleren 85,8 (SD = 14,4; Median = 90,0; Min = 40,0; Max = 100,0). Im Monat 12 (n = 19) stieg der Mittelwert auf 87,4 (SD = 15,5; Median = 95,0; Min = 45,0; Max = 100,0), im Monat 18 (n = 18) lag der Mittelwert bei 87,2 (SD = 20,4; Median = 98,0; Min = 30,0; Max = 100,0). Bis Monat 24 (n = 15) stieg der Mittelwert auf 89,5 (SD = 13,8; Median = 95,0; Min = 60,0; Max = 100,0) und erreichte im Monat 36 (n = 5) seinen höchsten Gesamt-Score im Mittel von 97,6 (SD = 2,5; Median = 98,0; Min = 95,0; Max = 100,0).

Zusätzlich wurde für den gezeigten Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D), operationalisiert als Gesundheitszustand (EQ-5D) gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS), der Anteil an Patienten bestimmt, für den eine 15 %-Verbesserung bzw. -Verschlechterung auf der verwendeten Skala gezeigt werden konnte. Die entsprechenden Tabellen sind in Anhang 4-G zu finden.

Für die PES-Population im Alter von  $\geq 18 - \leq 35$  Jahren (EQ-5D-5L VAS; N = 35) zu Monat 12 zeigten 7/35 Patienten (20,0 %) eine Verbesserung des Gesundheitszustands um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline, zu Monat 24 waren es 7 von 30 Patienten (23,3 %) und zu Monat 36 waren es 5/20 Patienten (25,0 %). Eine Verschlechterung des Gesundheitszustands um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zeigten zu Monat 12 1/35 Patienten (2,9 %), zu Monat 24 waren es 2/30 Patienten (6,7 %) und zu Monat 36 zeigte 1/20 Patienten (5,0 %) eine Verschlechterung um mindestens 15 % gegenüber der Baseline.

Für die PES-Population im Alter von  $\geq 12 - < 18$  Jahren (EQ-5D-Youth VAS; patientenberichtet; N = 19) zeigten zu Monat 12 4/19 Patienten (21,1 %) eine Verbesserung des Gesundheitszustands um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline, zu Monat 24 war es 1/15 Patienten (6,7 %) und zu Monat 36 wurde bei keinem Patienten eine Verbesserung des Gesundheitszustandes um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline gemessen. Eine Verschlechterung des Gesundheitszustands um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline wurde zu Monat 12 bei 2/19 Patienten (10,5 %) dokumentiert. Zu Monat 24 und zu Monat 36 wurde bei keinem Patienten eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes von mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline gemessen.

Insgesamt zeigt sich sowohl für Patienten  $\geq 12 - < 18$  Jahre als auch für Patienten  $\geq 18 - \leq 35$  Jahre nach Exa-Cel-Behandlung eine wirkungsvolle, schnelle und nachhaltige Verbesserung des Gesundheitszustandes (EQ-5D) zu Baseline, gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS).



#### 4.3.2.3.1.8.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

#### 4.3.2.3.1.8.7 PedsQL (Teen-Version) – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-67: Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (PedsQL) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CLIMB-TDT-111	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird mithilfe des patientenberichteten Pediatric Quality of Life Inventory – Fragebogens (PedsQL) gemessen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität im Zeitverlauf anhand des PedsQL (Teen-Version)</li> <li>• Anteil der Patienten mit einer 15 % Verbesserung/ Verschlechterung auf der PedsQL-Skala</li> </ul> <p>Patienten im Alter von <math>\geq 12</math> - &lt; 18 Jahren erhalten den PedsQL (Teen-Version) zum Selbstauffüllen. Patienten, die während des Studienzeitraums das Alter von 18 Jahren erreichen, sollen während der gesamten Studie den PedsQL ausfüllen. Die weitere Erfassung der Lebensqualität über den FACT-BMT für Erwachsene wurde von diesen Patienten nicht durchgeführt.</p> <p>Der PedsQL ist ein standardisiertes, generisches Messinstrument zur patientenberichteten Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei pädiatrischen Patienten mit chronischen Erkrankungen. Mit Hilfe des Fragebogens wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten anhand einer 5-Punkte-Likert-Skala systematisch bewertet. Die Teen-Version des PedsQL (Selbstberichtete Version) erfasst die Lebensqualität anhand von insgesamt 23 Items, welche vier Funktionsskalen zugeordnet werden: Physische Funktionsfähigkeit, emotionale Funktionsfähigkeit, soziale Funktionsfähigkeit und schulische Funktionsfähigkeit, welche in mehreren zusammenfassenden Skalenwerten zusammengerechnet werden: Psychosoziale Gesundheit (15 Items) und den Gesamtskalenwert (23 Items) (104).</p> <p>Die Befragten geben an, inwieweit die einzelnen Aspekte der Items (etwa soziale Interaktion oder Sorgen) im letzten Monat ein Problem darstellten, indem sie die am besten passende Antwort auf einer 5-stufigen Likert-Skala von 0 (nie ein Problem) bis 4 (fast immer ein Problem) auswählen. Die Antworten werden in einen Gesamtscore zwischen 0 und 100 umgerechnet, wobei in der transformierten Skala höhere Werte eine bessere Lebensqualität widerspiegeln.</p> <p>Die Ergebnisse werden für die jeweiligen Subskalen, die zusammengefassten Skalenwerten und den Gesamtskalenwert dargestellt. Die Analyse des dargestellten Datenschnittes beruht auf den Daten der PES-Population.</p> <p><i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität im Zeitverlauf anhand des PedsQL</i></p> <p>Der PedsQL wird von den Patienten zu Baseline und an Tag 90 sowie ab Monat 6 alle 6 Monate (<math>\pm 14</math> Tage) und zur Visite bei vorzeitiger Beendigung des Follow-ups ausgefüllt.</p> <p>Die Ergebnisse werden tabellarisch als kontinuierliche Variable über die Zeit anhand als Anzahl der Patienten (n), Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median, Minimum (min) und Maximum (max) sowie absolute Veränderung zu Baseline zusammengefasst.</p> <p>Die Veränderung zu Baseline wird in absoluten (Post-Baseline-Wert - Baseline Wert) Angaben dargestellt.</p> <p>Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung (planmäßig oder außerplanmäßig), die vor Beginn der Mobilisierung in Studie CLIMB-TDT-111 erhoben wurde. Unvollständige/fehlende Daten werden nicht imputiert. Bei Patienten, die als Lost-To-Follow-up</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>gelten oder sterben, basieren die Analysen auf den verfügbaren Daten vor dem Tod oder dem Lost-To-Follow-up. Ein Monat ist definiert als 30 Tage.</p> <p><i>Anteil der Patienten mit einer 15 % Verbesserung/ Verschlechterung auf der PedsQL-Skala</i></p> <p>Die Anzahl und der Anteil an Respondern mit einer 15 %-igen Verbesserung oder Verschlechterung der PedsQL Werte im Vergleich zu Baseline werden zu jedem Erhebungszeitpunkt analysiert. Dabei werden die mittlere Veränderung im Zeitverlauf einschließlich Standardabweichung (SD) dargestellt.</p>
CLIMB-CTX001-131	Der Endpunkt wird analog zur Studie CLIMB-TDT-111 erhoben.
	<p>ETF: vorzeitige Beendigung der Nachbeobachtung (engl. early termination Follow-up); FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy- Bone Marrow Transplantation ; FAS: Full Analysis Set; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der Patienten; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PES: Primary Efficacy Set; SD: Standardabweichung;;</p>

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

#### *Verzerrungspotenzial auf Studienebene*

Bei der eingeschlossenen Studie CLIMB-TDT-111 handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Studie, so dass das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als hoch eingestuft wird.

#### *Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene*

Der PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory), ist ein generischer, patientenberichteter Fragebogen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei pädiatrischen Patienten. Das in der Studie eingesetzte Modul (Teen-Version) entspricht der zum Zeitpunkt der Planung der Studie gültigen Version (13).

Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP, post-hoc Auswertungen, Studienbericht und Studienregistrierung überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig.

Die Beschreibung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels PedsQL ist transparent dargestellt und es werden adäquate statistische Verfahren verwendet, so dass keine anderen Aspekte identifiziert werden können, die eine Verzerrung des Endpunktes bedingen würden.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die*

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

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL); Gesundheitsbezogene Lebensqualität im Zeitverlauf anhand des PedsQL – weitere Untersuchungen

Studien CLIMB-TDT-111 CLIMB-CTX001-131	n	MW (SD)	Median (Min; Max)
<b>PES-Population <math>\geq 12</math> - &lt; 18 Jahre (patientenberichtet) (N = 19)</b>			
<b>Physisch</b>			
Baseline	17	74,6 (14,0)	78,1 (50,0; 100,0)
Monat 3	19	73,8 (14,0)	75,0 (50,0; 93,8)
Veränderung zu Baseline für Monat 3	17	-0,7 (21,8)	0,0 (-43,8; 31,3)
Monat 4	19	79,8 (11,2)	81,3 (56,3; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 4	17	4,6 (15,8)	3,1 (-25,0; 31,3)
Monat 5	19	80,4 (16,5)	84,4 (43,8; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 5	17	5,9 (20,1)	9,4 (-37,5; 34,4)
Monat 6	19	85,0 (14,9)	87,5 (43,8; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 6	17	10,5 (18,6)	9,4 (-12,5; 50,0)
Monat 12	18	88,7 (13,4)	92,2 (56,3; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 12	16	15,6 (15,1)	14,1 (-6,3; 50,0)
Monat 18	17	88,8 (10,4)	90,6 (68,8; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 18	16	13,9 (17,7)	18,8 (-12,5; 46,9)
Monat 24	14	89,9 (13,4)	94,9 (59,4; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 24	13	12,4 (15,5)	8,5 (-9,4; 46,9)
Monat 36	5	97,5 (5,6)	100,0 (87,5; 100,0)

<b>Studien</b> CLIMB-TDT-111 CLIMB-CTX001-131	<b>n</b>	<b>MW (SD)</b>	<b>Median (Min; Max)</b>
Veränderung zu Baseline für Monat 36	4	25,0 (9,9)	26,6 (12,5; 34,4)
<b>Emotional</b>			
Baseline	17	74,0 (15,2)	75,0 (40,0; 100,0)
Monat 3	19	76,3 (17,7)	80,0 (35,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 3	17	1,8 (16,0)	5,0 (-33,8; 25,0)
Monat 4	19	81,8 (18,1)	85,0 (30,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 4	17	7,4 (16,8)	5,0 (-20,0; 30,0)
Monat 5	19	80,5 (19,8)	80,0 (30,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 5	17	6,8 (12,6)	5,0 (-10,0; 35,0)
Monat 6	19	80,8 (20,7)	90,0 (15,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 6	17	6,8 (16,2)	5,0 (-25,0; 31,3)
Monat 12	18	79,2 (18,0)	77,5 (45,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 12	16	6,0 (12,1)	5,0 (-15,0; 30,0)
Monat 18	17	85,0 (13,9)	85,0 (60,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 18	16	10,7 (11,5)	10,0 (-15,0; 30,0)
Monat 24	14	85,0 (16,5)	90,0 (50,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 24	13	11,6 (11,9)	10,0 (-5,0; 35,0)
Monat 36	5	94,0 (6,5)	95,0 (85,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 36	4	21,3 (4,8)	22,5 (15,0; 25,0)
<b>Schule</b>			
Baseline	17	69,1 (14,8)	65,0 (50,0; 95,0)

<b>Studien</b> <b>CLIMB-TDT-111</b> <b>CLIMB-CTX001-131</b>	<b>n</b>	<b>MW (SD)</b>	<b>Median</b> <b>(Min; Max)</b>
Monat 3	18	71,1 (18,3)	75,0 (20,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 3	16	3,4 (20,2)	2,5 (-40,0; 30,0)
Monat 4	19	74,6 (13,3)	75,0 (45,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 4	17	6,1 (19,1)	0,0 (-25,0; 50,0)
Monat 5	19	76,6 (14,8)	75,0 (40,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 5	17	7,9 (18,7)	5,0 (-20,0; 50,0)
Monat 6	19	82,9 (13,5)	85,0 (50,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 6	17	14,7 (17,3)	15,0 (-15,0; 45,0)
Monat 12	18	76,7 (16,4)	77,5 (50,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 12	16	10,0 (18,0)	2,5 (-15,0; 40,0)
Monat 18	17	82,6 (14,3)	85,0 (50,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 18	16	13,1 (18,5)	10,0 (-15,0; 50,0)
Monat 24	13	84,6 (11,8)	85,0 (70,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 24	12	13,3 (16,7)	10,0 (-5,0; 50,0)
Monat 36	5	82,0 (15,2)	85,0 (60,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 36	4	3,8 (17,5)	2,5 (-15,0; 25,0)
<b>Sozial</b>			
Baseline	17	80,6 (18,7)	85,0 (40,0; 100,0)
Monat 3	19	85,5 (13,8)	90,0 (50,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 3	17	4,4 (18,4)	0,0 (-25,0; 35,0)
Monat 4	19	90,0 (11,8)	95,0 (65,0; 100,0)

<b>Studien</b> <b>CLIMB-TDT-111</b> <b>CLIMB-CTX001-131</b>	<b>n</b>	<b>MW (SD)</b>	<b>Median</b> <b>(Min; Max)</b>
Veränderung zu Baseline für Monat 4	17	9,1 (18,0)	10,0 (-25,0; 35,0)
Monat 5	19	89,2 (15,8)	100,0 (55,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 5	17	9,7 (20,0)	10,0 (-30,0; 45,0)
Monat 6	19	91,1 (16,6)	100,0 (35,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 6	17	10,9 (16,5)	10,0 (-20,0; 45,0)
Monat 12	18	92,8 (14,7)	100,0 (55,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 12	16	14,7 (14,3)	12,5 (-5,0; 45,0)
Monat 18	17	93,8 (10,5)	100,0 (70,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 18	16	12,5 (16,8)	10,0 (-10,0; 45,0)
Monat 24	14	93,2 (14,4)	100,0 (55,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 24	13	11,9 (14,8)	15,0 (-20,0; 35,0)
Monat 36	5	99,0 (2,2)	100,0 (95,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 36	4	16,3 (19,3)	17,5 (-5,0; 35,0)
<b>Psychosozial</b>			
Baseline	17	74,6 (13,4)	75,0 (46,7; 98,3)
Monat 3	19	77,1 (12,2)	80,0 (50,0; 95,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 3	17	2,1 (13,1)	1,7 (-26,3; 21,7)
Monat 4	19	82,2 (10,9)	83,3 (58,3; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 4	17	7,6 (13,1)	8,3 (-18,3; 28,3)
Monat 5	19	82,1 (14,4)	83,3 (56,7; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 5	17	8,1 (13,3)	8,3 (-15,0; 31,7)

<b>Studien</b> <b>CLIMB-TDT-111</b> <b>CLIMB-CTX001-131</b>	<b>n</b>	<b>MW (SD)</b>	<b>Median</b> <b>(Min; Max)</b>
Monat 6	19	84,9 (15,6)	90,0 (33,3; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 6	17	10,8 (12,8)	11,7 (-13,3; 40,0)
Monat 12	18	82,9 (13,9)	85,8 (51,7; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 12	16	10,2 (11,7)	7,5 (-6,7; 36,7)
Monat 18	17	87,2 (11,3)	88,3 (66,7; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 18	16	12,1 (12,2)	11,7 (-6,7; 38,3)
Monat 24	14	87,2 (12,9)	87,5 (56,8; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 24	13	12,0 (10,4)	10,0 (-3,3; 33,3)
Monat 36	5	91,7 (6,9)	91,7 (83,3; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 36	4	13,8 (13,5)	15,0 (-1,7; 26,7)
<b>Total</b>			
Baseline	17	74,6 (12,8)	77,2 (48,9; 97,8)
Monat 3	19	76,0 (11,8)	77,2 (53,3; 94,6)
Veränderung zu Baseline für Monat 3	17	1,1 (15,5)	2,2 (-30,5; 23,9)
Monat 4	19	81,3 (10,1)	81,5 (57,6; 97,8)
Veränderung zu Baseline für Monat 4	17	6,5 (13,0)	6,5 (-17,4; 28,3)
Monat 5	19	81,5 (14,9)	84,8 (52,2; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 5	17	7,3 (15,1)	7,6 (-22,8; 32,6)
Monat 6	19	85,0 (14,9)	88,0 (37,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 6	17	10,7 (13,6)	9,8 (-12,0; 43,5)
Monat 12	18	84,9 (13,2)	88,0 (55,4; 100,0)

<b>Studien</b> <b>CLIMB-TDT-111</b> <b>CLIMB-CTX001-131</b>	<b>n</b>	<b>MW (SD)</b>	<b>Median</b> <b>(Min; Max)</b>
Veränderung zu Baseline für Monat 12	16	12,1 (12,1)	7,6 (-2,2; 41,3)
Monat 18	17	87,7 (10,6)	92,4 (67,4; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 18	16	12,7 (13,2)	12,5 (-7,6; 41,3)
Monat 24	14	88,1 (12,4)	91,8 (57,9; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 24	13	12,2 (11,8)	9,2 (-5,4; 38,0)
Monat 36	5	93,7 (6,0)	94,6 (84,8; 100,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 36	4	17,7 (12,2)	19,0 (3,3; 29,3)
<p>Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung (planmäßig oder außerplanmäßig), die vor Beginn der Mobilisierung in Studie CLIMB-TDT-111 erhoben wurde. Die Nachbeobachtungszeiträume nach der Exa-Cel-Infusion in den Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 sind, sofern vorhanden, in dieser Analyse enthalten.</p> <p>Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Zahl der Patienten mit Angabe/Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PES: Primary Efficacy Set; SD: Standardabweichung; TDT: Transfusions-abhängige <math>\beta</math>-Thalassämie.</p>			



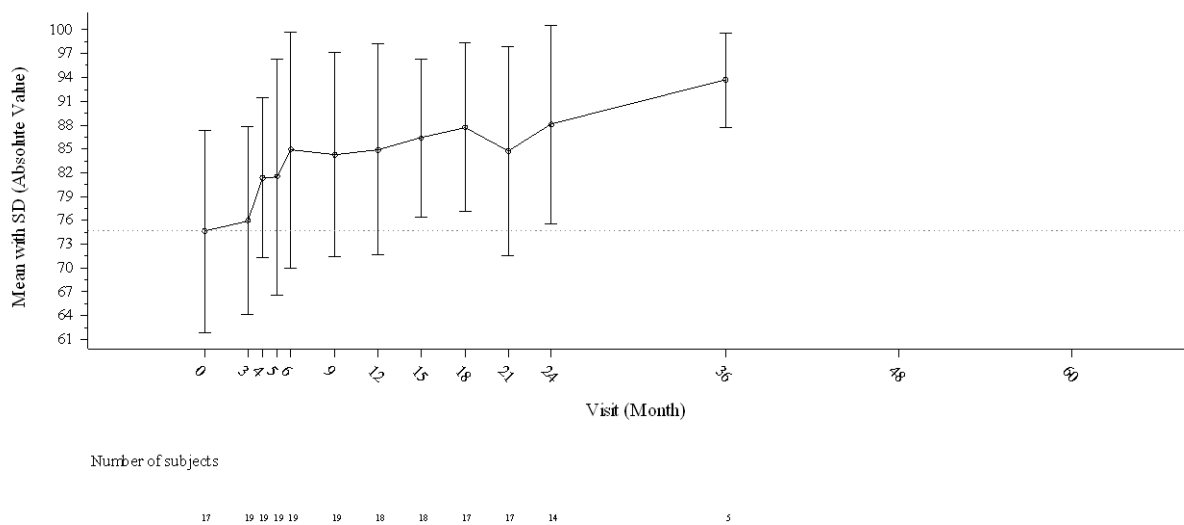


Abbildung 4-11: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL); Darstellung der Ergebnisse im Zeitverlauf für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des PedsQL – weitere Untersuchungen

Die Tabelle 4-68 zeigt die Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, operationalisiert als gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des PedsQL, aus einer integrierten Analyse der Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131. Dargestellt sind die Ergebnisse der PES-Population im Alter von  $\geq 12$  -  $< 18$  Jahren (patientenberichtet) (N = 19). Im Folgenden wird der PedsQL-Total-Score beschrieben, welcher sich aus den Ergebnissen der Subskalen zusammensetzt. Zu Baseline (n = 17) lag der Mittelwert bei 74,6 (SD = 12,8; Median = 77,2; Min = 48,9; Max = 97,8). Im Monat 3 (n = 19) lag der Mittelwert bei 76,0 (SD = 11,8; Median = 77,2; Min = 53,3; Max = 94,6). Im Monat 6 (n = 19) lag der Mittelwert bereits bei 85,0 (SD = 14,9; Median = 88,0; Min = 37,0; Max = 100,0). Im Monat 12 (n = 18) lag der Mittelwert bei 84,9 (SD = 13,2; Median = 88,0; Min = 55,4; Max = 100,0), stieg im Monat 18 (n = 17) auf 87,7 (SD = 10,6; Median = 92,4; Min = 67,4; Max = 100,0) und lag im Monat 24 (n = 14) bei 88,1 (SD = 12,4; Median = 91,8; Min = 57,9; Max = 100,0). Bis Monat 36 (n = 5) erhöhte sich der Mittelwert erneut auf 93,7 (SD = 6,0; Median = 94,6; Min = 84,8; Max = 100,0).

Zusätzlich wurde für den gezeigten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, operationalisiert als gesundheitsbezogene Lebensqualität im Zeitverlauf anhand des PedsQL-Total-Scores, der Anteil an Patienten bestimmt, für den eine 15 %-Verbesserung bzw. -Verschlechterung auf der verwendeten Skala gezeigt werden konnte. Die entsprechenden Tabellen sind in Anhang 4-G zu finden.

Für die PES-Population im Alter von  $\geq 12$  -  $< 18$  Jahren (patientenberichtet; N = 19) zeigten zu Monat 12 der Studie 5/16 Patienten (31,3 %) eine Verbesserung des PedsQL-Total-Scores um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline, zu Monat 24 waren es ebenfalls 5 von 13 Patienten

(38,5 %) und zu Monat 36 waren es 2/4 Patienten (50,0 %). Eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des PedsQL-Total-Scores um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zeigte kein Patient zu den betrachteten Zeitpunkten.

Insgesamt zeigt sich für Patienten nach Exa-Cel-Behandlung eine wirkungsvolle, schnelle und nachhaltige Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des PedsQL-Total-Scores, wobei die Verbesserung hauptsächlich in Verbesserungen in den Subskalen Physisch und Psychosozial begründet liegt.

**4.3.2.3.1.8.8 FACT-BMT– weitere Untersuchungen**

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

Tabelle 4-69: Operationalisierung des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-BMT – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CLIMB TDT-111	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird bei erwachsenen Patienten (<math>\geq 18</math> Jahre) anhand des Functional Assessment of Cancer Therapy - Bone Marrow Transplantation (FACT-BMT; Version 4.0) erfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität im Zeitverlauf anhand des FACT-BMT</li> <li>• Anteil der Patienten mit einer 15 % Verbesserung/Verschlechterung anhand des FACT-BMT</li> </ul> <p>Der FACT-BMT ist ein validierter, standardisierter, patientenberichteter Fragebogen zur Messung der Lebensqualität bei Patienten, die eine Knochenmarkstransplantation erhalten haben. Der FACT-BMT setzt sich aus dem FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy-General) und der zusätzlichen Subskala BMTS (Bone Marrow Transplantation Subscale), welcher behandlungsspezifische Aspekte der Knochenmarkstransplantation bewertet, zusammen. Der FACT-BMT setzt sich aus insgesamt 50 Items in den 4 Kategorien physisches Wohlbefinden, soziales/familiäres Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden, funktionales Wohlbefinden und der BMTS zusammen, welche in den drei Gesamtscores FACT-G, FACT-BMT Trial Outcome Index (TOI) und dem FACT-BMT Gesamtskalenwert zusammengefasst werden.</p> <p>Der Fragebogen wird auf einer 5-Punkte-Likert-Skala durch den Studienteilnehmer selbst bewertet, wobei ein höherer Wert einen besseren Gesundheitszustand des Patienten abbildet. Die Analyse des dargestellten Datenschnittes beruht auf den Daten der PES-Population.</p> <p><i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität im Zeitverlauf anhand des FACT-BMT</i></p> <p>Der FACT-BMT wird von den Patienten zu Baseline und an Tag 90 sowie ab Monat 6 alle 6 Monate (<math>\pm 14</math> Tage) und zur Visite bei vorzeitiger Beendigung des Follow-ups ausgefüllt.</p> <p>Die Ergebnisse werden tabellarisch als kontinuierliche Variable über die Zeit anhand als Anzahl der Patienten (n), Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median, Minimum (min) und Maximum (max) sowie absolute Veränderung zu Baseline zusammengefasst.</p> <p>Die Veränderung zu Baseline wird in absoluten (Post-Baseline-Wert - Baseline Wert) Angaben dargestellt.</p> <p>Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung (planmäßig oder außerplanmäßig), die vor Beginn der Mobilisierung in Studie CLIMB-TDT-111 erhoben wurde. Unvollständige/fehlende Daten werden nicht imputiert. Bei Patienten, die als Lost-To-Follow-up gelten oder sterben, basieren die Analysen auf den verfügbaren Daten vor dem Tod oder dem Lost-To-Follow-up. Ein Monat ist definiert als 30 Tage.</p> <p><i>Anteil der Patienten mit einer 15 % Verbesserung/Verschlechterung anhand des FACT-BMT</i></p> <p>Die Anzahl und der Anteil an Respondern mit einer 15 %-igen Verbesserung oder Verschlechterung der FACT-BMT-Werte im Vergleich zu Baseline werden zu jedem Erhebungszeitpunkt analysiert. Dabei werden die mittlere Veränderung im Zeitverlauf einschließlich Standardabweichung (SD) dargestellt.</p>

Studie	Operationalisierung
CLIMB-CTX001-131	Der Endpunkt wird analog zur Studie CLIMB-TDT-111 erhoben.
FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy - Bone Marrow Transplantation; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FAS: Full Analysis Set; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der Patienten; PES: Primary Efficacy Set; SD: Standardabweichung	

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

#### *Verzerrungspotenzial auf Studienebene*

Bei der eingeschlossenen Studie CLIMB-TDT-111 handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Studie, so dass das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als hoch eingestuft wird.

#### *Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene*

Das Erhebungsinstrument FACT-BMT ist ein verlässliches Messinstrument und ist als valides generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität weitverbreitet (68, 69). Der FACT-BMT ist ein patientenberichtetes Instrument, einfach in der Handhabung und für verschiedene Länder und unterschiedliche Patientengruppen validiert (68, 70, 71). In einer Validierungsstudie konnte eine angemessene Korrelation mit dem EORT-QLQC30-Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität demonstriert werden (72).

Der FACT-BMT wurde bereits in zahlreichen anderen Indikationen, wie auch in der  $\beta$ -Thalassämie eingesetzt, so dass das Erhebungsinstrument FACT-BMT als validiert angesehen werden (28, 69). Der FACT-BMT wurde speziell für die Erhebung der Lebensqualität für Patienten nach Stammzelltransplantation entwickelt und wird in diesem Rahmen regelmäßig auch in anderen hämatologischen Indikationen verwendet (Chronische Myeloische Leukämie (69), chronische Graft versus Host disease (73)). Der G-BA hat das Instrument FACT-G bereits anerkannt und auch die 12 Items umfassende Skala der „Bone Marrow Transplantation Subscale (BMTS) im Bewertungsverfahren von Letemovir als „ausreichend validiert bewertet“ und sie für die Ableitung des Zusatznutzen herangezogen (74).

Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP, post-hoc Auswertungen, Studienbericht und Studienregistrierung überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig.

Die Beschreibung des Endpunktes gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-BMT ist transparent dargestellt und es werden adäquate statistische Verfahren

verwendet, so dass keine anderen Aspekte identifiziert werden können, die eine Verzerrung des Endpunktes bedingen würden.

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

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-BMT; Gesundheitsbezogene Lebensqualität im Zeitverlauf gemessen anhand des FACT-BMT – weitere Untersuchungen

Studien CLIMB-TDT-111 CLIMB-CTX001-131	n	MW (SD)	Median (Min; Max)
<b>PES-Population <math>\geq 18 - \leq 35</math> Jahre (N = 35)</b>			
<b>Physisch</b>			
Baseline	35	23,0 (5,1)	25,0 (9,0; 28,0)
Monat 3	33	23,1 (5,8)	25,0 (7,0; 28,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 3	33	0,3 (5,3)	0,0 (-12,0; 12,0)
Monat 4	35	22,8 (5,8)	25,0 (7,0; 28,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 4	35	-0,2 (5,1)	0,0 (-13,0; 9,0)
Monat 5	34	24,2 (4,6)	25,8 (8,0; 28,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 5	34	1,3 (4,8)	0,5 (-8,0; 16,0)
Monat 6	35	24,4 (5,4)	26,8 (3,0; 28,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 6	35	1,5 (5,1)	1,0 (-10,0; 16,0)
Monat 12	35	25,3 (4,3)	27,0 (10,0; 28,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 12	35	2,3 (5,3)	2,0 (-9,0; 17,0)
Monat 18	33	25,5 (3,7)	27,0 (13,0; 28,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 18	33	2,8 (4,6)	2,0 (-4,0; 16,0)

<b>Studien</b> <b>CLIMB-TDT-111</b> <b>CLIMB-CTX001-131</b>	<b>n</b>	<b>MW (SD)</b>	<b>Median</b> <b>(Min; Max)</b>
Monat 24	30	24,9 (4,7)	27,0 (11,0; 28,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 24	30	2,0 (5,8)	2,0 (-14,0; 17,0)
Monat 36	20	25,3 (3,6)	27,0 (17,0; 28,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 36	20	2,6 (4,9)	2,0 (-8,0; 15,0)
Monat 48	9	25,2 (4,7)	27,0 (14,0; 28,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 48	9	4,8 (9,3)	5,0 (-14,0; 17,0)
<b>Sozial/ Familie</b>			
Baseline	35	22,6 (4,4)	23,3 (10,5; 28,0)
Monat 3	33	21,9 (4,5)	22,0 (12,0; 28,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 3	33	-0,5 (4,4)	0,0 (-12,0; 10,5)
Monat 4	35	21,2 (5,9)	22,2 (4,0; 28,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 4	35	-1,4 (6,1)	0,0 (-24,0; 9,3)
Monat 5	34	23,2 (4,1)	23,2 (16,8; 28,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 5	34	0,7 (3,6)	0,0 (-6,0; 10,5)
Monat 6	35	22,4 (4,6)	23,0 (10,0; 28,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 6	35	-0,2 (3,7)	0,0 (-12,2; 7,8)
Monat 12	35	21,3 (6,0)	21,0 (4,0; 28,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 12	35	-1,2 (6,2)	0,0 (-23,0; 8,2)
Monat 18	33	22,7 (4,7)	23,0 (11,0; 28,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 18	33	0,3 (4,5)	0,3 (-12,0; 8,0)
Monat 24	30	23,4 (4,8)	25,1 (12,8; 28,0)

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

<b>Studien</b>	<b>n</b>	<b>MW (SD)</b>	<b>Median (Min; Max)</b>
<b>CLIMB-TDT-111 CLIMB-CTX001-131</b>			
Veränderung zu Baseline für Monat 24	30	1,0 (5,1)	1,0 (-12,2; 10,0)
Monat 36	20	23,0 (3,8)	23,3 (15,2; 28,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 36	20	1,1 (4,0)	0,8 (-8,8; 9,0)
Monat 48	9	22,1 (4,5)	22,0 (15,2; 28,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 48	9	1,4 (5,9)	1,0 (-6,5; 9,0)
<b>Emotional</b>			
Baseline	35	19,0 (3,6)	20,0 (11,0; 24,0)
Monat 3	33	20,5 (3,8)	22,0 (6,0; 24,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 3	33	1,5 (3,9)	1,0 (-5,0; 11,0)
Monat 4	35	20,2 (4,4)	21,0 (2,0; 24,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 4	35	1,2 (4,6)	1,0 (-12,0; 11,0)
Monat 5	34	20,9 (3,3)	22,0 (8,0; 24,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 5	34	2,0 (3,6)	2,0 (-5,0; 11,0)
Monat 6	35	20,8 (3,9)	22,0 (6,0; 24,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 6	35	1,8 (4,2)	2,0 (-10,0; 12,0)
Monat 12	35	21,1 (2,5)	21,0 (12,0; 24,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 12	35	2,1 (3,8)	2,0 (-5,0; 12,0)
Monat 18	33	21,1 (2,4)	21,0 (14,0; 24,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 18	33	2,2 (3,6)	2,0 (-5,0; 12,0)
Monat 24	30	21,5 (2,7)	22,0 (13,0; 24,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 24	30	2,7 (3,1)	2,0 (-4,0; 12,0)

<b>Studien</b>	<b>n</b>	<b>MW (SD)</b>	<b>Median (Min; Max)</b>
<b>CLIMB-TDT-111 CLIMB-CTX001-131</b>			
Monat 36	20	21,4 (2,7)	22,0 (15,0; 24,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 36	20	3,0 (4,1)	3,0 (-5,0; 12,0)
Monat 48	9	20,7 (4,0)	22,0 (12,0; 24,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 48	9	2,6 (6,3)	2,0 (-8,0; 12,0)
<b>Funktional</b>			
Baseline	35	21,6 (5,2)	21,0 (11,0; 28,0)
Monat 3	33	18,6 (5,4)	19,0 (4,0; 28,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 3	33	-2,9 (5,0)	-3,0 (-11,0; 10,0)
Monat 4	35	18,3 (6,4)	18,0 (2,0; 28,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 4	35	-3,3 (7,2)	-2,0 (-24,0; 12,0)
Monat 5	34	19,3 (5,2)	19,0 (7,0; 28,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 5	34	-2,1 (5,5)	-2,0 (-12,0; 10,0)
Monat 6	35	19,9 (5,8)	20,0 (7,0; 28,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 6	35	-1,7 (6,2)	-1,0 (-16,0; 13,0)
Monat 12	35	20,6 (5,5)	21,0 (6,0; 28,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 12	35	-1,0 (6,6)	-1,0 (-18,0; 14,0)
Monat 18	33	21,5 (4,9)	21,0 (10,0; 28,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 18	33	0,0 (5,9)	0,0 (-9,0; 14,0)
Monat 24	30	22,5 (5,4)	23,5 (8,0; 28,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 24	30	1,6 (6,7)	0,5 (-13,0; 15,0)
Monat 36	20	22,4 (3,9)	22,0 (12,0; 28,0)



<b>Studien</b> <b>CLIMB-TDT-111</b> <b>CLIMB-CTX001-131</b>	<b>n</b>	<b>MW (SD)</b>	<b>Median</b> <b>(Min; Max)</b>
Veränderung zu Baseline für Monat 36	20	2,0 (6,2)	1,5 (-11,0; 16,0)
Monat 48	9	24,0 (4,2)	25,0 (17,0; 28,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 48	9	3,2 (7,7)	3,0 (-10,0; 16,0)
<b>Knochenmarktransplantation (BMT)</b>			
Baseline	35	28,4 (4,6)	29,0 (15,0; 35,0)
Monat 3	33	27,4 (6,8)	28,0 (11,0; 39,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 3	33	-0,9 (5,8)	-0,6 (-13,0; 10,1)
Monat 4	34	28,4 (6,7)	28,5 (9,0; 39,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 4	34	-0,1 (6,4)	0,0 (-15,0; 15,0)
Monat 5	34	28,9 (6,2)	29,0 (13,3; 40,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 5	34	0,5 (5,8)	0,0 (-14,7; 15,0)
Monat 6	35	29,7 (5,8)	29,0 (12,0; 40,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 6	35	1,3 (5,4)	0,0 (-12,0; 17,0)
Monat 12	35	31,5 (4,8)	31,0 (18,0; 40,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 12	35	3,1 (5,4)	3,0 (-11,0; 20,0)
Monat 18	33	31,4 (4,3)	32,0 (23,0; 39,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 18	33	3,1 (5,4)	2,1 (-9,0; 17,0)
Monat 24	30	32,7 (5,5)	34,2 (17,0; 40,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 24	30	4,4 (6,2)	4,5 (-11,0; 20,0)
Monat 36	20	32,1 (4,3)	34,0 (22,0; 37,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 36	20	4,4 (5,2)	5,5 (-4,0; 18,0)

<b>Studien</b>	<b>n</b>	<b>MW (SD)</b>	<b>Median (Min; Max)</b>
<b>CLIMB-TDT-111 CLIMB-CTX001-131</b>			
Monat 48	9	33,0 (4,2)	34,0 (26,0; 38,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 48	9	7,3 (6,2)	7,0 (-1,0; 20,0)
<b>FACT-BMT Trial Outcome Index</b>			
Baseline	35	73,0 (13,0)	75,0 (37,0; 91,0)
Monat 3	33	69,2 (16,3)	70,0 (22,0; 93,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 3	33	-3,5 (14,5)	-3,0 (-30,0; 27,1)
Monat 4	34	69,6 (16,9)	71,5 (18,0; 95,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 4	34	-3,4 (16,3)	-0,7 (-37,3; 36,0)
Monat 5	34	72,5 (13,9)	73,0 (31,0; 96,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 5	34	-0,3 (14,1)	-0,5 (-30,7; 39,0)
Monat 6	35	74,0 (15,3)	77,0 (22,0; 96,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 6	35	1,0 (15,1)	3,0 (-30,0; 46,0)
Monat 12	35	77,3 (13,0)	80,0 (42,0; 96,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 12	35	4,3 (15,6)	4,0 (-25,0; 51,0)
Monat 18	33	78,4 (10,9)	79,0 (54,0; 95,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 18	33	5,8 (13,9)	4,0 (-17,0; 47,0)
Monat 24	30	80,1 (14,8)	86,5 (41,0; 96,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 24	30	8,0 (16,8)	5,0 (-34,0; 52,0)
Monat 36	20	79,7 (10,5)	84,5 (51,0; 92,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 36	20	8,9 (14,6)	9,5 (-23,0; 49,0)
Monat 48	9	82,2 (11,9)	88,0 (58,0; 94,0)

<b>Studien</b> <b>CLIMB-TDT-111</b> <b>CLIMB-CTX001-131</b>	<b>n</b>	<b>MW (SD)</b>	<b>Median</b> <b>(Min; Max)</b>
Veränderung zu Baseline für Monat 48	9	15,3 (22,6)	15,0 (-25,0; 53,0)
<b>FACT-G Total</b>			
Baseline	35	86,2 (15,1)	87,0 (53,0; 107,0)
Monat 3	33	84,1 (15,9)	86,8 (29,0; 107,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 3	33	-1,7 (14,6)	-2,0 (-30,0; 32,0)
Monat 4	35	82,5 (18,1)	84,0 (23,0; 108,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 4	35	-3,7 (18,6)	-1,0 (-48,0; 41,0)
Monat 5	34	87,8 (13,2)	89,0 (43,0; 108,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 5	34	1,8 (13,3)	0,0 (-19,2; 42,8)
Monat 6	35	87,5 (16,4)	90,0 (32,0; 108,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 6	35	1,3 (16,8)	1,0 (-35,5; 48,8)
Monat 12	35	88,3 (13,3)	89,0 (48,0; 108,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 12	35	2,2 (17,7)	1,0 (-41,0; 49,7)
Monat 18	33	90,8 (11,7)	92,0 (65,0; 108,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 18	33	5,3 (15,2)	1,0 (-19,0; 50,0)
Monat 24	30	92,3 (15,3)	96,3 (46,8; 108,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 24	30	7,3 (17,7)	4,4 (-39,2; 53,0)
Monat 36	20	92,0 (10,5)	95,5 (66,0; 105,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 36	20	8,6 (16,3)	8,5 (-27,0; 52,0)
Monat 48	9	92,0 (13,4)	94,8 (66,0; 107,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 48	9	12,0 (26,6)	12,4 (-38,0; 54,0)

<b>Studien</b> <b>CLIMB-TDT-111</b> <b>CLIMB-CTX001-131</b>	<b>n</b>	<b>MW (SD)</b>	<b>Median</b> <b>(Min; Max)</b>
<b>FACT-BMT Total</b>			
Baseline	35	114,6 (18,8)	117,0 (68,0; 142,0)
Monat 3	33	111,6 (21,9)	114,0 (40,0; 145,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 3	33	-2,6 (19,5)	0,0 (-43,0; 39,8)
Monat 4	34	110,8 (24,5)	111,5 (32,0; 147,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 4	34	-3,7 (24,0)	-0,1 (-56,0; 56,0)
Monat 5	34	116,7 (18,5)	118,3 (57,0; 148,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 5	34	2,4 (18,0)	2,4 (-33,9; 57,8)
Monat 6	35	117,2 (21,5)	122,4 (44,0; 148,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 6	35	2,6 (21,2)	4,0 (-39,5; 65,8)
Monat 12	35	119,8 (17,5)	123,0 (73,0; 148,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 12	35	5,2 (21,8)	5,0 (-44,0; 69,7)
Monat 18	33	122,2 (15,2)	126,8 (91,0; 144,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 18	33	8,4 (19,1)	5,0 (-24,0; 67,0)
Monat 24	30	125,0 (20,2)	130,5 (68,8; 148,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 24	30	11,7 (22,7)	6,8 (-46,2; 73,0)
Monat 36	20	124,1 (14,3)	129,0 (88,0; 139,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 36	20	12,9 (20,6)	9,5 (-31,0; 70,0)
Monat 48	9	125,0 (17,0)	128,0 (92,0; 142,0)
Veränderung zu Baseline für Monat 48	9	19,3 (32,2)	19,4 (-39,0; 74,0)

Studien	n	MW (SD)	Median (Min; Max)
CLIMB-TDT-111 CLIMB-CTX001-131			
Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung (planmäßig oder außerplanmäßig), die vor Beginn der Mobilisierung in Studie CLIMB-TDT-111 erhoben wurde. Die Nachbeobachtungszeiträume nach der Exa-Cel-Infusion in den Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 sind, sofern vorhanden, in dieser Analyse enthalten.			
FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy - Bone Marrow Transplantation; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – Genera; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Zahl der Patienten mit Angabe/Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; PES: Primary Efficacy Set; SD: Standardabweichung; TDT: Transfusions-abhängige $\beta$ -Thalassämie.			

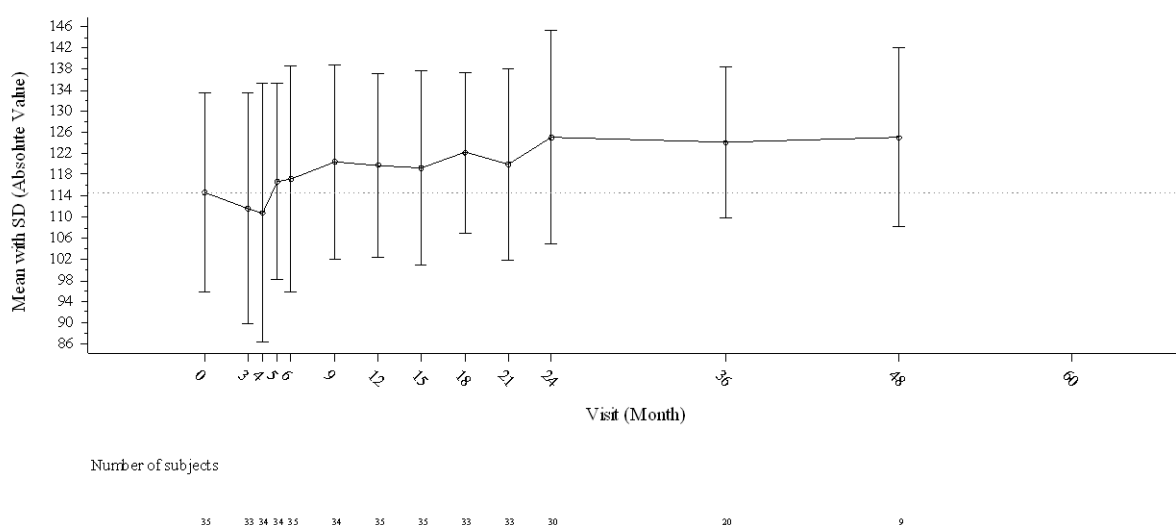


Abbildung 4-12: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des FACT-BMT; Darstellung der Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Zeitverlauf gemessen anhand des FACT-BMT – weitere Untersuchungen

Die Tabelle 4-70 zeigt die Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, operationalisiert als gesundheitsbezogene Lebensqualität im Zeitverlauf anhand des FACT-BMT, aus einer integrierten Analyse der Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131. Dargestellt sind die Ergebnisse der PES-Population im Alter von  $\geq 18$  -  $\leq 35$  Jahren ( $N = 35$ ). Im Folgenden sind der FACT-G Total Score und der FACT-BMT Total Score beschrieben.

Zu Baseline ( $n = 35$ ) lag der Mittelwert des FACT-G Total Score bei 86,2 ( $SD = 15,1$ ; Median = 87,0; Min = 53,0; Max = 107,0). Im Monat 3 ( $n = 33$ ) lag der Mittelwert des FACT-G Total Score bei 84,1 ( $SD = 15,9$ ; Median = 86,8; Min = 29,0; Max = 107,0). Der Mittelwert des FACT-G Total Score lag im Monat 6 ( $n = 35$ ) bei 87,5 ( $SD = 16,4$ ; Median = 90,0;

Min = 32,0; Max = 108,0). Im Monat 12 (n = 35) lag der Mittelwert des FACT-G Total Score bei 88,3 (SD = 13,3; Median = 89,0; Min = 48,0; Max = 108,0). Im Monat 18 (n = 33) stieg der Wert des FACT-G Total Score im Mittel erneut auf 90,8 (SD = 11,7; Median = 92,0; Min = 46,8; Max = 108,0) und erreichte im Monat 24 (n = 30) den höchsten Mittelwert des FACT-G Total Score bei 92,3 (SD = 15,3; Median = 96,3; Min = 46,8; Max = 108,0). Im Monat 36 (n = 20) lag der MW des FACT-G Total Score noch bei 92,0 (SD = 10,5; Median = 95,5; Min = 66,0; Max = 105,0) und blieb bis Monat 48 (n = 9) konstant bei 92,0 (SD = 13,4; Median = 94,8; Min = 66,0; Max = 107,0).

Der FACT-BMT Total Score setzt sich aus allen Subskalen des Fragebogens zusammen. Zu Baseline (n = 35) lag der Wert des FACT-BMT Total Score im Mittel bei 114,6 (SD = 18,8; Median = 117; Min = 68,0; Max = 142,0). Im Monat 3 (n = 33) lag der Mittelwert des FACT-BMT Total Score bei 111,6 (SD = 21,9; Median = 114,0; Min = 40,0; Max = 145,0). Im Monat 6 (n = 35) lag der Wert des FACT-BMT Total Score im Mittel bei 117,2 (SD = 21,5; Median = 122,4; Min = 44,0; Max = 148,0). Im Monat 12 (n = 35) erhöhte sich der Mittelwert des FACT-BMT Total Scores auf 119,8 (SD = 17,5; Median = 123,0; Min = 73,0; Max = 148,0) und stieg im Monat 18 (n = 33) auf 122,2 (SD = 15,2; Median = 126,8; Min = 91,0; Max = 144,0). Im Monat 24 (n = 30) erreichte der FACT-BMT Total Score seinen Höchstwert bei mittleren 125,0 (SD = 20,2; Median = 130,5; Min = 68,8; Max = 148,0) Punkten und lag im Monat 36 (n = 20) bei 124,1 (SD = 14,3; Median = 129,0; Min = 88,0; Max = 139,0). Im Monat 48 (n = 9) stieg der Mittelwert des FACT-BMT Total Score erneut auf 125,0 (SD = 17,0; Median = 128,0; Min = 92,0; Max = 142,0).

Zusätzlich wurde für den gezeigten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, operationalisiert als gesundheitsbezogene Lebensqualität im Zeitverlauf gemessen anhand des FACT-BMT, der Anteil an Patienten bestimmt, für den eine 15 %-Verbesserung bzw. -Verschlechterung auf der verwendeten Skala gezeigt werden konnte. Die entsprechenden Tabellen sind in Anhang 4-G zu finden.

Für die PES-Population im Alter von  $\geq 18 - \leq 35$  Jahren (N = 35) zeigten zu Monat 12 7/35 Patienten (20,0 %) eine Verbesserung des FACT-G Total um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline, zu Monat 24 waren es 8/30 Patienten (26,7 %) und Monat 36 zeigte bei 4/20 Patienten (20,0 %) eine Verbesserung des FACT-G Total um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline.

Im FACT-BMT Total Score zeigten zu Monat 12 7/35 Patienten (20,0 %) eine Verbesserung um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline, bis Monat 24 waren es 9/30 Patienten (30,0 %) und zu Monat 36 waren es 4/20 Patienten (20,0 %).

Eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des FACT-G Total um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline zeigten zu Monat 12 4/35 Patienten (11,4 %) und zu Monat 24 waren es nur noch 2/30 Patienten (6,7 %). Zu Monat 36 zeigte sich bei 1/20 Patienten (5,0 %) eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des FACT-G Total um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline.

Im FACT-BMT Total zeigten zu Monat 12 3/35 Patienten (8,6 %) eine Verschlechterung um mindestens 15 % im Vergleich zu Baseline. Diese Zahl reduzierte sich zu Monat 24 mit 1/30 Patienten (3,3 %) und blieb konstant zu Monat 36 mit 1/20 Patienten (5,0 %).

Insgesamt zeigt sich für Patienten nach Exa-Cel-Behandlung eine wirkungsvolle, schnelle und nachhaltige Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des FACT-G Total Scores und des FACT-BMT Total Scores.

**4.3.2.3.1.8.9 Mortalität****4.3.2.3.1.8.10 Gesamtmortalität – weitere Untersuchungen**

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

Tabelle 4-71: Operationalisierung des Endpunktes Gesamtüberleben– weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CLIMB-TDT-111	Die Gesamtmortalität der Patienten wurde im Rahmen der Sicherheitsendpunkte erhoben. Dabei wurde der Tod jeglicher Ursache als Ereignis gewertet. Jedes unerwünschte Ereignis, das zum Tod des Patienten führt, wurde in die Bewertung miteingeschlossen. Die Erhebung erfolgte kontinuierlich nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zum Ereignis oder dem Studienende. Die Analyse basiert auf dem Safety Analysis Set. Die Auswertung erfolgt laut Studienprotokoll deskriptiv. Es wird jeweils zu jedem Studienzeitpunkt die Anzahl und der Anteil der Patienten mit einem Todesfall einschließlich Daten zu unerwünschten Ereignissen bei einzelnen Patienten für Todesfälle (einschließlich SOC & PT; dies entspricht CTCAE-Grad 5) dargestellt.
CLIMB-CTX001-131	Der Endpunkt wird analog zur Studie CLIMB-TDT-111 erhoben.
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Terms nach MedDRA; SOC: System Organ Class nach MedDRA	

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

*Verzerrungspotenzial auf Studienebene*

Bei der eingeschlossenen Studie CLIMB-TDT-111 handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Studie, so dass das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als hoch eingestuft wird.

*Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene*

Die Erhebung der Mortalität erfolgt unverblindet, es handelt sich hierbei allerdings um einen objektiven Parameter.

Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP, post-hoc Auswertungen, Studienbericht und Studienregistrierung überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig.

Die Beschreibung Mortalität ist transparent dargestellt und es werden adäquate statistische Verfahren verwendet, so dass keine anderen Aspekte identifiziert werden können, die eine Verzerrung des Endpunktes bedingen würden.



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

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität; Gesamtdaten aus den Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 – weitere Untersuchungen

Studie	CLIMB-TDT-111	CLIMB-CTX001-131
Gesamtmortalität	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.
TDT: Transfusions-abhängige $\beta$ -Thalassämie.		

In den Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 hat es keinen Todesfall gegeben.

#### 4.3.2.3.1.8.11 Transplantations-bezogene Mortalität – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-73: Operationalisierung des Endpunkts transplantationsbedingte Mortalität – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CLIMB TDT-111	<p>Transplantations-bezogene Mortalität (TRM) wurde definiert als Tod im Zusammenhang mit Busulfan und/oder der Exa-Cel-Infusion nach Beurteilung des Prüfarztes. Wenn für ein SUE ein zumindest möglicher Zusammenhang mit dem Transplantationsverfahren bestand, wurde der Tod als transplantationsbedingt (TRM) eingestuft. Ob ein Zusammenhang zwischen Tod und Transplantationsverfahren bestand wird durch den Prüfarzt beurteilt.</p> <p>TRM wurde kontinuierlich im Rahmen der Sicherheitsendpunkte von Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zum Eintritt des Ereignisses oder dem Studienende erhoben, zur Analyse wurde das Safety Set herangezogen.</p> <p>TRM wurde jeweils nach 100 Tagen bzw. nach 12 Monaten ausgewertet. Die Anzahl und der Anteil der Patienten mit TRM wird anhand der Clopper-Pearson-Methode mit dem exakten zweiseitigen 95 %-KI berechnet für die Patienten, die innerhalb von 100 Tagen nach der Exa-Cel-Infusion verstorben sind sowie für die Patienten, die innerhalb von 12 Monaten nach der Exa-Cel-Infusion verstorben sind. Zur Analyse wird die Safety Analysis Set-Population herangezogen.</p>
CLIMB-CTX001-131	Dieser Endpunkt wird nicht erhoben.
KI: Konfidenzintervall; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TRM: transplantationsbedingte Mortalität (engl. Transplant-related mortality)	

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

*Verzerrungspotenzial auf Studienebene*

Bei der eingeschlossenen Studie CLIMB-TDT-111 handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Studie, so dass das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als hoch eingestuft wird.

*Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene*

Die Erhebung der Mortalität erfolgt unverblindet, es handelt sich hierbei allerdings um einen objektiven Parameter. Ob ein Zusammenhang zwischen dem Todesfall und dem Transplantationsverfahren besteht, wird objektiv durch den erfahrenen Prüfarzt beurteilt. Sobald zumindest ein Verdacht auf einen potenziellen Zusammenhang zwischen dem Todesfall und dem Transplantationsverfahren besteht, wird der Todesfall als Transplantations-bezogen gewertet. Da die Bewertung der TRM durch den Prüfarzt unabhängig von subjektiver Einschätzung und auf Basis von einheitlichen, wissenschaftlich anerkannten Kriterien erfolgt, ist die Erhebung des Endpunkts als valide zu bewerten.

Die Analyse des Endpunkts erfolgt auf Basis der Safety Analysis Set-Population, die definiert ist als alle Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Exa-Cel im Rahmen der Studie erhalten haben, so dass das ITT-Prinzip erfüllt ist.

Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP, post-hoc Auswertungen, Studienbericht und Studienregistrierung überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig.

Die Beschreibung Mortalität ist transparent dargestellt und es werden adäquate statistische Verfahren verwendet, so dass keine anderen Aspekte identifiziert werden können, die eine Verzerrung des Endpunktes bedingen würden.

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

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt transplantationsbedingte Mortalität; Gesamtdaten aus der Studie CLIMB-TDT-111 – weitere Untersuchungen

Studie	CLIMB-TDT-111
<b>Safety Analysis Set (N = 59)</b>	
Transplantationsbezogene Mortalität (n)	0
<p>Transplantationsbedingte Mortalität ist definiert als Todesfälle, die durch UE verursacht werden, die nach Einschätzung der Prüfer mit der Busulfan- und/oder CTX001-Infusion in Zusammenhang stehen oder stehen könnten. Zum Tod führende UE mit fehlendem Zusammenhang zu Busulfan/Exa-Cel werden als mit Busulfan/Exa-Cel zusammenhängend betrachtet.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Zahl der Patienten mit Angabe/ Ereignis zum Erhebungszeitpunkt; SCD: Sichelzellkrankheit; UE: Unerwünschte Ereignisse</p>	

Es gab keinen transplantationsbezogenen Todesfall in der Studie CLIMB-TDT-111.

**4.3.2.3.1.8.12 Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse (UE)**

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

Tabelle 4-75: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse (UE) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CLIMB-TDT-111	<p>Der Endpunkt wird im vorliegenden Dossier operationalisiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Anzahl der Patienten mit UE</li> <li>○ Anzahl der Patienten mit schweren UE (Grad <math>\geq 3</math>)</li> <li>○ Anzahl der Patienten mit SUE</li> <li>○ Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten</li> <li>○ Anzahl der Patienten mit UE, die zum Tod führten</li> </ul> </li> <li>• Anzahl der Patienten mit UE nach SOC und PT <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Häufige UE nach SOC und PT (SOC/PT, die bei <math>\geq 10</math> % der Patienten in mindestens einem Arm oder bei <math>\geq 10</math> Patienten insgesamt und bei <math>\geq 1</math> % der Patienten in mindestens einem Arm auftraten)</li> <li>○ Häufige SUE nach SOC und PT (alle SOC/PT die bei <math>\geq 5</math> % der Patienten in mindestens einem Arm auftraten)</li> <li>○ Häufige schwere UE (Grad <math>\geq 3</math>) nach SOC und PT (alle SOC/PT die bei <math>\geq 5</math> % der Patienten in mindestens einem Arm auftraten)</li> </ul> </li> </ul> <p>Ein UE wurde definiert als jegliche unerwünschte medizinische Erscheinung bei einem Patienten während der Studie, unabhängig davon, ob das Ereignis in kausalem Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation stand. Ein UE ist somit jedes unvorteilhafte und unerwünschte Anzeichen (einschließlich abnormer Laborparameter), Symptom und jede Erkrankung, die im zeitlichen Zusammenhang mit dem Gebrauch der Studienmedikation steht. Unerwünschte Ereignisse schließen zudem jede Verschlechterung einer bereits bestehenden Vorerkrankung ein. Der Schweregrad eines UE wurde beurteilt und der Zusammenhang mit der Studienmedikation untersucht.</p> <p>Die Erhebung erfolgte kontinuierlich über den gesamten Studienzeitraum, beginnend mit dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung, zur Analyse wurde das Safety Set herangezogen.</p> <p>Für alle UEs wurden die Ergebnisse für verschiedene Zeiträume analysiert und in jeweils einer Tabelle zusammengefasst. Diese Zeiträume sind im SAP vordefiniert, Zeitraum F wurde post-hoc hinzugefügt und war nicht im EMA-Einreichungsdossier enthalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A: Aufnahme in die Studie bis zum Tag vor dem ersten Mobilisierungszyklus</li> <li>• B: Beginn des ersten Mobilisierungszyklus bis einen Tag vor Beginn der Busulfan-Konditionierung</li> <li>• C: Beginn der Busulfan-Konditionierung bis zum Einsetzen des Engraftment neutrophiler Granulozyten</li> <li>• D: Tag nach dem Engraftment neutrophiler Granulozyten bis zur Untersuchung im Monat 24 (Untersuchung zum Ende der Studie)</li> <li>• E: Aufnahme in die Studie bis zum Tag vor der Exa-Cel-Infusion</li> <li>• F: Tag der Exa-Cel-Infusion bis zum Ende der Studie</li> <li>• G: Insgesamt</li> </ul>

	Unvollständige/fehlende Daten wurden, sofern nicht anders angegeben, nicht imputiert. Bei Patienten lost-to-follow up oder die starben, basieren die Sicherheits- und Wirksamkeitsanalysen auf den verfügbaren Daten vor dem Tod oder dem Ausscheiden aus der Studie.
CLIMB- CTX001- 131	<p>Alle Sicherheitsanalysen werden auf der Grundlage der jeweiligen Mutterstudien pro Indikation durchgeführt.</p> <p>Die Erhebung erfolgt analog zur Erhebung in den jeweiligen Mutterstudien.</p> <p>Im Rahmen der Sicherheitserhebungen werden zusätzlich eine Evaluierung hinsichtlich neuer Krebserkrankungen und neuer oder sich verschlimmernder hämatologischer Erkrankungen (z.B. immunvermittelte Zytopenien, aplastische Anämie, primäre Immundefekte) durchgeführt.</p> <p>Alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUEs) werden bis zu 5 Jahre nach der Exa-Cel-Infusion betrachtet.</p> <p>Es wird nur eine deskriptive Analyse der Sicherheit durchgeführt; statistische Tests werden nicht durchgeführt. Für die Analyse wurden die UEs für definierte Zeiträume zusammengefasst (d.h. vor der Exa-Cel-Infusion, nach der Exa-Cel-Infusion bis <math>\leq 2</math> Jahre nach der Infusion, von <math>&gt; 2</math> bis <math>\leq 5</math> Jahre nach der Infusion, von <math>&gt; 5</math> bis zu 15 Jahre nach der Infusion).</p>
	EMA: European Medicines Agency; PT: Preferred Term; SAP: statistischer Analyseplan; SCD: Sichelzellerkrankung; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

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

Die Analyse des Endpunkts erfolgt auf Basis der Safety Analysis Set-Population, die definiert ist als alle Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Exa-Cel im Rahmen der Studie erhalten haben, so dass das ITT-Prinzip erfüllt ist.

Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP, post-hoc Auswertungen, Studienbericht und Studienregistrierung überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig.

Die Beschreibung ist transparent dargestellt und es werden adäquate statistische Verfahren verwendet, so dass keine anderen Aspekte identifiziert werden können, die eine Verzerrung des Endpunktes bedingen würden.

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

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

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE); Gesamtraten der Unerwünschten Ereignisse der Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131– weitere Untersuchungen

	<b>Aufnahme bis &lt; Mob<sup>a</sup></b>	<b>Mob bis &lt; Kond<sup>b</sup></b>	<b>Kond bis NE<sup>c</sup></b>	<b>&gt; NE bis M24<sup>d</sup></b>	<b>Aufnahme bis &lt; Exa-Cel<sup>e</sup></b>	<b>Exa-Cel bis M24<sup>f</sup></b>	<b>Aufnahme bis M24<sup>g</sup></b>	<b>M24 bis M180<sup>h</sup></b>
	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Patienten in der Analysepopulation	59	59	56	56	59	56	59	47
Patienten, die CTX001 erhalten haben	-	-	56	56	-	56	56	-
Patienten, die Busulfan erhalten haben	-	-	56	56	56	56	56	-
Patienten mit jeglichen UE	13 (22,0)	49 (83,1)	56 (100,0)	53 (94,6)	56 (94,9)	56 (100,0)	58 (98,3)	5 (10,6)
Patienten mit jeglichen UE, die im Zusammenhang oder möglicherweise im Zusammenhang mit CTX001 stehen	-	-	9 (16,1)	10 (17,9)	-	16 (28,6)	16 (28,6)	5
Patienten mit jeglichen UE, die im Zusammenhang oder möglicherweise im Zusammenhang mit Busulfan stehen	-	-	55 (98,2)	31 (55,4)	38 (67,9)	55 (98,2)	55 (98,2)	-
Patienten mit schweren UE (Grad $\geq 3$ )	1 (1,7)	13 (22,0)	51 (91,1)	32 (57,1)	21 (35,6)	50 (89,3)	52 (88,1)	0
Patienten mit SUE	1 (1,7)	8 (13,6)	8 (14,3)	16 (28,6)	9 (15,3)	19 (33,9)	26 (44,1)	5 (10,6)
Patienten mit SUE, die im Zusammenhang oder möglicherweise im Zusammenhang mit CTX001 stehen	--	--	2 (3,6)	2 (3,6)	--	2 (3,6)	2 (3,6)	0
Patienten mit SUE, die im Zusammenhang oder	--	--	7 (12,5)	4 (7,1)	0	9 (16,1)	9 (16,1)	-

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

	<b>Aufnahme bis &lt; Mob<sup>a</sup></b>	<b>Mob bis &lt; Kond<sup>b</sup></b>	<b>Kond bis NE<sup>c</sup></b>	<b>&gt; NE bis M24<sup>d</sup></b>	<b>Aufnahme bis &lt; Exa-Cel<sup>e</sup></b>	<b>Exa-Cel bis M24<sup>f</sup></b>	<b>Aufnahme bis M24<sup>g</sup></b>	<b>M24 bis M180<sup>h</sup></b>
	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
möglicherweise im Zusammenhang mit Busulfan stehen								
Patienten mit UE, die zum Studienabbruch führten	0	0	0	0	0	0	0	0
Patienten mit UE, die zum Tod führten	0	0	0	0	0	0	0	0
Patienten mit UE nach Schweregrad								
Grad 1	2 (3,4)	9 (15,3)	0	4 (7,1)	8 (13,6)	0	1 (1,7)	-
Grad 2	10 (16,9)	27 (45,8)	5 (8,9)	18 (32,1)	27 (45,8)	6 (10,7)	5 (8,5)	-
Grad 3	1 (1,7)	10 (16,9)	12 (21,4)	25 (44,6)	18 (30,5)	10 (17,9)	10 (16,9)	-
Grad 4	0	3 (5,1)	39 (69,6)	7 (12,5)	3 (5,1)	40 (71,4)	42 (71,2)	-
Grad 5	0	0	0	0	0	0	0	-
Keine Angabe	0	0	0	0	0	0	0	-
Patienten mit UE nach Zusammenhang mit einer der Studienmedikationen								
Nicht im Zusammenhang	-	14 (23,7)	1 (1,8)	18 (32,1)	11 (18,6)	1 (1,8)	2 (3,4)	5 (11,6)
Wahrscheinlich nicht im Zusammenhang	-	0	0	2 (3,6)	0	0	0	0
Möglicherweise im Zusammenhang	-	6 (10,2)	2 (3,6)	7 (12,5)	5 (8,5)	2 (3,6)	1 (1,7)	0
Im Zusammenhang	-	29 (49,2)	53 (94,6)	27 (48,2)	40 (67,8)	53 (94,6)	55 (93,2)	0
Patienten mit UE nach Zusammenhang mit CTX001								
Nicht im Zusammenhang	-	-	41 (73,2)	40 (71,4)	-	34 (60,7)	34 (60,7)	6 (12,8)

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

	<b>Aufnahme bis &lt; Mob<sup>a</sup></b>	<b>Mob bis &lt; Kond<sup>b</sup></b>	<b>Kond bis NE<sup>c</sup></b>	<b>&gt; NE bis M24<sup>d</sup></b>	<b>Aufnahme bis &lt; Exa-Cel<sup>e</sup></b>	<b>Exa-Cel bis M24<sup>f</sup></b>	<b>Aufnahme bis M24<sup>g</sup></b>	<b>M24 bis M180<sup>h</sup></b>
	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Wahrscheinlich nicht im Zusammenhang	-	-	6 (10,7)	4 (7,1)	-	6 (10,7)	6 (10,7)	0
Möglicherweise im Zusammenhang	-	-	2 (3,6)	4 (7,1)	-	4 (7,1)	4 (7,1)	0
Im Zusammenhang	-	-	7 (12,5)	6 (10,7)	-	12 (21,4)	12 (21,4)	0
<b>Patienten mit UE nach Zusammenhang mit Busulfan</b>								
Nicht im Zusammenhang	-	-	1 (1,8)	20 (35,7)	14 (25,0)	1 (1,8)	1 (1,8)	-
Wahrscheinlich nicht im Zusammenhang	-	-	0	3 (5,4)	2 (3,6)	0	0	-
Möglicherweise im Zusammenhang	-	-	2 (3,6)	4 (7,1)	11 (19,6)	2 (3,6)	2 (3,6)	-
Im Zusammenhang	-	-	53 (94,6)	27 (48,2)	27 (48,2)	53 (94,6)	53 (94,6)	-
<b>Patienten mit UE nach Zusammenhang mit Plerixafor</b>								
Nicht im Zusammenhang	-	25 (42,4)	52 (92,9)	54 (96,4)	32 (54,2)	52 (92,9)	31 (52,5)	-
Wahrscheinlich nicht im Zusammenhang	-	2 (3,4)	2 (3,6)	0	2 (3,4)	2 (3,6)	4 (6,8)	-
Möglicherweise im Zusammenhang	-	13 (22,0)	1 (1,8)	0	13 (22,0)	1 (1,8)	13 (22,0)	-
Im Zusammenhang	-	9 (15,3)	1 (1,8)	0	9 (15,3)	1 (1,8)	10 (16,9)	-
<b>Patienten mit UE nach Zusammenhang mit G-CSF</b>								
Nicht im Zusammenhang	-	15 (25,4)	51 (91,1)	53 (94,6)	22 (37,3)	51 (91,1)	23 (39,0)	-
Wahrscheinlich nicht im Zusammenhang	-	0	2 (3,6)	0	0	2 (3,6)	1 (1,7)	-



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

	<b>Aufnahme bis &lt; Mob<sup>a</sup></b>	<b>Mob bis &lt; Kond<sup>b</sup></b>	<b>Kond bis NE<sup>c</sup></b>	<b>&gt; NE bis M24<sup>d</sup></b>	<b>Aufnahme bis &lt; Exa-Cel<sup>e</sup></b>	<b>Exa-Cel bis M24<sup>f</sup></b>	<b>Aufnahme bis M24<sup>g</sup></b>	<b>M24 bis M180<sup>h</sup></b>
	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Möglicherweise im Zusammenhang	--	6 (10,2)	2 (3,6)	0	6 (10,2)	1 (1,8)	6 (10,2)	-
Im Zusammenhang	--	28 (47,5)	1 (1,8)	1 (1,8)	28 (47,5)	2 (3,6)	28 (47,5)	-

a: Aufnahme bis < Mob: Aufnahme in die Studie bis einen Tag vor dem ersten Mobilisierungszyklus.  
 b: Mob bis < Kond: Beginn des Mobilisierungszyklus bis einen Tag vor Beginn der Busulfan-Konditionierung.  
 c: Kond bis NE: Beginn der Busulfan-Konditionierung bis zum Engraftment neutrophiler Granulozyten.  
 d: > NE bis M24: Tag nach dem Engraftment neutrophiler Granulozyten bis zur Untersuchung im Monat 24 (Untersuchung zum Ende der Studie).  
 e: Aufnahme bis < Exa-Cel: Aufnahme in die Studie bis zum Tag vor der Exa-Cel-Infusion.  
 f: Exa-Cel bis M24: Tag der Exa-Cel-Infusion bis zum Ende der Studie.  
 g: Aufnahme bis M24: Aufnahme bis zur Untersuchung im Monat 24 (oder Untersuchung zum Ende der Studie).  
 h: Monat 24 bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit.

Die UE wurden mit Hilfe der MedDRA Version 27.0 codiert.

Bei der Zusammenfassung der Anzahl und des Anteils der Patienten für jedes Studienintervall wird ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie und eines Studienintervalls nur einmal in dieser Kategorie und diesem Studienintervall gezählt.

Wenn ein Patient nur ein einziges UE mit dazu noch fehlenden Schweregrad erlitten hat, wurde der Patient der Schweregrad-Kategorie „Keine Angabe“ zugeordnet.

G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; Kond: Konditionierung; M: Monat; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; Mob: Mobilisierung; N: Anzahl der Patienten in der Studienpopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Engraftment der neutrophilen Granulozyten; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Um eine transparente Darstellung des Sicherheitsprofils von Exa-Cel zu gewährleisten, wurden die aufgetretenen UE den einzelnen Vorbehandlungs- und Behandlungsschritten zeitlich zugeordnet. Zudem wurden die UE zusätzlich auf den Zusammenhang zu Busulfan, Plerixafor oder dem Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor (G-CSF) eingeschätzt.

Von der Aufnahme in die Studie bis zur Exa-Cel-Infusion (59 Patienten) trat bei 56 Patienten (94,9 %) mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) auf, davon waren 38 Patienten (67,9 %) von mindestens einem UE betroffen, das im Zusammenhang oder möglicherweise im Zusammenhang mit Busulfan stand. Im Zeitraum nach der Exa-Cel-Infusion bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts (56 Patienten) wurde bei allen 56 Patienten (100,0 %) mindestens ein UE verzeichnet. Davon erlebten 16 Patienten (28,6 %) mindestens ein UE, das im Zusammenhang oder möglicherweise im Zusammenhang mit Exa-Cel stand und 55 Patienten (98,2 %), mindestens ein UE, welches im Zusammenhang oder möglicherweise im Zusammenhang mit Busulfan stand. Zwischen dem Beginn des Mobilisierungszyklus und der Konditionierungsphase trat bei 49 der 59 Patienten (83,1 %) mindestens ein UE auf. Davon trat bei 9 Patienten (15,3 %) mindestens ein UE, welches im Zusammenhang und 13 Patienten (22,0 %) mindestens ein UE, das möglicherweise im Zusammenhang mit Plerixafor stand, auf. Während dieser Phase erlitten außerdem 28 Patienten (47,5 %) mindestens ein UE, das im Zusammenhang mit G-CSF und 6 Patienten (10,2 %) mindestens ein UE, welches möglicherweise im Zusammenhang mit G-CSF stand. Von dem Start der Konditionierung mit Busulfan bis hin zum bestätigten Engraftment der neutrophilen Granulozyten, wurde bei allen 56 Patienten mindestens ein UE festgestellt. Davon trat bei 53 Patienten (94,6 %) mindestens ein UE, das im Zusammenhang und bei 2 Patienten (3,6 %) mindestens ein UE, das möglicherweise im Zusammenhang mit Busulfan stand, auf. Im Zeitraum bis zur Exa-Cel-Infusion trat mindestens ein schweres UE (Grad  $\geq 3$ ) bei 21 Patienten (35,6 %) auf, nach der Exa-Cel-Infusion bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts war dies bei 50 Patienten (89,3 %) der Fall.

Von der Aufnahme in die Studie bis zur Exa-Cel-Infusion trat mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) bei 9 Patienten (15,3 %) auf, von dort an bis zum Datenschnitt waren nach der Exa-Cel-Infusion 19 Patienten (33,9 %) von mindestens einem SUE betroffen. Von diesen 19 Patienten waren 2 Patienten (3,6 %) von mindestens einem SUE betroffen, das im Zusammenhang oder möglicherweise im Zusammenhang mit Exa-Cel stand und 9 Patienten (16,1 %) waren von mindestens einem SUE betroffen, das im Zusammenhang oder möglicherweise im Zusammenhang mit Busulfan stand. Im Zeitraum von der Aufnahme in die Studie bis Exa-Cel-Infusion traten keine SUE auf, die im Zusammenhang oder möglicherweise im Zusammenhang mit Busulfan standen.

Während der gesamten Beobachtungszeit führte keines der aufgetretenen UE zum Studienabbruch.

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

Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE); Gesamtzahl der Unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT der Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131– weitere Untersuchungen

	<b>Aufnahme bis &lt; Mob<sup>a</sup></b>	<b>Mob bis &lt; Kond<sup>b</sup></b>	<b>Kond bis NE<sup>c</sup></b>	<b>&gt; NE bis M24<sup>d</sup></b>	<b>Aufnahme bis &lt; Exa-Cel<sup>e</sup></b>	<b>Exa-Cel bis M24<sup>f</sup></b>	<b>Aufnahme bis M24<sup>g</sup></b>	<b>M24 bis M180<sup>h</sup></b>
	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Patienten in der Analysepopulation</b>	59	59	56	56	59	56	59	47
<b>Patienten mit jeglichen UE</b>	13 (22,0)	49 (83,1)	56 (100,0)	54 (96,4)	56 (94,9)	56 (100,0)	58 (98,3)	6 (12,6)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	0	20 (33,9)	53 (94,6)	32 (57,1)	38 (64,4)	50 (89,3)	53 (89,8)	0
Übelkeit	0	12 (20,3)	34 (60,7)	14 (25,0)	28 (47,5)	24 (42,9)	38 (64,4)	0
Stomatitis	0	0	30 (53,6)	0	2 (3,4)	30 (53,6)	30 (50,8)	0
Obstipation	0	4 (6,8)	20 (35,7)	10 (17,9)	11 (18,6)	17 (30,4)	26 (44,1)	0
Erbrechen	0	6 (10,2)	22 (39,3)	12 (21,4)	13 (22,0)	23 (41,1)	25 (42,4)	0
Abdominalschmerz	0	5 (8,5)	21 (37,5)	11 (19,6)	10 (16,9)	23 (41,1)	25 (42,4)	0
Diarrhoe	0	2 (3,4)	13 (23,2)	9 (16,1)	7 (11,9)	15 (26,8)	19 (32,2)	0
Schmerzen Oberbauch	0	1 (1,7)	5 (8,9)	5 (8,9)	2 (3,4)	10 (17,9)	11 (18,6)	0
Zahnschmerzen	0	1 (1,7)	2 (3,6)	4 (7,1)	2 (3,4)	5 (8,9)	7 (11,9)	0
Dyspepsie	0	1 (1,7)	4 (7,1)	2 (3,6)	2 (3,4)	5 (8,9)	6 (10,2)	0
Gastritis	0	0	2 (3,6)	4 (7,1)	0	6 (10,7)	6 (10,2)	0
Zahnfleischbluten	0	0	3 (5,4)	3 (5,4)	0	6 (10,7)	6 (10,2)	0
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	0	18 (30,5)	45 (80,4)	24 (42,9)	25 (42,4)	46 (82,1)	51 (86,4)	0
Schleimhautentzündung	0	0	25 (44,6)	7 (12,5)	4 (6,8)	23 (41,1)	25 (42,4)	0

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

	<b>Aufnahme bis &lt; Mob<sup>a</sup></b>	<b>Mob bis &lt; Kond<sup>b</sup></b>	<b>Kond bis NE<sup>c</sup></b>	<b>&gt; NE bis M24<sup>d</sup></b>	<b>Aufnahme bis &lt; Exa-Cel<sup>e</sup></b>	<b>Exa-Cel bis M24<sup>f</sup></b>	<b>Aufnahme bis M24<sup>g</sup></b>	<b>M24 bis M180<sup>h</sup></b>
	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Fieber	0	5 (8,5)	13 (23,2)	8 (14,3)	5 (8,5)	16 (28,6)	16 (27,1)	0
Fatigue	0	3 (5,1)	8 (14,3)	2 (3,6)	7 (11,9)	9 (16,1)	15 (25,4)	0
Schmerz	0	5 (8,5)	6 (10,7)	2 (3,6)	5 (8,5)	6 (10,7)	10 (16,9)	0
Asthenie	0	1 (1,7)	5 (8,9)	7 (12,5)	1 (1,7)	7 (12,5)	7 (11,9)	0
Schmerzen an der Katheterstelle	0	6 (10,2)	0	1 (1,8)	6 (10,2)	1 (1,8)	6 (10,2)	0
Ödem peripher	0	1 (1,7)	1 (1,8)	5 (8,9)	1 (1,7)	5 (8,9)	6 (10,2)	0
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	1 (1,7)	9 (15,3)	48 (85,7)	21 (37,5)	15 (25,4)	50 (89,3)	50 (84,7)	1 (2,1)
Febrile Neutropenie	0	0	34 (60,7)	1 (1,8)	0	34 (60,7)	34 (57,6)	0
Anämie	1 (1,7)	5 (8,5)	24 (42,9)	12 (21,4)	10 (16,9)	25 (44,6)	28 (47,5)	1 (2,1)
Thrombozytopenie	0	1 (1,7)	23 (41,1)	3 (5,4)	1 (1,7)	25 (44,6)	25 (42,4)	0
Neutropenie	0	0	8 (14,3)	2 (3,6)	0	9 (16,1)	9 (15,3)	0
Splenomegalie	0	1 (1,7)	4 (7,1)	2 (3,6)	1 (1,7)	5 (8,9)	6 (10,2)	0
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	0	19 (32,2)	36 (64,3)	28 (50,0)	32 (54,2)	37 (66,1)	48 (81,4)	1 (2,1)
Kopfschmerzen	0	15 (25,4)	32 (57,1)	21 (37,5)	24 (40,7)	31 (55,4)	41 (69,5)	0
Schwindelgefühl	0	1 (1,7)	9 (16,1)	6 (10,7)	8 (13,6)	8 (14,3)	13 (22,0)	0
Parästhesie	0	5 (8,5)	1 (1,8)	1 (1,8)	5 (8,5)	2 (3,6)	7 (11,9)	0
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	0	31 (52,5)	23 (41,1)	24 (42,9)	33 (55,9)	36 (64,3)	45 (76,3)	0
Knochenschmerzen	0	20 (33,9)	4 (7,1)	4 (7,1)	20 (33,9)	8 (14,3)	25 (42,4)	0

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

	<b>Aufnahme bis &lt; Mob<sup>a</sup></b>	<b>Mob bis &lt; Kond<sup>b</sup></b>	<b>Kond bis NE<sup>c</sup></b>	<b>&gt; NE bis M24<sup>d</sup></b>	<b>Aufnahme bis &lt; Exa-Cel<sup>e</sup></b>	<b>Exa-Cel bis M24<sup>f</sup></b>	<b>Aufnahme bis M24<sup>g</sup></b>	<b>M24 bis M180<sup>h</sup></b>
	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Arthralgie	0	4 (6,8)	5 (8,9)	16 (28,6)	5 (8,5)	20 (35,7)	21 (35,6)	0
Rückenschmerzen	0	9 (15,3)	7 (12,5)	7 (12,5)	11 (18,6)	11 (19,6)	19 (32,2)	0
Schmerz in einer Extremität	0	6 (10,2)	7 (12,5)	9 (16,1)	7 (11,9)	12 (21,4)	16 (27,1)	0
Nackenschmerzen	0	8 (13,6)	5 (8,9)	2 (3,6)	8 (13,6)	5 (8,9)	11 (18,6)	0
Muskelspasmen	0	3 (5,1)	0	4 (7,1)	3 (5,1)	4 (7,1)	7 (11,9)	0
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	<b>2 (3,4)</b>	<b>2 (3,4)</b>	<b>34 (60,7)</b>	<b>27 (48,2)</b>	<b>9 (15,3)</b>	<b>42 (75,0)</b>	<b>44 (74,6)</b>	<b>0</b>
Pruritus	0	1 (1,7)	16 (28,6)	3 (5,4)	4 (6,8)	16 (28,6)	18 (30,5)	0
Petechien	0	0	10 (17,9)	4 (7,1)	0	12 (21,4)	12 (20,3)	0
Ausschlag	0	0	8 (14,3)	5 (8,9)	1 (1,7)	12 (21,4)	12 (20,3)	0
Alopezie	0	0	9 (16,1)	2 (3,6)	0	11 (19,6)	11 (18,6)	0
Ausschlag makulo-papulös	0	0	6 (10,7)	1 (1,8)	0	7 (12,5)	7 (11,9)	0
Hauthyperpigmentierung	0	0	1 (1,8)	6 (10,7)	0	6 (10,7)	6 (10,2)	0
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>1 (1,7)</b>	<b>13 (22,0)</b>	<b>18 (32,1)</b>	<b>32 (57,1)</b>	<b>15 (25,4)</b>	<b>38 (67,9)</b>	<b>42 (71,2)</b>	<b>3 (6,4)</b>
COVID-19	0	4 (6,8)	0	14 (25,0)	4 (6,8)	14 (25,0)	18 (30,5)	0
Infektion der oberen Atemwege	0	0	0	7 (12,5)	0	7 (12,5)	7 (11,9)	0
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>1 (1,7)</b>	<b>5 (8,5)</b>	<b>35 (62,5)</b>	<b>19 (33,9)</b>	<b>7 (11,9)</b>	<b>39 (69,6)</b>	<b>39 (66,1)</b>	<b>0</b>
Epistaxis	0	0	17 (30,4)	5 (8,9)	1 (1,7)	20 (35,7)	20 (33,9)	0
Husten	1 (1,7)	0	6 (10,7)	5 (8,9)	2 (3,4)	10 (17,9)	10 (16,9)	0

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

	<b>Aufnahme bis &lt; Mob<sup>a</sup></b>	<b>Mob bis &lt; Kond<sup>b</sup></b>	<b>Kond bis NE<sup>c</sup></b>	<b>&gt; NE bis M24<sup>d</sup></b>	<b>Aufnahme bis &lt; Exa-Cel<sup>e</sup></b>	<b>Exa-Cel bis M24<sup>f</sup></b>	<b>Aufnahme bis M24<sup>g</sup></b>	<b>M24 bis M180<sup>h</sup></b>
	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Schmerzen im Oropharynx	0	2 (3,4)	7 (12,5)	3 (5,4)	2 (3,4)	8 (14,3)	10 (16,9)	0
Hypoxie	0	1 (1,7)	2 (3,6)	3 (5,4)	1 (1,7)	5 (8,9)	6 (10,2)	0
<b>Untersuchungen</b>	<b>3 (5,1)</b>	<b>15 (25,4)</b>	<b>33 (58,9)</b>	<b>28 (50,0)</b>	<b>19 (32,2)</b>	<b>37 (66,1)</b>	<b>39 (66,1)</b>	<b>0</b>
Thrombozytenzahl vermindert	0	2 (3,4)	21 (37,5)	6 (10,7)	2 (3,4)	22 (39,3)	23 (39,0)	0
Neutrophilenzahl erniedrigt	0	0	15 (26,8)	4 (7,1)	0	17 (30,4)	17 (28,8)	0
Alaninaminotransferase erhöht	0	1 (1,7)	7 (12,5)	5 (8,9)	5 (8,5)	7 (12,5)	9 (15,3)	0
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	1 (1,7)	4 (6,8)	1 (1,8)	6 (10,7)	4 (6,8)	6 (10,7)	9 (15,3)	0
Aspartataminotransferase erhöht	0	3 (5,1)	3 (5,4)	5 (8,9)	5 (8,5)	7 (12,5)	8 (13,6)	0
Bilirubin im Blut erhöht	0	3 (5,1)	2 (3,6)	5 (8,9)	3 (5,1)	6 (10,7)	8 (13,6)	0
Leukozytenzahl erniedrigt	0	0	8 (14,3)	1 (1,8)	0	8 (14,3)	8 (13,6)	0
International normalised ratio erhöht	0	1 (1,7)	6 (10,7)	2 (3,6)	1 (1,7)	7 (12,5)	7 (11,9)	0
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	0	1 (1,7)	4 (7,1)	1 (1,8)	2 (3,4)	5 (8,9)	6 (10,2)	0
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	<b>8 (13,6)</b>	<b>25 (42,4)</b>	<b>17 (30,4)</b>	<b>23 (41,1)</b>	<b>27 (45,8)</b>	<b>29 (51,8)</b>	<b>38 (64,4)</b>	<b>0</b>
Schmerzen an der Stelle eines Gefäßzugangs	8 (13,6)	15 (25,4)	2 (3,6)	2 (3,6)	17 (28,8)	3 (5,4)	19 (32,2)	0
Schmerzen während eines Eingriffes	4 (6,8)	7 (11,9)	0	9 (16,1)	10 (16,9)	9 (16,1)	13 (22,0)	0
Prellung	0	2 (3,4)	2 (3,6)	2 (3,6)	2 (3,4)	4 (7,1)	6 (10,2)	0

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

	<b>Aufnahme bis &lt; Mob<sup>a</sup></b>	<b>Mob bis &lt; Kond<sup>b</sup></b>	<b>Kond bis NE<sup>c</sup></b>	<b>&gt; NE bis M24<sup>d</sup></b>	<b>Aufnahme bis &lt; Exa-Cel<sup>e</sup></b>	<b>Exa-Cel bis M24<sup>f</sup></b>	<b>Aufnahme bis M24<sup>g</sup></b>	<b>M24 bis M180<sup>h</sup></b>
	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	0	17 (28,8)	31 (55,4)	17 (30,4)	21 (35,6)	33 (58,9)	35 (59,3)	0
Hypokaliämie	0	9 (15,3)	18 (32,1)	9 (16,1)	11 (18,6)	22 (39,3)	24 (40,7)	0
Appetit vermindert	0	0	13 (23,2)	4 (7,1)	0	14 (25,0)	14 (23,7)	0
Hypomagnesiämie	0	7 (11,9)	7 (12,5)	5 (8,9)	7 (11,9)	10 (17,9)	15 (25,4)	0
Hypokalzämie	0	7 (11,9)	8 (14,3)	5 (8,9)	10 (16,9)	8 (14,3)	14 (23,7)	0
Hyperphosphatämie	0	2 (3,4)	9 (16,1)	3 (5,4)	4 (6,8)	9 (16,1)	11 (18,6)	0
Hyponatriämie	0	2 (3,4)	4 (7,1)	4 (7,1)	4 (6,8)	7 (12,5)	9 (15,3)	0
Flüssigkeitsretention	0	0	8 (14,3)	0	3 (5,1)	5 (8,9)	8 (13,6)	0
Hyperglykämie	0	1 (1,7)	4 (7,1)	2 (3,6)	4 (6,8)	3 (5,4)	6 (10,2)	0
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	0	7 (11,9)	13 (23,2)	10 (17,9)	8 (13,6)	18 (32,1)	23 (39,0)	1 (2,1)
Schlaflosigkeit	0	0	4 (7,1)	5 (8,9)	0	9 (16,1)	9 (15,3)	0
Angst	0	2 (3,4)	2 (3,6)	5 (8,9)	2 (3,4)	6 (10,7)	8 (13,6)	0
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	0	4 (6,8)	13 (23,2)	9 (16,1)	5 (8,5)	18 (32,1)	21 (35,6)	0
Hämaturie	0	1 (1,7)	5 (8,9)	3 (5,4)	1 (1,7)	7 (12,5)	8 (13,6)	0
<b>Gefäßerkrankungen</b>	0	2 (3,4)	7 (12,5)	12 (21,4)	3 (5,1)	16 (28,6)	18 (30,5)	0
Hypertonie	0	0	3 (5,4)	4 (7,1)	0	6 (10,7)	6 (10,2)	0
Hypotonie	0	2 (3,4)	3 (5,4)	2 (3,6)	3 (5,1)	4 (7,1)	6 (10,2)	0
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	0	3 (5,1)	12 (21,4)	10 (17,9)	4 (6,8)	16 (28,6)	18 (30,5)	0

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

	<b>Aufnahme bis &lt; Mob<sup>a</sup></b>	<b>Mob bis &lt; Kond<sup>b</sup></b>	<b>Kond bis NE<sup>c</sup></b>	<b>&gt; NE bis M24<sup>d</sup></b>	<b>Aufnahme bis &lt; Exa-Cel<sup>e</sup></b>	<b>Exa-Cel bis M24<sup>f</sup></b>	<b>Aufnahme bis M24<sup>g</sup></b>	<b>M24 bis M180<sup>h</sup></b>
	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Leberkrankheit mit Venenokklusion	0	0	4 (7,1)	3 (5,4)	0	7 (12,5)	7 (11,9)	0
Hepatomegalie	0	1 (1,7)	4 (7,1)	1 (1,8)	1 (1,7)	5 (8,9)	6 (10,2)	0
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	0	2 (3,4)	4 (7,1)	13 (23,2)	2 (3,4)	17 (30,4)	18 (30,5)	0
<b>Augenerkrankungen</b>	0	0	9 (16,1)	9 (16,1)	0	17 (30,4)	17 (28,8)	0
Sehen verschwommen	0	0	3 (5,4)	5 (8,9)	0	8 (14,3)	8 (13,6)	0
<b>Herzkrankungen</b>	0	2 (3,4)	8 (14,3)	8 (14,3)	5 (8,5)	14 (25,0)	16 (27,1)	0
Tachykardie	0	0	4 (7,1)	5 (8,9)	1 (1,7)	8 (14,3)	8 (13,6)	0
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	0	3 (5,1)	4 (7,1)	4 (7,1)	4 (6,8)	6 (10,7)	10 (16,9)	0
Arzneimittelüberempfindlichkeit	0	3 (5,1)	3 (5,4)	1 (1,8)	4 (6,8)	3 (5,4)	7 (11,9)	0
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	0	0	3 (5,4)	4 (7,1)	0	6 (10,7)	6 (10,2)	0
<b>Endokrine Erkrankungen</b>	0	0	1 (1,8)	5 (8,9)	-	-	6 (10,2)	-

- a: Aufnahme bis < Mob: Aufnahme in die Studie bis einen Tag vor dem ersten Mobilisierungszyklus.
- b: Mob bis < Kond: Beginn des Mobilisierungszyklus bis einen Tag vor Beginn der Busulfan-Konditionierung.
- c: Kond bis NE: Beginn der Busulfan-Konditionierung bis zum Engraftment neutrophiler Granulozyten.
- d: > NE bis M24: Tag nach dem Engraftment neutrophiler Granulozyten bis zur Untersuchung im Monat 24 (Untersuchung zum Ende der Studie).
- e: Aufnahme bis < Exa-Cel: Aufnahme in die Studie bis zum Tag vor der Exa-Cel-Infusion.
- f: Exa-Cel bis M24: Tag der Exa-Cel-Infusion bis zum Ende der Studie.
- g: Aufnahme bis M24: Aufnahme bis zur Untersuchung im Monat 24 (oder Untersuchung zum Ende der Studie).
- h: Monat 24 bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit.



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

	<b>Aufnahme bis &lt; Mob<sup>a</sup></b>	<b>Mob bis &lt; Kond<sup>b</sup></b>	<b>Kond bis NE<sup>c</sup></b>	<b>&gt; NE bis M24<sup>d</sup></b>	<b>Aufnahme bis &lt; Exa-Cel<sup>e</sup></b>	<b>Exa-Cel bis M24<sup>f</sup></b>	<b>Aufnahme bis M24<sup>g</sup></b>	<b>M24 bis M180<sup>h</sup></b>
	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>

Die UE wurden mit Hilfe der MedDRA Version 27.0 codiert.

Bei der Zusammenfassung der Anzahl und des Anteils der Patienten für jedes Studienintervall wird ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie und eines Studienintervalls nur einmal in dieser Kategorie und diesem Studienintervall gezählt.

Die Tabelle ist in absteigender Reihenfolge der Häufigkeit der Spalte Aufnahme bis M24 nach SOC und nach PT innerhalb jeder SOC sortiert.

Kond: Konditionierung; M: Monat; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; Mob: Mobilisierung; N: Anzahl der Patienten in der Studienpopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Engraftment der neutrophilen Granulozyten; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Bei der Darstellung nach SOC und PT wurden aufgetretene UE ebenfalls den einzelnen Vorbehandlungs- und Behandlungsschritten zugeordnet, um eine transparente Darstellung und entsprechend korrekte Interpretation der Daten zu ermöglichen. Es wurden, nach den Vorgaben des G-BA, alle SOC und PT dargestellt, die über den gesamten Beobachtungszeitraum bei mindestens 10 % der Patienten aufgetreten sind.

Insgesamt erlitten 38 von 59 (64,4 %) Patienten im Zeitraum von der Aufnahme in die Studie bis zur Exa-Cel-Infusion mindestens ein UE, das der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ zugeordnet werden konnte, während im Zeitraum von der Exa-Cel-Infusion bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts bei 50 von 56 (89,3 %) Patienten mindestens ein UE in dieser SOC aufgetreten ist. Dabei trat über den gesamten Beobachtungszeitraum bei 38 Patienten (64,4 %) mindestens ein UE auf, das in dieser SOC dem PT „Übelkeit“ zugeordnet werden konnte.

Unter mindestens einem UE der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ zugeordnet werden konnte, litten 25 von 59 (42,4 %) Patienten zwischen der Aufnahme in die Studie und der Exa-Cel-Infusion, nach Abschluss der Exa-Cel-Infusion bis zum Zeitpunkt des dargestellten Datenschnitts lag dieser Anteil bei 46 von 56 (82,1 %) Patienten. Während des gesamten Beobachtungszeitraumes wurden am häufigsten bei insgesamt 25 Patienten (42,4 %) mindestens ein UE festgestellt, das dem PT „Schleimhautentzündung“ zugeordnet werden konnte.

UE, die der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ zugeordnet werden konnten traten bei 15 von 59 Patienten (25,4 %) ab Studienaufnahme bis Exa-Cel-Infusion mindestens einmal auf, zwischen der Exa-Cel-Infusion und dem Zeitpunkt des Datenschnitts war dies bei 50 von 56 (89,3 %) Patienten der Fall. Für diese SOC, trat als häufigste PT „Febrile Neutropenie“ bei insgesamt 34 Patienten (57,6 %) mit mindestens einem UE auf.

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

Aus Gründen der Transparenz werden im Folgenden die UE nach SOC und PT über die Anforderungen der Nutzenbewertung hinaus jeweils nach Schweregrad dargestellt. Die Ergebnisse entsprechen dem bereits beschriebenen Sicherheitsprofil von Exa-Cel und werden nicht weiter beschrieben. Keines der UE führte zu einem Studienabbruch.

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

Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE); Gesamtzahl der Unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT und Schweregrad der Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131– weitere Untersuchungen

	<b>Aufnahme bis &lt; Mob<sup>a</sup></b>	<b>Mob bis &lt; Kond<sup>b</sup></b>	<b>Kond bis NE<sup>c</sup></b>	<b>&gt; NE bis M24<sup>d</sup></b>	<b>Aufnahme bis &lt; Exa-Cel<sup>e</sup></b>	<b>Exa-Cel bis M24<sup>f</sup></b>	<b>Aufnahme bis M24<sup>g</sup></b>	<b>M24 bis M180<sup>h</sup></b>
	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Patienten in der Analysepopulation</b>	59	59	56	56	59	56	59	47
<b>Patienten mit jeglichen UE</b>	13 (22,0)	49 (83,1)	56 (100,0)	54 (96,4)	56 (94,9)	56 (100,0)	58 (98,3)	6 (12,8)
Grad 1	2 (3,4)	9 (15,3)	0	4 (7,1)	8 (13,6)	0	1 (1,7)	1 (2,1)
Grad 2	10 (16,9)	27 (45,8)	5 (8,9)	18 (32,1)	27 (45,8)	6 (10,7)	5 (8,5)	0
Grad 3	1 (1,7)	10 (16,9)	12 (21,4)	25 (44,6)	18 (30,5)	10 (17,9)	10 (16,9)	4 (8,5)
Grad 4	0	3 (5,1)	39 (69,6)	7 (12,5)	3 (5,1)	40 (71,4)	42 (71,2)	1 (2,1)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	0	20 (33,9)	53 (94,6)	31 (55,4)	38 (64,4)	50 (89,3)	53 (89,8)	0
Grad 1	0	13 (22,0)	9 (16,1)	12 (21,4)	19 (32,2)	8 (14,3)	8 (13,6)	0
Grad 2	0	5 (8,5)	12 (21,4)	14 (25,0)	15 (25,4)	10 (17,9)	12 (20,3)	0
Grad 3	0	2 (3,4)	32 (57,1)	5 (8,9)	4 (6,8)	32 (57,1)	33 (55,9)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Übelkeit</b>	0	12 (20,3)	34 (60,7)	14 (25,0)	28 (47,5)	24 (42,9)	38 (64,4)	0
Grad 1	0	8 (13,6)	16 (28,6)	8 (14,3)	15 (25,4)	13 (23,2)	17 (28,8)	0
Grad 2	0	3 (5,1)	14 (25,0)	4 (7,1)	10 (16,9)	7 (12,5)	14 (23,7)	0
Grad 3	0	1 (1,7)	4 (7,1)	2 (3,6)	3 (5,1)	4 (7,1)	7 (11,9)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Stomatitis</b>	0	0	30 (53,6)	0	2 (3,4)	30 (53,6)	30 (50,8)	0
Grad 1	0	0	0	0	2 (3,4)	0	0	0

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

	Aufnahme bis < Mob <sup>a</sup>	Mob bis < Kond <sup>b</sup>	Kond bis NE <sup>c</sup>	> NE bis M24 <sup>d</sup>	Aufnahme bis < Exa-Cel <sup>e</sup>	Exa-Cel bis M24 <sup>f</sup>	Aufnahme bis M24 <sup>g</sup>	M24 bis M180 <sup>h</sup>
	N = 59	N = 59	N = 59	N = 59	N = 59	N = 59	N = 59	N = 59
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Grad 2	0	0	6 (10,7)	0	0	6 (10,7)	6 (10,2)	0
Grad 3	0	0	24 (42,9)	0	0	24 (42,9)	24 (40,7)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Obstipation</b>	0	4 (6,8)	20 (35,7)	10 (17,9)	11 (18,6)	17 (30,4)	26 (44,1)	0
Grad 1	0	4 (6,8)	14 (25,0)	7 (12,5)	10 (16,9)	11 (19,6)	20 (33,9)	0
Grad 2	0	0	6 (10,7)	2 (3,6)	1 (1,7)	5 (8,9)	5 (8,5)	0
Grad 3	0	0	0	1 (1,8)	0	1 (1,8)	1 (1,7)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Erbrechen</b>	0	6 (10,2)	22 (39,3)	12 (21,4)	13 (22,0)	23 (41,1)	25 (42,4)	0
Grad 1	0	3 (5,1)	11 (19,6)	4 (7,1)	8 (13,6)	9 (16,1)	9 (15,3)	0
Grad 2	0	2 (3,4)	8 (14,3)	6 (10,7)	4 (6,8)	10 (17,9)	11 (18,6)	0
Grad 3	0	1 (1,7)	3 (5,4)	2 (3,6)	1 (1,7)	4 (7,1)	5 (8,5)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Abdominalschmerz</b>	0	5 (8,5)	21 (37,5)	11 (19,6)	10 (16,9)	23 (41,1)	25 (42,4)	0
Grad 1	0	4 (6,8)	11 (19,6)	5 (8,9)	5 (8,5)	12 (21,4)	12 (20,3)	0
Grad 2	0	0	9 (16,1)	5 (8,9)	4 (6,8)	9 (16,1)	10 (16,9)	0
Grad 3	0	1 (1,7)	1 (1,8)	1 (1,8)	1 (1,7)	2 (3,6)	3 (5,1)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Diarrhoe</b>	0	2 (3,4)	13 (23,2)	9 (16,1)	7 (11,9)	15 (26,8)	19 (32,2)	0
Grad 1	0	2 (3,4)	10 (17,9)	5 (8,9)	6 (10,2)	9 (16,1)	12 (20,3)	0
Grad 2	0	0	3 (5,4)	3 (5,4)	1 (1,7)	5 (8,9)	6 (10,2)	0

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

	Aufnahme bis < Mob <sup>a</sup>	Mob bis < Kond <sup>b</sup>	Kond bis NE <sup>c</sup>	> NE bis M24 <sup>d</sup>	Aufnahme bis < Exa-Cel <sup>e</sup>	Exa-Cel bis M24 <sup>f</sup>	Aufnahme bis M24 <sup>g</sup>	M24 bis M180 <sup>h</sup>
	N = 59	N = 59	N = 59	N = 59	N = 59	N = 59	N = 59	N = 59
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Grad 3	0	0	0	1 (1,8)	0	1 (1,8)	1 (1,7)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Schmerzen Oberbauch</b>	0	1 (1,7)	5 (8,9)	5 (8,9)	2 (3,4)	10 (17,9)	11 (18,6)	0
Grad 1	0	1 (1,7)	4 (7,1)	2 (3,6)	1 (1,7)	6 (10,7)	7 (11,9)	0
Grad 2	0	0	1 (1,8)	3 (5,4)	1 (1,7)	4 (7,1)	4 (6,8)	0
Grad 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Zahnschmerzen</b>	0	1 (1,7)	2 (3,6)	4 (7,1)	2 (3,4)	5 (8,9)	7 (11,9)	0
Grad 1	0	1 (1,7)	2 (3,6)	1 (1,8)	2 (3,4)	2 (3,6)	4 (6,8)	0
Grad 2	0	0	0	2 (3,6)	0	2 (3,6)	2 (3,4)	0
Grad 3	0	0	0	1 (1,8)	0	1 (1,8)	1 (1,7)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Dyspepsie</b>	0	1 (1,7)	4 (7,1)	2 (3,6)	2 (3,4)	5 (8,9)	6 (10,2)	0
Grad 1	0	0	3 (5,4)	2 (3,6)	1 (1,7)	4 (7,1)	5 (8,5)	0
Grad 2	0	1 (1,7)	1 (1,8)	0	1 (1,7)	1 (1,8)	1 (1,7)	0
Grad 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Gastritis</b>	0	0	2 (3,6)	4 (7,1)	0	6 (10,7)	6 (10,2)	0
Grad 1	0	0	0	1 (1,8)	0	1 (1,8)	1 (1,7)	0
Grad 2	0	0	2 (3,6)	3 (5,4)	0	5 (8,9)	5 (8,5)	0
Grad 3	0	0	0	0	0	0	0	0

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

	Aufnahme bis < Mob <sup>a</sup>	Mob bis < Kond <sup>b</sup>	Kond bis NE <sup>c</sup>	> NE bis M24 <sup>d</sup>	Aufnahme bis < Exa-Cel <sup>e</sup>	Exa-Cel bis M24 <sup>f</sup>	Aufnahme bis M24 <sup>g</sup>	M24 bis M180 <sup>h</sup>
	N = 59	N = 59	N = 59	N = 59	N = 59	N = 59	N = 59	N = 59
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Zahnfleischbluten</b>	0	0	3 (5,4)	3 (5,4)	0	6 (10,7)	6 (10,2)	0
Grad 1	0	0	1 (1,8)	3 (5,4)	0	4 (7,1)	4 (6,8)	0
Grad 2	0	0	1 (1,8)	0	0	1 (1,8)	1 (1,7)	0
Grad 3	0	0	1 (1,8)	0	0	1 (1,8)	1 (1,7)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	0	18 (30,5)	45 (80,4)	24 (42,9)	25 (42,4)	46 (82,1)	51 (86,4)	0
Grad 1	0	15 (25,4)	12 (21,4)	14 (25,0)	17 (28,8)	13 (23,2)	16 (27,1)	0
Grad 2	0	3 (5,1)	15 (26,8)	7 (12,5)	8 (13,6)	13 (23,2)	15 (25,4)	0
Grad 3	0	0	18 (32,1)	3 (5,4)	0	20 (35,7)	20 (33,9)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Schleimhautentzündung</b>	0	0	25 (44,6)	0	4 (6,8)	23 (41,1)	25 (42,4)	0
Grad 1	0	0	3 (5,4)	0	0	3 (5,4)	3 (5,1)	0
Grad 2	0	0	5 (8,9)	0	4 (6,8)	3 (5,4)	5 (8,5)	0
Grad 3	0	0	17 (30,4)	0	0	17 (30,4)	17 (28,8)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Fieber</b>	0	5 (8,5)	13 (23,2)	7 (12,5)	5 (8,5)	16 (28,6)	16 (27,1)	0
Grad 1	0	4 (6,8)	7 (12,5)	4 (7,1)	4 (6,8)	10 (17,9)	9 (15,3)	0
Grad 2	0	1 (1,7)	4 (7,1)	2 (3,6)	1 (1,7)	4 (7,1)	5 (8,5)	0
Grad 3	0	0	2 (3,6)	1 (1,8)	0	2 (3,6)	2 (3,4)	0

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

	Aufnahme bis < Mob <sup>a</sup>	Mob bis < Kond <sup>b</sup>	Kond bis NE <sup>c</sup>	> NE bis M24 <sup>d</sup>	Aufnahme bis < Exa-Cel <sup>e</sup>	Exa-Cel bis M24 <sup>f</sup>	Aufnahme bis M24 <sup>g</sup>	M24 bis M180 <sup>h</sup>
	N = 59	N = 59	N = 59	N = 59	N = 59	N = 59	N = 59	N = 59
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Fatigue</b>	0	3 (5,1)	8 (14,3)	8 (14,3)	7 (11,9)	9 (16,1)	15 (25,4)	0
Grad 1	0	3 (5,1)	6 (10,7)	6 (10,7)	5 (8,5)	7 (12,5)	11 (18,6)	0
Grad 2	0	0	2 (3,6)	2 (3,6)	2 (3,4)	2 (3,6)	4 (6,8)	0
Grad 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Schmerz</b>	0	5 (8,5)	6 (10,7)	2 (3,6)	5 (8,5)	6 (10,7)	10 (16,9)	0
Grad 1	0	5 (8,5)	3 (5,4)	1 (1,8)	4 (6,8)	4 (7,1)	7 (11,9)	0
Grad 2	0	0	3 (5,4)	1 (1,8)	1 (1,7)	2 (3,6)	3 (5,1)	0
Grad 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Asthenie</b>	0	1 (1,7)	5 (8,9)	2 (3,6)	1 (1,7)	7 (12,5)	7 (11,9)	0
Grad 1	0	1 (1,7)	2 (3,6)	2 (3,6)	1 (1,7)	4 (7,1)	4 (6,8)	0
Grad 2	0	0	3 (5,4)	0	0	3 (5,4)	3 (5,1)	0
Grad 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Schmerzen an der Katheterstelle</b>	0	6 (10,2)	0	1 (1,8)	6 (10,2)	1 (1,8)	6 (10,2)	0
Grad 1	0	5 (8,5)	0	1 (1,8)	5 (8,5)	1 (1,8)	5 (8,5)	0
Grad 2	0	1 (1,7)	0	0	1 (1,7)	0	1 (1,7)	0
Grad 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0

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

	<b>Aufnahme bis &lt; Mob<sup>a</sup></b>	<b>Mob bis &lt; Kond<sup>b</sup></b>	<b>Kond bis NE<sup>c</sup></b>	<b>&gt; NE bis M24<sup>d</sup></b>	<b>Aufnahme bis &lt; Exa-Cel<sup>e</sup></b>	<b>Exa-Cel bis M24<sup>f</sup></b>	<b>Aufnahme bis M24<sup>g</sup></b>	<b>M24 bis M180<sup>h</sup></b>
	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Ödem peripher</b>	0	1 (1,7)	1 (1,8)	5 (8,9)	1 (1,7)	5 (8,9)	6 (10,2)	0
Grad 1	0	1 (1,7)	1 (1,8)	2 (3,6)	1 (1,7)	2 (3,6)	3 (5,1)	0
Grad 2	0	0	0	3 (5,4)	0	3 (5,4)	3 (5,1)	0
Grad 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	1 (1,7)	9 (15,3)	48 (85,7)	21 (37,5)	15 (25,4)	50 (89,3)	50 (84,7)	1 (2,1)
Grad 1	1 (1,7)	2 (3,4)	2 (3,6)	4 (7,1)	3 (5,1)	2 (3,6)	2 (3,4)	0
Grad 2	0	3 (5,1)	5 (8,9)	6 (10,7)	3 (5,1)	6 (10,7)	6 (10,2)	0
Grad 3	0	4 (6,8)	21 (37,5)	10 (17,9)	9 (15,3)	22 (39,3)	22 (37,3)	1 (2,1)
Grad 4	0	0	20 (35,7)	1 (1,8)	0	20 (35,7)	20 (33,9)	0
<b>Febrile Neutropenie</b>	0	0	34 (60,7)	1 (1,8)	0	34 (60,7)	34 (57,6)	0
Grad 1	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 2	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 3	0	0	31 (55,4)	1 (1,8)	0	31 (55,4)	31 (52,5)	0
Grad 4	0	0	3 (5,4)	0	0	3 (5,4)	3 (5,1)	0
<b>Anämie</b>	1 (1,7)	5 (8,5)	24 (42,9)	12 (21,4)	10 (16,9)	25 (44,6)	28 (47,5)	1 (2,1)
Grad 1	1 (1,7)	0	0	0	0	0	0	0
Grad 2	0	3 (5,1)	2 (3,6)	3 (5,4)	3 (5,1)	3 (5,4)	3 (5,1)	0
Grad 3	0	2 (3,4)	21 (37,5)	9 (16,1)	7 (11,9)	21 (37,5)	24 (40,7)	1 (2,1)
Grad 4	0	0	1 (1,8)	0	0	1 (1,8)	1 (1,7)	0



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

	Aufnahme bis < Mob <sup>a</sup>	Mob bis < Kond <sup>b</sup>	Kond bis NE <sup>c</sup>	> NE bis M24 <sup>d</sup>	Aufnahme bis < Exa-Cel <sup>e</sup>	Exa-Cel bis M24 <sup>f</sup>	Aufnahme bis M24 <sup>g</sup>	M24 bis M180 <sup>h</sup>
	N = 59	N = 59	N = 59	N = 59	N = 59	N = 59	N = 59	N = 59
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<b>Thrombozytopenie</b>	0	1 (1,7)	23 (41,1)	3 (5,4)	1 (1,7)	25 (44,6)	25 (42,4)	0
Grad 1	0	1 (1,7)	1 (1,8)	1 (1,8)	1 (1,7)	2 (3,6)	2 (3,4)	0
Grad 2	0	0	4 (7,1)	1 (1,8)	0	5 (8,9)	5 (8,5)	0
Grad 3	0	0	1 (1,8)	0	0	1 (1,8)	1 (1,7)	0
Grad 4	0	0	17 (30,4)	1 (1,8)	0	17 (30,4)	17 (28,8)	0
<b>Neutropenie</b>	0	0	8 (14,3)	2 (3,6)	0	9 (16,1)	9 (15,3)	0
Grad 1	0	0	1 (1,8)	0	0	1 (1,8)	1 (1,7)	0
Grad 2	0	0	1 (1,8)	0	0	1 (1,8)	1 (1,7)	0
Grad 3	0	0	1 (1,8)	2 (3,6)	0	2 (3,6)	2 (3,4)	0
Grad 4	0	0	5 (8,9)	0	0	5 (8,9)	5 (8,5)	0
<b>Splenomegalie</b>	0	1 (1,7)	4 (7,1)	2 (3,6)	1 (1,7)	5 (8,9)	6 (10,2)	0
Grad 1	0	1 (1,7)	2 (3,6)	1 (1,8)	1 (1,7)	2 (3,6)	3 (5,1)	0
Grad 2	0	0	2 (3,6)	1 (1,8)	0	3 (5,4)	3 (5,1)	0
Grad 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	0	19 (32,2)	36 (64,3)	28 (50,0)	32 (54,2)	37 (66,1)	48 (81,4)	1 (2,1)
Grad 1	0	13 (22,0)	23 (41,1)	14 (25,0)	25 (42,4)	16 (28,6)	23 (39,0)	1 (2,1)
Grad 2	0	6 (10,2)	10 (17,9)	10 (17,9)	6 (10,2)	16 (28,6)	19 (32,2)	0
Grad 3	0	0	2 (3,6)	4 (7,1)	1 (1,7)	4 (7,1)	5 (8,5)	0
Grad 4	0	0	1 (1,8)	0	0	1 (1,8)	1 (1,7)	0
<b>Kopfschmerzen</b>	0	15 (25,4)	32 (57,1)	21 (37,5)	24 (40,7)	31 (55,4)	41 (69,5)	0

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

	<b>Aufnahme bis &lt; Mob<sup>a</sup></b>	<b>Mob bis &lt; Kond<sup>b</sup></b>	<b>Kond bis NE<sup>c</sup></b>	<b>&gt; NE bis M24<sup>d</sup></b>	<b>Aufnahme bis &lt; Exa-Cel<sup>e</sup></b>	<b>Exa-Cel bis M24<sup>f</sup></b>	<b>Aufnahme bis M24<sup>g</sup></b>	<b>M24 bis M180<sup>h</sup></b>
	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Grad 1	0	11 (18,6)	20 (35,7)	11 (19,6)	20 (33,9)	13 (23,2)	21 (35,6)	0
Grad 2	0	4 (6,8)	11 (19,6)	8 (14,3)	4 (6,8)	15 (26,8)	17 (28,8)	0
Grad 3	0	0	1 (1,8)	2 (3,6)	0	3 (5,4)	3 (5,1)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Schwindelgefühl</b>	0	1 (1,7)	9 (16,1)	6 (10,7)	8 (13,6)	8 (14,3)	13 (22,0)	0
Grad 1	0	1 (1,7)	9 (16,1)	5 (8,9)	8 (13,6)	7 (12,5)	12 (20,3)	0
Grad 2	0	0	0	1 (1,8)	0	1 (1,8)	1 (1,7)	0
Grad 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Parästhesie</b>	0	5 (8,5)	1 (1,8)	1 (1,8)	5 (8,5)	2 (3,6)	7 (11,9)	0
Grad 1	0	3 (5,1)	1 (1,8)	0	3 (5,1)	1 (1,8)	4 (6,8)	0
Grad 2	0	2 (3,4)	0	1 (1,8)	2 (3,4)	1 (1,8)	3 (5,1)	0
Grad 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Erkrankungen des Muskel-Skelett- Systems und des Bindegewebes</b>	0	31 (52,5)	23 (41,1)	24 (42,9)	33 (55,9)	36 (64,3)	45 (76,3)	0
Grad 1	0	21 (35,6)	11 (19,6)	13 (23,2)	23 (39,0)	15 (26,8)	18 (30,5)	0
Grad 2	0	9 (15,3)	11 (19,6)	10 (17,9)	9 (15,3)	19 (33,9)	24 (40,7)	0
Grad 3	0	1 (1,7)	1 (1,8)	1 (1,8)	1 (1,7)	2 (3,6)	3 (5,1)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Knochenschmerzen</b>	0	20 (33,9)	4 (7,1)	4 (7,1)	20 (33,9)	8 (14,3)	25 (42,4)	0

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

	<b>Aufnahme bis &lt; Mob<sup>a</sup></b>	<b>Mob bis &lt; Kond<sup>b</sup></b>	<b>Kond bis NE<sup>c</sup></b>	<b>&gt; NE bis M24<sup>d</sup></b>	<b>Aufnahme bis &lt; Exa-Cel<sup>e</sup></b>	<b>Exa-Cel bis M24<sup>f</sup></b>	<b>Aufnahme bis M24<sup>g</sup></b>	<b>M24 bis M180<sup>h</sup></b>
	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Grad 1	0	14 (23,7)	1 (1,8)	3 (5,4)	14 (23,7)	4 (7,1)	15 (25,4)	0
Grad 2	0	5 (8,5)	3 (5,4)	1 (1,8)	5 (8,5)	4 (7,1)	9 (15,3)	0
Grad 3	0	1 (1,7)	0	0	1 (1,7)	0	1 (1,7)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Arthralgie</b>	0	4 (6,8)	5 (8,9)	16 (28,6)	5 (8,5)	20 (35,7)	21 (35,6)	0
Grad 1	0	4 (6,8)	5 (8,9)	10 (17,9)	5 (8,5)	14 (25,0)	15 (25,4)	0
Grad 2	0	0	0	6 (10,7)	0	6 (10,7)	6 (10,2)	0
Grad 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Rückenschmerzen</b>	0	9 (15,3)	7 (12,5)	7 (12,5)	11 (18,6)	11 (19,6)	19 (32,2)	0
Grad 1	0	8 (13,6)	4 (7,1)	3 (5,4)	10 (16,9)	4 (7,1)	11 (18,6)	0
Grad 2	0	1 (1,7)	3 (5,4)	4 (7,1)	1 (1,7)	7 (12,5)	8 (13,6)	0
Grad 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Schmerz in einer Extremität</b>	0	6 (10,2)	7 (12,5)	9 (16,1)	7 (11,9)	12 (21,4)	16 (27,1)	0
Grad 1	0	5 (8,5)	5 (8,9)	5 (8,9)	6 (10,2)	6 (10,7)	9 (15,3)	0
Grad 2	0	1 (1,7)	1 (1,8)	4 (7,1)	1 (1,7)	5 (8,9)	6 (10,2)	0
Grad 3	0	0	1 (1,8)	0	0	1 (1,8)	1 (1,7)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Nackenschmerzen</b>	0	8 (13,6)	5 (8,9)	2 (3,6)	8 (13,6)	5 (8,9)	11 (18,6)	0
Grad 1	0	6 (10,2)	3 (5,4)	1 (1,8)	6 (10,2)	3 (5,4)	7 (11,9)	0

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

	Aufnahme bis < Mob <sup>a</sup>	Mob bis < Kond <sup>b</sup>	Kond bis NE <sup>c</sup>	> NE bis M24 <sup>d</sup>	Aufnahme bis < Exa-Cel <sup>e</sup>	Exa-Cel bis M24 <sup>f</sup>	Aufnahme bis M24 <sup>g</sup>	M24 bis M180 <sup>h</sup>
	N = 59	N = 59	N = 59	N = 59	N = 59	N = 59	N = 59	N = 59
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Grad 2	0	2 (3,4)	2 (3,6)	1 (1,8)	2 (3,4)	2 (3,6)	4 (6,8)	0
Grad 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Muskelspasmen</b>	0	3 (5,1)	0	4 (7,1)	3 (5,1)	4 (7,1)	7 (11,9)	0
Grad 1	0	3 (5,1)	0	4 (7,1)	3 (5,1)	4 (7,1)	7 (11,9)	0
Grad 2	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	2 (3,4)	2 (3,4)	34 (60,7)	27 (48,2)	9 (15,3)	42 (75,0)	44 (74,6)	0
Grad 1	0	2 (3,4)	15 (26,8)	19 (33,9)	5 (8,5)	22 (39,3)	22 (37,3)	0
Grad 2	2 (3,4)	0	18 (32,1)	8 (14,3)	4 (6,8)	19 (33,9)	21 (35,6)	0
Grad 3	0	0	1 (1,8)	0	0	1 (1,8)	1 (1,7)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Pruritus</b>	0	1 (1,7)	16 (28,6)	3 (5,4)	4 (6,8)	16 (28,6)	18 (30,5)	0
Grad 1	0	1 (1,7)	10 (17,9)	3 (5,4)	3 (5,1)	11 (19,6)	12 (20,3)	0
Grad 2	0	0	5 (8,9)	0	1 (1,7)	4 (7,1)	5 (8,5)	0
Grad 3	0	0	1 (1,8)	0	0	1 (1,8)	1 (1,7)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Petechien</b>	0	0	10 (17,9)	4 (7,1)	0	12 (21,4)	12 (20,3)	0
Grad 1	0	0	6 (10,7)	4 (7,1)	0	8 (14,3)	8 (13,6)	0

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

	Aufnahme bis < Mob <sup>a</sup>	Mob bis < Kond <sup>b</sup>	Kond bis NE <sup>c</sup>	> NE bis M24 <sup>d</sup>	Aufnahme bis < Exa-Cel <sup>e</sup>	Exa-Cel bis M24 <sup>f</sup>	Aufnahme bis M24 <sup>g</sup>	M24 bis M180 <sup>h</sup>
	N = 59	N = 59	N = 59	N = 59	N = 59	N = 59	N = 59	N = 59
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Grad 2	0	0	4 (7,1)	0	0	4 (7,1)	4 (6,8)	0
Grad 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Ausschlag</b>	0	0	8 (14,3)	5 (8,9)	1 (1,7)	12 (21,4)	12 (20,3)	0
Grad 1	0	0	5 (8,9)	4 (7,1)	0	9 (16,1)	9 (15,3)	0
Grad 2	0	0	3 (5,4)	1 (1,8)	1 (1,7)	3 (5,4)	3 (5,1)	0
Grad 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Alopezie</b>	0	0	9 (16,1)	2 (3,6)	0	11 (19,6)	11 (18,6)	0
Grad 1	0	0	3 (5,4)	2 (3,6)	0	5 (8,9)	5 (8,5)	0
Grad 2	0	0	6 (10,7)	0	0	6 (10,7)	6 (10,2)	0
Grad 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Ausschlag makulo-papulös</b>	0	0	6 (10,7)	1 (1,8)	0	7 (12,5)	7 (11,9)	0
Grad 1	0	0	5 (8,9)	1 (1,8)	0	6 (10,7)	6 (10,2)	0
Grad 2	0	0	1 (1,8)	0	0	1 (1,8)	1 (1,7)	0
Grad 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Hauthyperpigmentierung</b>	0	0	1 (1,8)	6 (10,7)	0	6 (10,7)	6 (10,2)	0
Grad 1	0	0	1 (1,8)	4 (7,1)	0	4 (7,1)	4 (6,8)	0
Grad 2	0	0	0	2 (3,6)	0	2 (3,6)	2 (3,4)	0

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

	Aufnahme bis < Mob <sup>a</sup>	Mob bis < Kond <sup>b</sup>	Kond bis NE <sup>c</sup>	> NE bis M24 <sup>d</sup>	Aufnahme bis < Exa-Cel <sup>e</sup>	Exa-Cel bis M24 <sup>f</sup>	Aufnahme bis M24 <sup>g</sup>	M24 bis M180 <sup>h</sup>
	N = 59	N = 59	N = 59	N = 59	N = 59	N = 59	N = 59	N = 59
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Grad 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	1 (1,7)	13 (22,0)	18 (32,1)	32 (57,1)	15 (25,4)	38 (67,9)	42 (71,2)	3 (6,4)
Grad 1	0	4 (6,8)	5 (8,9)	8 (14,3)	4 (6,8)	7 (12,5)	6 (10,2)	0
Grad 2	0	9 (15,3)	5 (8,9)	15 (26,8)	10 (16,9)	16 (28,6)	20 (33,9)	0
Grad 3	1 (1,7)	0	8 (14,3)	8 (14,3)	1 (1,7)	14 (25,0)	15 (25,4)	3 (6,4)
Grad 4	0	0	0	1 (1,8)	0	1 (1,8)	1 (1,7)	0
<b>COVID-19</b>	0	4 (6,8)	0	14 (25,0)	4 (6,8)	14 (25,0)	18 (30,5)	0
Grad 1	0	2 (3,4)	0	6 (10,7)	2 (3,4)	6 (10,7)	8 (13,6)	0
Grad 2	0	2 (3,4)	0	7 (12,5)	2 (3,4)	7 (12,5)	9 (15,3)	0
Grad 3	0	0	0	1 (1,8)	0	1 (1,8)	1 (1,7)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Infektion der oberen Atemwege</b>	0	0	0	7 (12,5)	0	7 (12,5)	7 (11,9)	0
Grad 1	0	0	0	2 (3,6)	0	2 (3,6)	2 (3,4)	0
Grad 2	0	0	0	4 (7,1)	0	4 (7,1)	4 (6,8)	0
Grad 3	0	0	0	1 (1,8)	0	1 (1,8)	1 (1,7)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums</b>	1 (1,7)	5 (8,5)	35 (62,5)	19 (33,9)	7 (11,9)	39 (69,6)	39 (66,1)	0
Grad 1	1 (1,7)	4 (6,8)	9 (16,1)	11 (19,6)	5 (8,5)	11 (19,6)	11 (18,6)	0

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

	Aufnahme bis < Mob <sup>a</sup>	Mob bis < Kond <sup>b</sup>	Kond bis NE <sup>c</sup>	> NE bis M24 <sup>d</sup>	Aufnahme bis < Exa-Cel <sup>e</sup>	Exa-Cel bis M24 <sup>f</sup>	Aufnahme bis M24 <sup>g</sup>	M24 bis M180 <sup>h</sup>
	N = 59	N = 59	N = 59	N = 59	N = 59	N = 59	N = 59	N = 59
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Grad 2	0	0	13 (23,2)	4 (7,1)	1 (1,7)	14 (25,0)	14 (23,7)	0
Grad 3	0	1 (1,7)	11 (19,6)	3 (5,4)	1 (1,7)	11 (19,6)	11 (18,6)	0
Grad 4	0	0	2 (3,6)	1 (1,8)	0	3 (5,4)	3 (5,1)	0
<b>Epistaxis</b>	0	0	17 (30,4)	5 (8,9)	1 (1,7)	20 (35,7)	20 (33,9)	0
Grad 1	0	0	2 (3,6)	3 (5,4)	0	4 (7,1)	4 (6,8)	0
Grad 2	0	0	7 (12,5)	2 (3,6)	1 (1,7)	8 (14,3)	8 (13,6)	0
Grad 3	0	0	8 (14,3)	0	0	8 (14,3)	8 (13,6)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Husten</b>	1 (1,7)	0	6 (10,7)	5 (8,9)	2 (3,4)	10 (17,9)	10 (16,9)	0
Grad 1	1 (1,7)	0	6 (10,7)	4 (7,1)	2 (3,4)	9 (16,1)	9 (16,1)	0
Grad 2	0	0	0	1 (1,8)	0	1 (1,8)	1 (1,7)	0
Grad 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Schmerzen im Oropharynx</b>	0	2 (3,4)	7 (12,5)	3 (5,4)	2 (3,4)	8 (14,3)	10 (16,9)	0
Grad 1	0	2 (3,4)	6 (10,7)	3 (5,4)	2 (3,4)	7 (12,5)	9 (15,3)	0
Grad 2	0	0	1 (1,8)	0	0	1 (1,8)	1 (1,7)	0
Grad 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Hypoxie</b>	0	1 (1,7)	2 (3,6)	3 (5,4)	1 (1,7)	5 (8,9)	6 (10,2)	0
Grad 1	0	0	1 (1,8)	0	0	1 (1,8)	1 (1,7)	0
Grad 2	0	0	1 (1,8)	0	0	1 (1,8)	1 (1,7)	0

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

	<b>Aufnahme bis &lt; Mob<sup>a</sup></b>	<b>Mob bis &lt; Kond<sup>b</sup></b>	<b>Kond bis NE<sup>c</sup></b>	<b>&gt; NE bis M24<sup>d</sup></b>	<b>Aufnahme bis &lt; Exa-Cel<sup>e</sup></b>	<b>Exa-Cel bis M24<sup>f</sup></b>	<b>Aufnahme bis M24<sup>g</sup></b>	<b>M24 bis M180<sup>h</sup></b>
	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Grad 3	0	1 (1,7)	0	3 (5,4)	1 (1,7)	3 (5,4)	4 (6,8)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Untersuchungen</b>	3 (5,1)	15 (25,4)	33 (58,9)	28 (50,0)	19 (32,2)	37 (66,1)	39 (66,1)	0
Grad 1	1 (1,7)	8 (13,6)	7 (12,5)	8 (14,3)	7 (11,9)	6 (10,7)	6 (10,2)	0
Grad 2	2 (3,4)	5 (8,5)	3 (5,4)	7 (12,5)	8 (13,6)	5 (8,9)	6 (10,2)	0
Grad 3	0	1 (1,7)	2 (3,6)	9 (16,1)	3 (5,1)	5 (8,9)	5 (8,5)	0
Grad 4	0	1 (1,7)	21 (37,5)	4 (7,1)	1 (1,7)	21 (37,5)	22 (37,3)	0
<b>Thrombozytenzahl vermindert</b>	0	2 (3,4)	21 (37,5)	6 (10,7)	2 (3,4)	22 (39,3)	23 (39,0)	0
Grad 1	0	1 (1,7)	0	3 (5,4)	1 (1,7)	1 (1,8)	1 (1,7)	0
Grad 2	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 3	0	0	1 (1,8)	1 (1,8)	0	1 (1,8)	1 (1,7)	0
Grad 4	0	1 (1,7)	20 (35,7)	2 (3,6)	1 (1,7)	20 (35,7)	21 (35,6)	0
<b>Neutrophilenzahl erniedrigt</b>	0	0	15 (26,8)	4 (7,1)	0	17 (30,4)	17 (28,8)	0
Grad 1	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 2	0	0	0	1 (1,8)	0	0	0	0
Grad 3	0	0	0	2 (3,6)	0	1 (1,8)	1 (1,7)	0
Grad 4	0	0	15 (26,8)	1 (1,8)	0	16 (28,6)	16 (27,1)	0
<b>Alaninaminotransferase erhöht</b>	0	1 (1,7)	7 (12,5)	5 (8,9)	5 (8,5)	7 (12,5)	9 (15,3)	0
Grad 1	0	1 (1,7)	4 (7,1)	4 (7,1)	3 (5,1)	4 (7,1)	5 (8,5)	0
Grad 2	0	0	1 (1,8)	0	0	1 (1,8)	1 (1,7)	0
Grad 3	0	0	2 (3,6)	1 (1,8)	2 (3,4)	2 (3,6)	3 (5,1)	0



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

	<b>Aufnahme bis &lt; Mob<sup>a</sup></b>	<b>Mob bis &lt; Kond<sup>b</sup></b>	<b>Kond bis NE<sup>c</sup></b>	<b>&gt; NE bis M24<sup>d</sup></b>	<b>Aufnahme bis &lt; Exa-Cel<sup>e</sup></b>	<b>Exa-Cel bis M24<sup>f</sup></b>	<b>Aufnahme bis M24<sup>g</sup></b>	<b>M24 bis M180<sup>h</sup></b>
	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Alkalische Phosphatase im Blut erhöht</b>	1 (1,7)	4 (6,8)	1 (1,8)	6 (10,7)	4 (6,8)	6 (10,7)	9 (15,3)	0
Grad 1	1 (1,7)	4 (6,8)	1 (1,8)	6 (10,7)	4 (6,8)	6 (10,7)	9 (15,3)	0
Grad 2	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Aspartataminotransferase erhöht</b>	0	3 (5,1)	3 (5,4)	5 (8,9)	5 (8,5)	7 (12,5)	8 (13,6)	0
Grad 1	0	3 (5,1)	1 (1,8)	3 (5,4)	3 (5,1)	4 (7,1)	5 (8,5)	0
Grad 2	0	0	1 (1,8)	1 (1,8)	1 (1,7)	1 (1,8)	1 (1,7)	0
Grad 3	0	0	1 (1,8)	1 (1,8)	1 (1,7)	2 (3,6)	2 (3,4)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Bilirubin im Blut erhöht</b>	0	3 (5,1)	2 (3,6)	5 (8,9)	3 (5,1)	6 (10,7)	8 (13,6)	0
Grad 1	0	1 (1,7)	0	2 (3,6)	1 (1,7)	2 (3,6)	2 (3,4)	0
Grad 2	0	1 (1,7)	1 (1,8)	0	1 (1,7)	0	1 (1,7)	0
Grad 3	0	1 (1,7)	1 (1,8)	2 (3,6)	1 (1,7)	3 (5,4)	4 (6,8)	0
Grad 4	0	0	0	1 (1,8)	0	1 (1,8)	1 (1,7)	0
<b>Leukozytenzahl erniedrigt</b>	0	0	8 (14,3)	1 (1,8)	0	8 (14,3)	8 (13,6)	0
Grad 1	0	0	0	1 (1,8)	0	0	0	0
Grad 2	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 4	0	0	8 (14,3)	0	0	8 (14,3)	8 (13,6)	0

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

	<b>Aufnahme bis &lt; Mob<sup>a</sup></b>	<b>Mob bis &lt; Kond<sup>b</sup></b>	<b>Kond bis NE<sup>c</sup></b>	<b>&gt; NE bis M24<sup>d</sup></b>	<b>Aufnahme bis &lt; Exa-Cel<sup>e</sup></b>	<b>Exa-Cel bis M24<sup>f</sup></b>	<b>Aufnahme bis M24<sup>g</sup></b>	<b>M24 bis M180<sup>h</sup></b>
	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>International normalised ratio erhöht</b>	0	1 (1,7)	6 (10,7)	2 (3,6)	1 (1,7)	7 (12,5)	7 (11,9)	0
Grad 1	0	1 (1,7)	5 (8,9)	1 (1,8)	1 (1,7)	5 (8,9)	5 (8,5)	0
Grad 2	0	0	1 (1,8)	1 (1,8)	0	2 (3,6)	2 (3,4)	0
Grad 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Gamma-Glutamyltransferase erhöht</b>	0	1 (1,7)	4 (7,1)	1 (1,8)	2 (3,4)	5 (8,9)	6 (10,2)	0
Grad 1	0	1 (1,7)	2 (3,6)	1 (1,8)	2 (3,4)	3 (5,4)	4 (6,8)	0
Grad 2	0	0	1 (1,8)	0	0	1 (1,8)	1 (1,7)	0
Grad 3	0	0	1 (1,8)	0	0	1 (1,8)	1 (1,7)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	8 (13,6)	25 (42,4)	17 (30,4)	23 (41,1)	27 (45,8)	30 (53,6)	38 (64,4)	0
Grad 1	0	12 (20,3)	6 (10,7)	12 (21,4)	11 (18,6)	10 (17,9)	11 (18,6)	0
Grad 2	8 (13,6)	13 (22,0)	7 (12,5)	9 (16,1)	16 (27,1)	14 (25,0)	21 (35,6)	0
Grad 3	0	0	3 (5,4)	2 (3,6)	0	5 (8,9)	5 (8,5)	0
Grad 4	0	0	1 (1,8)	0	0	1 (1,8)	1 (1,7)	0
<b>Schmerzen an der Stelle eines Gefäßzugangs</b>	8 (13,6)	15 (25,4)	2 (3,6)	2 (3,6)	17 (28,8)	3 (5,4)	19 (32,2)	0
Grad 1	0	9 (15,3)	2 (3,6)	1 (1,8)	8 (13,6)	2 (3,6)	9 (15,3)	0
Grad 2	8 (13,6)	6 (10,2)	0	1 (1,8)	9 (15,3)	1 (1,8)	10 (16,9)	0
Grad 3	0	0	0	0	0	0	0	0

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

	Aufnahme bis < Mob <sup>a</sup>	Mob bis < Kond <sup>b</sup>	Kond bis NE <sup>c</sup>	> NE bis M24 <sup>d</sup>	Aufnahme bis < Exa-Cel <sup>e</sup>	Exa-Cel bis M24 <sup>f</sup>	Aufnahme bis M24 <sup>g</sup>	M24 bis M180 <sup>h</sup>
	N = 59	N = 59	N = 59	N = 59	N = 59	N = 59	N = 59	N = 59
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Schmerzen während eines Eingriffes</b>	4 (6,8)	7 (11,9)	0	9 (16,1)	10 (16,9)	9 (16,1)	13 (22,0)	0
Grad 1	1 (1,7)	3 (5,1)	0	7 (12,5)	3 (5,1)	7 (12,5)	5 (8,5)	0
Grad 2	3 (5,1)	4 (6,8)	0	2 (3,6)	7 (11,9)	2 (3,6)	8 (13,6)	0
Grad 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Prellung</b>	0	2 (3,4)	2 (3,6)	2 (3,6)	2 (3,4)	4 (7,1)	6 (10,2)	0
Grad 1	0	2 (3,4)	2 (3,6)	2 (3,6)	2 (3,4)	4 (7,1)	6 (10,2)	0
Grad 2	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	0	17 (28,8)	31 (55,4)	17 (30,4)	21 (35,6)	33 (58,9)	35 (59,3)	0
Grad 1	0	12 (20,3)	3 (5,4)	5 (8,9)	12 (20,3)	3 (5,4)	3 (5,1)	0
Grad 2	0	1 (1,7)	10 (17,9)	6 (10,7)	5 (8,5)	11 (19,6)	10 (16,9)	0
Grad 3	0	3 (5,1)	18 (32,1)	6 (10,7)	3 (5,1)	19 (33,9)	21 (35,6)	0
Grad 4	0	1 (1,7)	0	0	1 (1,7)	0	1 (1,7)	0
<b>Hypokaliämie</b>	0	9 (15,3)	18 (32,1)	9 (16,1)	11 (18,6)	22 (39,3)	24 (40,7)	0
Grad 1	0	4 (6,8)	10 (17,9)	3 (5,4)	6 (10,2)	11 (19,6)	11 (18,6)	0
Grad 2	0	1 (1,7)	4 (7,1)	4 (7,1)	1 (1,7)	7 (12,5)	5 (8,5)	0
Grad 3	0	3 (5,1)	4 (7,1)	2 (3,6)	3 (5,1)	4 (7,1)	7 (11,9)	0

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

	Aufnahme bis < Mob <sup>a</sup>	Mob bis < Kond <sup>b</sup>	Kond bis NE <sup>c</sup>	> NE bis M24 <sup>d</sup>	Aufnahme bis < Exa-Cel <sup>e</sup>	Exa-Cel bis M24 <sup>f</sup>	Aufnahme bis M24 <sup>g</sup>	M24 bis M180 <sup>h</sup>
	N = 59	N = 59	N = 59	N = 59	N = 59	N = 59	N = 59	N = 59
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Grad 4	0	1 (1,7)	0	0	1 (1,7)	0	1 (1,7)	0
<b>Hypomagnesiämie</b>	0	7 (11,9)	7 (12,5)	5 (8,9)	7 (11,9)	10 (17,9)	15 (25,4)	0
Grad 1	0	7 (11,9)	7 (12,5)	5 (8,9)	7 (11,9)	10 (17,9)	15 (25,4)	0
Grad 2	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Appetit vermindert</b>	0	0	13 (23,2)	4 (7,1)	0	14 (25,0)	14 (23,7)	0
Grad 1	0	0	1 (1,8)	2 (3,6)	0	2 (3,6)	2 (3,4)	0
Grad 2	0	0	0	2 (3,6)	0	0	0	0
Grad 3	0	0	12 (21,4)	0	0	12 (21,4)	12 (20,3)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Hypokalzämie</b>	0	7 (11,9)	8 (14,3)	5 (8,9)	10 (16,9)	8 (14,3)	14 (23,7)	0
Grad 1	0	6 (10,2)	7 (12,5)	5 (8,9)	9 (15,3)	7 (12,5)	12 (20,3)	0
Grad 2	0	0	1 (1,8)	0	0	1 (1,8)	1 (1,7)	0
Grad 3	0	1 (1,7)	0	0	1 (1,7)	0	1 (1,7)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Hypophosphatämie</b>	0	2 (3,4)	9 (16,1)	3 (5,4)	4 (6,8)	9 (16,1)	11 (18,6)	0
Grad 1	0	1 (1,7)	2 (3,6)	2 (3,6)	3 (5,1)	2 (3,6)	3 (5,1)	0
Grad 2	0	0	2 (3,6)	0	0	2 (3,6)	2 (3,4)	0
Grad 3	0	1 (1,7)	5 (8,9)	1 (1,8)	1 (1,7)	5 (8,9)	6 (10,2)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0

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

	Aufnahme bis < Mob <sup>a</sup>	Mob bis < Kond <sup>b</sup>	Kond bis NE <sup>c</sup>	> NE bis M24 <sup>d</sup>	Aufnahme bis < Exa-Cel <sup>e</sup>	Exa-Cel bis M24 <sup>f</sup>	Aufnahme bis M24 <sup>g</sup>	M24 bis M180 <sup>h</sup>
	N = 59	N = 59	N = 59	N = 59	N = 59	N = 59	N = 59	N = 59
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<b>Hyponatriämie</b>	0	2 (3,4)	4 (7,1)	4 (7,1)	4 (6,8)	7 (12,5)	9 (15,3)	0
Grad 1	0	2 (3,4)	3 (5,4)	3 (5,4)	4 (6,8)	5 (8,9)	7 (11,9)	0
Grad 2	0	0	1 (1,8)	1 (1,8)	0	2 (3,6)	2 (3,4)	0
Grad 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Flüssigkeitsretention</b>	0	0	8 (14,3)	0	3 (5,1)	5 (8,9)	8 (13,6)	0
Grad 1	0	0	1 (1,8)	0	0	1 (1,8)	1 (1,7)	0
Grad 2	0	0	7 (12,5)	0	3 (5,1)	4 (7,1)	7 (11,9)	0
Grad 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Hyperglykämie</b>	0	1 (1,7)	4 (7,1)	2 (3,6)	4 (6,8)	3 (5,4)	6 (10,2)	0
Grad 1	0	1 (1,7)	3 (5,4)	1 (1,8)	3 (5,1)	2 (3,6)	4 (6,8)	0
Grad 2	0	0	1 (1,8)	1 (1,8)	1 (1,7)	1 (1,8)	2 (3,4)	0
Grad 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	0	7 (11,9)	13 (23,2)	10 (17,9)	8 (13,6)	18 (32,1)	23 (39,0)	1 (2,1)
Grad 1	0	2 (3,4)	7 (12,5)	1 (1,8)	3 (5,1)	5 (8,9)	6 (10,2)	0
Grad 2	0	5 (8,5)	4 (7,1)	8 (14,3)	5 (8,5)	10 (17,9)	14 (23,7)	0
Grad 3	0	0	2 (3,6)	1 (1,8)	0	3 (5,4)	3 (5,1)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	1 (2,1)
<b>Schlaflosigkeit</b>	0	0	4 (7,1)	5 (8,9)	0	9 (16,1)	9 (15,3)	0

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

	<b>Aufnahme bis &lt; Mob<sup>a</sup></b>	<b>Mob bis &lt; Kond<sup>b</sup></b>	<b>Kond bis NE<sup>c</sup></b>	<b>&gt; NE bis M24<sup>d</sup></b>	<b>Aufnahme bis &lt; Exa-Cel<sup>e</sup></b>	<b>Exa-Cel bis M24<sup>f</sup></b>	<b>Aufnahme bis M24<sup>g</sup></b>	<b>M24 bis M180<sup>h</sup></b>
	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Grad 1	0	0	3 (5,4)	1 (1,8)	0	4 (7,1)	4 (6,8)	0
Grad 2	0	0	1 (1,8)	4 (7,1)	0	5 (8,9)	5 (8,5)	0
Grad 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Angst</b>	0	2 (3,4)	2 (3,6)	5 (8,9)	2 (3,4)	6 (10,7)	8 (13,6)	0
Grad 1	0	0	1 (1,8)	1 (1,8)	0	2 (3,6)	2 (3,4)	0
Grad 2	0	2 (3,4)	1 (1,8)	4 (7,1)	2 (3,4)	4 (7,1)	6 (10,2)	0
Grad 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	0	4 (6,8)	13 (23,2)	9 (16,1)	5 (8,5)	18 (32,1)	21 (35,6)	0
Grad 1	0	3 (5,1)	7 (12,5)	5 (8,9)	4 (6,8)	9 (16,1)	11 (18,6)	0
Grad 2	0	1 (1,7)	4 (7,1)	2 (3,6)	1 (1,7)	6 (10,7)	7 (11,9)	0
Grad 3	0	0	2 (3,6)	2 (3,6)	0	3 (5,4)	3 (5,1)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Hämaturie</b>	0	1 (1,7)	5 (8,9)	3 (5,4)	1 (1,7)	7 (12,5)	8 (13,6)	0
Grad 1	0	1 (1,7)	3 (5,4)	0	1 (1,7)	3 (5,4)	4 (6,8)	0
Grad 2	0	0	0	1 (1,8)	0	1 (1,8)	1 (1,7)	0
Grad 3	0	0	2 (3,6)	2 (3,6)	0	3 (5,4)	3 (5,1)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	0	3 (5,1)	12 (21,4)	10 (17,9)	4 (6,8)	16 (28,6)	18 (30,5)	0

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

	<b>Aufnahme bis &lt; Mob<sup>a</sup></b>	<b>Mob bis &lt; Kond<sup>b</sup></b>	<b>Kond bis NE<sup>c</sup></b>	<b>&gt; NE bis M24<sup>d</sup></b>	<b>Aufnahme bis &lt; Exa-Cel<sup>e</sup></b>	<b>Exa-Cel bis M24<sup>f</sup></b>	<b>Aufnahme bis M24<sup>g</sup></b>	<b>M24 bis M180<sup>h</sup></b>
	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Grad 1	0	2 (3,4)	4 (7,1)	5 (8,9)	2 (3,4)	6 (10,7)	6 (10,2)	0
Grad 2	0	0	4 (7,1)	2 (3,6)	1 (1,7)	3 (5,4)	4 (6,8)	0
Grad 3	0	1 (1,7)	4 (7,1)	3 (5,4)	1 (1,7)	7 (12,5)	8 (13,6)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Leberkrankheit mit Venenokklusion</b>	0	0	4 (7,1)	3 (5,4)	0	7 (12,5)	7 (11,9)	0
Grad 1	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 2	0	0	0	1 (1,8)	0	1 (1,8)	1 (1,7)	0
Grad 3	0	0	4 (7,1)	2 (3,6)	0	6 (10,7)	6 (10,2)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Hepatomegalie</b>	0	1 (1,7)	4 (7,1)	1 (1,8)	1 (1,7)	5 (8,9)	6 (10,2)	0
Grad 1	0	1 (1,7)	3 (5,4)	1 (1,8)	1 (1,7)	4 (7,1)	5 (8,5)	0
Grad 2	0	0	1 (1,8)	0	0	1 (1,8)	1 (1,7)	0
Grad 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	0	2 (3,4)	4 (7,1)	13 (23,2)	2 (3,4)	17 (30,4)	18 (30,5)	-
Grad 1	0	0	3 (5,4)	3 (5,4)	0	6 (10,7)	6 (10,2)	-
Grad 2	0	1 (1,7)	1 (1,8)	10 (17,9)	1 (1,7)	11 (19,6)	11 (18,6)	-
Grad 3	0	0	0	0	0	0	0	-
Grad 4	0	1 (1,7)	0	0	1 (1,7)	0	1 (1,7)	-
<b>Gefäßerkrankungen</b>	0	2 (3,4)	7 (12,5)	12 (21,4)	3 (5,1)	16 (28,6)	18 (30,5)	0

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

	<b>Aufnahme bis &lt; Mob<sup>a</sup></b>	<b>Mob bis &lt; Kond<sup>b</sup></b>	<b>Kond bis NE<sup>c</sup></b>	<b>&gt; NE bis M24<sup>d</sup></b>	<b>Aufnahme bis &lt; Exa-Cel<sup>e</sup></b>	<b>Exa-Cel bis M24<sup>f</sup></b>	<b>Aufnahme bis M24<sup>g</sup></b>	<b>M24 bis M180<sup>h</sup></b>
	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Grad 1	0	1 (1,7)	6 (10,7)	5 (8,9)	2 (3,4)	8 (14,3)	10 (16,9)	0
Grad 2	0	1 (1,7)	1 (1,8)	4 (7,1)	1 (1,7)	5 (8,9)	5 (8,5)	0
Grad 3	0	0	0	3 (5,4)	0	3 (5,4)	3 (5,1)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Hypertonie</b>	0	0	3 (5,4)	4 (7,1)	0	6 (10,7)	6 (10,2)	0
Grad 1	0	0	2 (3,6)	1 (1,8)	0	2 (3,6)	2 (3,4)	0
Grad 2	0	0	1 (1,8)	1 (1,8)	0	2 (3,6)	2 (3,4)	0
Grad 3	0	0	0	2 (3,6)	0	2 (3,6)	2 (3,4)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Hypotonie</b>	0	2 (3,4)	3 (5,4)	2 (3,6)	3 (5,1)	4 (7,1)	6 (10,2)	0
Grad 1	0	1 (1,7)	3 (5,4)	1 (1,8)	2 (3,4)	3 (5,4)	5 (8,5)	0
Grad 2	0	1 (1,7)	0	1 (1,8)	1 (1,7)	1 (1,8)	1 (1,7)	0
Grad 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Augenerkrankungen</b>	0	0	9 (16,1)	9 (16,1)	0	17 (30,4)	17 (28,8)	0
Grad 1	0	0	6 (10,7)	8 (14,3)	0	13 (23,2)	13 (22,0)	0
Grad 2	0	0	2 (3,6)	1 (1,8)	0	3 (5,4)	3 (5,1)	0
Grad 3	0	0	1 (1,8)	0	0	1 (1,8)	1 (1,7)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Sehen verschwommen</b>	0	0	3 (5,4)	5 (8,9)	0	8 (14,3)	8 (13,6)	0
Grad 1	0	0	3 (5,4)	5 (8,9)	0	8 (14,3)	8 (13,6)	0



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

	Aufnahme bis < Mob <sup>a</sup>	Mob bis < Kond <sup>b</sup>	Kond bis NE <sup>c</sup>	> NE bis M24 <sup>d</sup>	Aufnahme bis < Exa-Cel <sup>e</sup>	Exa-Cel bis M24 <sup>f</sup>	Aufnahme bis M24 <sup>g</sup>	M24 bis M180 <sup>h</sup>
	N = 59	N = 59	N = 59	N = 59	N = 59	N = 59	N = 59	N = 59
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Grad 2	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Herzerkrankungen</b>	0	2 (3,4)	8 (14,3)	8 (14,3)	5 (8,5)	14 (25,0)	16 (27,1)	0
Grad 1	0	2 (3,4)	5 (8,9)	6 (10,7)	4 (6,8)	10 (17,9)	11 (18,6)	0
Grad 2	0	0	3 (5,4)	2 (3,6)	1 (1,7)	4 (7,1)	5 (8,5)	0
Grad 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Tachykardie</b>	0	0	4 (7,1)	5 (8,9)	1 (1,7)	8 (14,3)	8 (13,6)	0
Grad 1	0	0	3 (5,4)	4 (7,1)	1 (1,7)	6 (10,7)	6 (10,2)	0
Grad 2	0	0	1 (1,8)	1 (1,8)	0	2 (3,6)	2 (3,4)	0
Grad 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	0	3 (5,1)	4 (7,1)	4 (7,1)	4 (6,8)	6 (10,7)	10 (16,9)	0
Grad 1	0	0	3 (5,4)	1 (1,8)	1 (1,7)	2 (3,6)	3 (5,1)	0
Grad 2	0	1 (1,7)	0	2 (3,6)	1 (1,7)	2 (3,6)	3 (5,1)	0
Grad 3	0	2 (3,4)	1 (1,8)	0	2 (3,4)	1 (1,8)	3 (5,1)	0
Grad 4	0	0	0	1 (1,8)	0	1 (1,8)	1 (1,7)	0
<b>Arzneimittel-überempfindlichkeit</b>	0	3 (5,1)	3 (5,4)	1 (1,8)	4 (6,8)	3 (5,4)	7 (11,9)	0
Grad 1	0	0	3 (5,4)	0	1 (1,7)	2 (3,6)	3 (5,1)	0
Grad 2	0	1 (1,7)	0	1 (1,8)	1 (1,7)	1 (1,8)	2 (3,4)	0

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

	Aufnahme bis < Mob <sup>a</sup>	Mob bis < Kond <sup>b</sup>	Kond bis NE <sup>c</sup>	> NE bis M24 <sup>d</sup>	Aufnahme bis < Exa-Cel <sup>e</sup>	Exa-Cel bis M24 <sup>f</sup>	Aufnahme bis M24 <sup>g</sup>	M24 bis M180 <sup>h</sup>
	N = 59	N = 59	N = 59	N = 59	N = 59	N = 59	N = 59	N = 59
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Grad 3	0	2 (3,4)	0	0	2 (3,4)	0	2 (3,4)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	0	0	3 (5,4)	4 (7,1)	0	6 (10,7)	6 (10,2)	0
Grad 1	0	0	2 (3,6)	2 (3,6)	0	3 (5,4)	3 (5,1)	0
Grad 2	0	0	1 (1,8)	2 (3,6)	0	3 (5,4)	3 (5,1)	0
Grad 3	0	0	0	0	0	0	0	0
Grad 4	0	0	0	0		0	0	0
<b>Endokrine Erkrankung</b>	0	0	1 (1,8)		0	0		0
Grad 1	0	0	1 (1,8)	5 (8,9)	0	0	6 (10,2)	0
Grad 2	0	0	0	1 (1,8)	0	0	1 (1,7)	0
Grad 3	0	0	1 (1,8)	4 (7,1)	0	0	5 (8,5)	0
Grad 4	0	0	0	0	0	0	0	0

a: Aufnahme bis < Mob: Aufnahme in die Studie bis einen Tag vor dem ersten Mobilisierungszyklus.  
 b: Mob bis < Kond: Beginn des Mobilisierungszyklus bis einen Tag vor Beginn der Busulfan-Konditionierung.  
 c: Kond bis NE: Beginn der Busulfan-Konditionierung bis zum Engraftment neutrophiler Granulozyten.  
 d: > NE bis M24: Tag nach dem Engraftment neutrophiler Granulozyten bis zur Untersuchung im Monat 24 (Untersuchung zum Ende der Studie).  
 e: Aufnahme bis < Exa-Cel: Aufnahme in die Studie bis zum Tag vor der Exa-Cel-Infusion.  
 f: Exa-Cel bis M24: Tag der Exa-Cel-Infusion bis zum Ende der Studie.  
 g: Aufnahme bis M24: Aufnahme bis zur Untersuchung im Monat 24 (oder Untersuchung zum Ende der Studie).  
 h: Monat 24 bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit.  
 Die UE wurden mit Hilfe der MedDRA Version 27.0 codiert.

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

	<b>Aufnahme bis &lt; Mob<sup>a</sup></b>	<b>Mob bis &lt; Kond<sup>b</sup></b>	<b>Kond bis NE<sup>c</sup></b>	<b>&gt; NE bis M24<sup>d</sup></b>	<b>Aufnahme bis &lt; Exa-Cel<sup>e</sup></b>	<b>Exa-Cel bis M24<sup>f</sup></b>	<b>Aufnahme bis M24<sup>g</sup></b>	<b>M24 bis M180<sup>h</sup></b>
	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<p>Bei der Zusammenfassung der Anzahl und des Anteils der Patienten für jedes Studienintervall wird ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie und eines Studienintervalls nur einmal in dieser Kategorie und diesem Studienintervall gezählt.</p> <p>Die Tabelle ist in absteigender Reihenfolge der Häufigkeit der Spalte Aufnahme bis M24 nach SOC und nach PT innerhalb jeder SOC sortiert.</p> <p>Kond: Konditionierung; M: Monat; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; Mob: Mobilisierung; N: Anzahl der Patienten in der Studienpopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Engraftment der neutrophilen Granulozyten; PT: Preferred Term; UE: Unerwünschtes Ereignis; SOC: System Organ Class.</p>								

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

Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad  $\geq 3$ ); Gesamtzahl der schweren Unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT der Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131– weitere Untersuchungen

	<b>Aufnahme bis &lt; Mob<sup>a</sup></b>	<b>Mob bis &lt; Kond<sup>b</sup></b>	<b>Kond bis NE<sup>c</sup></b>	<b>&gt; NE bis M24<sup>d</sup></b>	<b>Aufnahme bis &lt; Exa-Cel<sup>e</sup></b>	<b>Exa-Cel bis M24<sup>f</sup></b>	<b>Aufnahme bis M24<sup>g</sup></b>	<b>M24 bis M180<sup>h</sup></b>
	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Patienten in der Analysepopulation</b>	59	59	56	56	59	56	59	47
<b>Patienten mit schweren UE (Grad <math>\geq 3</math>)</b>	1 (1,7)	13 (22,0)	51 (91,1)	32 (57,1)	21 (35,6)	50 (89,3)	52 (88,1)	5 (10,6)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	0	4 (6,8)	41 (73,2)	11 (19,6)	9 (15,3)	42 (75,0)	42 (71,2)	1 (2,1)
Febrile Neutropenie	0	0	34 (60,7)	1 (1,8)	0	34 (60,7)	34 (57,6)	0
Anämie	0	2 (3,4)	22 (39,3)	9 (16,1)	7 (11,9)	22 (39,3)	25 (42,4)	1 (2,1)
Thrombozytopenie	0	0	18 (32,1)	1 (1,8)	0	18 (32,1)	18 (30,5)	0
Neutropenie	0	0	6 (10,7)	2 (3,6)	0	7 (12,5)	7 (11,9)	0
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	0	2 (3,4)	32 (57,1)	5 (8,9)	4 (6,8)	32 (57,1)	33 (55,9)	0
Übelkeit	0	1 (1,7)	4 (7,1)	2 (3,6)	3 (5,1)	4 (7,1)	7 (11,9)	0
Stomatitis	0	0	24 (42,9)	0	0	24 (42,9)	24 (40,7)	0
Erbrechen	0	1 (1,7)	3 (5,4)	2 (3,6)	1 (1,7)	4 (7,1)	5 (8,5)	0
Abdominalschmerz	0	1 (1,7)	1 (1,8)	1 (1,8)	1 (1,7)	2 (3,6)	3 (5,1)	0
<b>Untersuchungen</b>	0	2 (3,4)	23 (41,1)	13 (23,2)	4 (6,8)	26 (46,4)	27 (45,8)	0
Thrombozytenzahl vermindert	0	1 (1,7)	21 (37,5)	3 (5,4)	1 (1,7)	21 (37,5)	22 (37,3)	0
Neutrophilenzahl erniedrigt	0	0	15 (26,8)	3 (5,4)	0	17 (30,4)	17 (28,8)	0
Leukozytenzahl erniedrigt	0	0	8 (14,3)	0	0	8 (14,3)	8 (13,6)	0

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

	<b>Aufnahme bis &lt; Mob<sup>a</sup></b>	<b>Mob bis &lt; Kond<sup>b</sup></b>	<b>Kond bis NE<sup>c</sup></b>	<b>&gt; NE bis M24<sup>d</sup></b>	<b>Aufnahme bis &lt; Exa-Cel<sup>e</sup></b>	<b>Exa-Cel bis M24<sup>f</sup></b>	<b>Aufnahme bis M24<sup>g</sup></b>	<b>M24 bis M180<sup>h</sup></b>
	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Alaninaminotransferase erhöht	0	0	2 (3,6)	1 (1,8)	2 (3,4)	2 (3,6)	3 (5,1)	0
Bilirubin im Blut erhöht	0	1 (1,7)	1 (1,8)	3 (5,4)	1 (1,7)	4 (7,1)	5 (8,5)	0
CD4-Lymphozyten erniedrigt	0	0	0	3 (5,4)	0	3 (5,4)	3 (5,1)	0
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	0	4 (6,8)	18 (32,1)	6 (10,7)	4 (6,8)	19 (33,9)	22 (37,3)	0
Appetit vermindert	0	0	12 (21,4)	0	0	12 (21,4)	12 (20,3)	0
Hypokaliämie	0	4 (6,8)	4 (7,1)	2 (3,6)	4 (6,8)	4 (7,1)	8 (13,6)	0
Hyperphosphatämie	0	1 (1,7)	5 (8,9)	1 (1,8)	1 (1,7)	5 (8,9)	6 (10,2)	0
Eisenüberladung	0	0	0	4 (7,1)	0	4 (7,1)	4 (6,8)	0
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	0	0	18 (32,1)	3 (5,4)	0	20 (35,7)	20 (33,9)	0
Schleimhautentzündung	0	0	17 (30,4)	0	0	17 (30,4)	17 (28,8)	0
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	1 (1,7)	0	8 (14,3)	9 (16,1)	1 (1,7)	15 (26,8)	16 (27,1)	3 (6,4)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	0	1 (1,7)	13 (23,2)	4 (7,1)	1 (1,7)	14 (25,0)	14 (23,7)	0
Epistaxis	0	0	8 (14,3)	0	0	8 (14,3)	8 (13,6)	0
Hypoxie	0	1 (1,7)	0	3 (5,4)	1 (1,7)	3 (5,4)	4 (6,8)	0
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	0	1 (1,7)	4 (7,1)	3 (5,4)	1 (1,7)	7 (12,5)	8 (13,6)	0

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

	<b>Aufnahme bis &lt; Mob<sup>a</sup></b>	<b>Mob bis &lt; Kond<sup>b</sup></b>	<b>Kond bis NE<sup>c</sup></b>	<b>&gt; NE bis M24<sup>d</sup></b>	<b>Aufnahme bis &lt; Exa-Cel<sup>e</sup></b>	<b>Exa-Cel bis M24<sup>f</sup></b>	<b>Aufnahme bis M24<sup>g</sup></b>	<b>M24 bis M180<sup>h</sup></b>
	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Leberkrankheit mit Venenokklusion	0	0	4 (7,1)	2 (3,6)	0	6 (10,7)	6 (10,2)	0
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	0	0	4 (7,1)	2 (3,6)	0	6 (10,7)	6 (10,2)	0
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	0	0	3 (5,4)	4 (7,1)	1 (1,7)	5 (8,9)	6 (10,2)	0
Kopfschmerzen	0	0	1 (1,8)	2 (3,6)	0	3 (5,4)	3 (5,1)	0
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	0	2 (3,4)	1 (1,8)	1 (1,8)	2 (3,4)	2 (3,6)	4 (6,8)	0
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	0	1 (1,7)	1 (1,8)	1 (1,8)	1 (1,7)	2 (3,6)	3 (5,1)	0
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	0	0	2 (3,6)	1 (1,8)	0	3 (5,4)	3 (5,1)	1 (2,1)
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	0	0	2 (3,6)	2 (3,6)	0	3 (5,4)	3 (5,1)	0
Hämaturie	0	0	2 (3,6)	2 (3,6)	0	3 (5,4)	3 (5,1)	0
<b>Gefäßerkrankungen</b>	0	0	0	3 (5,4)	0	3 (5,4)	3 (5,1)	0

a: Aufnahme bis < Mob: Aufnahme in die Studie bis einen Tag vor dem ersten Mobilisierungszyklus.  
 b: Mob bis < Kond: Beginn des Mobilisierungszyklus bis einen Tag vor Beginn der Busulfan-Konditionierung.  
 c: Kond bis NE: Beginn der Busulfan-Konditionierung bis zum Engraftment neutrophiler Granulozyten.  
 d: > NE bis M24: Tag nach dem Engraftment neutrophiler Granulozyten bis zur Untersuchung im Monat 24 (Untersuchung zum Ende der Studie).  
 e: Aufnahme bis < Exa-Cel: Aufnahme in die Studie bis zum Tag vor der Exa-Cel-Infusion.  
 f: Exa-Cel bis M24: Tag der Exa-Cel-Infusion bis zum Ende der Studie.  
 g: Aufnahme bis M24: Aufnahme bis zur Untersuchung im Monat 24 (oder Untersuchung zum Ende der Studie).

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

	<b>Aufnahme bis &lt; Mob<sup>a</sup></b>	<b>Mob bis &lt; Kond<sup>b</sup></b>	<b>Kond bis NE<sup>c</sup></b>	<b>&gt; NE bis M24<sup>d</sup></b>	<b>Aufnahme bis &lt; Exa-Cel<sup>e</sup></b>	<b>Exa-Cel bis M24<sup>f</sup></b>	<b>Aufnahme bis M24<sup>g</sup></b>	<b>M24 bis M180<sup>h</sup></b>
	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>

h: Monat 24 bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit.

Die UE wurden mit Hilfe der MedDRA Version 27.0 codiert.

Bei der Zusammenfassung der Anzahl und des Anteils der Patienten für jedes Studienintervall wird ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie und eines Studienintervalls nur einmal in dieser Kategorie und diesem Studienintervall gezählt.

Die Tabelle ist in absteigender Reihenfolge der Häufigkeit der Spalte Aufnahme bis M24 nach SOC und nach PT innerhalb jeder SOC sortiert.

Kond: Konditionierung; M: Monat; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; Mob: Mobilisierung; N: Anzahl der Patienten in der Studienpopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Engraftment der neutrophilen Granulozyten; PT: Preferred Term; UE: Unerwünschtes Ereignis; SOC: System Organ Class.

Im Folgenden werden die drei häufigsten SOC und PT mit mindestens einem schweren UE beschrieben. Analog zu den SOC und PT jeglicher UE, wurden, nach Vorgabe des G-BA, alle SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 10 % der Patienten auftreten.

Für schwere UE (Grad  $\geq 3$ ) zeigt sich in Tabelle 4-79 ein ähnlicher Trend der am häufigsten vertretenen SOC im Vergleich zur Gesamtschau (Tabelle 4-77). Auch hier traten UE, die den SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (9 von 59 Patienten (15,3 %) bis Exa-Cel-Infusion; 42 von 56 Patienten (75,0 %) nach Exa-Cel-Infusion) und „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (4 von 59 Patienten (6,8 %) bis Exa-Cel-Infusion; 32 von 56 Patienten (57,1 %) nach Exa-Cel-Infusion) bei den Patienten am häufigsten mindestens einmal auf. Die beiden am häufigsten über den gesamten Beobachtungszeitraum aufgetretenen PT der SOC waren jeweils „Febrile Neutropenie“ (34 von 59 Patienten (57,6 %)) und „Stomatitis“ (24 von 59 Patienten (40,7 %)).

Am dritthäufigsten waren Patienten von mindestens einem schweren UE (Grad  $\geq 3$ ) betroffen, das der SOC „Untersuchungen“ zugeordnet wurden. Von der Aufnahme in die Studie bis hin zur Exa-Cel-001-Infusion litten 4 von 59 (6,8 %) unter mindestens einem schweren UE aus der SOC „Untersuchungen“, nach der Infusion bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren es 26 von 56 (46,4 %). In dieser SOC wurden die UE innerhalb des gesamten Beobachtungszeitraums am häufigsten dem PT „Thrombozytenzahl vermindert“ (22 von 59 Patienten (37,3 %)) zugeordnet.

Keines der schweren UE führte zum Studienabbruch



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

Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignissen (SUE); Gesamtzahl der Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT der Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131– weitere Untersuchungen

	<b>Aufnahme bis &lt; Mob<sup>a</sup></b>	<b>Mob bis &lt; Kond<sup>b</sup></b>	<b>Kond bis NE<sup>c</sup></b>	<b>&gt; NE bis M24<sup>d</sup></b>	<b>Aufnahme bis &lt; Exa-Cel<sup>e</sup></b>	<b>Exa-Cel bis M24<sup>f</sup></b>	<b>Aufnahme bis M24<sup>g</sup></b>	<b>M24 bis M180<sup>h</sup></b>
	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Patienten in der Analysepopulation</b>	59	59	56	56	59	56	59	47
<b>Patienten mit SUE</b>	1 (1,7)	8 (13,6)	8 (14,3)	16 (28,6)	9 (15,3)	19 (33,9)	26 (44,1)	5 (10,6)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	1 (1,7)	3 (5,1)	3 (5,4)	9 (16,1)	4 (6,8)	11 (19,6)	15 (25,4)	3 (6,4)
Pneumonie	0	0	2 (3,6)	1 (1,8)	0	3 (5,4)	3 (5,1)	0
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	0	1 (1,7)	2 (3,6)	3 (5,4)	1 (1,7)	5 (8,9)	6 (10,2)	0
Leberkrankheit mit Venenokklusion	0	0	2 (3,6)	3 (5,4)	0	5 (8,9)	5 (8,5)	0
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	0	1 (1,7)	2 (3,6)	3 (5,4)	1 (1,7)	5 (8,9)	6 (10,2)	0
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	0	1 (1,7)	1 (1,8)	2 (3,6)	1 (1,7)	3 (5,4)	4 (6,8)	0
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	0	0	2 (3,6)	1 (1,8)	0	3 (5,4)	3 (5,1)	0
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	0	0	2 (3,6)	2 (3,6)	0	3 (5,4)	3 (5,1)	1 (2,1)
<p>a: Aufnahme bis &lt; Mob: Aufnahme in die Studie bis einen Tag vor dem ersten Mobilisierungszyklus.</p> <p>b: Mob bis &lt; Kond: Beginn des Mobilisierungszyklus bis einen Tag vor Beginn der Busulfan-Konditionierung.</p> <p>c: Kond bis NE: Beginn der Busulfan-Konditionierung bis zum Engraftment neutrophiler Granulozyten.</p> <p>d: &gt; NE bis M24: Tag nach dem Engraftment neutrophiler Granulozyten bis zur Untersuchung im Monat 24 (Untersuchung zum Ende der Studie).</p>								

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

	<b>Aufnahme bis &lt; Mob<sup>a</sup></b>	<b>Mob bis &lt; Kond<sup>b</sup></b>	<b>Kond bis NE<sup>c</sup></b>	<b>&gt; NE bis M24<sup>d</sup></b>	<b>Aufnahme bis &lt; Exa-Cel<sup>e</sup></b>	<b>Exa-Cel bis M24<sup>f</sup></b>	<b>Aufnahme bis M24<sup>g</sup></b>	<b>M24 bis M180<sup>h</sup></b>
	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>

e: Aufnahme bis < Exa-Cel: Aufnahme in die Studie bis zum Tag vor der Exa-Cel-Infusion.

f: Exa-Cel bis M24: Tag der Exa-Cel-Infusion bis zum Ende der Studie.

g: Aufnahme bis M24: Aufnahme bis zur Untersuchung im Monat 24 (oder Untersuchung zum Ende der Studie).

h: Monat 24 bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit.

Die UE wurden mit Hilfe der MedDRA Version 27.0 codiert.

Bei der Zusammenfassung der Anzahl und des Anteils der Patienten für jedes Studienintervall wird ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie und eines Studienintervalls nur einmal in dieser Kategorie und diesem Studienintervall gezählt.

Die Tabelle ist in absteigender Reihenfolge der Häufigkeit der Spalte Aufnahme bis M24 nach SOC und nach PT innerhalb jeder SOC sortiert.

Kond: Konditionierung; M: Monat; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; Mob: Mobilisierung; N: Anzahl der Patienten in der Studienpopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Engraftment der neutrophilen Granulozyten; PT: Preferred Term; UE: Unerwünschtes Ereignis; SOC: System Organ Class.

Im Folgenden werden die drei häufigsten SOC und PT mit mindestens einem SUE beschrieben. Nach Vorgabe des G-BA, wurden alle SUE nach SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten.

Zwischen Studienbeginn und Exa-Cel-Infusion erlitten 4 von 59 Patienten (6,8 %) mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, nach der Exa-Cel-Infusion waren es 11 von 59 Patienten (19,6 %). Innerhalb dieser SOC erlitten während des gesamten Beobachtungszeitraums die meisten Patienten (3 von 59 (5,1 %)) mindestens ein UE des PT „Pneumonie“.

Am zweithäufigsten traten SUE der SOC „Leber und Gallenerkrankungen“ auf. Hier erlitt bis zur Exa-Cel-Infusion einer von 59 Patienten (1,7 %) mindestens ein SUE, nach der Exa-Cel-Infusion bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren es 5 von 56 Patienten (8,9 %). Die über den Beobachtungszeitraum am häufigsten auftretenden UE (5 von 59 Patienten (8,5 %)) wurden dem PT „Leberkrankheit mit Venenokklusion“ zugeordnet.

Die dritthäufigsten SUE traten in der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums“ auf. Hier erlitt vor der Infusion mit Exa-Cel einer von 59 Patienten (1,7 %) mindestens ein SUE, nach der Infusion waren es 5 von 56 Patienten (8,9 %).

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

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Unerwünschte Ereignissen, die zum Studienabbruch führten; Gesamtzahl der Unerwünschten Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten nach SOC und PT der Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131– weitere Untersuchungen

	Abbruch von Plerixafor	Abbruch von G-CSF	Abbruch von Busulfan	Abbruch von Exa-Cel
	N = 59	N = 59	N = 59	N = 59
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<b>Patienten in der Analysepopulation</b>	59	59	56	56
<b>Patienten mit UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten</b>	0	1 (1,7)	0	0
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	0	1 (1,7)	0	0
Splenomegalie	0	1 (1,7)	0	0

Die UE wurden mit Hilfe der MedDRA Version 27.0 codiert.  
Bei der Zusammenfassung der Anzahl und des Anteils der Patienten für jedes Studienintervall wird ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie und eines Studienintervalls nur einmal in dieser Kategorie und diesem Studienintervall gezählt.  
Die Tabelle ist in absteigender Reihenfolge der Häufigkeit der Spalte Abbruch von Exa-Cel nach SOC und nach PT innerhalb jeder SOC sortiert.  
Kond: Konditionierung; M: Monat; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; Mob: Mobilisierung; N: Anzahl der Patienten in der Studienpopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Engraftment der neutrophilen Granulozyten; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Bei keinem der Patienten führte ein UE zu einem Abbruch der Studie.

Während des 1. Mobilisierungszyklus trat bei einem Patienten ein UE in Form einer Splenomegalie auf, die zur Unterbrechung der G-CSF-Behandlung führte. Der Patient setzte die Behandlung mit G-CSF ab und mit Plerixafor fort. Das Ereignis wurde als mit G-CSF in Zusammenhang stehend angesehen. Der Patient konnte die Studie fortsetzen, einschließlich der Einnahme von Busulfan und Verabreichung der Exa-Cel-Infusion.

Während der Mobilisierung mit dem Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor (G-CSF) und Plerixafor kam es bei 3 Patienten zu UEs, die zu einer Unterbrechung von G-CSF führten und bei einem Patienten zu einem UE, das zur Unterbrechung von Plerixafor führte. Alle UE klangen ab und die Patienten konnten die Mobilisierung wieder aufnehmen. Entsprechend wurden diese Ereignisse nicht als Behandlungsabbruch gewertet.

#### 4.3.2.3.1.8.13 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.1.9 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-82: Studienpool – Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Registereinträge	Publikationen	Studienunterlagen und Analysen
<b>Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel</b>			
CLIMB-TDT-111	NCT03655678(80) EUCTR2017-003351-38-IT(81) CTIS2024-516894-57-00(82) EUCTR2017-003351-38-DE(83) 2017-003351-38(84)	ja(97)	Studienbericht: (13) Zusatzanalysen: Siehe Anhang 4-G Indirekter Vergleich: Siehe Anhang 4-G
CLIMB-CTX001-131	NCT04208529(85) 2018-002935-88 (89) CTIS2024-512654-19-00(86) EUCTR2018-002935-88-GB(87) EUCTR2018-002935-88-DE(88)	ja(97)	Studienbericht: (98) Zusatzanalysen: Siehe Anhang 4-G Indirekter Vergleich: Siehe Anhang 4-G

<b>Studien für die indirekten Vergleiche</b>			
BELIEVE-Studie	NCT02604433(90, 91) 2015-003224-31(92)	ja(6)	Dossier Modul 4: (94) AMIce: (93) Indirekter Vergleich: Siehe Anhang 4-G

## 4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

### 4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

Mit dem vorliegenden Dossier wird das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzen von Exa-Cel zur Behandlung der transfusionsabhängigen  $\beta$ -Thalassämie (TDT) bei Patienten ab 12 Jahren, die für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation geeignet sind und für die kein humanes Leukozyten-Antigen (HLA)-kompatibler, verwandter hämatopoetischer Stammzellspender zur Verfügung steht, nachgewiesen (1).

#### Studienqualität und Evidenzstufe

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Exa-Cel im zugelassenen Anwendungsgebiet basiert auf den Ergebnissen der pivotalen Zulassungsstudie CLIMB-TDT-111 sowie der Langzeit Follow-up Studie CLIMB-CTX001-131. Exa-Cel wird als Gen-Editierungstherapie als Einmaltherapie mit kurativem Ansatz eingesetzt. Wenngleich ein Verlust der Wirksamkeit aufgrund der Irreversibilität der Gen-Editierung nicht zu erwarten ist, sind Langzeitdaten von besonderem Wert. Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung liegt der aktuelle Datenschnitt vom 09.08.2024 und damit bereits eine mediane Nachbeobachtungsdauer von 38,1 Monaten (Min = 7,9; Max = 67,1; Full Analysis Set) seit der Infusion mit Exa-Cel vor. Diese Beobachtungsdauer reicht aus, um die vom IQWiG im Konzept einer Anwendungsbegleitenden Datenerhebung von Exa-Cel in der Indikation TDT festgelegten Anforderungen für den Nachweis der Dauerhaftigkeit eines Therapieeffekts zu erfüllen (105, 106). Für die Studie CLIMB-CTX001-131 ist insgesamt eine Dauer von 15 Jahren vorgesehen.

Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet leiden physisch und psychisch unter ihrer Erkrankung und unter ihrer Therapie. Die Behandlung beruht auf einer komplexen, lebenslangen, symptomatischen, patientenindividuellen Therapie mit dem Ziel, akute und chronische Komplikationen der Erkrankung zu verhindern (26). TDT-Patienten sind zum Überleben auf EK-Transfusionen und Eisen-Chelatbildner angewiesen, welche die Symptome und Manifestationen der Betroffenen allerdings teilweise noch verschlimmern oder zusätzlich hervorrufen (26, 107). Die zugrundeliegende Ursache der Krankheit wird nicht behoben: Die Krankheitsmanifestationen einschließlich der schwerwiegenden Organschädigungen werden nicht komplett verhindert und TDT-Patienten haben eine deutlich verkürzte Lebenserwartung (30). Das wesentliche Therapieziel ist somit die vollständige Vermeidung von Transfusionen, wodurch eine Kontrolle der Anämie und der Anämie-bedingten Symptomen bei gleichzeitiger Freiheit von EK-Transfusionen erreicht wird. Es ist nicht davon auszugehen, dass Patienten unter symptomatischer Therapie das Therapieziel eine Transfusionsfreiheit erreichen können (105). Entsprechend wird dieses Therapieziel auch vom G-BA als patientenrelevant betrachtet und wird durch Exa-Cel erreicht; es zeigt sich in Anbetracht der Ausgangssituation der Betroffenen in dramatischem Ausmaße (siehe Abschnitt 4.4.2)(3). Entsprechend werden die

o.g. Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 als zweckmäßig zur Quantifizierung eines Zusatznutzens angesehen. Evidenz auf Basis von mindestens einer gut angelegten, nicht kontrollierten Studie entspricht formal der Klasse IIa.

Um darüber hinaus weitere Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen zu können, wurden für die Nutzenbewertung indirekte Vergleiche analysiert (siehe Abschnitt 4.2.5.6). Zum einen wurde eine SLR durchgeführt und die identifizierten geeigneten Studien mittels der Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) Methodik für indirekte Vergleiche herangezogen. Zum anderen wurde ein indirekter Vergleich mit Daten der italienischen WebTHAL-Datenbank durchgeführt. Da in dieser Datenbank ausschließlich Patienten unter symptomatischer Therapie betrachtet werden, ermöglicht diese auch einen Vergleich von Exa-Cel zum Verlauf der Erkrankung unter symptomatischer Therapie. Da der in der WebTHAL-Datenbank abgebildete Versorgungsstandard dem in Deutschland als mindestens gleichwertig betrachtet werden kann, wird auch dieser indirekte Vergleich als geeignet angesehen, um zusätzlich zu den pivotalen Studien weitere Aussagen zur Quantifizierung des Zusatznutzens von Exa-Cel treffen zu können.

### **Validität der herangezogenen Endpunkte**

Die Bewertung des Zusatznutzens von Exa-Cel erfolgt auf Basis von patientenrelevanten und im Anwendungsgebiet etablierten Endpunkte in den Nutzenbewertungsdimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Insbesondere über die Anzahl an erforderlichen EK-Transfusionen pro Jahr lässt sich der therapeutische Nutzen von Exa-Cel valide ableiten. TDT-Patienten sind auf häufige lebensnotwendige Transfusionen angewiesen, welche trotz einer Eiseneliminationstherapie zu einer zunehmenden Eisenüberladung der Organe und daraus folgenden Langzeitkomplikationen sowie einer reduzierten Lebenserwartung führen können.



#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

Die Gen-Editierungstherapie Exagamglogene autotemcel (Exa-Cel, Casgevy®) ist seit 09.02.2024 zugelassen für die Behandlung der transfusionsabhängigen  $\beta$ -Thalassämie (TDT) bei Patienten ab 12 Jahren, die für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation geeignet sind und für die kein HLA-kompatibler, verwandter hämatopoetischer Stammzellspender zur Verfügung steht (1).

Exa-Cel ist die erste zugelassene Therapie weltweit, die auf einer CRISPR-Cas9-vermittelten Geneditierung basiert. Diese irreversible Geneditierung hämatopoetischer Stammzellen führt zu einer Reaktivierung eines körpereigenen Prozesses – der Expression von fetalem Hämoglobin, welches die schwere Anämie bei TDT adressiert, so dass die Patienten dauerhaft transfusionsunabhängig werden.

Sowohl die schwerwiegenden Manifestationen der Grunderkrankung als auch die zusätzlichen Beeinträchtigungen und Komplikationen durch die lebenslang notwendige Therapie werden erfolgreich adressiert. Diese funktionelle Heilung durch Exa-Cel wird dabei durch Verwendung

körpereigener Zellen erreicht und nicht durch die Verfügbarkeit fremder Spender beeinträchtigt. Risiken, die mit der Transplantation von körperfremdem Material assoziiert sind, werden komplett vermieden.

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

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

In Tabelle 4-83 werden die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten aus den im Dossier dargestellten Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 sowie die Ergebnisse indirekter Vergleiche mit dem derzeitigen Versorgungsstandard dargestellt. Abbildung 4-13 zeigt zudem die Dauer der Transfusionsfreiheit nach Exa-Cel-Infusion für das Full Analysis Set und das Primary Efficacy Set als Operationalisierung des Endpunkts Transfusionsunabhängigkeit.

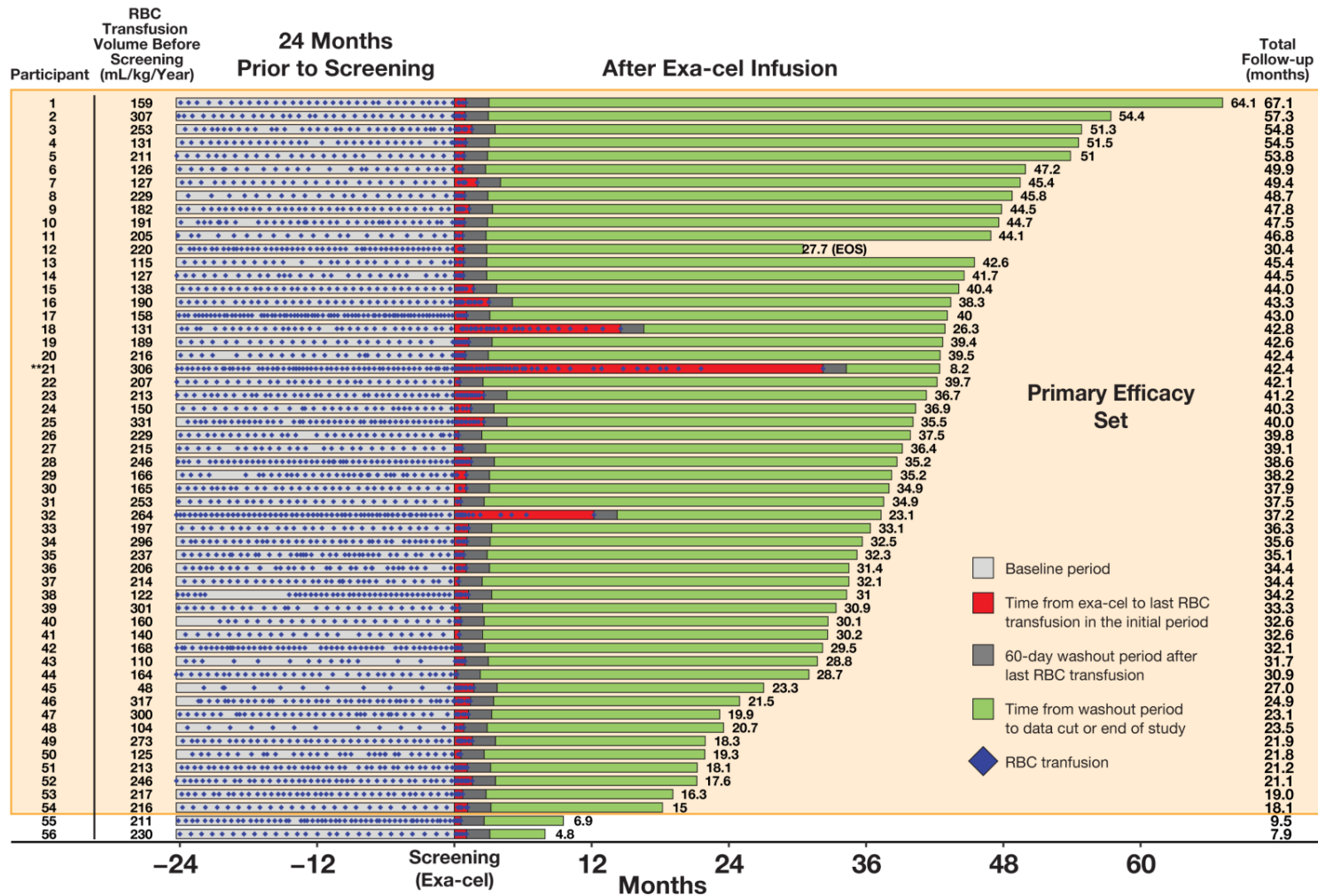


Abbildung 4-13: Ergebnisse für den Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit; Darstellung der Dauer der Transfusionsfreiheit nach Exa-Cel-Infusion (Full Analysis Set; markierter Bereich: Primary Efficacy Set) – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-83: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 sowie den indirekten Vergleichen

<b>Endpunktdimension</b> <i>Endpunkt</i> Operationalisierung	<b>Behandlungseffekt</b>	<b>Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens</b>
<b>Mortalität</b>		
<b>Gesamtmortalität</b>		
Anzahl der Todesfälle		Geringerer / größerer Schaden nicht belegt
CLIMB-TDT-111/-131 (Safety Analysis Set)	Während der gesamten Studiendauer traten keine Todesfälle auf.	
<b>Transplantations-bezogene Mortalität</b>		
Anzahl der Todesfälle im Zusammenhang mit Busulfan und/oder der Exa-Cel-Infusion nach Beurteilung des Prüfarztes		Geringerer / größerer Schaden nicht belegt
CLIMB-TDT-111 (Safety Analysis Set)	Während der gesamten Studiendauer traten keine Todesfälle auf.	
<b>Morbidität</b>		
<b>Transfusionsunabhängigkeit</b>		
Annualisierte Transfusionsrate		Erheblicher Zusatznutzen; Effekt dramatischen Ausmaßes
CLIMB-TDT-111 (PES)	Baseline (n = 54): MW (SD) = 17,1 (6,4) Median (Min; Max) = 16,5 (5,5; 44,5) Follow-up (n = 54): MW (SD) = 0,5 (2,3) Median (Min Max) = 0,0 (0,0; 14,1) <b>MD [95 %-KI] = -16,65 [-18,30; -14,99]</b>	
Indirekter Vergleich: CLIMB-TDT-111 vs. SoC (WebTHAL)	MW (SD): 0,63 (1,6) vs. 21,5 (6,7) <b>Rate Ratio [95 %-KI] = 0,029 [0,013; 0,068]</b> <b>p-Wert &lt; 0,0001</b>	
Transfusionsunabhängigkeit für mind. 12 Monate (TI12)		
CLIMB-TDT-111 (PES)	n/N = 51/54 % [95 %-KI] = 94,4 [84,6; 98,8] p-Wert < 0,0001 (vs. Ansprechrate von 50 %)	
CLIMB-TDT-111/-131 (PES)	n/N = 53/54 % [95 %-KI] = 98,1 [90,1; 100,0] p-Wert < 0,0001 (vs. Ansprechrate von 50 %)	
Indirekter Vergleich: CLIMB-TDT-111 vs. Luspatercept (BELIEVE)	% [95 %-KI] = (TI6) 94,038 [77,229; 98,655] vs. (TI3) 4,0 [n.b.; n.b.] <b>Risk Ratio [95 %-KI] = 23,510 [12,297; 44,947]</b> <b>p-Wert &lt; 0,0001</b>	

<b>Endpunktdimension</b> <i>Endpunkt</i> Operationalisierung	<b>Behandlungseffekt</b>	<b>Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens</b>	
Indirekter Vergleich: CLIMB-TDT-111 vs. SoC (BELIEVE)	% [95 %-KI] = (TI6) 92,740 [74,120; 98,275] vs. (TI3) 0,0 [n.b.; n.b.] <b>Risk Ratio [95 %-KI] = n.b. [n.b.; n.b.]</b> <b>p-Wert = n.b.</b>		
Indirekter Vergleich: CLIMB-TDT-111 vs. SoC (WebTHAL)	% [95 %-KI] = 86,32 [56,24; 96,88] vs. 0 [n.b.; n.b.] <b>Risk Ratio [95 %-KI] = n.b. [n.b.; n.b.]</b> <b>p-Wert = n.b.</b>		
Dauer der Transfusionsfreiheit nach Exa-Cel-Infusion			
CLIMB-TDT-111/-131 (FAS; PES)	Siehe Abbildung 4-13		
CLIMB-TDT-111/-131 (PES, TI12 erreicht)	n/N = 53/54 MW (SD) = 34,5 (10,7) Median (Min; Max) = 34,9 (15,0; 64,1)		
<b>HbF-Konzentration</b>			
HbF-Konzentration im Zeitverlauf [g/dL]		Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	
CLIMB-TDT-111/-131 (PES)	Baseline (n = 53): MW (SD) = 0,7 (0,9) M6 (n = 54): MW (SD) = 11,2 (2,8) M12 (n = 53): MW (SD) = 11,7 (2,4) M24 (n = 47): MW (SD) = 12,0 (2,4) M36 (n = 31): MW (SD) = 11,8 (2,2)		
F-Zell Anteils im Zeitverlauf (%)			
CLIMB-TDT-111/-131 (PES)	Baseline (n = 54): MW (SD) = 14,21 (14,85) M6 (n = 54): MW (SD) = 96,52 (13,93) Median (Min; Max) = 99,80 (25,70; 100) M12 (n = 54): MW (SD) = 98,39 (6,22) Median (Min; Max) = 99,90 (57,00; 100) M24 (n = 47): MW (SD) = 99,46 (1,15) Median (Min; Max) = 99,80 (94,20; 100) M36 (n = 31): MW (SD) = 99,74 (0,53) Median (Min; Max) = 99,90 (97,70; 100)		
<b>Gesamt Hb-Konzentration</b>			
Gesamt Hb-Konzentration im Zeitverlauf [g/dL]		Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	
CLIMB-TDT-111/-131 (PES)	Baseline (n = 53): MW (SD) = 10,4 (1,9) M6 (n = 54): MW (SD) = 12,3 (2,1) M12 (n = 54): MW (SD) = 12,9 (2,0) M24 (n = 47): MW (SD) = 13,0 (2,1) M36 (n = 31): MW (SD) = 13,0 (1,8)		
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</b>			

<b>Endpunktdimension</b> <i>Endpunkt</i> Operationalisierung	<b>Behandlungseffekt</b>		<b>Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens</b>
CLIMB-TDT-111/-131 (PES)	Die Ergebnisse in der EQ-5D VAS zeigen insgesamt eine Verbesserung des Gesundheitszustands. <sup>1</sup>		Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>			
CLIMB-TDT-111/-131 (PES)	Die Ergebnisse des PedsQL und des FACT-BMT zeigen insgesamt eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. <sup>1</sup>		Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
<b>Sicherheit</b>			
<b>Unerwünschte Ereignisse (UE)</b>			
Übersicht zu unerwünschten Ereignissen (CLIMB-TDT-111/-131 Safety Analysis Set)			Geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Patienten mit jeglichen UE	Aufnahme bis M24 <sup>2</sup> : n/N (%) = 58/59 (98,3)	Exa-Cel bis M24: n/N (%) = 56/56 (100,0)	
Jegliche UE, die im Zusammenhang oder möglicherweise im Zusammenhang mit Busulfan stehen	Aufnahme bis M24 <sup>2</sup> : n/N (%) = 55/56 (98,2)	Exa-Cel bis M24: n/N (%) = 55/56 (98,2)	
Patienten mit schweren UE (Grad ≥ 3)	Aufnahme bis M24 <sup>2</sup> : n/N (%) = 52/59 (88,1)	Exa-Cel bis M24: n/N (%) = 50/56 (89,3)	
Patienten mit SUE	Aufnahme bis M24 <sup>2</sup> : n/N (%) = 26/59 (44,1)	Exa-Cel bis M24: n/N (%) = 19/56 (33,9)	
Patienten mit UE, die zum Studienabbruch führten	Aufnahme bis M24 <sup>2</sup> : n/N (%) = 0/59 (0,0)	Exa-Cel bis M24: n/N (%) = 0/56 (0,0)	
Patienten mit UE, die zum Tod führten	Aufnahme bis M24 <sup>2</sup> : n/N (%) = 0/59 (0,0)	Exa-Cel bis M24: n/N (%) = 0/56 (0,0)	
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (CLIMB-TDT-111/-131 Safety Analysis Set)			
Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3)			

<b>Endpunktdimension</b> <i>Endpunkt</i> Operationalisierung	<b>Behandlungseffekt</b>		<b>Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens</b>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Aufnahme bis M24 <sup>2</sup> : n/N (%) = 42/59 (71,2)	Exa-Cel bis M24: n/N (%) = 42/56 (75,0)	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignissen (SUE)			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Aufnahme bis M24 <sup>2</sup> : n/N (%) = 15/59 (25,4)	Exa-Cel bis M24: n/N (%) = 11/56 (19,6)	
<p>1: Die Daten des EQ-5D-VAS, des PedsQL und des FACT-BMT inklusiver der Subskala FACT-G werden ausführlich im Abschnitt 4.3.2.3 beschrieben. Aufgrund der beschriebenen Limitationen bei der Interpretation dieser Daten im vorliegenden Anwendungsgebiet, sowie des besonderen Stellenwerts der anderen erhobenen Endpunkt zur Morbidität, wird hier von einer detaillierten Darstellung abgesehen.</p> <p>2: Aufnahme bis M24: Aufnahme bis zur Untersuchung im Monat 24 (oder Untersuchung zum Ende der Studie).</p> <p>Die dargestellten Daten entstammen dem Datenschnitt der entsprechenden Studien vom 09. August 2024. Daten der Datenschnitte vom 06. September 2022, 16. April 2023 sowie vom 19. März 2024 wurden ergänzend eingereicht.</p> <p>EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen; Exa-Cel: Exagamglogene autotemcel ; FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy - Bone Marrow Transplantation; Hb: Hämoglobin; HbF: fetales Hämoglobin; MD: Mean Difference; NE: Engraftment der neutrophilen Granulozyten; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PES: PES: Primary Efficacy Set; PT: Preferred Term; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SOC: System Organ Class; TDT: Transfusions-abhängige <math>\beta</math>-Thalassämie; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analoge Skala.</p>			

Die im Folgenden beschriebenen Ergebnisse beziehen sich auf die Daten in der oben gezeigten Tabelle 4-83, die Abbildung 4-13 sowie Abschnitt 4.3.2.3.

## Mortalität

Während der gesamten Behandlungsdauer kam es in den im vorliegenden Dossier dargestellten Studien zu keinem Todesfall.

Es ergibt sich somit aus der Behandlung mit Exa-Cel **kein größerer Schaden**.

## Morbidität

### *Transfusionsunabhängigkeit*

Innerhalb der  $\beta$ -Thalassämie sind die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet am schwersten betroffen: Sie sind derzeit lebenslang auf häufige EK-Transfusionen angewiesen. Diese zwingend erforderlichen Transfusionen führen trotz einer Eisenchelationstherapie zu einer zunehmenden Eisenüberladung der Organe und daraus folgenden Langzeitkomplikationen. Die Patienten leiden daher sowohl unter den Symptomen ihrer Erkrankung als auch unter den Begleit- und Folgeerscheinungen einer lebensnotwendigen permanenten Therapie. Auch unter leitliniengerechter Therapie ist die mit den chronischen Transfusionen assoziierte, sekundäre Eisenüberladung der Haupttreiber für die Entwicklung lebensbedrohlicher Komplikationen und die gegenüber der Allgemeinbevölkerung deutlich reduzierten Lebenserwartung bei Patienten mit TDT. Daher ist das wesentliche Therapieziel die vollständige Vermeidung von Transfusionen sowie eine Kontrolle der Anämie und der Anämie-bedingten Symptome.

Der in Deutschland etablierte Grenzwert zur Klassifizierung als TDT-Patient liegt bei  $\geq 8$  EK-Transfusionen pro Jahr (26). Vor der Behandlung mit Exa-Cel erhielten die TDT-Patienten in ihrer jeweiligen Transfusionstherapie durchschnittlich 17,1 EK-Transfusionen pro Jahr. Nach der Behandlung mit Exa-Cel sank die Transfusions-Rate pro Jahr deutlich auf nur noch 0,5 Transfusionen pro Jahr. Im Vergleich zur derzeitigen Standardtherapie zur Baseline ergibt sich ein statistisch signifikanter und sowohl klinisch relevanter als auch patientenrelevanter Unterschied. Gemäß Definition sind diese Patienten nun nicht mehr transfusionsabhängig – sie werden transfusionsfrei (26).

Darüber hinaus wird die chronische erkrankungs- und transfusionsbedingte Eisenüberladung der TDT-Patienten adressiert. Bereits über die Hälfte der behandelten Patienten benötigt zum Monat 24 keine Eisenchelationstherapie mehr. Es ist dabei zu berücksichtigen, dass die Verringerung der Eisenüberladung, welche eine Beendigung der Eisenchelationstherapie erlaubt, langsam eintritt und nachweislich bei Patienten mit transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämie auch nach einer erfolgreichen allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) Jahre erfordert, was mit der bekanntermaßen geringen Geschwindigkeit der homöostatischen Prozesse des Eisenstoffwechsels zusammenhängt(97, 103).

Zur Bewertung des therapeutischen Effekts wird zusätzlich vom TI12-Kriterium Gebrauch gemacht. Es beschreibt den Anteil an Patienten, die über einen Zeitraum von 12 Monaten nach Exa-Cel-Infusion keine EK-Transfusionen mehr benötigen – und liegt damit entsprechend



zur Baseline bei 0 %. Nach der Behandlung mit Exa-Cel erreichten 94,4% der Patienten in der Studie CLIMB-TDT-111 diese Freiheit von EK-Transfusionen über mindestens 12 Monate innerhalb von 24 Monaten nach Exa-Cel-Infusion. Im gesamten Zeitraum nach der Exa-Cel-Infusion über die Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 erreichen 98,1% der Patienten eine Transfusionsfreiheit von mindestens 12 Monaten. Lediglich 3 von 54 Patienten benötigten über einen längeren Zeitraum noch vereinzelte EK-Transfusionen und erreichten den TI12 Endpunkt nicht in der CLIMB-TDT-111 Studie. Betrachtet man diese Studie zusammen mit der Verlängerungsstudie CLIMB-TDT-131 sind alle 3 Patienten zum aktuellen Zeitpunkt transfusionsfrei und 2 Patienten haben ebenfalls den Endpunkt TI12 erreicht. Somit hat Exa-Cel auch für diese Patienten einen erheblichen therapeutischen Effekt. Kein Patient hat nach Erreichen der Transfusionsfreiheit EK-Transfusionen zur Behandlung der  $\beta$ -Thalassämie benötigt (siehe Abbildung 4-13).

Transfusionsfreiheit ist das zentrale Ziel für TDT-Patienten. Unter den derzeit verfügbaren Therapien ist ein spontanes Erreichen von Transfusionsfreiheit für TDT-Patienten nicht möglich: Die Erkrankung zeigt von Geburt an einen eindeutig vorhersagbaren, deterministischen Verlauf, es treten auch unter Therapie keine Spontanremissionen auf. Die vollständige Vermeidung von Transfusionen verhindert die therapiebedingte Eisenüberladung der Organe und zeigt gleichermaßen eine Kontrolle der Anämie und der Anämie-bedingten Symptome. Gemäß Kriterien der AM-NutzenV stellt eine funktionelle Heilung im Sinne einer langfristigen und andauernden Freiheit von schwerwiegenden Symptomen einen erheblichen Zusatznutzen dar.

Aufgrund des deterministischen Verlaufs der TDT, und da mit hinreichender Sicherheit angenommen werden kann, dass unter der derzeitigen Standardtherapie keine relevanten Effekte hinsichtlich des Erreichens einer Transfusionsfreiheit erzielt werden können, sind die gezeigten Ergebnisse der einarmigen Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 grundsätzlich für die Ableitung des Ausmaßes eines quantifizierbaren Zusatznutzens geeignet und heranzuziehen.

#### *Indirekte Vergleiche (ITC)*

Im MAIC-basierten ITC der Studie CLIMB-TDT-111 gegenüber den Studienergebnissen der BELIEVE Studie erreichten nach einer Behandlung mit Exa-Cel statistisch signifikant mehr Patienten den Status TI6 als mit Luspatercept bzw. dem Behandlungsstandard ohne Luspatercept. Hier erreichten 4,0 % der Patienten TI3 (mit Luspatercept) gegenüber 94,04 %, die nach der Behandlung mit Exa-Cel TI6 erreichten – ein signifikanter und hochrelevanter Unterschied. Innerhalb der Patientengruppe, welche mit dem Behandlungsstandard ohne Luspatercept behandelt wurde, erreichte keiner der Patienten TI3 gegenüber 92,74 % nach Behandlung mit Exa-Cel (TI6). Diese signifikanten und hochrelevanten Behandlungsunterschiede zeigten sich ebenfalls in dem Vergleich gegenüber Daten aus dem klinischen Alltag aus der italienischen WebTHAL-Datenbank. Diese italienische TDT-Datenbank eignet sich aufgrund der Vergleichbarkeit des Versorgungsstandards für einen indirekten Vergleich mit Exa-Cel. Die annualisierte Transfusionsrate liegt hier bei den herangezogenen TDT-Patienten der WebTHAL Datenbank bei 21,5 EK-Transfusionen über 24

Monate, bei den mit Exa-Cel behandelten Patienten bei 0,63. Es ergibt sich ein hochrelevanter und statistisch signifikanter Unterschied einer Rate Ratio von 0,029. Behandlungsunterschiede dieser Größenordnung (Relatives Risiko > 10, auf dem Niveau von 1 % signifikant) können gemäß IQWiG-Methodenpapier als dramatisch eingestuft werden (16, 101). Die beobachteten dramatischen Effekte innerhalb der indirekten Vergleiche unterstreichen, dass Exa-Cel TDT-Patienten das Erreichen einer Transfusionsfreiheit ermöglicht und somit einen Paradigmenwechsel in der Therapie der Erkrankung darstellt.

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

### ***HbF-Konzentration und Gesamt Hb-Konzentration***

Das Krankheitsbild der TDT entsteht durch eine stark eingeschränkte bis vollständig fehlende  $\beta$ -Globinsynthese und damit die fehlerhafte Bildung der adulten Hämoglobinvariante HbA. Die Gen-Editierungstherapie Exa-Cel reaktiviert die Expression von HbF, welches kein  $\beta$ -Globin enthält und entsprechend durch die krankheitsverursachenden Mutationen der TDT nicht beeinflusst ist (21, 31, 36-38). Dieses Phänomen wurde bereits natürlich beobachtet: Menschen mit einer *HPFH*-Mutation (engl. hereditary persistence of fetal hemoglobin) zeigen auch nach der Neugeborenen-Phase erhöhte HbF-Konzentration. Liegen *HPFH* und  $\beta$ -Thalassämie beim Patienten gleichzeitig vor, führt dies zu einer Reduktion bis hin zum Ausbleiben der für die  $\beta$ -Thalassämie typischen Symptomatik (40, 43, 44).

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

Die Ergebnisse der CLIMB-Studien bestätigen die Ergebnisse zur klinisch relevanten Transfusionsfreiheit auf physiologischer Ebene und belegen den nachhaltigen und dauerhaften Therapieeffekt von Exa-Cel. Während die HbF-Konzentration zur Baseline im Mittel bei 0,7 g/dL lag, stieg diese schnell an und erreichte nach 6 Monaten im Mittel den Wert von 11,2 g/dL. In der Langzeitbetrachtung blieben die Werte konstant über 11,5 g/dL. Die Gesamt Hb-Konzentration blieb nach Monat 6 nach der Exa-Cel-Behandlung auch stets oberhalb von 12,5 g/dL. Der Anteil der F-Zellen bestätigt diesen schnellen, klinisch relevanten und nachhaltigen Anstieg. Hier zeigt sich insbesondere bei Betrachtung der Min- und Max-Werte um den Median eine schnelle und vor allem nachhaltige Steigerung für alle behandelten Patienten. Während der Median nach Monat 6 bereits bei 96,52 % Anteil an F-Zellen liegt, zeigt der Min-Wert von 25,7 %, dass der Anstieg vereinzelt etwas länger dauert und im Laufe der

Zeit aufholt. Der Min-Wert stieg nach 12 Monaten auf 57 % und nach 24 Monaten auf 94,2 % Anteil an F-Zellen.

Das nach der Behandlung mit Exa-Cel gebildete HbF kompensiert den Mangel der  $\beta$ -Globinketten, sodass sich die Hb-Werte der ehemals schwer anämischen Patienten normalisieren. EK-Transfusionen sind nicht mehr notwendig und sowohl die erkrankungs- als auch die behandlungsbedingte Eisenüberladung wird verhindert. Aufgrund der Ergebnisse ergibt sich für diese Endpunkte ein **Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen**.

### *Weitere sekundäre Endpunkte*

Patienten mit TDT sind lebenslang mit Transfusionen konfrontiert und zeigen einen ausgeprägten Ceiling-Effekt bei entsprechenden Fragenbögen zur Einschätzung ihres Zustandes und der Lebensqualität, weshalb die mit ihnen erhobenen Ergebnisse limitiert interpretierbar sind (8). Daher sind entsprechende Auswertung zu den hier erhobenen Instrumenten EQ-5D-VAS, PedsQL und FACT-BMT nicht immer repräsentativ für den tatsächlichen Zustand der Patienten. Ungeachtet dessen zeigen die genannten Instrumente für die mit Exa-Cel behandelten Patienten insgesamt eine Verbesserung des Gesundheitszustands sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Mittels EQ-5D VAS wird der Gesundheitszustand der Patienten abgefragt. Die Ergebnisse sind unterteilt für die Altersgruppen  $\geq 12 - < 18$  Jahre (EQ-5D-Youth VAS, N = 19) sowie  $\geq 18 - 35$  Jahre (EQ-5D-5L VAS, N = 36). Eine Erhöhung der Werte zeigt eine Verbesserung des selbsteingeschätzten Gesundheitszustands an. Für die PES-Population im Alter von  $\geq 12 - < 18$  Jahren lag der Wert zu Baseline im Mittel bei 81,3 (SD = 19,6) und stieg zu Monat 12 auf 87,4 (SD = 15,5). Zu Monat 36 erhöhte sich der Gesamt-Score im Mittel auf 97,6 (SD = 2,5; n = 5). Für die PES-Population im Alter von  $\geq 18 - 35$  Jahren lag der Wert zur Baseline im Mittel bei 82,3 (SD = 15,8) und stieg zu Monat 12 auf 89,9 (SD = 10,5). Zu Monat 36 lag der der Gesamt-Score im Mittel bei 90,4 (SD = 10,0; n = 20) und weist damit auf einer Verbesserung des Gesundheitszustands durch Exa-Cel hin.

Ein ähnliches Bild zeigte sich für die sekundären Endpunkte zur Einschätzung der Lebensqualität mittels PedsQL und FACT-BMT.

Der PedsQL ist ein generischer, patientenberichteter Fragebogen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei pädiatrischen Patienten (hier N = 19). Der Total-Score setzt sich dabei aus verschiedenen Subskalen zu physischer, emotionaler, sozialer und schulischer Funktionsfähigkeit zusammen. Zur Baseline lag der Mittelwert bei 74,6 (SD = 12,8) und verbesserte sich zu Monat 12 auf 84,9 (SD = 13,2). Zu Monat 36 lag der Wert nochmals erhöht bei 93,7 (SD = 6,0; n = 5).

Der FACT-BMT ist ein patientenberichteter Fragebogen zur Messung der Lebensqualität bei erwachsenen Patienten (hier N = 35), die eine Knochenmarkstransplantation erhalten haben. Der FACT-BMT erfasst die Kategorien physisches Wohlbefinden, soziales/familiäres Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden, funktionales Wohlbefinden und setzt sich aus dem

FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy-General) und der zusätzlichen Subskala BMTS (Bone Marrow Transplantation Subscale), welche behandlungsspezifische Aspekte der Knochenmarkstransplantation bewertet, zusammen. Zur Baseline lag der Mittelwert des FACT-G Total Scores bei 86,2 (SD = 15,1) und stieg zu Monat 12 auf 88,3 (SD = 13,3). Im Monat 36 lag der Mittelwert des FACT-G Total Scores nochmals erhöht bei 92,0 (SD = 10,5; n = 20). Der FACT-BMT Total Score setzt sich aus allen Subskalen des Fragebogens zusammen und lag zur Baseline bei 114,6 (SD = 18,8). Zu Monat 12 stieg der Mittelwert auf 119,8 (SD = 17,5) und lag zu Monat 36 nochmals erhöht bei 124,1 (SD = 14,3; n = 20). Die Ergebnisse weisen ebenfalls auf eine Verbesserung der Lebensqualität nach Behandlung mit Exa-Cel hin.

Die Ergebnisse zu den Instrumenten EQ-5D VAS, PedsQL (Teen-Version) und FACT-BMT inklusive der Subskala FACT-G werden ausführlich im Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt. Vor dem Hintergrund der Datenlage und der genannten Limitationen bei der Interpretation ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen**.

### Sicherheit

Eine Behandlung mit Exa-Cel umfasst mehrere Schritte, wobei, bis auf die Gen-Editierung mit der CRISPR-Cas9-Technologie, dieselben Schritte und Prinzipien wie bei anderen autologen Stammzelltransplantationen erfolgen bzw. gelten. Darunter fallen u.a. die Mobilisierung und Gewinnung der Stammzellen mit G-CSF und Plerixafor mit anschließender Apherese sowie die myeloablative Konditionierung mit Busulfan. Um daher eine transparente und differenzierte Darstellung des Sicherheitsprofils von Exa-Cel zu gewährleisten, wurden die aufgetretenen UE den einzelnen Vorbehandlungs- und Behandlungsschritten sowohl zeitlich als auch als kausal in Zusammenhang stehend zugeordnet.

Vor dem Hintergrund der bekannten Nebenwirkungen der Vorbehandlung bei Stammzelltransplantationen entspricht das Sicherheitsprofil der Therapie mit Exa-Cel den Erwartungen. Im Zeitraum von der Aufnahme in die Studie bis zur Exa-Cel-Infusion wurde bei 56 Patienten (94,9 %) mindestens ein UE festgestellt. Davon trat bei 38 Patienten (67,9 %) mindestens ein UE auf, das im Zusammenhang mit der Myeloablation (Busulfan) stand. Im Zeitraum ab der Exa-Cel-Infusion bis zum Monat 24 wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts bei 56 Patienten (100,0 %) mindestens ein UE verzeichnet. Nach der Infusion bis zum Monat 24 wurde bei 55 Patienten (98,2 %) mindestens ein UE auf, das im Zusammenhang mit Busulfan stand. Schwere UE (Grad  $\geq 3$ ) traten insgesamt bis zum Monat 24 bei 88,1 % der Patienten auf. Im Zeitraum von der Studienaufnahme bis zur Exa-Cel-Infusion trat mindestens ein schweres UE (Grad  $\geq 3$ ) bei 21 Patienten (35,6 %) auf, im wesentlich längeren Zeitraum nach der Exa-Cel-Infusion bis zum Monat 24 war dies zum Zeitpunkt des Datenschnitts bei 50 Patienten (89,3 %) der Fall. Keines dieser UE führte zum Studienabbruch. Ein ähnliches Bild zeigte sich bei den schwerwiegenden UE (SUE). Von der Aufnahme in die Studie bis zur Exa-Cel-Infusion trat mindestens ein SUE bei 9 Patienten (15,3 %) auf, im deutlich längeren Zeitraum von dort an bis zum Monat 24 waren zum aktuellen Datenschnitt nach der Exa-Cel-Infusion 19 Patienten (33,9 %) von mindestens einem SUE betroffen. Von diesen 19 Patienten waren nur 2 Patienten (3,6 %) von mindestens einem SUE betroffen, dass im Zusammenhang oder möglicherweise im Zusammenhang mit Exa-Cel stand, während 9 Patienten (16,1 %) in

diesem Zeitraum ein SUE erlitten, dass im Zusammenhang oder möglicherweise im Zusammenhang mit Busulfan stand. Keines der in den Studien insgesamt aufgetretenen SUE führte zum Studienabbruch.

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

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

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

Im Vergleich gegenüber allogenen HSZT, die für die vorliegende Population im Anwendungsgebiet ebenfalls grundsätzlich infragekommen, hat die Verwendung der patienteneigenen Stammzellen den deutlichen Vorteil, dass Risiken wie eine Graft-versus-Host-Reaktion (engl. graft-versus-host disease, GvHD, eine Immunreaktion bei der sich das Transplantat gegen den Wirt richtet) oder einer Transplantatabstoßung vermieden werden (108). Insbesondere bei einer Stammzelltransplantation mit einem nicht-HLA-identischen Stammzellspender besteht ein großes Risiko, eine akute oder chronische GvHD zu entwickeln. Angaben zu Risiken für eine GvHD variieren im ersten Jahr von 23 - 28 %, das Risiko für Transplantatversagen wird mit 10 % angegeben (109-111). Diese folgenschweren Risiken können durch eine Behandlung mit Exa-Cel vermieden werden, da Exa-Cel die körpereigenen Stammzellen des Patienten verwendet, sodass weder ein Transplantatversagen noch eine GvHD zu erwarten ist. Außerdem entfällt mit Exa-Cel die Notwendigkeit einer post-Transplantations-Immunsuppression, welche mit zusätzlichen, teilweise schweren Nebenwirkungen behaftet ist (108).

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

### **Zusammenfassung zum Ausmaß des Zusatznutzens**

Die Beta ( $\beta$ )-Thalassämie ist eine seltene schwere, genetisch bedingte Erkrankung des Blutes, die zu den Hämoglobinopathien gezählt wird. Die Synthese und Funktion des Hämoglobins (Hb) ist aufgrund von autosomal-rezessiv vererbten Mutationen im Gen, das die Beta-Kette des Hämoglobins kodiert gestört, was zu schwerwiegenden Symptomen führt. Dabei ist das vorliegende Anwendungsgebiet der transfusionsabhängigen  $\beta$ -Thalassämie (transfusion dependent thalassemia, TDT) eine besonders schwere Form der  $\beta$ -Thalassämie. Betroffene sind lebenslang auf regelmäßige EK-Transfusionen angewiesen.

Die TDT hat einen klar vorhersagbaren, deterministischen Verlauf. Patienten sind lebenslang auf häufige EK-Transfusionen angewiesen. Diese zwingend erforderlichen Transfusionen führen ungeachtet einer Eisenchelationstherapie zu einer zunehmenden Eisenüberladung der Organe und daraus folgenden Langzeitkomplikationen – die Lebenserwartung ist trotz durchgehender Therapie deutlich verkürzt (9). Die Vermeidung von thalassämiebedingten Folgeerkrankungen und sekundärer Eisenüberladung ist daher ein wesentliches Therapieziel (10). Zum Erreichen dieses Therapieziels ist das Erreichen von Transfusionsfreiheit für die Betroffenen der zentrale Meilenstein. Dies war bisher lediglich mit einer allogenen Stammzelltransplantation möglich, sofern sich ein geeigneter Spender finden ließ. Zudem ist die allogene Stammzelltransplantation, insbesondere wenn der Spender nicht dem Goldstandard des HLA-identischen Verwandten entspricht, mit dem Risiko von akuten und chronischen, teils lebensbedrohlichen Komplikationen assoziiert. Daher meiden viele Behandler allogene HSZT, vor allem wenn kein HLA-identischer verwandter Spender verfügbar ist, jenseits der Adoleszenz aufgrund inakzeptabler Sicherheitsrisiken (11). Aus diesem Grund ist ein autologes Verfahren, wie Exa-Cel, insbesondere für erwachsene Patienten die einzige realistische Chance auf eine Therapie mit kurativem Therapieziel.

Exa-Cel besteht aus patienteneigenen hämatopoetischen Stammzellen, bei denen durch die präzise Gen-Editierung mittels CRISPR-Cas9 das Gen für die Produktion von  $\gamma$ -Globin wieder reaktiviert wird – HbF wird gebildet. Das HbF enthält kein  $\beta$ -Globin und ist daher von der der TDT zugrundeliegenden genetischen Mutation nicht beeinträchtigt. Nach einmaliger Behandlung sind alle grundlegenden Pathomechanismen der TDT adressiert. Das voll funktionsfähige HbF kompensiert den Mangel der  $\beta$ -Ketten, sodass die Hb-Werte der ehemals schwer anämischen Patienten sich normalisieren.

Folglich sind die ehemals essenziellen EK-Transfusionen nicht mehr notwendig: 94,4 % ([95 %-KI] = [84,6; 98,8]) der Patienten im PES erreichen in der Studie CLIMB-TDT-111 Transfusionsunabhängigkeit für mind. 12 Monate innerhalb von 24 Monaten nach Exa-Cel-Infusion; 98,1 % ([95 %-KI] = [90,1; 100,0]) der Patienten im PES erreichen Transfusionsunabhängigkeit für mind. 12 Monate nach Exa-Cel-Infusion (TII2) in den Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 (12, 13).

In der Folge wird sowohl die chronische erkrankungs- und EK-transfusionsbedingte Eisenüberladung der TDT-Patienten maßgeblich verhindert bzw. reduziert: Zu Monat 24 nach Exa-Cel-Infusion war für über die Hälfte der behandelten Patienten keine Eisenchelationstherapie mehr notwendig. Durch diese Reduktion der Eisenüberladung bleiben auch mit der Erkrankung assoziierte Folgeschäden und weitere therapiebedingte Komplikationen aus, was sich für die Patienten in den dargestellten Studien ebenfalls in einer klinisch bedeutsamen Verbesserungen der Lebensqualität zeigt.

Die beschriebenen Behandlungseffekte der Therapie mit Exa-Cel zeigen sich im Vergleich mit dem derzeitigen Versorgungsstandard in dramatischen Ausmaße. Zudem sind sie dauerhaft: Die mediane Nachbeobachtungszeit seit der Infusion mit Exa-Cel des vorliegenden jüngsten Datenschnitts beträgt 38,1 Monate (Min = 7,9; Max = 67,1; Full Analysis Set). Eine Therapie mit Exa-cel konnte somit innerhalb dieser Zeitspanne eine dauerhafte

Transfusionsunabhängigkeit bei mehr als 94 % der Patienten bewirken, die über die mediane Nachbeobachtungsdauer von über 3 Jahren und bis zu über 5 Jahre anhielt(14). Die Dauerhaftigkeit des Therapieeffektes zeigt sich zudem in der nachhaltigen Erhöhung der Hb- und HbF-Werte der behandelten Patienten.

Dies entspricht auch der Feststellung der Zulassungsbehörde EMA, nach der Exa-Cel nachweislich zu einer dauerhaften Transfusionsunabhängigkeit bei andernfalls schwer transfusionspflichtigen Patienten führt: Die Patienten werden nach einmaliger Behandlung mit Exa-Cel funktionell geheilt.

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

#### 4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-84: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten ab 12 Jahren mit TDT, die für eine Transplantation von HSZ geeignet sind und für die kein HLA-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht	Erheblich

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Es werden im vorliegenden Dossier keine indirekten Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien dargestellt.

##### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Da es für eine auf Gen-Editierung basierende Therapie wie Exa-Cel bedeutsame logistische, praktische und ethische Einschränkungen für die Durchführbarkeit einer randomisierten, kontrollierten Studie gibt, handelt es sich bei den zur Nutzenbewertung herangezogenen Studien um einarmige, nicht-kontrollierte Studien (siehe Abschnitt 4.3.2.3.1.7).

Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet leiden erheblich sowohl unter ihrer Erkrankung als auch unter der lebensnotwendigen permanenten Therapie, die wiederum belastende und potenziell schwerwiegende langfristige Folgen mit sich bringt. Das wesentliche



Therapieziel ist die vollständige Vermeidung von Transfusionen, wodurch eine Kontrolle der Anämie und der Anämie-bedingten Symptomen bei gleichzeitiger Freiheit von EK-Transfusionen erreicht wird. Dieses Therapieziel wird durch Exa-Cel erreicht und zeigt sich in Anbetracht des Ausgangspunkts der Betroffenen in dramatischem Ausmaße (siehe Abschnitt 4.4.2). Entsprechend werden die einarmigen Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 dennoch als zweckmäßig und geeignet zur Quantifizierung eines Zusatznutzens angesehen.

Darüber hinaus wurden indirekte Vergleiche auf Basis der Matching-Adjusted Indirect Comparison Methodologie für die Studie CLIMB-TDT-111 durchgeführt, um weitere Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Exa-Cel gegenüber dem derzeitigen Versorgungsstandard in der transfusionsabhängigen  $\beta$ -Thalassämie treffen zu können.

#### 4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Nicht zutreffend.

#### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>17</sup>, Molenberghs 2010<sup>18</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>19</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>20</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

---

<sup>17</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>18</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

<sup>19</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

<sup>20</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend.

#### 4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency. *Produktinformationen Exagamglogene autotemcel (Casgevy®)*. 2024.
2. European Medicines Agency. *Casgevy (exagamglogene autotemcel): EPAR Summary of Product Characteristics*. 2024.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV (Beratungsanforderung 2021-B-386) - CTX001 bei transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämie*. 2022.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Luspatercept (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30-Millionen-Euro Grenze:  $\beta$ -Thalassämie, transfusionsabhängige Anämie) 2023* [25.10.2024]. [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6261/2023-11-02\\_AM-RL-XII\\_Luspatercept\\_D-945\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6261/2023-11-02_AM-RL-XII_Luspatercept_D-945_BAnz.pdf).
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 15. Dezember 2022, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 06.04.2023 B2, in Kraft getreten am 7. April 2023* 2023 [20.10.2024]. <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
6. Cappellini MD, Viprakasit V, Taher AT, Georgiev P, Kuo KHM, Coates T, et al. *A Phase 3 Trial of Luspatercept in Patients with Transfusion-Dependent  $\beta$ -Thalassemia*. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1219-31.
7. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. *Clinical Study Protocol (Version 6.9 (EUR)) - A phase 1/2/3 Study of the Safety and Efficacy of a Single Dose of Autologous CRISPR-Cas9 modified CD34+ human Hematopoietic Stem and Progenitor Cells (hHSPCS) in subjects with transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia*. 2024.
8. Boateng-Kuffour A, Skrobanski H, Drahos J, Kohli P, Forster K, Acaster S, et al. *Appropriateness of the EQ-5D-5L in capturing health-related quality of life in individuals with transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia: a mixed methods study*. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2024;22(1):54.
9. Kattamis A, Kwiatkowski, J. *Thalassaemia*. 2022.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Zusammenfassende Dokumentation über die Einstellung eines Beratungsverfahrens nach § 35a Abs. 3b des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Exagamglogen Autotemcel (Beta-Thalassämie): Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen* 2024 [20.10.2024]. [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10210/2024-02-01\\_AM-RL-XII\\_Einstellung-Beratungsverfahren\\_Exagamglogen-Autotemcel\\_2023-AbD-002\\_ZD.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10210/2024-02-01_AM-RL-XII_Einstellung-Beratungsverfahren_Exagamglogen-Autotemcel_2023-AbD-002_ZD.pdf).

11. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einstellung eines Beratungsverfahrens nach § 35a Abs. 3b des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Exagamglogen Autotemcel ( $\beta$ -Thalassämie); Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen* 2024 [20.10.2024]. [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10209/2024-02-01\\_AM-RL-XII\\_Einstellung-Beratungsverfahren\\_Exagamglogen-Autotemcel\\_2023-AbD-002\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10209/2024-02-01_AM-RL-XII_Einstellung-Beratungsverfahren_Exagamglogen-Autotemcel_2023-AbD-002_TrG.pdf).
12. Frangoul H, Altshuler D, Cappellini MD, Chen YS, Domm J, Eustace BK, et al. *CRISPR-Cas9 Gene Editing for Sickle Cell Disease and beta-Thalassemia*. *N Engl J Med*. 2021;384(3):252-60.
13. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. *Clinical Study Report - A phase 1/2/3 study of the safety and efficacy of a single dose of autologous CRISPR-Cas9 modified CD34+ human hematopoietic stem and progenitor cells (hHSPCS) in subjects with transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia*. 2023.
14. Locatelli F, Lang P, Meisel R, Wall D, Corbacioglu S, Li AM, et al. *Durable Clinical Benefits with Exagamglogene Autotemcel for Transfusion-Dependent  $\beta$ -Thalassemia*. *Blood*. 2024;144:512.
15. European Medicines Agency. *EU/3/19/2210: Orphan designation for the treatment of beta thalassaemia intermedia and major* 2019 [10. Februar 2023]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-19-2210>.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Allgemeine Methoden Version 7.0 vom 19.09.2023*. 2024. <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-version-7-0.pdf>.
17. Vitrano A, Maggio, A., Meloni, A., Pepe, A., Di Marco, V., Filosa, A., Dardanoni, G. *A Retrospective database study of disease course and clinical outcomes in patients with transfusion-dependent thalassemia (tdt) in Italy*. *HemaSphere*, 5(SUPPL 2), 632-633. 2021.
18. Fibach E, Rachmilewitz EA. *Pathophysiology and treatment of patients with beta-thalassemia - an update*. *F1000Res*. 2017;6:2156.
19. Martin AP. *Examining the symptomatic experiences and health-related quality of life impacts associated with transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia (version 2.0)*. 2022.
20. Shah F, Telfer P, Velangi M, Pancham S, Wynn R, Pollard S, et al. *Routine management, healthcare resource use and patient and carer-reported outcomes of patients with transfusion-dependent  $\beta$ -thalassaemia in the United Kingdom: A mixed methods observational study*. *eJHaem*. 2021;2(4):738-49.
21. Galanello R, Origa R. *Beta-thalassemia*. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:11.
22. Shah FT, Sayani F, Trompeter S, Drasar E, Piga A. *Challenges of blood transfusions in  $\beta$ -thalassemia*. *Blood Rev*. 2019;37:100588.
23. Paramore C, Levine L, Bagshaw E, Ouyang C, Kudlac A, Larkin M. *Patient- and Caregiver-Reported Burden of Transfusion-Dependent  $\beta$ -Thalassemia Measured Using a Digital Application*. *Patient*. 2021;14(2):197-208.
24. Weiss M, Parisi Jun M, Sheth S. *Clinical and economic burden of regularly transfused adult patients with  $\beta$ -thalassemia in the United States: A retrospective cohort study using payer claims*. *Am J Hematol*. 2019;94(5):E129-e32.
25. Udeze C, Maruszczyk K, Atter M, Lopez A. *PB2339: Projected lifetime economic burden of transfusion dependent beta-thalassemia in the United States*. *Hemasphere*. 2022;6.

26. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) und Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ). *S1-Leitlinie Thalassämien (AWMF-Register Nr. 025/017)*. AWMF online; 2023. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/025-017>.
27. Javanbakht M, Keshtkaran A, Shabaninejad H, Karami H, Zakerinia M, Delavari S. *Comparison of Blood Transfusion Plus Chelation Therapy and Bone Marrow Transplantation in Patients with  $\beta$ -Thalassemia: Application of SF-36, EQ-5D, and Visual Analogue Scale Measures*. *Int J Health Policy Manag*. 2015;4(11):733-40.
28. La Nasa G, Caocci G, Efficace F, Dessì C, Vacca A, Piras E, et al. *Long-term health-related quality of life evaluated more than 20 years after hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia*. *Blood*. 2013;122(13):2262-70.
29. La Nasa G, Vacca A, Littera R, Piras E, Orru S, Greco M, et al. *What Unrelated Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Thalassemia Taught us about Transplant Immunogenetics*. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2016;8(1):e2016048.
30. Ladis V, Chouliaras G, Berdoukas V, Chatziliami A, Fragodimitri C, Karabatsos F, et al. *Survival in a large cohort of Greek patients with transfusion-dependent beta thalassaemia and mortality ratios compared to the general population*. *Eur J Haematol*. 2011;86(4):332-8.
31. Betts M, Flight PA, Paramore LC, Tian L, Milenković D, Sheth S. *Systematic Literature Review of the Burden of Disease and Treatment for Transfusion-dependent  $\beta$ -Thalassemia*. *Clin Ther*. 2020;42(2):322-37.e2.
32. Brousse V, Badens C, Quignot N, Qi L, Gatta F, Paramore C, et al. *Pro58 Clinical and Economic Burden of Transfusion-Dependent Beta-Thalassemia in France: A Retrospective Analysis of the French National Health Data System (Snds)*. *Value in Health*. 2019;22.
33. Matza LS, Paramore LC, Stewart KD, Karn H, Jobanputra M, Dietz AC. *Health state utilities associated with treatment for transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia*. *Eur J Health Econ*. 2020;21(3):397-407.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB; Wirkstoff: Betibeglogene Autotemcel 2020* [20.10.2024]. [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3407/2019-11-15\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_CD34+Zellen\\_D-497.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3407/2019-11-15_Nutzenbewertung-G-BA_CD34+Zellen_D-497.pdf).
35. Kato GJ, Piel FB, Reid CD, Gaston MH, Ohene-Frempong K, Krishnamurti L, et al. *Sickle cell disease*. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18010.
36. Origa R.  *$\beta$ -Thalassemia*. *Genet Med*. 2017;19(6):609-19.
37. Weatherall DJ. *The genetic control of protein synthesis: The haemoglobin model*. *J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol)*. 1974;8:1-11.
38. Schnog JB, Duits AJ, Muskiet FA, ten Cate H, Rojer RA, Brandjes DP. *Sickle cell disease; a general overview*. *Neth J Med*. 2004;62(10):364-74.
39. Thein SL, Menzel S. *Discovering the genetics underlying foetal haemoglobin production in adults*. *British Journal of Haematology*. 2009;145(4):455-67.
40. orpha.net. *Hereditäre Persistenz des fetalen Hämoglobins - beta-Thalassämie* 2011 [01.12.2022]. [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=DE&data\\_id=10601&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Hereditary-persistence-of-fetal-hemoglobin-beta-thalassemia-syndrome&title=Hereditary%20persistence%20of%20fetal%20hemoglobin-beta-thalassemia%20syndrome&search=Disease\\_Search\\_Simple&ChdId=0](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=10601&Disease(s)/group%20of%20diseases=Hereditary-persistence-of-fetal-hemoglobin-beta-thalassemia-syndrome&title=Hereditary%20persistence%20of%20fetal%20hemoglobin-beta-thalassemia%20syndrome&search=Disease_Search_Simple&ChdId=0).

41. Musallam KM, Sankaran VG, Cappellini MD, Duca L, Nathan DG, Taher AT. *Fetal hemoglobin levels and morbidity in untransfused patients with  $\beta$ -thalassemia intermedia*. Blood. 2012;119(2):364-7.
42. Musallam KM, Taher AT, Cappellini MD, Sankaran VG. *Clinical experience with fetal hemoglobin induction therapy in patients with  $\beta$ -thalassemia*. Blood. 2013;121(12):2199-212; quiz 372.
43. Murji A, Sobel ML, Hasan L, McLeod A, Waye JS, Sermer M, et al. *Pregnancy outcomes in women with elevated levels of fetal hemoglobin*. J Matern Fetal Neonatal Med. 2012;25(2):125-9.
44. Rochette J, Craig JE, Thein SL. *Fetal hemoglobin levels in adults*. Blood Rev. 1994;8(4):213-24.
45. Italia KY, Colah R, Mohanty D. *Evaluation of F cells in sickle cell disorders by flow cytometry -- comparison with the Kleihauer-Betke's slide method*. Int J Lab Hematol. 2007;29(6):409-14.
46. Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD.  *$\beta$ -Thalassemias*. N Engl J Med. 2021;384(8):727-43.
47. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Wirkstoff: Voxelotor (Sichelzellerkrankheit) 2022 [20.10.2024]*. [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5744/2022-05-15\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Voxelotor\\_D-813.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5744/2022-05-15_Nutzenbewertung-G-BA_Voxelotor_D-813.pdf).
48. Rabin R, de Charro F. *EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group*. Ann Med. 2001;33(5):337-43.
49. Ellis JJ, Eagle KA, Kline-Rogers EM, Erickson SR. *Validation of the EQ-5D in patients with a history of acute coronary syndrome*. Curr Med Res Opin. 2005;21(8):1209-16.
50. Dams J, Rimane E, Steil R, Renneberg B, Rosner R, König H-H. *Reliability, Validity and Responsiveness of the EQ-5D-5L in Assessing and Valuing Health Status in Adolescents and Young Adults with Posttraumatic Stress Disorder: a Randomized Controlled Trial*. Psychiatric Quarterly. 2021;92(2):459-71.
51. Młyńczak K, Golicki D. *Validity of the EQ-5D-5L questionnaire among the general population of Poland*. Qual Life Res. 2021;30(3):817-29.
52. Ludwig K, Graf von der Schulenburg JM, Greiner W. *German Value Set for the EQ-5D-5L*. Pharmacoeconomics. 2018;36(6):663-74.
53. Hurst NP, Kind P, Ruta D, Hunter M, Stubbings A. *Measuring health-related quality of life in rheumatoid arthritis: validity, responsiveness and reliability of EuroQol (EQ-5D)*. Br J Rheumatol. 1997;36(5):551-9.
54. König HH, Ulshöfer A, Gregor M, von Tirpitz C, Reinshagen M, Adler G, et al. *Validation of the EuroQol questionnaire in patients with inflammatory bowel disease*. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2002;14(11):1205-15.
55. de Boer AG, van Lanschot JJ, Stalmeier PF, van Sandick JW, Hulscher JB, de Haes JC, et al. *Is a single-item visual analogue scale as valid, reliable and responsive as multi-item scales in measuring quality of life?* Qual Life Res. 2004;13(2):311-20.
56. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ibrutinib 2016 [12.12.2023]*. [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3892/2016-07-21\\_AM-RL-XII\\_Ibrutinib\\_D-212\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3892/2016-07-21_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-212_TrG.pdf).
57. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage*

- XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tafamidis Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Amyloidose bei Kardiomyopathie*) 2021. [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7538/2021-05-20\\_AM-RL-XII\\_Tafamidis\\_D-612\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7538/2021-05-20_AM-RL-XII_Tafamidis_D-612_TrG.pdf).
58. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Patisiran* 2019 [20.10.2024]. [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5647/2019-03-22\\_AM-RL-XII\\_Patisiran\\_D-391\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5647/2019-03-22_AM-RL-XII_Patisiran_D-391_TrG.pdf).
59. Arian M, Mirmohammadkhani M, Ghorbani R, Soleimani M. *Health-related quality of life (HRQoL) in beta-thalassemia major ( $\beta$ -TM) patients assessed by 36-item short form health survey (SF-36): a meta-analysis*. Qual Life Res. 2019;28(2):321-34.
60. Sobota A, Yamashita R, Xu Y, Trachtenberg F, Kohlbry P, Kleinert DA, et al. *Quality of life in thalassemia: a comparison of SF-36 results from the thalassemia longitudinal cohort to reported literature and the US norms*. Am J Hematol. 2011;86(1):92-5.
61. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Nutzenbewertung für Orphan Drugs, Gemeinsamer Bundesausschuss, Berlin 2022 von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Wirkstoff: Setmelanotid* 2022 [20.10.2024]. [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5799/2022-06-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Setmelanotid\\_D-824.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5799/2022-06-01_Nutzenbewertung-G-BA_Setmelanotid_D-824.pdf).
62. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Nutzenbewertung für Orphan Drugs, Gemeinsamer Bundesausschuss, Berlin 2022 von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Wirkstoff: Cerliponase alfa* 2022 [20.10.2024]. [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5866/2022-07-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Cerliponase-alfa\\_D-849.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5866/2022-07-01_Nutzenbewertung-G-BA_Cerliponase-alfa_D-849.pdf).
63. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Nutzenbewertung für Orphan Drugs, Gemeinsamer Bundesausschuss, Berlin 2021 von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Wirkstoff: Migalastat* 2021 [20.10.2024]. [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5071/2021-09-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Migalastat\\_D-727.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5071/2021-09-01_Nutzenbewertung-G-BA_Migalastat_D-727.pdf).
64. Varni JW, Seid M, Rode CA. *The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory*. Med Care. 1999;37(2):126-39.
65. Varni JW, Seid M, Knight TS, Uzark K, Szer IS. *The PedsQL 4.0 Generic Core Scales: sensitivity, responsiveness, and impact on clinical decision-making*. J Behav Med. 2002;25(2):175-93.
66. Panepinto JA, Pajewski NM, Foerster LM, Hoffmann RG. *The performance of the PedsQL generic core scales in children with sickle cell disease*. J Pediatr Hematol Oncol. 2008;30(9):666-73.
67. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Letermovir (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 30 Mio. Euro Grenze: CMV Reaktivierung/Erkrankung, Prophylaxe nach Stammzelltransplantation* 2024 [25.10.2024]. [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6635/2024-06-06\\_AM-RL-XII\\_Letermovir\\_D-1003\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6635/2024-06-06_AM-RL-XII_Letermovir_D-1003_BAnz.pdf).
68. Soudy H, Maghfoor I, Elhassan TAM, Abdullah E, Rauf SM, Al Zahrani A, et al. *Translation and validation of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplant (FACT-BMT) version 4 quality of life instrument into Arabic language*. Health Qual Life Outcomes. 2018;16(1):47.



69. Schleicher O, Horndasch A, Krumbholz M, Sembill S, Bremensdorfer C, Grabow D, et al. *Patient-reported long-term outcome following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in pediatric chronic myeloid leukemia*. *Front Oncol*. 2022;12:963223.
70. McQuellon RP, Russell GB, Cella DF, Craven BL, Brady M, Bonomi A, et al. *Quality of life measurement in bone marrow transplantation: development of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplant (FACT-BMT) scale*. *Bone Marrow Transplant*. 1997;19(4):357-68.
71. Mastropietro AP, Oliveira EA, Santos MA, Voltarelli JC. [*Functional Assessment of Cancer Therapy Bone Marrow Transplantation: Portuguese translation and validation*]. *Rev Saude Publica*. 2007;41(2):260-8.
72. Kopp M, Schweigkofler H, Holzner B, Nachbaur D, Niederwieser D, Fleischhacker WW, et al. *EORTC QLQ-C30 and FACT-BMT for the measurement of quality of life in bone marrow transplant recipients: a comparison*. *Eur J Haematol*. 2000;65(2):97-103.
73. Gruber I, Koelbl O, Herr W, Holler E, Edinger M, Wolff D. *Impact of chronic graft-versus-host disease on quality of life and cognitive function of long-term transplant survivors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with total body irradiation*. *Radiat Oncol*. 2022;17(1):195.
74. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Letermovir 2018 [13.10.2024]*. [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10537/2024-06-06\\_AM-RL-XII\\_Letermovir\\_D-1003\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10537/2024-06-06_AM-RL-XII_Letermovir_D-1003_TrG.pdf).
75. Lucarelli G, Isgrò A, Sodani P, Gaziev J. *Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia and sickle cell anemia*. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(5):a011825.
76. Pinto VM, Poggi M, Russo R, Giusti A, Forni GL. *Management of the aging beta-thalassemia transfusion-dependent population–The Italian experience*. *Blood reviews*. 2019;38:100594.
77. Longo F, Corrieri P, Origa R, Barella S, Sanna PMG, Bitti PP, et al. *Changing patterns of thalassaemia in Italy: a WebThal perspective*. *Blood Transfus*. 2021;19(3):261-8.
78. Signorovitch JE, Wu EQ, Yu AP, Gerrits CM, Kantor E, Bao Y, et al. *Comparative effectiveness without head-to-head trials: a method for matching-adjusted indirect comparisons applied to psoriasis treatment with adalimumab or etanercept*. *Pharmacoeconomics*. 2010;28:935-45.
79. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. *Statistical Analysis Plan (Methods). Indirect Treatment Comparisons (ITC) for exagamglogene autotemcel (exa-cel) in transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia (TDT) and sickle cell disease (SCD)*. 2022(1.0).
80. *A Phase 1/2/3 Study of the Safety and Efficacy of a Single Dose of Autologous CRISPR-Cas9 Modified CD34+ Human Hematopoietic Stem and Progenitor Cells (hHSPCs) in Subjects With Transfusion-Dependent  $\beta$ -Thalassemia* [Internet]. 2018. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03655678>.
81. CRISPR Therapeutics AG. *A Phase 1/2 Study of the Safety and Efficacy of a Single Dose of Autologous CRISPR-Cas9 Modified CD34+ Human Hematopoietic Stem and Progenitor Cells (hHSPCs) in Subjects with Transfusion-Dependent  $\beta$  Thalassemia*. 2018. [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-003351-38](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003351-38).

82. Vertex Pharmaceuticals Inc. *A Phase 1/2/3 Study of the Safety and Efficacy of a Single Dose of Autologous CRISPR-Cas9 Modified CD34+ Human Hematopoietic Stem and Progenitor Cells (hHSPCs) in subjects with Transfusion-Dependent  $\beta$ -Thalassemia - CTX001-111.* 2024. <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516894-57-00>.
83. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. *A Phase 1/2/3 Study of the Safety and Efficacy of a Single Dose of Autologous CRISPR-Cas9 Modified CD34+ Human Hematopoietic Stem and Progenitor Cells (hHSPCs) in Subjects with Transfusion-Dependent  $\beta$  Thalassemia.* 2017. [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-003351-38](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003351-38).
84. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. *A Phase 1/2/3 Study of the Safety and Efficacy of a Single Dose of Autologous CRISPR-Cas9 Modified CD34+ Human Hematopoietic Stem and Progenitor Cells (hHSPCs) in Subjects with Transfusion-Dependent  $\beta$  Thalassemia.* 2018. [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-003351-38](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003351-38).
85. *A Long-term Follow-up Study of Subjects With  $\beta$ -thalassemia or Sickle Cell Disease Treated With Autologous CRISPR-Cas9 Modified Hematopoietic Stem Cells (CTX001) - Clinical Trials* [Internet]. 2019. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04208529>.
86. Vertex Pharmaceuticals Inc. *A Long-term Follow-up Study of Subjects with  $\beta$ -Thalassemia or Sickle Cell Disease Treated with Autologous CRISPR-Cas9 Modified Hematopoietic Stem Cells (CTX001) - VX18-CTX001-131.* 2024. <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512654-19-00>.
87. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. *A Long-term Follow-up Study of Subjects With  $\beta$ -thalassemia or Sickle Cell Disease Treated with Autologous CRISPR-Cas9 Modified Hematopoietic Stem Cells (CTX001) - DE.* 2018. [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-002935-88](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002935-88).
88. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. *A Long-term Follow-up Study of Subjects With  $\beta$ -thalassemia or Sickle Cell Disease Treated with Autologous CRISPR-Cas9 Modified Hematopoietic Stem Cells (CTX001) - GB.* 2018. [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-002935-88](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002935-88).
89. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. *A Long-term Follow-up Study of Subjects With  $\beta$ -thalassemia or Sickle Cell Disease Treated with Autologous CRISPR-Cas9 Modified Hematopoietic Stem Cells (CTX001).* 2019. [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-002935-88](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002935-88).
90. *A Phase 3, Double-Blind, Placebo Controlled Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Luspatercept (ACE-536) in Adults With Transfusion Dependent Beta (B)-Thalassemia* [Internet]. 2015. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02604433>.
91. Celgene. *A Phase 3, Double-Blind, Placebo Controlled Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Luspatercept (ACE-536) in Adults With Transfusion Dependent Beta (B)-Thalassemia.* 2015. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02604433>.
92. Celgene Corporation. *A Phase 3, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Luspatercept (ACE-536) Versus Placebo in Adults Who Require Regular Red Blood Cell Transfusions Due to Beta-Thalassemia.* 2016. [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-003224-31](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003224-31).

93. Celgene Corporation. *Submission according to § 42b AMG Clinical Study Report Study ACE-536-B-THAL-001*. 2021.
94. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 4 A - Luspatercept (Reblozyl®) 2023* [03.12.2024]. [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6671/2023\\_05\\_11\\_M4A\\_Luspatercept.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6671/2023_05_11_M4A_Luspatercept.pdf).
95. IQWiG. *Luspatercept (transfusionsabhängige Beta-Thalassämie) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2023* [28.11.2024]. [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6672/2023-05-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Luspatercept\\_D-945.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6672/2023-05-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Luspatercept_D-945.pdf).
96. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Luspatercept (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30 Mio. Euro Grenze:  $\beta$ -Thalassämie, transfusionsabhängige Anämie)* 2023 [03.12.2024]. [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9932/2023-11-02\\_AM-RL-XII\\_Luspatercept\\_D-945\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9932/2023-11-02_AM-RL-XII_Luspatercept_D-945_TrG.pdf).
97. Locatelli F, Lang P, Wall D, Meisel R, Corbacioglu S, Li AM, et al. *Exagamglogene Autotemcel for Transfusion-Dependent  $\beta$ -Thalassemia*. *N Engl J Med*. 2024.
98. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. *Interim Clinical Study Report; Protocol CTX001-131; A Long-term Follow-up Study of Subjects With  $\beta$ -thalassemia or Sickle Cell Disease Treated with Autologous CRISPR-Cas9 Modified Hematopoietic Stem Cells (CTX001)*. 2023.
99. Krishnamurti L, Neuberg D, Sullivan KM, Smith S, Eapen M, Walters MC. *Enrollment lessons from a biological assignment study of marrow transplantation versus standard care for adolescents and young adults with sickle cell disease: considerations for future gene and cellular therapy trials*. *Transplantation and cellular therapy*. 2023;29(4):217-21.
100. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 4 A - Luspatercept (Reblozyl®) 2020* [25.10.2025]. [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6671/2023\\_05\\_11\\_M4A\\_Luspatercept.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6671/2023_05_11_M4A_Luspatercept.pdf).
101. Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, McCulloch P. *When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise*. *BMJ*. 2007;334(7589):349-51.
102. Farmakis D, Porter J, Taher A, Domenica Cappellini M, Angastiniotis M, Eleftheriou A. *2021 Thalassaemia International Federation Guidelines for the Management of Transfusion-dependent Thalassemia*. *Hemasphere*. 2022;6(8):e732.
103. Chaudhury S, Ayas M, Rosen C, Ma M, Viqaruddin M, Parikh S, et al. *A multicenter retrospective analysis stressing the importance of long-term follow-up after hematopoietic cell transplantation for  $\beta$ -Thalassemia*. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2017;23(10):1695-700.
104. Varni JW. *Scaling and scoring for the acute and standard versions of the pediatric quality of life inventory<sup>TM</sup> (PedsQL<sup>TM</sup>) -Version 20*. 2019. <https://www.pedsq.org/PedsQL-Scoring.pdf>.
105. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *Exagamglogen Autotemcel (Beta-Thalassämie), Bewertung gemäß § 35a SGB V, AbD-Konzept*. 2023.
106. Altman IA, Kleinfelder RE, Quigley JG, Ennis WJ, Minniti CP. *A treatment algorithm to identify therapeutic approaches for leg ulcers in patients with sickle cell disease*. *Int Wound J*. 2016;13(6):1315-24.
107. Onkopedia (Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen). *Beta Thalassämie - Leitlinie*. 2022.

108. Baronciani D, Angelucci E, Potschger U, Gaziev J, Yesilipek A, Zecca M, et al. *Hemopoietic stem cell transplantation in thalassemia: a report from the European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation Hemoglobinopathy Registry, 2000-2010*. Bone Marrow Transplant. 2016;51(4):536-41.
109. Shenoy S, Eapen M, Panepinto JA, Logan BR, Wu J, Abraham A, et al. *A trial of unrelated donor marrow transplantation for children with severe sickle cell disease*. Blood. 2016;128(21):2561-7.
110. Gluckman E, Fuente J, Cappelli B, Scigliuolo GM, Volt F, Tozatto-Maio K, et al. *The role of HLA matching in unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease in Europe*. Bone Marrow Transplant. 2020;55(10):1946-54.
111. La Nasa G, Argioli F, Giardini C, Pession A, Fagioli F, Caocci G, et al. *Unrelated bone marrow transplantation for beta-thalassemia patients: The experience of the Italian Bone Marrow Transplant Group*. Ann N Y Acad Sci. 2005;1054:186-95.
112. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. *Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE*. J Med Libr Assoc. 2006;94(4):451-5.
113. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. *Clinical Study Protocol (Version 5.0) - A Long-term Follow-up Study of Subjects With  $\beta$ -thalassemia or Sickle Cell Disease Treated with Autologous CRISPR-Cas9 Modified Hematopoietic Stem Cells (CTX001)*. 2024.
114. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. *Statistical Analysis Plan (Methods) Protocol Number CTX001-111, Version 6.8, A Phase 1/2/3 Study of the Safety and Efficacy of a Single Dose of Autologous CRISPR-Cas9 Modified CD34+ Human Hematopoietic Stem and Progenitor Cells (hHSPCs) in Subjects with Transfusion-Dependent  $\beta$ -Thalassemia; Version 4.3*. 2022.
115. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. *Statistical Analysis Plan (Methods) Protocol Number VX18-CTX001-131, Version 3.0 A Long-term Follow-up Study of Subjects with  $\beta$ -thalassemia or Sickle Cell Disease Treated with Autologous CRISPR-Cas9 Modified Hematopoietic Stem Cells (CTX001); Version 2.1*. 2022.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2016 November 04	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>21</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

<sup>21</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	
<b>Suchoberfläche</b>	Cochrane Library	
<b>Datum der Suche</b>	16.10.2024	
<b>Zeitsegment</b>	1999 to 16.10.2024	
<b>Suchfilter</b>	-	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
#1	MeSH descriptor: [beta-Thalassemia] explode all trees	371
#2	("beta thalassemia" or "beta thalassaemia" or "β thalassemia" or "β thalassaemia" or "b thalassemia" or "b thalassaemia" or "beta-thalassemia" or "beta-thalassaemia" or "β-thalassemia" or "β-thalassaemia" or "b-thalassemia" or "b-thalassaemia"):ti,ab,kw	869
#3	#1 or #2	869
#4	("transfusion-dependent" or "transfusion dependent" or "thalassemia major" or "thalassaemia major"):ti,ab,kw	1151
#5	#3 and #4	528
#6	(TDT):ti,ab,kw	258
#7	#5 or #6	752
#8	(Casevy):all text	0
#9	(CTX001):all text	0
#10	("exa-cel" or "exa cel" or exacel or "exagamglogene autotemcel"):all text	0
#11	#8 or #9 or #10	0
#12	#7 and #11	<b>0</b>

<b>Datenbankname</b>	Medline	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest / Dialog	
<b>Datum der Suche</b>	16.10.2024	
<b>Zeitsegment</b>	1946 to 16.10.2024	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity(112)	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S1	MESH.EXACT.EXPLODE("beta-Thalassemia")	10406
S2	ti,ab("beta thalass\$1emi*" or "beta-thalass\$1emi*" or "β thalass\$1emi*" or "β-thalass\$1emi*" or "b thalass\$1emi*" or "b-thalass\$1emi*")	9197
S3	S2 OR S1	15147
S4	ti,ab("transfusion-dependent*" or "transfusion dependent*" or "thalass\$1emia major")	7905
S5	S4 AND S3	4656
S6	ti,ab(TDT)	7519

S7	S6 OR S5	12029
S8	all(Casgevy)	19
S9	ti,ab(CTX001)	2
S10	ti,ab("exa-cel" or "exa cel" or exacel or "exagamglogene autotemcel")	19
S11	S10 OR S9 OR S8	32
S12	S11 AND S7	5
S13	S12 and la(English or German)	5
	° Duplicates are removed from the search and from the result count.	5°

<b>Datenbankname</b>	Embase	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest / Dialog	
<b>Datum der Suche</b>	16.10.2024	
<b>Zeitsegment</b>	1947 to 16.10.2024	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity(112)	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S1	EMB.EXACT.EXPLODE("beta thalassemia")	19170
S2	ti,ab("beta thalass\$1emi*" or "beta-thalass\$1emi*" or "β thalass\$1emi*" or "β-thalass\$1emi*" or "b thalass\$1emi*" or "b-thalass\$1emi*")	8795
S3	S2 OR S1	21919
S4	ti,ab("transfusion-dependent*" or "transfusion dependent*" or "thalass\$1emia major")	15112
S5	S4 AND S3	6116
S6	ti,ab(TDT)	10088
S7	S6 OR S5	15756
S8	EMB.EXACT.EXPLODE("exagamglogene autotemcel")	115
S9	all(Casgevy)	38
S10	ti,ab(CTX001)	21
S11	ti,ab("exa-cel" or "exa cel" or exacel or "exagamglogene autotemcel")	45
S12	S11 OR S10 OR S9 OR S8	136
S13	S12 AND S7	33
S14	S13 and la(English or German)	33
	° Duplicates are removed from the search and from the result count.	29°

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	
<b>Suchoberfläche</b>	Cochrane Library	
<b>Datum der Suche</b>	16.10.2024	
<b>Zeitsegment</b>	1999 to 16.10.2024	
<b>Suchfilter</b>	-	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
#1	MeSH descriptor: [beta-Thalassemia] explode all trees	371
#2	("beta thalassemia" or "beta thalassaemia" or "β thalassemia" or "β thalassaemia" or "b thalassemia" or "b thalassaemia" or "beta-thalassemia" or "beta-thalassaemia" or "β-thalassemia" or "β-thalassaemia" or "b-thalassemia" or "b-thalassaemia"):ti,ab,kw	869
#3	#1 or #2	869
#4	("transfusion-dependent" or "transfusion dependent" or "thalassemia major" or "thalassaemia major"):ti,ab,kw	1151
#5	#3 and #4	528
#6	(TDT):ti,ab,kw	258
#7	#5 or #6	752
#8	MeSH descriptor: [Erythrocyte Transfusion] explode all trees	843
#9	((erythrocyt* or ("red blood" next cell*)) near transfusion*):ti,ab,kw	3276
#10	#8 or #9	3276
#11	#7 and #10	80
#12	(Luspatercept):ti,ab,kw	172
#13	(Reblozyl):ti,ab,kw	6
#14	("ACE 536" or "ACE-536" or ACE536) :ti,ab,kw	24
#15	("RAP 536" or "RAP-536" or RAP536) :ti,ab,kw	0
#16	("bms 986347" or "bms-986346" or bms986346) :ti,ab,kw	3
#17	#12 or #13 or #14 or #15 or #16	173
#18	#7 and #17	39
#19	MeSH descriptor: [Stem Cell Transplantation] explode all trees	3582
#20	(allogeneic near ((stem cell*) next transplant*)):ti,ab,kw	3163
#21	(allogeneic near SCT):ti,ab,kw	505
#22	#19 or #20 or #21	5997
#23	#7 and #22	12
#24	#11 or #18 or #23	<b>102</b>



<b>Datenbankname</b>	Medline	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest / Dialog	
<b>Datum der Suche</b>	16.10.2024	
<b>Zeitsegment</b>	1946 to 16.10.2024	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity(112)	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S1	MESH.EXACT.EXPLODE("beta-Thalassemia")	10406
S2	ti,ab("beta thalass\$1emi*" or "beta-thalass\$1emi*" or "β thalass\$1emi*" or "β-thalass\$1emi*" or "b thalass\$1emi*" or "b-thalass\$1emi*")	9197
S3	S2 OR S1	15147
S4	ti,ab("transfusion-dependent*" or "transfusion dependent*" or "thalass\$1emia major")	7905
S5	S4 AND S3	4656
S6	ti,ab(TDT)	7519
S7	S6 OR S5	12029
S8	MESH.EXACT.EXPLODE("Erythrocyte Transfusion")	10348
S9	ti,ab((erythrocyt* or "red blood cell*") near transfusion*)	10674
S10	S9 OR S8	17200
S11	S10 AND S7	166
S12	ti,ab(Luspatercept)	199
S13	ti,ab(Reblozyl)	8
S14	ti,ab("ACE 536" or "ACE-536" or ACE536)	14
S15	ti,ab("RAP 536" or "RAP-536" or RAP536)	7
S16	ti,ab("bms 986347" or "bms-986346" or bms986346)	1
S17	S16 OR S15 OR S14 OR S13 OR S12	206
S18	S17 AND S7	30
S19	MESH.EXACT.EXPLODE("Stem Cell Transplantation")	104036
S20	ti,ab(allogeneic near ("stem cell* transplant*"))	22181
S21	ti,ab(allogeneic near SCT)	2697
S22	S21 OR S20 OR S19	109835
S23	S22 AND S7	340
S24	S23 OR S18 OR S11	509
S25	dtype("randomized controlled trial")	628255
S26	ti,ab,mesh(randomized)	920895
S27	ti,ab,mesh(placebo*)	274455
S28	S27 OR S26 OR S25	1219576
S29	S28 AND S24	30

S30	S29 AND la(English OR German)	30
	° Duplicates are removed from the search and from the result count.	<b>30°</b>

<b>Datenbankname</b>	Embase	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest / Dialog	
<b>Datum der Suche</b>	16.10.2024	
<b>Zeitsegment</b>	1947 to 16.10.2024	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity(112)	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S1	EMB.EXACT.EXPLODE("beta thalassemia")	19170
S2	ti,ab("beta thalass\$1emi*" or "beta-thalass\$1emi*" or "β thalass\$1emi*" or "β-thalass\$1emi*" or "b thalass\$1emi*" or "b-thalass\$1emi*")	8795
S3	S2 OR S1	21919
S4	ti,ab("transfusion-dependent*" or "transfusion dependent*" or "thalass\$1emia major")	15112
S5	S4 AND S3	6116
S6	ti,ab(TDT)	10088
S7	S6 OR S5	15756
S8	EMB.EXACT.EXPLODE("erythrocyte transfusion")	38866
S9	ti,ab((erythrocyt* or "red blood cell*") near transfusion*)	18666
S10	S9 OR S8	45388
S11	S10 AND S7	579
S12	EMB.EXACT.EXPLODE("luspatercept")	819
S13	ti,ab(Luspatercept)	563
S14	ti,ab(Reblozyl)	11
S15	ti,ab("ACE 536" or "ACE-536" or ACE536)	81
S16	ti,ab("RAP 536" or "RAP-536" or RAP536)	52
S17	ti,ab("bms 986347" or "bms-986346" or bms986346)	1
S18	S17 OR S16 OR S15 OR S14 OR S13 OR S12	871
S19	S18 AND S7	130
S20	EMB.EXACT.EXPLODE("allogeneic stem cell transplantation")	58195
S21	ti,ab(allogeneic near ("stem cell* transplant*"))	44679
S22	ti,ab(allogeneic near SCT)	7205
S23	S22 OR S21 OR S20	71983
S24	S23 AND S7	323
S25	S24 OR S19 OR S11	940

S26	ti,ab(random*)	2128641
S27	ti,ab,emb(placebo*)	560451
S28	ti,ab("double-blind*")	261223
S29	S28 OR S27 OR S26	2429993
S30	S29 AND S25	89
S31	S30 AND la(English OR German)	89
	° Duplicates are removed from the search and from the result count.	<b>65°</b>

### Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

### Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	
<b>Suchoberfläche</b>	Cochrane Library	
<b>Datum der Suche</b>	16.10.2024	
<b>Zeitsegment</b>	1999 to 16.10.2024	
<b>Suchfilter</b>	-	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
#1	MeSH descriptor: [beta-Thalassemia] explode all trees	371
#2	("beta thalassemia" or "beta thalassaemia" or "β thalassemia" or "β thalassaemia" or "b thalassemia" or "b thalassaemia" or "beta-thalassemia" or "beta-thalassaemia" or "β-thalassemia" or "β-thalassaemia" or "b-thalassemia" or "b-thalassaemia"):ti,ab,kw	869
#3	#1 or #2	869
#4	("transfusion-dependent" or "transfusion dependent" or "thalassemia major" or "thalassaemia major"):ti,ab,kw	1151
#5	#3 and #4	528
#6	(TDT):ti,ab,kw	258
#7	#5 or #6	752
#8	(Casgevy):all text	0
#9	(CTX001):all text	0
#10	("exa-cel" or "exa cel" or exacel or "exagamglogene autotemcel"):all text	0
#11	#8 or #9 or #10	0
#12	#7 and #11	<b>0</b>

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

<b>Datenbankname</b>	Medline	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest / Dialog	
<b>Datum der Suche</b>	16.10.2024	
<b>Zeitsegment</b>	1946 to 16.10.2024	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity(112)	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S1	MESH.EXACT.EXPLODE("beta-Thalassemia")	10406
S2	ti,ab("beta thalass\$1emi*" or "beta-thalass\$1emi*" or "β thalass\$1emi*" or "β-thalass\$1emi*" or "b thalass\$1emi*" or "b-thalass\$1emi*")	9197
S3	S2 OR S1	15147
S4	ti,ab("transfusion-dependent*" or "transfusion dependent*" or "thalass\$1emia major")	7905
S5	S4 AND S3	4656
S6	ti,ab(TDT)	7519
S7	S6 OR S5	12029
S8	all(Casgevy)	19
S9	ti,ab(CTX001)	2
S10	ti,ab("exa-cel" or "exa cel" or exacel or "exagamglogene autotemcel")	19
S11	S10 OR S9 OR S8	32
S12	S11 AND S7	5
S13	S12 and la(English or German)	5
	° Duplicates are removed from the search and from the result count.	5°

<b>Datenbankname</b>	Embase	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest / Dialog	
<b>Datum der Suche</b>	16.10.2024	
<b>Zeitsegment</b>	1947 to 16.10.2024	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity(112)	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S1	EMB.EXACT.EXPLODE("beta thalassemia")	19170
S2	ti,ab("beta thalass\$1emi*" or "beta-thalass\$1emi*" or "β thalass\$1emi*" or "β-thalass\$1emi*" or "b thalass\$1emi*" or "b-thalass\$1emi*")	8795
S3	S2 OR S1	21919
S4	ti,ab("transfusion-dependent*" or "transfusion dependent*" or "thalass\$1emia major")	15112
S5	S4 AND S3	6116

S6	ti,ab(TDT)	10088
S7	S6 OR S5	15756
S8	EMB.EXACT.EXPLODE("exagamglogene autotemcel")	115
S9	all(Casgevy)	38
S10	ti,ab(CTX001)	21
S11	ti,ab("exa-cel" or "exa cel" or exacel or "exagamglogene autotemcel")	45
S12	S11 OR S10 OR S9 OR S8	136
S13	S12 AND S7	33
S14	S13 and la(English or German)	33
	° Duplicates are removed from the search and from the result count.	<b>29°</b>

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	linagliptin OR BI 1356
<b>Treffer</b>	169

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrials.gov/">https://www.clinicaltrials.gov/</a>
<b>Datum der Suche</b>	16.10.2024
<b>Eingabeoberfläche</b>	Other Terms
<b>Suchstrategie</b>	Casgevy OR CTX001 OR CTX-001 OR exa-cel OR exa cel OR exacel OR exagamglogene autotemcel
<b>Treffer</b>	<b>9</b>

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	ICTRP (International Clinical Trials Registry Platform Search Portal)
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	16.10.2024
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	Casgevy OR CTX001 OR CTX-001 OR exa-cel OR exa cel OR exacel OR exagamglogene autotemcel
<b>Treffer</b>	<b>43 Treffer für 29 Studien</b>

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	EU-CTR
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	16.10.2024
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	casgevy OR CTX001 OR CTX-001 OR exa-cel OR exacel OR "exa cel" OR "exagamglogene autotemcel"
<b>Treffer</b>	<b>6</b>

#### Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrials.gov/">https://www.clinicaltrials.gov/</a>
<b>Datum der Suche</b>	16.10.2024
<b>Eingabeoberfläche</b>	Other Terms
<b>Suchstrategie</b>	(Luspatercept OR Reblozyl OR "ACE 536" OR "ACE-536" OR ACE536 OR "RAP 536" OR "RAP-536" OR RAP536 OR "bms 986347" OR "bms-986346" OR bms986346 OR "erythrocyte transfusion" OR "red blood cell transfusion" OR "RBC-transfusion" OR "RBC transfusion" OR SCT OR "stem cell transplantation" OR ASCT OR "allogenic stem cell transplantation") AND ("beta thalassemia" OR "beta thalassaemia" OR "β thalassemia" OR "β thalassaemia" OR "b thalassemia" OR "b thalassaemia" OR "beta-thalassemia" OR "beta-thalassaemia" OR "β-thalassemia" OR "β-thalassaemia" OR "b-thalassemia" OR "b-thalassaemia") AND "random" AND ("double-blind" OR "double blind")  Weitere Filter: Phase: 2, 3, 4   Interventional studies
<b>Treffer</b>	<b>9</b>

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	ICTRP (International Clinical Trials Registry Platform Search Portal)
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	16.10.2024
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	(“beta thalassemia” OR “beta thalassaemia” OR “β thalassemia” OR “β thalassaemia” OR “b thalassemia” OR “b thalassaemia” OR “beta-thalassemia” OR “beta-thalassaemia” OR “β-thalassemia” OR “β-thalassaemia” OR “b-thalassemia” OR “b-thalassaemia”) AND (Luspatercept OR Reblozyl OR “ACE 536” OR “ACE-536” OR ACE536 OR “RAP 536” OR “RAP-536” OR RAP536 OR “bms 986347” OR “bms-986346” OR bms986346 OR “erythrocyte transfusion” OR “red blood cell transfusion” OR RBC-transfusion OR “RBC transfusion” OR SCT OR “stem cell transplantation” OR ASCT OR “allogenic stem cell transplantation”) Weitere Filter: Phase: 2, 3, 4
<b>Treffer</b>	<b>25 Treffer für 22 Studien</b>

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	EU-CTR
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	16.10.2024
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	("beta thalassemia" OR "beta thalassaemia" OR "β thalassemia" OR "β thalassaemia" OR "b thalassemia" OR "b thalassaemia" OR "beta-thalassemia" OR "beta-thalassaemia" OR "β-thalassaemia" OR "β-thalassaemia" OR "b-thalassemia" OR "b-thalassaemia") AND (luspatercept OR reblozyl OR "ACE 536" OR "ACE-536" OR ACE536 OR "RAP 536" OR "RAP-536" OR RAP536 OR "bms 986347" OR "bms-986346" OR bms986346 OR "erythrocyte transfusion" OR "red blood cell transfusion" OR "RBC-transfusion" OR "RBC transfusion" OR SCT OR "stem cell transplantation" OR ASCT OR "allogenic stem cell transplantation")
<b>Treffer</b>	<b>25</b>

#### Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.



**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrials.gov/">https://www.clinicaltrials.gov/</a>
<b>Datum der Suche</b>	16.10.2024
<b>Eingabeoberfläche</b>	Other Terms
<b>Suchstrategie</b>	Casgevy OR CTX001 OR CTX-001 OR exa-cel OR exa cel OR exacel OR exagamglogene autotemcel
<b>Treffer</b>	<b>9</b>

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	ICTRP (International Clinical Trials Registry Platform Search Portal)
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	16.10.2024
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	Casgevy OR CTX001 OR CTX-001 OR exa-cel OR exa cel OR exacel OR exagamglogene autotemcel
<b>Treffer</b>	<b>43 Treffer für 29 Studien</b>

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	EU-CTR
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	16.10.2024
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	casgevy OR CTX001 OR CTX-001 OR exa-cel OR exacel OR "exa cel" OR "exagamglogene autotemcel"
<b>Treffer</b>	<b>6</b>

**Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)**

*Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.*

**Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Registernummer	Referenz	Ausschlussgrund
<b>ClinicalTrials</b>			
1	NCT04208529	ClinicalTrials.gov: A Long-term Follow-up Study of Subjects With $\beta$ -thalassemia or Sickle Cell Disease Treated With Autologous CRISPR-Cas9 Modified Hematopoietic Stem Cells (CTX001). <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04208529">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04208529</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2019.	A1 anderer Studientyp
2	NCT03655678	ClinicalTrials.gov: A Phase 1/2/3 Study of the Safety and Efficacy of a Single Dose of Autologous CRISPR-Cas9 Modified CD34+ Human Hematopoietic Stem and Progenitor Cells (hHSPCs) in Subjects With Transfusion-Dependent $\beta$ -Thalassemia. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03655678">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03655678</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2018.	A1 anderer Studientyp
3	NCT03584893	ClinicalTrials.gov: An Observational Study With Retrospective and Prospective Evaluations to Determine the Prevalence of Cerebrotendinous Xanthomatosis (CTX) Disorder in Juvenile Cataract Cases in Turkey. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03584893">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03584893</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2018.	A3 andere Patientenpopulation
4	NCT04402541	ClinicalTrials.gov: A Phase 1 Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetic Profiles of CB-5339 in Participants With Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia or Relapsed/Refractory Intermediate or High Risk Myelodysplastic Syndrome. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04402541">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04402541</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2020.	A3 andere Patientenpopulation

5	NCT03745287	ClinicalTrials.gov: A Phase 1/2/3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Single Dose of Autologous CRISPR-Cas9 Modified CD34+ Human Hematopoietic Stem and Progenitor Cells (CTX001) in Subjects With Severe Sickle Cell Disease. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03745287">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03745287</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2018.	A3 andere Patientenpopulation
6	NCT05951205	ClinicalTrials.gov: A Phase 3 Study to Evaluate Efficacy and Safety of a Single Dose of Exa-cel in Subjects With Severe Sickle Cell Disease, $\beta$ S/ $\beta$ C Genotype. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05951205">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05951205</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2023.	A3 andere Patientenpopulation
7	NCT05329649	ClinicalTrials.gov: A Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Single Dose of CTX001 in Pediatric Subjects With Severe Sickle Cell Disease. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05329649">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05329649</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2022.	A3 andere Patientenpopulation
8	NCT05356195	ClinicalTrials.gov: A Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Single Dose of CTX001 in Pediatric Subjects With Transfusion-Dependent $\beta$ -Thalassemia. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05356195">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05356195</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2022.	A3 andere Patientenpopulation
9	NCT05477563	ClinicalTrials.gov: A Phase 3b Study to Evaluate Efficacy and Safety of a Single Dose of Autologous CRISPR Cas9 Modified CD34+ Human Hematopoietic Stem and Progenitor Cells (CTX001) in Subjects With Transfusion-Dependent $\beta$ -Thalassemia or Severe Sickle Cell Disease. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05477563">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05477563</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2022.	A8 Studie noch nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen noch nicht vor
<b>ICTRP</b>			
10	EUCTR2017-003351-38-IT	ICTRP: A Phase 1/2 Study of the Safety and Efficacy of a Single Dose of Autologous CRISPR-Cas9 Modified CD34+ Human Hematopoietic Stem and Progenitor Cells (hHSPCs) in Subjects with Transfusion-Dependent $\beta$ Thalassemia. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003351-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003351-38</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2018.	A1 anderer Studientyp

11	CTIS2024-516894-57-00	ICTRP: A Phase 1/2/3 Study of the Safety and Efficacy of a Single Dose of Autologous CRISPR-Cas9 Modified CD34+ Human Hematopoietic Stem and Progenitor Cells (hHSPCs) in subjects with Transfusion-Dependent $\beta$ -Thalassemia - CTX001-111. <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-516894-57-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-516894-57-00</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2024.	A1 anderer Studientyp
12	CTIS2024-512654-19-00	ICTRP: A Long-term Follow-up Study of Subjects with $\beta$ -Thalassemia or Sickle Cell Disease Treated with Autologous CRISPR-Cas9 Modified Hematopoietic Stem Cells (CTX001) - VX18-CTX001-131. <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-512654-19-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-512654-19-00</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2024.	A1 anderer Studientyp
13	EUCTR2017-003351-38-DE	ICTRP: A Phase 1/2/3 Study of the Safety and Efficacy of a Single Dose of Autologous CRISPR-Cas9 Modified CD34+ Human Hematopoietic Stem and Progenitor Cells (hHSPCs) in Subjects with Transfusion-Dependent $\beta$ Thalassemia. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003351-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003351-38</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2017.	A1 anderer Studientyp
14	EUCTR2018-002935-88-GB	ICTRP: A Long-term Follow-up Study of Subjects With $\beta$ -thalassemia or Sickle Cell Disease Treated with Autologous CRISPR-Cas9 Modified Hematopoietic Stem Cells (CTX001). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002935-88">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002935-88</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2018.	A1 anderer Studientyp
15	EUCTR2018-002935-88-DE	ICTRP: A Long-term Follow-up Study of Subjects With $\beta$ -thalassemia or Sickle Cell Disease Treated with Autologous CRISPR-Cas9 Modified Hematopoietic Stem Cells (CTX001). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002935-88">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002935-88</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2018.	A1 anderer Studientyp
16	NCT01748838	ICTRP: A Phase I Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Ascending Single & Repeat-Dose Study of Safety, Tolerability & Pharmacokinetics of CTX-4430 When Administered Orally to Healthy Adult Subjects. <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT01748838">http://clinicaltrials.gov/show/NCT01748838</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2012.	A3 andere Patientenpopulation

17	NCT01944735	ICTRP: A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Ascending Multiple-Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of CTX-4430 When Administered Orally to Cystic Fibrosis Patients for Fifteen Days. <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT01944735">http://clinicaltrials.gov/show/NCT01944735</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2013.	A3 andere Patientenpopulation
18	NCT02233244	ICTRP: A Phase 1, Open-Label, Two-Period, Fixed-Sequence, Drug-Drug Interaction Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of CTX 4430 and Midazolam in Healthy Adult Subjects. <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT02233244">http://clinicaltrials.gov/show/NCT02233244</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2014.	A3 andere Patientenpopulation
19	NCT04402541	ICTRP: A Phase 1 Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetic Profiles of CB-5339 in Participants With Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia or Relapsed/Refractory Intermediate or High Risk Myelodysplastic Syndrome. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04402541">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04402541</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2020.	A3 andere Patientenpopulation
20	NCT06627309	ICTRP: Rapid DFCL Response Predict Complete Hematologica Response in Systemic AL Amyloidosis Patients Treated with Daratumumab-based Regimen. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06627309">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06627309</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2024.	A3 andere Patientenpopulation
21	NCT04492033	ICTRP: A Phase 1b/2a Multi-center Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics of CTX-009 (ABL001) in Combination With Irinotecan or Paclitaxel in Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumors. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04492033">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04492033</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2020.	A3 andere Patientenpopulation
22	CTIS2023-503247-34-00	ICTRP: A Phase 3 Study to Evaluate Efficacy and Safety of a Single Dose of Exa-cel in Subjects with Severe Sickle Cell Disease, $\beta$ S/ $\beta$ C Genotype - VX21-CTX001-171. <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2023-503247-34-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2023-503247-34-00</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2023.	A3 andere Patientenpopulation

23	CTIS2024-516067-83-00	ICTRP: A Phase 1/2/3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Single Dose of Autologous CRISPR-Cas9 Modified CD34+ Human Hematopoietic Stem and Progenitor Cells (CTX001) in Subjects With Severe Sickle Cell Disease - CTX001-121. <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-516067-83-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-516067-83-00</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2024.	A3 andere Patientenpopulation
24	EUCTR2018-001320-19-BE	ICTRP: A Phase 1/2/3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Single Dose of Autologous CRISPR-Cas9 Modified CD34+ Human Hematopoietic Stem and Progenitor Cells (CTX001) in Subjects With Severe Sickle Cell Disease. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001320-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001320-19</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2018.	A3 andere Patientenpopulation
25	EUCTR2021-002172-39-DE	ICTRP: A Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Single Dose of CTX001 in Pediatric Subjects With Transfusion-Dependent $\beta$ -Thalassemia. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002172-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002172-39</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2021.	A3 andere Patientenpopulation
26	EUCTR2021-002172-39-IT	ICTRP: A Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Single Dose of CTX001 in Pediatric Subjects With Transfusion-Dependent $\beta$ -Thalassemia - Evaluation of Safety and Efficacy of CTX001 in Pediatric Subjects With Transfusion-Dependent $\beta$ -Thala. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002172-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002172-39</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2021.	A3 andere Patientenpopulation
27	EUCTR2021-002173-26-DE	ICTRP: A Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Single Dose of CTX001 in Pediatric Subjects With Severe Sickle Cell Disease. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002173-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002173-26</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2021.	A3 andere Patientenpopulation
28	EUCTR2021-002173-26-IT	ICTRP: A Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Single Dose of CTX001 in Pediatric Subjects With Severe Sickle Cell Disease - Evaluation of Safety and Efficacy of CTX001 in Pediatric Subjects With Severe Sickle Cell Disease. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002173-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002173-26</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2021.	A3 andere Patientenpopulation

29	NCT05951205	ICTRP: A Phase 3 Study to Evaluate Efficacy and Safety of a Single Dose of Exa-cel in Subjects With Severe Sickle Cell Disease, $\beta$ S/ $\beta$ C Genotype. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05951205">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05951205</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2023.	A3 andere Patientenpopulation
30	NCT06260748	ICTRP: A Phase 3, Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study of Chenodeoxycholic Acid (CDCA), With an Open-Label Cohort, in Newly Diagnosed Participants With Cerebrotendinous Xanthomatosis (CTX). <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06260748">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06260748</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2024.	A3 andere Patientenpopulation
31	EUCTR2017-003424-76-GB	ICTRP: A phase 1/2 dose-escalation study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics and preliminary efficacy of CTX-SPL9111 (a cabazitaxel (CTX)-dendrimer conjugate) in patients with advanced solid tumours. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003424-76">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003424-76</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2017.	A3 andere Patientenpopulation
32	NCT05499026	ICTRP: Retrospective Cohort Study to Investigate the Safety and Efficacy of Chenodeoxycholic Acid (CDCA) in Patients Affected by Cerebrotendinous Xanthomatosis (CTX). <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05499026">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05499026</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2022.	A3 andere Patientenpopulation
33	NCT04138498	ICTRP: A Randomized, Single-dose, Four-sequence, Four-period, Crossover Study in Adult ADHD Subjects to Establish Safety, Tolerability, and Comparative Bioavailability of CTx-1301 (Dexmethylphenidate) to Focalin XR™ Under Fasted Conditions. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04138498">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04138498</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2019.	A3 andere Patientenpopulation
34	NCT03881488	ICTRP: A Phase 1, Open-Label, Multiple-Ascending Dose Study of the Safety and Tolerability of CTX-471 Administered Either as a Monotherapy or in Combination With Pembrolizumab in Patients With Inadequate Responses to PD-1/PD-L1 Checkpoint Inhibitors in Metastatic or Locally Advanced Malignancies. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03881488">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03881488</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2019.	A3 andere Patientenpopulation
35	NCT06150664	ICTRP: A Phase 1, Open-Label, Multiple-Ascending Dose Study of the Safety and Tolerability of CTX-8371 in Patients With Advanced Malignancies. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06150664">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06150664</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2023.	A3 andere Patientenpopulation



36	NCT03584893	ICTRP: An Observational Study With Retrospective and Prospective Evaluations to Determine the Prevalence of Cerebrotendinous Xanthomatosis (CTX) Disorder in Juvenile Cataract Cases in Turkey. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03584893">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03584893</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2018.	A3 andere Patientenpopulation
37	CTIS2024-514641-12-00	ICTRP: A Phase 3b Study to Evaluate Efficacy and Safety of a Single Dose of Autologous CRISPR Cas9 Modified CD34+ Human Hematopoietic Stem and Progenitor Cells (CTX001) in Subjects with Transfusion-Dependent $\beta$ -Thalassemia or Severe Sickle Cell Disease - VX21-CTX001-161. <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-514641-12-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-514641-12-00</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2024.	A8 Studie noch nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen noch nicht vor
38	EUCTR2021-006390-37-DE	ICTRP: A Phase 3b Study to Evaluate Efficacy and Safety of a Single Dose of Autologous CRISPR Cas9 Modified CD34+ Human Hematopoietic Stem and Progenitor Cells (CTX001) in Subjects with Transfusion-Dependent $\beta$ -Thalassemia or Severe Sickle Cell Disease. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006390-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006390-37</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2022.	A8 Studie noch nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen noch nicht vor
<b>EU-CTR</b>			
39	2018-002935-88	EU-CTR: A Long-term Follow-up Study of Subjects With $\beta$ -thalassemia or Sickle Cell Disease Treated with Autologous CRISPR-Cas9 Modified Hematopoietic Stem Cells (CTX001). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002935-88">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002935-88</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2019.	A1 anderer Studientyp
40	2017-003351-38	EU-CTR: A Phase 1/2/3 Study of the Safety and Efficacy of a Single Dose of Autologous CRISPR-Cas9 Modified CD34+ Human Hematopoietic Stem and Progenitor Cells (hHSPCs) in Subjects with Transfusion-Dependent $\beta$ Thalassemia. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003351-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003351-38</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2018.	A1 anderer Studientyp
41	2021-002173-26	EU-CTR: A Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Single Dose of CTX001 in Pediatric Subjects With Severe Sickle Cell Disease. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002173-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002173-26</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2021.	A3 andere Patientenpopulation

42	2018-001320-19	EU-CTR: A Phase 1/2/3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Single Dose of Autologous CRISPR-Cas9 Modified CD34+ Human Hematopoietic Stem and Progenitor Cells (CTX001) in Subjects With Severe Sickle Cell Disease. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001320-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001320-19</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2018.	A3 andere Patientenpopulation
43	2021-002172-39	EU-CTR: A Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Single Dose of CTX001 in Pediatric Subjects With Transfusion-Dependent $\beta$ -Thalassemia. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002172-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002172-39</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2021.	A3 andere Patientenpopulation
44	2021-006390-37	EU-CTR: A Phase 3b Study to Evaluate Efficacy and Safety of a Single Dose of Autologous CRISPR Cas9 Modified CD34+ Human Hematopoietic Stem and Progenitor Cells (CTX001) in Subjects with Transfusion-Dependent $\beta$ -Thalassemia or Severe Sickle Cell Disease. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006390-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006390-37</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2022.	A8 Studie noch nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen noch nicht vor

#### Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nr.	Registernummer	Referenz	Ausschlussgrund
<b>ClinicalTrials</b>			
1	NCT01016093	ClinicalTrials.gov: Zoledronic Acid for the Prevention of Bone Loss Post-bone Marrow Transplantation for Thalassemia Major Patients: A Prospective Pilot Study. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT01016093">https://clinicaltrials.gov/study/NCT01016093</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2009.	A1 anderer Studientyp
2	NCT04770779	ClinicalTrials.gov: A Phase 3, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of Mitapivat in Subjects with Transfusion-Dependent Alpha- or Beta-Thalassemia (ENERGIZE-T). <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04770779">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04770779</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2021.	A3 andere Patientenpopulation

Nr.	Registernummer	Referenz	Ausschlussgrund
3	NCT05567458	ClinicalTrials.gov: A Phase 2, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Luspatercept (ACE-536) in Chinese Adult Subjects Who Require Regular Red Blood Cell Transfusions Due to Beta ( $\beta$ )-Thalassemia. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05567458">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05567458</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2022.	A3 andere Patientenpopulation
4	NCT03342404	ClinicalTrials.gov: A Phase 2, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Luspatercept (ACE-536) Versus Placebo in Adults With Non-Transfusion Dependent Beta ( $\beta$ )-Thalassemia (The BEYOND™ Study). <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03342404">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03342404</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2017.	A3 andere Patientenpopulation
5	NCT00094887	ClinicalTrials.gov: A Prospective, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of Nitric Oxide for Inhalation in the Acute Treatment of Sickle Cell Pain Crisis. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT00094887">https://clinicaltrials.gov/study/NCT00094887</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2004.	A3 andere Patientenpopulation
6	NCT06421636	ClinicalTrials.gov: A PHASE 2, TWO-PART, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, AND TOLERABILITY OF SUBCUTANEOUSLY ADMINISTERED REGN7999 (AN INHIBITOR OF Tmprss6) IN PARTICIPANTS WITH IRON OVERLOAD DUE TO NON-TRANSFUSION DEPENDENT $\beta$ -THALASSEMIA. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06421636">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06421636</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2024.	A3 andere Patientenpopulation
7	NCT06302491	ClinicalTrials.gov: A Study of Safety and Efficiency of AND017 in Patients With Transfusion Dependent and Non-transfusion Dependent $\beta$ -thalassemia. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06302491">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06302491</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2023.	A8 Studie nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen noch nicht vor
8	NCT04938635	ClinicalTrials.gov: A Phase 2b, Double-blind, Randomised, Placebo-controlled, Multicentre Study to Assess the Efficacy and Safety of VIT-2763 Multiple Doses in Adults With Transfusion-dependent Beta-thalassaemia. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04938635">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04938635</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2021.	A8 Studie nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen noch nicht vor
<b>ICTRP</b>			

Nr.	Registernummer	Referenz	Ausschlussgrund
9	NCT02342145	ICTRP: Efficacy of Basiliximab in the Prevention of Acute Graft-versus-host Disease in Unrelated Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Therapy for Thalassemia Major Treatment: a Multi-center, Open, Randomized, Controlled Clinical Study. <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT02342145">http://clinicaltrials.gov/show/NCT02342145</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2015.	A1 anderer Studientyp
10	NCT04099966	ICTRP: Allogeneic Stem Cell Transplantation for Malignant and Non-malignant Hematologic Diseases Utilizing Alpha/Beta T Cell and CD19+ B Cell Depletion - NYMC 588. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04099966">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04099966</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2019.	A1 anderer Studientyp
11	EUCTR2018-002915-93-FR	ICTRP: A phase 3B, open-label, single-arm, rollover study to evaluate long-term safety in subjects who have participated in other Luspatercept (ACE-536) clinical trials.&#x0D;. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002915-93">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002915-93</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2019.	A1 anderer Studientyp
12	CTRI/2019/04/018379	ICTRP: A Single-Center Phase I/II Study On Infusion Of Regulatory T Cells For Prevention Of Early Alloreactivity In Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation For Patients With Non-Malignant Disorders. <a href="http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=32149">http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=32149</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2019.	A1 anderer Studientyp
13	NCT01966367	ICTRP: CD34+ Stem Cell Selection for Patients Receiving a Matched or Partially Matched Family or Unrelated Adult Donor Allogeneic Stem Cell Transplantation for Non-Malignant Disease. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01966367">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01966367</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2013.	A1 anderer Studientyp
14	NCT02435901	ICTRP: ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION (HSCT) IN PATIENTS WITH HIGH RISK HEMOGLOBINOPATHIES LIKE SICKLE CELL DISEASE AND $\beta$ -THALESSEMIA-MAJOR USING REDUCED INTENSITY CONDITIONING REGIMEN. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02435901">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02435901</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2015.	A1 anderer Studientyp
15	CTRI/2020/03/023895	ICTRP: Optimum dose of oral folic acid supplementation in transfusion-dependent thalassemia major. <a href="http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=39911">http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=39911</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2020.	A1 anderer Studientyp

Nr.	Registernummer	Referenz	Ausschlussgrund
16	EUCTR2012-002499-15-IT	ICTRP: A Phase 2, Open-Label, Ascending Dose Study to Evaluate the Effects of ACE-536 in Patients with $\beta$ -Thalassemia Intermedia. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002499-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002499-15</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2012.	A1 anderer Studientyp
17	NCT02268409	ICTRP: An Open-Label Extension Study to Evaluate the Long-Term Effects of ACE-536 in Patients With $\beta$ -Thalassemia Previously Enrolled in Study A536-04. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02268409">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02268409</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2014.	A1 anderer Studientyp
18	NCT00029380	ICTRP: Sibling Donor Cord Blood Banking and Transplantation. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00029380">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00029380</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2002.	A1 anderer Studientyp
19	NCT02105766	ICTRP: Nonmyeloablative Peripheral Blood Mobilized Hematopoietic Precursor Cell Transplantation for Sickle Cell Disease and Beta-Thalassemia in Individuals With Higher Risk of Transplant Failure. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02105766">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02105766</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2014.	A1 anderer Studientyp
20	NCT04008368	ICTRP: Repeat Peripheral Blood Stem Cell Transplantation for Patients With Sickle Cell Disease or Beta-Thalassemia and Falling Donor Myeloid Chimerism Levels. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04008368">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04008368</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2019.	A1 anderer Studientyp
21	NCT01610297	ICTRP: A Phase II, Multi-center, Single-arm, Prospective Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Deferasirox in Beta-thalassemia Major Patients After Hematopoietic Stem Cell Transplantation.. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01610297">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01610297</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2012.	A1 anderer Studientyp

Nr.	Registernummer	Referenz	Ausschlussgrund
22	NCT05891249	ICTRP: A Phase 4 Study to Evaluate Safety and Effectiveness of Luspatercept (ACE-536) for the Treatment of Anemia Due to IPSS-R Very Low, Low, or Intermediate Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) With Ring Sideroblasts Who Require Red Blood Cell Transfusions in Participants Who Have Had Unsatisfactory Response to or Are Ineligible to Erythropoietin Based Therapy and in Participants With Transfusion Dependent Anemia Due to Beta-Thalassemia. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05891249">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05891249</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2023.	A1 anderer Studientyp
23	ChiCTR2300071687	ICTRP: CHINA BETA THALASSEMIA REAL-WORLD STUDY FOR LUSPATERCEPT (THE 'CHAMP' STUDY) - THE 'CHAMP' STUDY. <a href="https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=197109">https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=197109</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2023.	A1 anderer Studientyp
24	ChiCTR2300076920	ICTRP: Luspatercept for the treatment of anemia with mild to moderate beta-thalassemia in china. <a href="https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=209719">https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=209719</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2023.	A1 anderer Studientyp
25	LBCTR2022014844	ICTRP: A Phase 3, Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of Mitapivat in Subjects With Non-Transfusion-Dependent Alpha- or Beta-Thalassemia (ENERGIZE). <a href="https://lbctr.moph.gov.lb/Trials/Details/4844">https://lbctr.moph.gov.lb/Trials/Details/4844</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2022.	A3 andere Patientenpopulation
26	LBCTR2022014845	ICTRP: A Phase 3, Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of Mitapivat in Subjects With Transfusion-Dependent Alpha- or Beta-Thalassemia (ENERGIZE-T). <a href="https://lbctr.moph.gov.lb/Trials/Details/4845">https://lbctr.moph.gov.lb/Trials/Details/4845</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2022.	A3 andere Patientenpopulation

Nr.	Registernummer	Referenz	Ausschlussgrund
27	NCT02675959	ICTRP: Safety and Efficacy of Prophylactic Defibrotide in Children, Adolescents, and Young Adults With Sickle Cell Disease or Beta Thalassemia Following MAC and Haploidentical Stem Cell Transplantation Utilizing CD34 Enrichment and T-Cell (CD3) Addback. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02675959">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02675959</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2016.	A3 andere Patientenpopulation
28	CTRI/2023/03/050272	ICTRP: A Phase IV study of luspatercept for the treatment of transfusion-dependent anemia associated with myelodysplastic syndromes (MDS) & beta-thalassemia (Beta-Thal) in India. <a href="http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=68468">http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=68468</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2023.	A3 andere Patientenpopulation
29	NCT05567458	ICTRP: A Phase 2, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Luspatercept (ACE-536) in Chinese Adult Subjects Who Require Regular Red Blood Cell Transfusions Due to Beta ( $\beta$ )-Thalassemia. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05567458">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05567458</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2022.	A3 andere Patientenpopulation
<b>EU-CTR</b>			
30	2014-001281-94	EU-CTR: An Open-Label Extension Study to Evaluate the Long-Term Effects of ACE-536 in Patients with $\beta$ -Thalassemia Previously Enrolled in Study A536-04. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001281-94">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001281-94</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2015.	A1 anderer Studientyp
31	2016-002959-17	EU-CTR: An exploratory, open-label study to evaluate the safety and feasibility of ATIR201, a T-lymphocyte enriched leukocyte preparation depleted ex vivo of host alloreactive T-cells (using photodynamic treatment), as adjuvant treatment to a T-cell depleted haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in patients with beta-thalassemia major. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002959-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002959-17</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2016.	A1 anderer Studientyp

Nr.	Registernummer	Referenz	Ausschlussgrund
32	2013-002245-11	EU-CTR: Long-term Follow-up of Subjects Treated with Ex Vivo Gene Therapy using Autologous Hematopoietic Stem Cells Transduced with a Lentiviral Vector. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002245-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002245-11</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2013.	A1 anderer Studientyp
33	2012-000695-42	EU-CTR: A Phase I/II Open Label Study Evaluating the Safety and Efficacy of Gene Therapy of the $\beta$ -Hemoglobinopathies (Sickle Cell Anemia and $\beta$ -Thalassemia Major) by Transplantation of Autologous CD34+ Stem Cells Transduced Ex Vivo with a Lentiviral beta-A-T87Q-Globin Vector (LentiGlobin® BB305 Drug Product). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000695-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000695-42</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2012.	A1 anderer Studientyp
34	2011-005659-15	EU-CTR: A Phase 2a, open-label, dose finding study to determine the safety and tolerability of sotatercept (ACE-011) in adults with beta ( $\beta$ )-thalassemia. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005659-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005659-15</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2012.	A1 anderer Studientyp
35	2018-002915-93	EU-CTR: A phase 3B, open-label, single-arm, rollover study to evaluate long-term safety in subjects who have participated in other Luspatercept (ACE-536) clinical trials. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002915-93">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002915-93</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2019.	A1 anderer Studientyp
36	2012-002499-15	EU-CTR: A Phase 2, Open-Label, Ascending Dose Study to Evaluate the Effects of ACE-536 in Patients with $\beta$ -Thalassemia Intermedia. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002499-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002499-15</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2012.	A1 anderer Studientyp
37	2021-002172-39	EU-CTR: A Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Single Dose of CTX001 in Pediatric Subjects With Transfusion-Dependent $\beta$ -Thalassemia. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002172-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002172-39</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2021.	A1 anderer Studientyp



Nr.	Registernummer	Referenz	Ausschlussgrund
38	2021-006390-37	EU-CTR: A Phase 3b Study to Evaluate Efficacy and Safety of a Single Dose of Autologous CRISPR Cas9 Modified CD34+ Human Hematopoietic Stem and Progenitor Cells (CTX001) in Subjects with Transfusion-Dependent $\beta$ -Thalassemia or Severe Sickle Cell Disease. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006390-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006390-37</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2022.	A1 anderer Studientyp
39	2018-002935-88	EU-CTR: A Long-term Follow-up Study of Subjects With $\beta$ -thalassemia or Sickle Cell Disease Treated with Autologous CRISPR-Cas9 Modified Hematopoietic Stem Cells (CTX001). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002935-88">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002935-88</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2019.	A1 anderer Studientyp
40	2017-003351-38	EU-CTR: A Phase 1/2/3 Study of the Safety and Efficacy of a Single Dose of Autologous CRISPR-Cas9 Modified CD34+ Human Hematopoietic Stem and Progenitor Cells (hHSPCs) in Subjects with Transfusion-Dependent $\beta$ Thalassemia. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003351-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003351-38</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2018.	A1 anderer Studientyp
41	2018-001320-19	EU-CTR: A Phase 1/2/3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Single Dose of Autologous CRISPR-Cas9 Modified CD34+ Human Hematopoietic Stem and Progenitor Cells (CTX001) in Subjects With Severe Sickle Cell Disease. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001320-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001320-19</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2018.	A1 anderer Studientyp
42	2016-001561-88	EU-CTR: A Phase II, Multi-center, Single-arm, Prospective Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Deferasirox in Beta-thalassemia Major Patients After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001561-88">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001561-88</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2016.	A1 anderer Studientyp

Nr.	Registernummer	Referenz	Ausschlussgrund
43	2017-001366-14	EU-CTR: A long-term safety and efficacy follow-on study in participants with transfusion dependent $\beta$ -thalassemia who have previously received GSK2696277 (autologous hematopoietic stem cells genetically modified with GLOBE lentiviral vector encoding for the human beta-globin gene) and completed the TIGET-BTHAL study. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001366-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001366-14</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2017.	A1 anderer Studientyp
44	2021-000211-23	EU-CTR: A Phase 3, Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of Mitapivat in Subjects With Non Transfusion-Dependent Alpha- or Beta-Thalassemia (ENERGIZE). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000211-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000211-23</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2021.	A3 andere Patientenpopulation
45	2019-000208-13	EU-CTR: A phase 2a study to evaluate the safety and pharmacokinetics of Luspatercept (ACE-536) in paediatric participants who require regular red blood cell transfusions due to beta ( $\beta$ ) thalassemia. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000208-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000208-13</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2019.	A3 andere Patientenpopulation
46	2012-002920-33	EU-CTR: A Randomized Controlled Study to Evaluate Efficacy and Safety of S-303 Treated Red Blood Cells in Subjects with Thalassemia Major Requiring Chronic RBC Transfusion. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002920-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002920-33</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2012.	A3 andere Patientenpopulation
47	2015-003225-33	EU-CTR: A Phase 2, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Luspatercept (ACE-536) versus Placebo in Adults with Non Transfusion Dependent Beta ( $\beta$ )-Thalassemia. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003225-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003225-33</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2018.	A3 andere Patientenpopulation

Nr.	Registernummer	Referenz	Ausschlussgrund
48	2021-004928-15	EU-CTR: A Phase 2, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Luspatercept (BMS-986346/ACE-536) for the Treatment of Anemia in Adults with Alpha ( $\alpha$ )-thalassemia. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004928-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004928-15</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2022.	A3 andere Patientenpopulation
49	2019-002221-29	EU-CTR: A Phase 2a, Double-blind, Randomised, Placebo-controlled, Parallel Group, Multicentre Study on Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Preliminary Efficacy of Multiple Doses of VIT-2763 in Subjects with Non-transfusion Dependent Beta-thalassaemia.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002221-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002221-29</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2020.	A3 andere Patientenpopulation
50	2018-001984-21	EU-CTR: Phase 2 Study of PTG-300 in Non-Transfusion Dependent (NTD) and Transfusion-Dependent (TD) $\beta$ -Thalassemia Subjects with Chronic Anemia. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001984-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001984-21</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2018.	A3 andere Patientenpopulation
51	2021-005267-48	EU-CTR: A Phase 2 Open-Label Study to Evaluate Safety and Clinical Activity of FT-4202 in Patients with Thalassemia or Sickle Cell Disease. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005267-48">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005267-48</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2022.	A8 Studie nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen noch nicht vor
52	2019-002989-12	EU-CTR: A Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Tolerability of IMR-687 in Subjects with Beta Thalassemia. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002989-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002989-12</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2020.	A8 Studie nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen noch nicht vor
53	2021-001639-23	EU-CTR: A Phase 2b, double-blind, randomised, placebo-controlled, multicentre study to assess the efficacy and safety of VIT-2763 multiple doses in adults with transfusion-dependent $\beta$ -thalassaemia. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001639-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001639-23</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2021.	A8 Studie nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen noch nicht vor

### **Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nr.	Registernummer	Referenz	Ausschlussgrund
<b>ClinicalTrials</b>			
1	NCT03584893	ClinicalTrials.gov: An Observational Study With Retrospective and Prospective Evaluations to Determine the Prevalence of Cerebrotendinous Xanthomatosis (CTX) Disorder in Juvenile Cataract Cases in Turkey. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03584893">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03584893</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2018.	A3 andere Patientenpopulation
2	NCT04402541	ClinicalTrials.gov: A Phase 1 Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetic Profiles of CB-5339 in Participants With Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia or Relapsed/Refractory Intermediate or High Risk Myelodysplastic Syndrome. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04402541">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04402541</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2020.	A3 andere Patientenpopulation
3	NCT03745287	ClinicalTrials.gov: A Phase 1/2/3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Single Dose of Autologous CRISPR-Cas9 Modified CD34+ Human Hematopoietic Stem and Progenitor Cells (CTX001) in Subjects With Severe Sickle Cell Disease. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03745287">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03745287</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2018.	A3 andere Patientenpopulation
4	NCT05951205	ClinicalTrials.gov: A Phase 3 Study to Evaluate Efficacy and Safety of a Single Dose of Exa-cel in Subjects With Severe Sickle Cell Disease, $\beta$ S/ $\beta$ C Genotype. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05951205">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05951205</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2023.	A3 andere Patientenpopulation
5	NCT05329649	ClinicalTrials.gov: A Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Single Dose of CTX001 in Pediatric Subjects With Severe Sickle Cell Disease. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05329649">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05329649</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2022.	A3 andere Patientenpopulation
6	NCT05356195	ClinicalTrials.gov: A Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Single Dose of CTX001 in Pediatric Subjects With Transfusion-Dependent $\beta$ -Thalassemia. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05356195">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05356195</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2022.	A3 andere Patientenpopulation

Nr.	Registernummer	Referenz	Ausschlussgrund
7	NCT05477563	ClinicalTrials.gov: A Phase 3b Study to Evaluate Efficacy and Safety of a Single Dose of Autologous CRISPR Cas9 Modified CD34+ Human Hematopoietic Stem and Progenitor Cells (CTX001) in Subjects With Transfusion-Dependent $\beta$ -Thalassemia or Severe Sickle Cell Disease. <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05477563">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05477563</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2022.	A8 Studie noch nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen noch nicht vor
<b>ICTRP</b>			
8	NCT01748838	ICTRP: A Phase I Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Ascending Single & Repeat-Dose Study of Safety, Tolerability & Pharmacokinetics of CTX-4430 When Administered Orally to Healthy Adult Subjects. <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT01748838">http://clinicaltrials.gov/show/NCT01748838</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2012.	A3 andere Patientenpopulation
9	NCT01944735	ICTRP: A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Ascending Multiple-Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of CTX-4430 When Administered Orally to Cystic Fibrosis Patients for Fifteen Days. <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT01944735">http://clinicaltrials.gov/show/NCT01944735</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2013.	A3 andere Patientenpopulation
10	NCT02233244	ICTRP: A Phase 1, Open-Label, Two-Period, Fixed-Sequence, Drug-Drug Interaction Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of CTX 4430 and Midazolam in Healthy Adult Subjects. <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT02233244">http://clinicaltrials.gov/show/NCT02233244</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2014.	A3 andere Patientenpopulation
11	NCT04402541	ICTRP: A Phase 1 Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetic Profiles of CB-5339 in Participants With Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia or Relapsed/Refractory Intermediate or High Risk Myelodysplastic Syndrome. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04402541">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04402541</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2020.	A3 andere Patientenpopulation
12	NCT06627309	ICTRP: Rapid DFCL Response Predict Complete Hematologica Response in Systemic AL Amyloidosis Patients Treated with Daratumumab-based Regimen. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06627309">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06627309</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2024.	A3 andere Patientenpopulation

Nr.	Registernummer	Referenz	Ausschlussgrund
13	NCT04492033	ICTRP: A Phase 1b/2a Multi-center Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics of CTX-009 (ABL001) in Combination With Irinotecan or Paclitaxel in Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumors. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04492033">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04492033</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2020.	A3 andere Patientenpopulation
14	CTIS2023-503247-34-00	ICTRP: A Phase 3 Study to Evaluate Efficacy and Safety of a Single Dose of Exa-cel in Subjects with Severe Sickle Cell Disease, $\beta$ S/ $\beta$ C Genotype - VX21-CTX001-171. <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2023-503247-34-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2023-503247-34-00</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2023.	A3 andere Patientenpopulation
15	CTIS2024-516067-83-00	ICTRP: A Phase 1/2/3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Single Dose of Autologous CRISPR-Cas9 Modified CD34+ Human Hematopoietic Stem and Progenitor Cells (CTX001) in Subjects With Severe Sickle Cell Disease - CTX001-121. <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-516067-83-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-516067-83-00</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2024.	A3 andere Patientenpopulation
16	EUCTR2018-001320-19-BE	ICTRP: A Phase 1/2/3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Single Dose of Autologous CRISPR-Cas9 Modified CD34+ Human Hematopoietic Stem and Progenitor Cells (CTX001) in Subjects With Severe Sickle Cell Disease. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001320-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001320-19</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2018.	A3 andere Patientenpopulation
17	EUCTR2021-002172-39-DE	ICTRP: A Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Single Dose of CTX001 in Pediatric Subjects With Transfusion-Dependent $\beta$ -Thalassemia. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002172-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002172-39</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2021.	A3 andere Patientenpopulation
18	EUCTR2021-002172-39-IT	ICTRP: A Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Single Dose of CTX001 in Pediatric Subjects With Transfusion-Dependent $\beta$ -Thalassemia - Evaluation of Safety and Efficacy of CTX001 in Pediatric Subjects With Transfusion-Dependent $\beta$ -Thala. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002172-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002172-39</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2021.	A3 andere Patientenpopulation

Nr.	Registernummer	Referenz	Ausschlussgrund
19	EUCTR2021-002173-26-DE	ICTRP: A Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Single Dose of CTX001 in Pediatric Subjects With Severe Sickle Cell Disease. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002173-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002173-26</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2021.	A3 andere Patientenpopulation
20	EUCTR2021-002173-26-IT	ICTRP: A Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Single Dose of CTX001 in Pediatric Subjects With Severe Sickle Cell Disease - Evaluation of Safety and Efficacy of CTX001 in Pediatric Subjects With Severe Sickle Cell Disease. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002173-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002173-26</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2021.	A3 andere Patientenpopulation
21	NCT05951205	ICTRP: A Phase 3 Study to Evaluate Efficacy and Safety of a Single Dose of Exa-cel in Subjects With Severe Sickle Cell Disease, $\beta$ S/ $\beta$ C Genotype. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05951205">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05951205</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2023.	A3 andere Patientenpopulation
22	NCT06260748	ICTRP: A Phase 3, Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study of Chenodeoxycholic Acid (CDCA), With an Open-Label Cohort, in Newly Diagnosed Participants With Cerebrotendinous Xanthomatosis (CTX). <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06260748">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06260748</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2024.	A3 andere Patientenpopulation
23	EUCTR2017-003424-76-GB	ICTRP: A phase 1/2 dose-escalation study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics and preliminary efficacy of CTX-SPL9111 (a cabazitaxel (CTX)-dendrimer conjugate) in patients with advanced solid tumours. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003424-76">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003424-76</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2017.	A3 andere Patientenpopulation
24	NCT05499026	ICTRP: Retrospective Cohort Study to Investigate the Safety and Efficacy of Chenodeoxycholic Acid (CDCA) in Patients Affected by Cerebrotendinous Xanthomatosis (CTX). <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05499026">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05499026</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2022.	A3 andere Patientenpopulation



Nr.	Registernummer	Referenz	Ausschlussgrund
25	NCT04138498	ICTRP: A Randomized, Single-dose, Four-sequence, Four-period, Crossover Study in Adult ADHD Subjects to Establish Safety, Tolerability, and Comparative Bioavailability of CTx-1301 (Dexmethylphenidate) to Focalin XR™ Under Fasted Conditions. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04138498">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04138498</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2019.	A3 andere Patientenpopulation
26	NCT03881488	ICTRP: A Phase 1, Open-Label, Multiple-Ascending Dose Study of the Safety and Tolerability of CTX-471 Administered Either as a Monotherapy or in Combination With Pembrolizumab in Patients With Inadequate Responses to PD-1/PD-L1 Checkpoint Inhibitors in Metastatic or Locally Advanced Malignancies. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03881488">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03881488</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2019.	A3 andere Patientenpopulation
27	NCT06150664	ICTRP: A Phase 1, Open-Label, Multiple-Ascending Dose Study of the Safety and Tolerability of CTX-8371 in Patients With Advanced Malignancies. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06150664">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06150664</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2023.	A3 andere Patientenpopulation
28	NCT03584893	ICTRP: An Observational Study With Retrospective and Prospective Evaluations to Determine the Prevalence of Cerebrotendinous Xanthomatosis (CTX) Disorder in Juvenile Cataract Cases in Turkey. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03584893">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03584893</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2018.	A3 andere Patientenpopulation
29	CTIS2024-514641-12-00	ICTRP: A Phase 3b Study to Evaluate Efficacy and Safety of a Single Dose of Autologous CRISPR Cas9 Modified CD34+ Human Hematopoietic Stem and Progenitor Cells (CTX001) in Subjects with Transfusion-Dependent $\beta$ -Thalassemia or Severe Sickle Cell Disease - VX21-CTX001-161. <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-514641-12-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-514641-12-00</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2024.	A8 Studie noch nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen noch nicht vor
30	EUCTR2021-006390-37-DE	ICTRP: A Phase 3b Study to Evaluate Efficacy and Safety of a Single Dose of Autologous CRISPR Cas9 Modified CD34+ Human Hematopoietic Stem and Progenitor Cells (CTX001) in Subjects with Transfusion-Dependent $\beta$ -Thalassemia or Severe Sickle Cell Disease. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006390-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006390-37</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2022.	A8 Studie noch nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen noch nicht vor
<b>EUCTR</b>			

Nr.	Registernummer	Referenz	Ausschlussgrund
31	2021-002173-26	EU-CTR: A Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Single Dose of CTX001 in Pediatric Subjects With Severe Sickle Cell Disease. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002173-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002173-26</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2021.	A3 andere Patientenpopulation
32	2018-001320-19	EU-CTR: A Phase 1/2/3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Single Dose of Autologous CRISPR-Cas9 Modified CD34+ Human Hematopoietic Stem and Progenitor Cells (CTX001) in Subjects With Severe Sickle Cell Disease. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001320-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001320-19</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2018.	A3 andere Patientenpopulation
33	2021-002172-39	EU-CTR: A Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Single Dose of CTX001 in Pediatric Subjects With Transfusion-Dependent $\beta$ -Thalassemia. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002172-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002172-39</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2021.	A3 andere Patientenpopulation
34	2021-006390-37	EU-CTR: A Phase 3b Study to Evaluate Efficacy and Safety of a Single Dose of Autologous CRISPR Cas9 Modified CD34+ Human Hematopoietic Stem and Progenitor Cells (CTX001) in Subjects with Transfusion-Dependent $\beta$ -Thalassemia or Severe Sickle Cell Disease. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006390-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006390-37</a> . [Zugriffsdatum: 16.10.2024]. 2022.	A8 Studie noch nicht abgeschlossen und/oder Ergebnisse liegen noch nicht vor

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 0 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-85 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

*Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-85 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-85 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CLIMB-TDT-111

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><b>Primäres Ziel:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit einer einmaligen Therapie mit autologen humanen CD34<sup>+</sup>-hämatopoetischen Stamm- und Vorläuferzellen, die mittels CRISPR-Cas9 in der Erythroid-spezifischen Enhancer-Region des <i>BCL11A</i>-Gens editiert wurden (Exa-Cel) bei Patienten mit TDT</li> </ul> <p><b>Sekundäre Ziele:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Quantifizierung des prozentualen Anteils der editierten Allele in peripheren Blutzellen und CD34<sup>+</sup>-Zellen des Knochenmarks</li> <li>Bewertung der Produktion von HbF nach der Infusion von Exa-Cel</li> <li>Bewertung der Auswirkungen der Infusion von Exa-Cel auf krankheitsspezifische Ereignisse und den klinischen Status</li> </ul> <p><b>Exploratives Ziel:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bewertung der Fähigkeit von Biomarkern zur Charakterisierung der Wirkung von Exa-Cel und zur Vorhersage von Behandlungsergebnissen</li> </ul>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Es handelt sich um eine einarmige, offene, multizentrische Phase-1/2/3-Studie.
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Alle Änderungen des Studienprotokolls können der aktuellen Version des Studienprotokolls entnommen werden (7).</p> <p>Relevante Änderungen werden für Europa und/oder Deutschland im Folgenden zusammengefasst:</p> <p><b>Version 1.1 (DE), 21. Mai 2018</b> Länderspezifische Version für Deutschland</p> <p><b>Version 1.2 (DE), 27. Juli 2018</b> Länderspezifische Version für Deutschland</p> <p><b>Version 2.0, 15. Februar 2018</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Maximale Zelldosis von <math>2 \times 10^7</math> CD34<sup>+</sup>-Zellen/kg wurde hinzugefügt.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualisiertes Ausschlusskriterium #15 zum Ausschluss von Patienten mit einer Kontraindikation gegen Plerixafor, G-CSF-Produkte oder Busulfan und Ausschlusskriterium #16, um HBV- und HCV-Tests mittels Nukleinsäuretests für alle Patienten.</li> <li>• Streichung der Anleitung zur Verwendung von Defibrotide nach dem Ermessen des Prüfarztes.</li> <li>• Details zu geplanten Zwischenanalysen wurden hinzugefügt.</li> <li>• Streichung von Barrieremethoden zur Empfängnisverhütung aus der Liste der akzeptablen hochwirksamen Verhütungsmethoden.</li> <li>• Bewertung der kognitiven Funktion vor der Busulfan Infusion wurde hinzugefügt.</li> </ul> <p><b>Version 3.0, 16. Dezember 2018</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualisiertes Ausschlusskriterium #10 zum Ausschluss von Patienten mit aktiver Hepatitis bei einer früheren Leberbiopsie und einem Lebereisengehalt <math>\geq 15</math> mg/g bei einem R*2-MRT der Leber.</li> <li>• Die statistischen Analysen wurden aktualisiert, einschließlich der Wirksamkeitsgrenzen für die erweiterte Studie.</li> <li>• Aktualisierte Rollen des Endpoint Adjudication Committee.</li> <li>• Einschlusskriterium #9 hinzugefügt, dass der Patient bereit und in der Lage ist, die geplanten Besuche, Behandlungspläne, Verhütungsrichtlinien und andere Studienverfahren einzuhalten.</li> <li>• Aktualisierte Erfassung von unerwünschten Ereignissen.</li> <li>• Aktualisierung der Bedingungen, die den Sponsor zum Abbruch der Studie veranlassen können.</li> <li>• Das Geburtsland wurde aus den demografischen Angaben und den Ausgangsdaten entfernt.</li> <li>• Aktualisierung der Patientendisposition, um Patienten einzuschließen, denen Exa-Cel verabreicht wurde und die mindestens 1 Jahr lang beobachtet wurden.</li> </ul> <p><b>Version 4.0, 19. August 2019</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sponsor wurde geändert in Vertex Pharmaceuticals Incorporated.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hinzufügen von Patienten mit <math>\beta 0/\beta 0</math>-Genotyp zur Studie und dass mindestens 2 Patienten mit Nicht-<math>\beta 0/\beta 0</math>-Genotyp aufgenommen werden, bevor <math>\beta 0/\beta 0</math>-Patienten aufgenommen werden.</li> <li>• Zusätzlicher sekundärer Endpunkt: Gesamthämoglobinkonzentration (vor Transfusion) im Zeitverlauf.</li> <li>• Es wurde ein Test auf HTLV-1-Antikörper hinzugefügt, und die Patienten müssen mindestens einen Screening-Test auf Syphilis durchführen lassen.</li> <li>• Hinzufügung von Anweisungen, die in bestimmten Fällen eine Wiederholung einzelner Screening-Bewertungen ermöglichen und Erhöhung der Anzahl der Wiederholungsuntersuchungen eines Patienten von einmal auf zweimal.</li> <li>• Erlaubt die Verwendung von G-CSF, wenn das Engraftment bis Tag 21 nicht erfolgt ist.</li> <li>• Überprüfung der Daten des zweiten mit Exa-Cel infundierten Patienten durch den DMC nur dann, wenn bei dem Patienten eine <math>UE \geq</math> Grad 3 auftritt.</li> <li>• Aufnahme der intravenösen Verabreichung von Filgrastim.</li> <li>• Hinzufügung, dass weibliche Patienten, die sich einer Fertilitätserhaltung unterziehen und keine hormonelle Empfängnisverhütung anwenden können, während der Fertilitätserhaltungsphase echte Abstinenz üben müssen, sofern sie kein anderes Kriterium erfüllen.</li> <li>• Der Zeitplan für die Auswertung der Besuche wurde dahingehend aktualisiert, dass bei mehr als einem Apherese-Zyklus nur die Tests auf Infektionskrankheitsmarker wiederholt werden müssen.</li> <li>• Hinzufügen, dass bei Patienten, die aus dieser Studie ausscheiden, die in Studie 131 gesammelten Daten bis zu 2 Jahre nach Exa-Cel in die Analysen einbezogen werden.</li> <li>• Der Text, wonach Deferasirox 30 Tage vor Beginn der Busulfan-Konditionierung abgesetzt werden sollte, wurde entfernt. Alle Eisenchelatbildner müssen mindestens 7 Tage vor der Busulfan-Konditionierung abgesetzt werden.</li> <li>• Der Verweis auf die Beurteilung der Häufigkeit von Allelveränderungen im Knochenmark zu Studienbeginn wurde entfernt und ein Abschnitt hinzugefügt, in dem angegeben wird, dass der Anteil der Allele mit der beabsichtigten</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>genetischen Veränderung in jeder Charge von Exa-Cel beurteilt wird.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anhang 3 (EQ-5D-5L) und Anhang 4 (FACT-BMT) wurden entfernt.</li> <li>• Die angegebene Anzahl der Studienzentren wurde gestrichen.</li> </ul> <p><b>Version 5.0, 04. Februar 2020</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einschluss von Patienten im Alter von 12 - &lt; 18 Jahren; Hinzufügung der Option, gegebenenfalls eine Einverständniserklärung durch gesetzlichen Vormund zu unterzeichnen; Hinzufügung der Lansky Performance Status Scale für Patienten im Alter von &lt; 16 Jahren; Hinzufügung der EQ-5D-Versionen für Patienten im Alter von &lt; 18 Jahren; Hinzufügung des pädiatrischen Lebensqualitätsinventars und der abgekürzten Wechsler-Skala der Intelligenz für Patienten im Alter von 12 - &lt; 18 Jahren; Hinzufügung der Erfassung der Körpergröße für Patienten; Hinzufügung der Erfassung von Körpergröße und Gewicht für Patienten &lt; 18 Jahre beim Screening; &lt; 18 Jahre und Hinzufügung der Risikosprache für pädiatrische Patienten; Hinzufügung, dass etwa 6 erwachsene Patienten mit Exa-Cel behandelt werden, bevor der erste pädiatrische Patient behandelt wird; Hinzufügung der therapeutischen Begründung zur Einbeziehung der Pädiatrie.</li> <li>• Spezifiziert, dass für Patienten &lt; 34 kg die institutionelle und/oder regionale Praxis für die Busulfan-Dosierung angewendet werden kann.</li> <li>• Die Kriterien für die Aussetzung der Aufnahme von Patienten und die individuellen Regeln für die Beendigung der Studie wurden um das Versagen der Herstellung der Zielzellendosis von Exa-Cel ergänzt.</li> <li>• Der obere Grenzwert für direktes Bilirubin in Ausschlusskriterium #10 wurde von 2 × ULN auf 2,5 × ULN geändert.</li> <li>• Aktualisierung der Einschlusskriterien und der Anforderungen an die Empfängnisverhütung, um klarzustellen, dass sie für Patienten im fortpflanzungsfähigen Alter gelten, die sexuell aktiv sind; Hinzufügung, dass Patienten, deren Status der Verhütungsverzichtserklärung sich während der Studienteilnahme ändert, die</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Anforderungen an die Empfängnisverhütung erfüllen müssen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualisierung der Anamneseerhebung, um die gesammelten Genotypen als Alpha- und HBB-Loci und zugehörige Merkmale zu spezifizieren.</li> <li>• Spezifiziert, dass die Bewertung der ineffektiven Erythropoese im Knochenmark das Verhältnis von myeloischen zu erythroiden Zellen umfasst.</li> <li>• Hinzufügung von Erythropoese-Markern zu klinischen Labortests.</li> <li>• Zulässigkeit von Anästhesie bei bildgebenden Untersuchungen hinzugefügt.</li> <li>• Aktualisierte Aussagen über aktuelle Behandlungsmöglichkeiten wurden hinzugefügt.</li> </ul> <p><b>Version 6.0, 08.Januar 2021</b></p> <p>Region-spezifische Version für Europa</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualisierte primäre, wichtige primäre und sekundäre Endpunkte.</li> <li>• Aktualisierte statistische und Zwischenanalysen.</li> <li>• Entfernt, dass Tag 3 der Apherese NUR für die Entnahme von Ersatzzellen gilt.</li> <li>• Die Einschränkung, dass zusätzliche Mobilisierungs- und Apheresezyklen innerhalb von 60 Tagen nach dem Ende des vorherigen Zyklus durchgeführt werden müssen, wurde aufgehoben.</li> <li>• Empfehlung einer Anfangsdosis von 6 Stunden für Busulfan wurde hinzugefügt.</li> <li>• Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien wie folgt aktualisiert: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Einschlusskriterium #6: Anforderung von Einheiten und geschätzten Volumina (letztere, falls verfügbar) für EK-Transfusionen und Gewicht aus den Krankenakten hinzugefügt; Körpergewicht und Hämoglobinwerte vor der Transfusion (falls verfügbar) wurden hinzugefügt.</li> <li>○ Ausschlusskriterium #1: klargestellt, dass der verfügbare 10/10 humane Leukozyten-Antigen-übereinstimmende Spender nach Einschätzung des Prüfers willens und gesund sein sollte.</li> <li>○ Ausschlusskriterium #10: die Definition von fortgeschrittener Lebererkrankung wurde aktualisiert.</li> </ul> </li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ausschlusskriterium #16: Patienten mit positivem Hepatitis-B-Oberflächenantigen wurden ausgeschlossen.</li> <li>• Folgende Aktualisierungen zur Leberbiopsie wurden hinzugefügt: Leberbiopsie (falls innerhalb von 3 Monaten durchgeführt) in die Liste der Screening-Tests aufgenommen, die für ein erneutes Screening nicht wiederholt werden müssen; Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie ist eine Leberbiopsie zur Bestimmung der Eignung, wenn der wiederholte LIC-Wert <math>\geq 15</math> mg Fe/g Trockengewicht und/oder eine chronische Hepatitis-Infektion vorliegt.</li> <li>• Die folgenden Bewertungen wurden hinzugefügt: VOD-Diagnose und Kriterien der Europäischen Gesellschaft für Blut- und Knochenmarktransplantation sowie Methämoglobin.</li> <li>• Aktualisierte Definition von Neutrophilen-Engraftment</li> <li>• Streichung der Kriterien für die Aussetzung der Aufnahme in die Studie, wenn die Zielzellendosis von Exa-Cel nicht erreicht wird.</li> <li>• Die Abbruchregeln wurden aktualisiert, so dass sie nun auch das Versäumnis einschließen, eine adäquate Anzahl von CD34+-Zellen zu mobilisieren und/oder zu sammeln oder die erforderliche Dosis von Exa-Cel nach der zulässigen Anzahl von Zyklen herzustellen.</li> <li>• Die Abbruchregeln für ein und dasselbe SUE, das zumindest möglicherweise mit Exa-Cel, nicht aber mit Busulfan bei 3 Patienten zusammenhängt, wurden dahingehend geändert, dass eine Ad-hoc-Überprüfung durch das DMC und nicht die Aussetzung der Aufnahme in die Studie ausgelöst wird.</li> <li>• Anleitung zur Verabreichung von G-CSF-Produkten wurde hinzugefügt.</li> <li>• Der Zeitpunkt der Verabreichung von Plerixafor wurde korrigiert.</li> <li>• Hinzufügung, dass die Ergebnisse von Alpha-Multiplikationen vor Beginn der Busulfan-Konditionierung bestätigt werden sollten.</li> <li>• Ergänzung, dass Phenytoin zur Prophylaxe von Krampfanfällen kontraindiziert ist.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualisierte Richtlinien für die Eignung von Patienten für eine myeloablative Konditionierung und Exa-Cel-Infusion.</li> <li>• Aktualisiert, dass Patienten transfundiert werden sollten, um das Ziel eines Hb-Wertes von <math>\geq 11</math> g/dL vor der Transfusion mindestens 60 Tage vor dem geplanten Busulfan-Einsatz zu erreichen.</li> <li>• Es wurde aktualisiert, dass Patienten während des Krankenhausaufenthalts für die Busulfan-Konditionierung und die Exa-Cel-Infusion mit EK- und Thrombozytentransfusionen gemäß den Standard- oder institutionellen Praktiken für Patienten, die sich einer HSZT unterziehen, unterstützt werden sollten.</li> <li>• Es wurde hinzugefügt, dass bestätigt werden sollte, dass kein bereitwilliger und gesunder 10/10 HLA-übereinstimmender verwandter Spender verfügbar ist.</li> <li>• Es wurde hinzugefügt, dass bei Patienten im Alter von 12 - &lt; 18 Jahren bis zum Erreichen des Tanner-Stadiums 5 bei der körperlichen Untersuchung zu Studienbeginn (vor der Mobilisierung) sowie 12 und 24 Monate nach der Exa-Cel-Infusion eine Tanner-Einstufung vorgenommen wird.</li> <li>• Aktualisierte Laboruntersuchungen wie folgt: CK und Harnsäure wurden aus der serumchemischen Untersuchung entfernt; Erythropoese-Marker und löslicher Transferrin-Rezeptor werden im Zentrallabor gemessen; Erythroferrin und Hcpidin wurden zur Untersuchung der ineffektiven Erythropoese hinzugefügt.</li> <li>• MRT der Leber (R2*) 6 Monate nach Exa-Cel-Infusion wurde hinzugefügt.</li> <li>• Scoring-Skala für die Bewertung der Leberbiopsie wurde hinzugefügt.</li> </ul> <p><b>Version 6.1, 20. Januar 2021</b> Region-spezifische Version für Europa</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dass 6 Monate nach Exa-Cel-Infusion ein Leber MRT durchgeführt werden soll, wurde entfernt.</li> </ul> <p><b>Version 6.3, 21. Mai 2021</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Präzisierung des Zeitpunkts der Messungen der Vitalparameter vor und während der Exa-Cel-Infusion.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klarstellung, dass 42 Tage nach der Exa-Cel-Infusion der Studientag 43 ist.</li> <li>• Der Sicherheitsendpunkt des erfolgreichen Engraftment der neutrophilen Granulozyten wurde aktualisiert, um die Angabe von 42 Tagen nach der Exa-Cel-Infusion zu entfernen, da das Engraftment der neutrophilen Granulozyten mehr als 42 Tage nach der Exa-Cel-Infusion auftreten kann.</li> <li>• Definition der verzögerten Transplantation als das Ausbleiben der Transplantation von Neutrophilen bis zum Studientag 43.</li> <li>• Aktualisierung der Kriterien für die vorübergehende Aussetzung der Rekrutierung auf der Grundlage der revidierten Definition von Transplantationsversagen.</li> <li>• Hinzufügung, dass der Prüfer den medizinischen Monitor unverzüglich über das Ausbleiben des Engraftments von neutrophilen Granulozyten bis zum Studientag 43 informieren muss.</li> <li>• Wenn innerhalb von 42 Tagen nach der Exa-Cel-Infusion (nach dem 43. Studientag) keine Transplantation erreicht wird, entscheidet der Prüfarzt nach eigenem Ermessen auf der Grundlage aller verfügbaren klinischen Informationen (z.B. klinischer Status des Patienten, Vorhandensein von myeloischen Vorläufern in einer Knochenmarkspunktion, Vorhandensein von Monozyten und Neutrophilen im peripheren Blut, Vorhandensein einer Transplantation bis etwa Tag 60), ob und wann der Patient die Ersatz-CD34+-Stammzellen erhält. Dem Prüfarzt wird empfohlen, sich mit dem Vorsitzenden des Lenkungsausschusses der Studie (oder einem von ihm Beauftragten) zu beraten.</li> <li>• Verweise auf das Exa-Cel-Handbuch für Produktannahme, -lagerung und -infusion sowie das Handbuch für die Apherese-Entnahme wurden hinzugefügt.</li> <li>• Aktualisierte Definition des Versagens der Transplantation als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, wenn nach der Exa-Cel-Infusion und der Verabreichung von Ersatz-CD34+-Stammzellen keine neutrophile Transplantation erreicht wird.</li> <li>• Aktualisierte Definition der Neutrophilen-Transplantation, um die Spezifikation von 42 Tagen nach der Exa-Cel-Infusion auf der Grundlage der klinischen Erfahrung mit Exa-Cel</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zu entfernen und die Definition des Transplantationsversagens auf die Verabreichung von Ersatz-CD34+-Stammzellen zu konzentrieren.</p> <p><b>Version 6.7, 23. Juli 2021</b> Region-spezifische Version für Europa</p>
<b>4</b>	Patienten / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Patienten / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patienten, die zum Zeitpunkt der Einwilligung nach Aufklärung 12 bis einschließlich 35 Jahre alt sind.</li> <li>2. Der Patient (oder gegebenenfalls ihr gesetzlicher Vertreter oder Vormund) hat eine Einverständniserklärung unterzeichnet und datiert.</li> <li>3. Die Diagnose einer TDT ist gesichert und definiert durch: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Vorliegen einer dokumentierten homozygoten <math>\beta</math>-Thalassämie oder heterozygoten <math>\beta</math>-Thalassämie einschließlich <math>\beta</math>-Thalassämie/Hämoglobin E (HbE). Die Patienten konnten auf der Grundlage historischer Daten eingeschrieben werden, jedoch war vor der Busulfan-Konditionierung eine Bestätigung des Genotyps durch das Zentrallabor der Studie erforderlich. Die Genotypen <math>\beta^0</math> und nicht-<math>\beta^0</math> wurden anhand der HbVar-Datenbank definiert.</li> <li>b. Eine Vorgeschichte von mindestens 100 ml/kg/Jahr oder 10 Einheiten/Jahr an EK-Transfusionen in den letzten 2 Jahren vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung oder des letzten erneuten Screenings (falls erforderlich).</li> </ol> </li> <li>4. Das Vorliegen eines Karnofsky-Leistungsstatus von <math>\geq 80\%</math> für Patienten <math>\geq 16</math> Jahre oder Lansky-Performance-Status von <math>\geq 80\%</math> für Patienten <math>&lt; 16</math> Jahre.</li> <li>5. Die Patienten sind nach Beurteilung des Prüfarztes für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet.</li> <li>6. Der Zugriff auf detaillierte medizinische Aufzeichnungen über EK-Transfusionen, einschließlich der Einheiten und geschätzten Volumina (letztere, falls verfügbar) der</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>EK-Transfusionen und der damit verbundenen Hb-Werte vor der Transfusion, des Gewichts und der stationären Krankenhausaufenthalte, für mindestens 2 Jahre vor der Einwilligung. Das Körpergewicht und die Hb-Werte vor der Transfusion wurden (sofern verfügbar) für jede Transfusion erfasst.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>7. Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter (postmenarchal, mit intakter Gebärmutter und mindestens einem Eierstock und weniger als einem Jahr postmenopausal) erklären sich bereit, von der Einwilligung bis mindestens 6 Monate nach der Exa-Cel-Infusion akzeptable Verhütungsmethoden anzuwenden.</li> <li>8. Männliche Patienten im fortpflanzungsfähigen Alter erklären sich bereit, vom Beginn der Mobilisierung bis mindestens 6 Monate nach der Exa-Cel-Infusion eine wirksame Empfängnisverhütung anzuwenden.</li> <li>9. Die Patienten sind bereit und fähig die geplanten Besuche, den Behandlungsplan, die Labortests, die Richtlinien zur Empfängnisverhütung und anderer Studienverfahren einzuhalten.</li> <li>10. Die Patienten sind bereit nach Abschluss dieser Studie an einer weiteren Langzeit-Folgestudie (Studie 131) teilzunehmen.</li> </ol> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Für den betreffenden Patienten ist ein gewillter und gesunder 10/10 Humaner Leukozyten-Antigen (HLA)-übereinstimmender verwandter Spender nach dem Urteil des Prüfarztes verfügbar.</li> <li>2. Es hat eine vorherige allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (allo-HSZT) stattgefunden.</li> <li>3. Patienten mit assoziierter <math>\alpha</math>-Thalassämie und &gt; 1 Alpha-Deletion oder Alpha-Multiplikationen.</li> <li>4. Patienten bei denen eine Sichelzell-<math>\beta</math>-Thalassämie-Variante vorliegt.</li> <li>5. Das Vorliegen einer klinisch signifikanten, vom Prüfarzt festgestellten und aktiven bakteriellen, viralen, pilzartigen oder parasitären Infektion.</li> <li>6. Eine 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 Prüfarztes nicht auf Hypersplenismus zurückzuführen sind.</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>7. Der Patient hat eine signifikante Blutungsstörung in der Vorgeschichte.</p> <p>8. Der Patient hat eine Krankheit oder einen klinischen Zustand in der Anamnese, die nach Ansicht des Prüfarztes die Ergebnisse der Studie beeinträchtigen oder ein zusätzliches Risiko bei der Verabreichung des Studienmedikaments an den Patienten darstellen könnte. Dazu gehören unter anderem: unmittelbare Familienangehörige mit einem bekannten familiären Krebsyndrom, relevante Arzneimittelallergien in der Anamnese, Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems oder des zentralen Nervensystems in der Anamnese, klinisch bedeutsame Pathologien in der Anamnese, unkontrollierte Anfallsleiden in der Anamnese oder psychiatrische Erkrankungen in der Anamnese.</p> <p>9. Der Patient hat eine vorherige oder aktuelle bösartige Erkrankung oder myeloproliferative Störung oder eine signifikante Immundefizienzstörung.</p> <p>10. Der Patient hat eine fortgeschrittene Lebererkrankung, definiert als:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Aspartat-Transaminase (AST), Alanin-Transaminase (ALT) &gt; 3 × der oberen Grenze des Normalwerts (ULN), oder direkter Bilirubinwert &gt; 2,5 × ULN, oder</li> <li>b. Baseline-Prothrombinzeit (International Normalized Ratio; INR) &gt; 1,5 × ULN, oder</li> <li>c. Eine Zirrhose in der Vorgeschichte oder Anzeichen einer Übergangsfibrose bei einer früheren Leberbiopsie, falls vorhanden</li> <li>d. Patienten mit aktiver Hepatitis-Infektion (siehe Kriterium 16).</li> <li>e. Patienten mit einer chronischen Hepatitis-Infektion in der Vorgeschichte sind ebenfalls ausgeschlossen, es sei denn, eine Leberbiopsie innerhalb von 3 Monaten vor oder beim Screening ergab keinen Hinweis auf eine Übergangsfibrose oder Zirrhose.</li> <li>f. Der Eisengehalt der Leber (LIC) beträgt <math>\geq 15</math> mg Fe/g Trockengewicht in der R2-Magnetresonanztomographie der Leber, es sei denn, eine Leberbiopsie innerhalb von 3 Monaten vor oder beim</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Screening ergab keine Anzeichen für eine Übergangsfibrose oder Zirrhose.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>11. Es liegt ein kardiales T2* &lt; 10 msec im MRT oder eine linksventrikuläre Auswurfraction (LVEF) &lt; 45 % im Echokardiogramm vor.</li> <li>12. Es liegt eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Baseline) von &lt; 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vor.</li> <li>13. Es liegt eine Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (DLco) von &lt; 50 % des vorausgerechneten Wertes (korrigiert um Hämoglobin und/oder Alveolarvolumen) vor.</li> <li>14. Es hat eine frühere Behandlung mit Gentherapie/Editierungsprodukt stattgefunden.</li> <li>15. Es liegt eine Intoleranz, Kontraindikation oder bekannte Empfindlichkeit gegenüber Plerixafor, G-CSF-Produkten (z.B. Filgrastim) oder Busulfan vor oder es gab eine frühere Anaphylaxie mit Hilfsstoffen des Exa-Cel Produkts (Dimethylsulfoxid (DMSO), Dextran).</li> <li>16. Der Patient ist positiv für das Vorhandensein von Humanem Immundefizienz-Virus-1 (HIV-1) oder Humanem Immundefizienz-Virus-2 (HIV-2) (positiv für Antigen/Antikörper UND Nukleinsäuretests (NAT-Test)), Hepatitis-B-Virus (HBV) (positiv für Hepatitis-B-Kernantikörper (HBcAb) oder positives Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg) UND für NAT-Tests), Syphilis (positives Screening UND positive Bestätigungstests) oder Hepatitis-C-Virus (HCV; positiv für beide Antikörper (HcAb) und für NAT-Tests). Zusätzliche Marker für Infektionskrankheiten wurden entsprechend den Anforderungen der örtlichen Behörde für die Sammlung und Verarbeitung von Zelltherapieprodukten beschafft und getestet. Diese zusätzlichen Tests (z.B. humanes T-Zell-lymphotropes Virus-1 (HTLV-1), humanes T-Zell-lymphotropes Virus-2 (HTLV-2), Malaria, Tuberkulose, Toxoplasmose, Trypanosoma cruzi oder West-Nil-Virus) wurden ausgewertet, um die Gesamtauswirkungen auf das Thema und die Herstellung von Exa-Cel zu bestimmen.</li> <li>17. Die Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit einem Prüfpräparat innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening oder weniger als 5 Halbwertszeiten des Prüfpräparats, je nachdem, welcher Zeitraum ab dem Screening länger war.</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>18. Eine Einschätzung des Prüfarztes, dass der Patient die im Prüfplan beschriebenen Studienverfahren nicht einhalten würde.</p> <p>19. Patientinnen sind schwanger oder stillen.</p>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie ist multizentrisch mit 13 Standorten in den Vereinigten Staaten, Kanada, dem Vereinigten Königreich, Deutschland und Italien.
<b>5</b>	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Es handelt sich um eine einarmige Studie, alle Patienten erhalten folgende Intervention:</p> <p>Die Behandlung der Patienten mit Exa-Cel umfasst 4 Schritte, wobei bis auf die Gen-Editierung mit der CRISPR-Cas9-Technologie dieselben Schritte und Prinzipien wie bei anderen Stammzelltransplantationen erfolgen bzw. gelten.</p> <p><b>Schritt 1:</b> Zunächst erfolgt ein Screening der Patienten, welches u.a. auch eine Kryokonservierung von Eizellen, Spermien oder Keimdrüsengewebe beinhaltet, um einen etwaigen späteren Kinderwunsch der Patienten zu ermöglichen (die myeloablative Konditionierung mit Busulfan im Folgeschritt ist genotoxisch).</p> <p>Es wird empfohlen, dass Patienten vor der Apherese eine oder mehrere EK-Transfusionen erhalten, mit dem Ziel, einen Gesamthämoglobin (Hb)-Wert von <math>\geq 11</math> g/dl aufrecht zu erhalten, um so das hyperaktive Knochenmark vor der Mobilisierung zu stabilisieren.</p> <p><b>Schritt 2:</b> Anschließend werden die Stammzellen der Patienten aus dem Knochenmark mobilisiert und via Apherese entnommen. Dieser Vorgang muss, je nach Zustand des Knochenmarks, ggf. wiederholt werden, um ausreichend Stammzellen zu generieren. Es müssen nicht nur ausreichend Zellen für die Gen Editierung vorliegen, sondern auch als Absicherung (Back-up) für den Fall, dass die editierten Zellen nicht beim Patienten engrafted dann kann der Patient seine eigenen, nicht-editierten Zellen zurückerhalten. Entsprechend verbleiben Aliquots von Stammzellen des Patienten am Behandlungszentrum und werden kryokonserviert. Die zu editierenden Zellen werden in eine zentrale Produktionsstätte des pharmazeutischen Unternehmers transportiert, wo die CD34+-Stammzellen isoliert, mittels CRISPR Cas9 modifiziert und in ausreichender Menge angezüchtet werden. Dieser Vorgang dauert insgesamt ca. 14 Wochen. Im Anschluss werden die editierten Stammzellen eingefroren und zurück zum Behandlungszentrum transportiert.</p> <p><b>Schritt 3A:</b> Sobald die patienteneigenen, modifizierten Zellen wieder im Behandlungszentrum eintreffen, werden</p>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>die Patienten mittels myeloablativer Konditionierung auf die Verabreichung vorbereitet. <b>Schritt 3B:</b> Dafür bekommen die Patienten an 4 aufeinanderfolgenden Tagen ein Chemotherapeutikum, welches zur Ablation des Knochenmarks der Patienten führt. Frühestens nach 48 Stunden und innerhalb von maximal 7 Tagen werden die patienteneigenen, editierten Stammzellen implantiert. Diese Verabreichung von Exa-Cel erfolgt als zentralvenöse Katheterinfusion. Die Infusion von Exa-Cel stellt eine einmalige Gabe dar.</p> <p>Jedes patientenspezifische Fläschchen enthält Exa-Cel, genetisch modifizierte autologe CD34+-Zellen in einer chargenabhängigen Konzentration. Das Arzneimittel ist in einem oder mehreren Fläschchen verpackt, die insgesamt eine Dispersion zur Infusion von <math>4-13 \times 10^6</math> Zellen/ml lebensfähiger, mit CD34+-Zellen angereicherter Zellpopulation enthalten, die in einer Kryokonservierungslösung suspendiert ist.</p> <p>Jedes Fläschchen enthält 1,5 bis 20 ml zur Infusion.</p> <p><b>Schritt 4:</b> Nach der Infusion mit Exa-Cel werden die Patienten gemäß den standardisierten Richtlinien für Stammzelltransplantation einige Wochen im Reinraum nachbeobachtet, bis sich ihre Immun- und Gerinnungsfunktion (Engraftment von neutrophilen Granulozyten und Blutplättchen) wieder stabilisiert. Nach der Entlassung wird die Regeneration der Stammzellen über mehrere Jahre nachbeobachtet.</p>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><b>Primärer Wirksamkeitsendpunkt</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten, die TI12 erreichen, definiert als Aufrechterhaltung eines gewichteten durchschnittlichen Hb-Wertes <math>\geq 9</math> g/dl ohne EK-Transfusionen für mindestens 12 aufeinanderfolgende Monate zu einem beliebigen Zeitpunkt nach der Infusion von Exa-Cel. Die Bewertung der TI12 beginnt 60 Tage nach der letzten EK-Transfusion zur Unterstützung nach der Transplantation oder zur Behandlung der TDT-Krankheit.</li> </ul> <p><b>Zentraler sekundärer Wirksamkeitsendpunkt</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten, die TI6 erreichen, definiert als Aufrechterhaltung eines gewichteten durchschnittlichen Hb-Wertes <math>\geq 9</math> g/dl ohne EK-Transfusionen für mindestens</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>6 aufeinanderfolgende Monate zu einem beliebigen Zeitpunkt nach der Infusion von Exa-Cel. Die Bewertung von TI6 beginnt 60 Tage nach der letzten EK-Transfusion zur Unterstützung nach der Transplantation oder zur Behandlung der TDT-Krankheit.</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten, die bis zu 24 Monate lang, beginnend 60 Tage nach der Exa-Cel-Infusion, eine Verringerung der jährlichen Transfusionen um mindestens 95 %, 90 %, 85 %, 75 % und 50 % gegenüber dem Ausgangswert erreichen.</li> <li>• Relative Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei Transfusionen bis zu 24 Monaten, beginnend 60 Tage nach der Exa-Cel-Infusion</li> <li>• Dauer der Transfusionsfreiheit nach Exa-Cel-Infusion</li> <li>• Anteil der Allele mit beabsichtigter genetischer Veränderung in peripheren Blutleukozyten im Laufe der Zeit. Beabsichtigte genetische Veränderungen sind Indels, die die Sequenz des erythrozytenspezifischen Enhancers im Intron 2 von BCL11A verändern.</li> <li>• Anteil der Allele mit beabsichtigter genetischer Veränderung in CD34+-Zellen des Knochenmarks im Laufe der Zeit</li> <li>• Fetale Hämoglobinkonzentration (vor der Transfusion) im Zeitverlauf</li> <li>• Totale Hämoglobinkonzentration (vor der Transfusion) im Zeitverlauf</li> <li>• Veränderung der von den Patienten berichteten Ergebnisse (PROs) im Laufe der Zeit unter Verwendung der EuroQol-Lebensqualitätsskala (EQ-5D-5L) für Patienten <math>\geq 18</math> Jahre, des EQ-5D-Y für Patienten <math>&lt; 18</math> Jahre, der funktionellen Bewertung der Krebstherapie-Knochenmarktransplantation (FACT-BMT) für Patienten <math>\geq 18</math> Jahre und des pädiatrischen Lebensqualitätsinventars (PedsQL) für Patienten <math>&lt; 18</math> Jahre.</li> <li>• Veränderung der Parameter der Eisenüberladung, einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Eisenkonzentration in der Leber (LIC) gegenüber dem Ausgangswert, bewertet durch R2-Magnetresonanztomographie (MRT), und Eisengehalt des Herzens</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(CIC) gegenüber dem Ausgangswert, bewertet durch T2*-MRT.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Veränderung des Serumferritinspiegels gegenüber dem Ausgangswert im Laufe der Zeit</li> <li>• Anteil der Patienten, die im Laufe der Zeit eine Eisenchelationstherapie erhalten</li> </ul> <p><b>Explorative Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des Anteils der zirkulierenden Erythrozyten, die fetales Hämoglobin exprimieren (F-Zellen) im Vergleich zum Ausgangswert (vor der Transfusion) im Zeitverlauf</li> <li>• Explorative Biomarker-Analyse des peripheren Blutes im Vergleich zum Ausgangswert im Zeitverlauf, einschließlich, aber nicht notwendigerweise beschränkt auf die Expression von <math>\alpha</math>-Globin und nicht-<math>\alpha</math>-Globin mRNA in zirkulierenden Retikulozyten im Zeitverlauf</li> <li>• Bewertung der ineffektiven Erythropoese in der Knochenmarkanalyse im Vergleich zum Ausgangswert im Zeitverlauf</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	In die Studie werden zunächst bis zu 12 Patienten aufgenommen, um eine vorläufige Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von Exa-Cel vorzunehmen. Die Studie konnte auf bis zu ca. 45 Patienten erweitert werden. Die Stichprobengröße von 45 Patienten bietet eine Aussagekraft von mindestens 95 %, um eine Ansprechrage von 50 % auszuschließen, wenn die tatsächliche Ansprechrage 80 % beträgt.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<b>Interimanalysen (IA)</b> IA1 (~17 Patienten wurden 16 Monate nach der Infusion mit Exa-Cel nachbeobachtet) wurde nicht durchgeführt. Die vorab spezifizierte IA2 (~24 Patienten wurden 16 Monate nach der Infusion mit Exa-Cel nachbeobachtet) wurde auf der Grundlage des Datenschnitts vom 06. September 2022 durchgeführt. IA3 wurde auf der Grundlage des Datenschnitts am 16 April 2023 durchgeführt.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Es handelt sich um eine einarmige Studie.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)  Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend. Es handelt sich um eine einarmige, unverblindete Studie.
10	Randomisierung, Durchführung  Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Patienten/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Patienten/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Patienten / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Nicht zutreffend. Es handelt sich um eine einarmige, unverblindete Studie.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b>Generelle Erwägungen</b></p> <p>Alle Daten werden für jeden einzelnen Patienten aufgelistet.</p> <p><b>Kontinuierliche Variablen</b></p> <p>Kontinuierliche Variablen werden anhand der folgenden deskriptiven Statistiken zusammengefasst: Anzahl der Patienten (n), Mittelwert, SD, Median, Minimum (min) und Maximum (max).</p> <p>Für bestimmte kontinuierliche Variablen, wie z.B. HbF, werden zusätzliche zusammenfassende Statistiken einschließlich des 1. und 3. Quartils dargestellt.</p> <p><b>Kategoriale Variablen</b></p> <p>Kategoriale Variablen werden mit Hilfe von Zählungen und Prozentsätzen zusammengefasst.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Baselinewerte</b></p> <p>Die Baselinewerte werden, sofern nicht anders angegeben, als die letzte nicht fehlende Messung (planmäßig oder außerplanmäßig) definiert, die vor Beginn der Mobilisierung durchgeführt worden ist.</p> <p><b>Die Veränderung (absolute Veränderung) gegenüber dem Baselinewert</b></p> <p>Die Veränderung (absolute Veränderung) gegenüber dem Baselinewert wird wie folgt berechnet: Post-Baselinewert – Baselinewert.</p> <p><b>Die relative Veränderung gegenüber dem Baselinewert</b></p> <p>Die relative Veränderung gegenüber dem Baselinewert wird berechnet und in Prozent ausgedrückt als</p> $100 \% \times (\text{Post-Baselinewert} - \text{Baselinewert}) / \text{Baselinewert}$ <p><b>Die relative Verringerung gegenüber dem Baselinewert</b></p> <p>Die relative Verringerung gegenüber dem Baselinewert wird berechnet und in Prozent ausgedrückt als</p> $100 \% \times (\text{Baselinewert} - \text{Post-Baselinewert}) / \text{Baselinewert}$ <p>Im Allgemeinen wurden Messungen, die bei außerplanmäßigen Besuchen durchgeführt werden in die Analysen gemäß den Regeln für Besuchsfenster einbezogen.</p> <p>Unvollständige/fehlende Daten werden nicht korrigiert, sofern nicht anders angegeben. Bei Patienten, bei denen die Nachbeobachtung abgebrochen wird oder die verstorben sind, werden die Sicherheits- und Wirksamkeitsanalysen auf der Grundlage der verfügbaren Daten vor dem Tod oder dem Abbruch der Nachbeobachtung durchgeführt. Ein Monat ist definiert als 30 Tage.</p> <p>Es werden keine formalen statistischen Analysen durchgeführt, um das Vorhandensein von statistischen Ausreißern zu erkennen oder zu beheben, sofern nicht anders angegeben.</p> <p>Die Hb-Werte der Zentrallabore werden für die Baselinemerkmale und die Wirksamkeitsanalysen verwendet. Die Hb-Werte der lokalen und Zentrallabors werden für die Sicherheitsanalysen verwendet.</p> <p><b>Analysepopulationen</b></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die folgenden Analysesets wurden definiert: Enrolled Set, Safety Analysis Set, Full Analysis Set (FAS) und Primary Efficacy Set (PES).</p> <p><b>Enrolled Set</b></p> <p>Das Enrolled Set enthält alle eingeschlossenen Patienten, die eine Einverständniserklärung unterschrieben und die Zulassungskriterien erfüllten. Die Auflistung der demografischen Daten und der Baselinecharakteristika erfolgt auf der Grundlage des Enrolled Set.</p> <p><b>Safety Analysis Set</b></p> <p>Safety Analysis Set ist eine Untergruppe des Enrolled Set, die Patienten umfasst, die mit dem Mobilisierungsschema begannen.</p> <p><b>Full Analysis Set (FAS)</b></p> <p>Das Full Analysis Set ist eine Untergruppe des Enrolled Sets, die eine Exa-Cel-Infusion erhielten. Die demografischen Daten und Baselinemerkmale werden auf der Grundlage der FAS zusammengefasst.</p> <p><b>Primary Efficacy Set (PES)</b></p> <p>Primary Efficacy Set ist eine Untergruppe der FAS, die alle Patienten umfasst, die mindestens 16 Monate lang nach der Exa-Cel-Infusion und mindestens 14 Monate lang nach Abschluss der EK-Transfusionen zur Unterstützung nach der Transplantation oder zur Behandlung der TDT-Krankheit beobachtet wurden. Patienten, die die 24-monatige Nachbeobachtungszeit in der Studie nach der Exa-Cel-Infusion abgeschlossen hatten, wurden in diese Gruppe aufgenommen, mit Ausnahme derjenigen, die zwischen Monat 10 und Monat 12 EK-Transfusionen erhalten hatten, aber weniger als 14 Monate (einschließlich bis zu 2 Monate in Studie 131) zusätzliche Nachbeobachtungszeit hatten. Darüber hinaus wurden auch Patienten in diese Gruppe aufgenommen, die aufgrund von Nebenwirkungen, die als mit Exa-Cel zusammenhängend angesehen wurden, verstarben oder die Studie abbrachen und die weniger als 16 Monate nach der Exa-Cel-Infusion Nachbeobachtungszeit hatten oder die mehr als 12 Monate nach der Exa-Cel-Infusion kontinuierlich EK-Transfusionen erhielten.</p>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Es wurden folgende Subgruppenanalysen für ausgewählte Endpunkte durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter beim Screening (<math>\geq 12</math> - &lt; 18 Jahre und <math>\geq 18</math> - <math>\leq 35</math> Jahre)</li> <li>• Genotyp (<math>\beta 0/\beta 0</math>-ähnlich and nicht-<math>\beta 0/\beta 0</math>-ähnlich)</li> <li>• Geschlecht</li> <li>• Ethnische Herkunft (weiß, asiatisch, andere) und Region</li> </ul>
<b>Resultate</b>		

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Da es sich um eine einarmige Studie handelt, hat keine Randomisierung stattgefunden.  59 Patienten wurden in die Studie aufgenommen. 56 Patienten erhielten die Intervention mit Exa-Cel. Das FAS enthält alle 56 Patienten, die zur Beurteilung des primären Zielkriteriums berücksichtigt werden. Das PES enthält 52 Patienten, die zur Beurteilung des primären Zielkriteriums berücksichtigt werden.
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart.
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Patienten / Patienten und der Nachbeobachtung	<b>Beginn der Studie:</b> 10. September 2018 (Datum, an dem der erste in Frage kommende Patient die Einverständniserklärung unterschrieben hat)
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Es handelt sich um eine laufende Studie
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.*

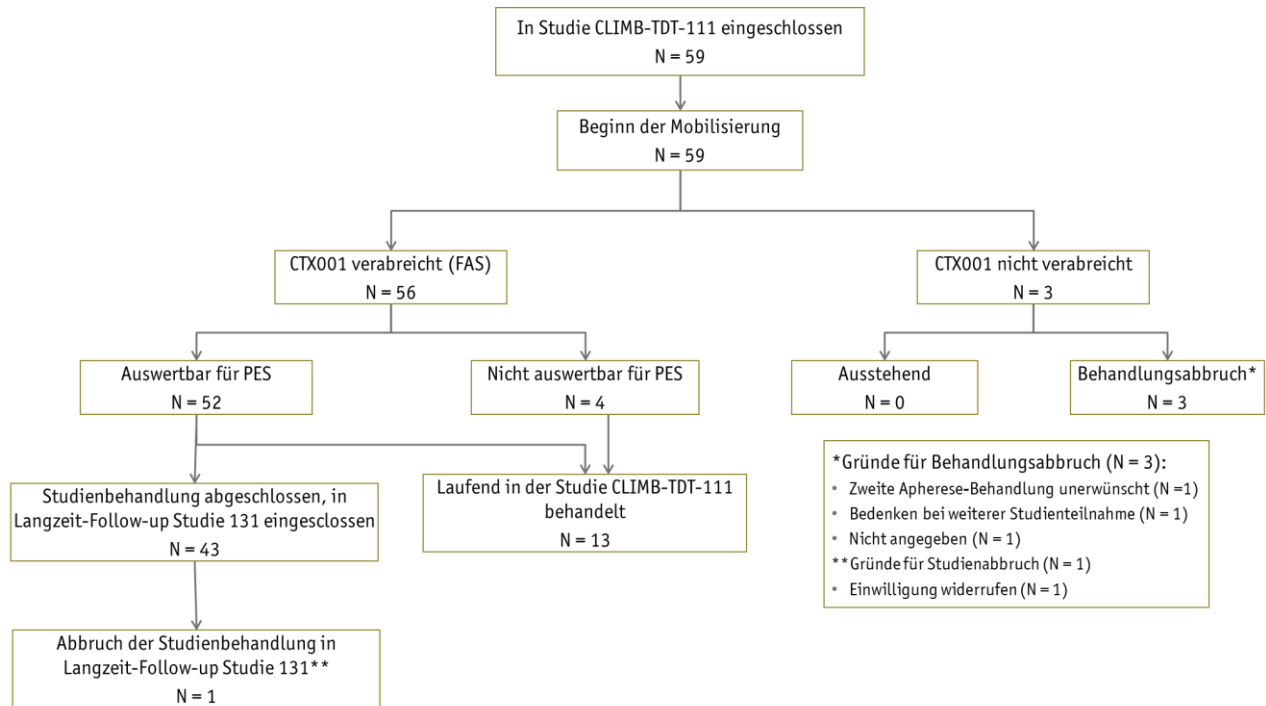


Abbildung 4-14: Flow-Chart für den Patientenfluss der Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131.

Tabelle 4-86 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CLIMB-CTX001-131

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><b>Primäres Ziel</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bewertung der Langzeitsicherheit bis zu 15 Jahre nach der Exa-Cel-Infusion bei Patienten, die Exa-Cel zur Behandlung von transfusionsabhängiger <math>\beta</math>-Thalassämie (TDT) oder schwerer Sichelzellkrankheit (SCD) erhalten haben</li> </ul> <p><b>Sekundäres Ziel</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Beurteilung der Wirksamkeit von Exa-Cel bis zu 15 Jahre nach der Exa-Cel-Infusion bei Patienten, die Exa-Cel zur Behandlung von TDT oder schwerer SCD erhalten haben</li> </ul>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Es handelt sich um eine multizentrische, offene Rollover-Studie zur Bewertung der langfristigen Sicherheit und Wirksamkeit von Exa-Cel bei Patienten, die Exa-Cel in den



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Studien 111 oder 141 (TDT) oder in den Studien 121 oder 151 (schwere SCD) erhielten.
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Alle Änderungen des Studienprotokolls können der aktuellen Version des Studienprotokolls entnommen werden (113)</p> <p>Relevante Änderungen werden für Europa und/oder Deutschland im Folgenden zusammengefasst:</p> <p><b>Version 2.0, 15. November 2019</b></p> <p>Das sekundäre Ziel wurde geändert, so dass die Bewertung der Wirksamkeit von Exa-Cel verlängert wurde, auf bis zu 15 Jahre nach der Exa-Cel-Infusion.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die folgenden sekundären Endpunkte und der explorative Endpunkt wurden hinzugefügt, um die Bewertung der Langzeitwirksamkeit von Exa-Cel weiter zu unterstützen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Sekundäre Endpunkte für TDT und SCD: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anteil der Allele mit der beabsichtigten genetischen Veränderung, die im Laufe der Zeit in peripheren Blutleukozyten vorhanden sind</li> </ul> </li> <li>○ Sekundärer Endpunkt für TDT: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anteil der Patienten, die im Laufe der Zeit eine Eisenchelationstherapie erhalten</li> </ul> </li> <li>○ Sekundärer Endpunkt für SCD: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SCD-bedingte Transfusionen</li> </ul> </li> <li>○ Explorativer Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anteil der zirkulierenden Erythrozyten, die fetales Hämoglobin (F-Zellen) exprimieren, im Zeitverlauf</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Klarstellung, dass mit Exa-Cel zusammenhängende SUEs als primärer Endpunkt bewertet werden.</li> <li>• Es wurde klargestellt, dass die Hb- und HbF-Messungen vor der Transfusion durchgeführt werden.</li> <li>• Es wurde klargestellt, dass die VOC-Ereignisse ab 6 Monaten nach der Exa-Cel-Infusion nach Jahr und insgesamt zusammengefasst werden.</li> <li>• Es wurde klargestellt, dass die Patienten bis zu 15 Jahre nach der Exa-Cel-Infusion in der Mutterstudie nachbeobachtet werden. Die Teilnahme an der Studie CTX001-131 dauert bis zu 13 Jahre, wenn der Patient die Hauptstudie</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>abgeschlossen hat (d.h. bis zu 2 Jahre Nachbeobachtung in der Hauptstudie (CLIMB-TDT-111 und Studie CLIMB-SCD-121) und bis zu 13 Jahre in Studie CTX001-131).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hinzufügung von Telemedizin und reduziertem Zeitplan für Patienten, die nicht in der Lage oder bereit sind, alle geplanten Besuche zu absolvieren, um die Menge der während der Studie gesammelten Daten zu maximieren.</li> <li>• Der Sponsor wurde durch Streichung von CRISPR Therapeutics in Vertex Pharmaceutical Inc. geändert.</li> <li>• Es wurden separate Tabellen für Patienten erstellt, die die Mutterstudie vorzeitig abbrechen und in die Studie CTX001-131 aufgenommen werden, sowie für Patienten, die die Mutterstudie abschließen und in die Studie CTX001-131 aufgenommen werden und <math>\geq 2</math> Jahre - <math>&lt; 5</math> Jahre nach der Exa-Cel-Infusion in der Mutterstudie überwacht werden.</li> <li>• Es wurde hinzugefügt, dass ein Endpoint Adjudication Committee (EAC) für die unabhängige Bewertung von Transfusionsereignissen zuständig ist, die mindestens 3 Monate und bis zu 15 Jahre nach der Exa-Cel-Infusion auftreten und von den Prüfern als NICHT mit der zugrunde liegenden <math>\beta</math>-Thalassämie in Verbindung stehend eingestuft werden.</li> <li>• Es wurde klargestellt, dass ein EAC die von den Prüfern gemeldeten VOC-Ereignisse für 2 Jahre vor der Unterzeichnung der Einwilligung und bis zu 15 Jahre nach der Exa-Cel-Infusion auswerten wird.</li> <li>• Die Erfassung von Begleitmedikamenten oder Verfahren, die für die Behandlung von TDT oder SCD indiziert sind (z.B. Eisenchelationstherapie und Hydroxyurea), wurde von 5 auf 15 Jahre erweitert, um die Verlängerung der Beurteilung von Transfusionen, die Nachhaltigkeit von HbF <math>\geq 20</math> % und die Verlängerung der Beurteilung von VOC zu unterstützen.</li> <li>• Hinzufügung von Anweisungen für den Umgang mit Patienten, die im Rahmen der Nachbeobachtung verloren gegangen sind.</li> <li>• Es wurde klargestellt, dass das Gewicht jedes Mal erhoben wird, wenn ein Patient eine Bluttransfusion erhält.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hinzufügung von Anweisungen zur Handhabung der Einwilligungserklärung.</li> <li>• Klarstellung, dass die Stichprobengröße durch die Anzahl der Patienten bestimmt wird, die Exa-Cel in den Hauptstudien erhalten haben und dann in die Studie CTX001-131 aufgenommen wurden.</li> <li>• Klarstellung der Definitionen von Analysesets.</li> <li>• Die Analysen der primären/sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurden aktualisiert und entsprechen nun den in den Hauptstudien definierten Endpunkten.</li> <li>• Es wurde klargestellt, dass die Version 5.0 der CTCAE-Leitlinien zur Bestimmung des Schweregrads von UEs herangezogen wird.</li> </ul> <p><b>Version 3.0, 17. November 2021</b> Aktuelle Version</p>
<b>4</b>	Patienten / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Patienten / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Der Patient (oder sein gesetzlich bestellter und bevollmächtigter Vertreter oder Vormund) hat ein Einwilligungsfomular datiert und unterzeichnet.</li> <li>2. Die Patienten erhielten eine Exa-Cel-Infusion im Rahmen der Mutterstudie.</li> </ol> <p><b>Ausschlusskriterien</b> Es liegen keine Ausschlusskriterien vor.</p>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Diese Studie wurde an 11 Standorten in den USA, Kanada, Deutschland, Italien und dem Vereinigten Königreich durchgeführt.
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Es handelt sich um eine Langzeit-Follow-up Studie, in der keine Intervention stattfindet.
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><b>Primäre Wirksamkeitsendpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neue maligne Erkrankungen</li> <li>• Neue oder sich verschlimmernde hämatologische Erkrankungen (z.B. immunvermittelte Zytopenien, aplastische Anämie, primäre Immundefekte)</li> <li>• Gesamtmortalität</li> <li>• Alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SAEs), die bis zu 5 Jahre nach der Exa-Cel-Infusion auftreten</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exa-Cel-bezogene AEs und SAEs</li> </ul> <p>Alle primären Endpunkte werden, sofern nicht anders angegeben, bis zu 15 Jahre nach der Exa-Cel-Infusion untersucht.</p> <p><b>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</b></p> <p><b>SCD und TDT</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamt-Hämoglobin (Hb)-Konzentration im Zeitverlauf</li> <li>• Fetale Hämoglobinkonzentration (HbF) im Zeitverlauf</li> <li>• Anteil der Allele mit beabsichtigter genetischer Veränderung im peripheren Blut im Zeitverlauf</li> <li>• Veränderung der von den Patienten berichteten Ergebnisse (PROs) im Laufe der Zeit bei Patienten <math>\geq 18</math> Jahre: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ EuroQol-Fragebogen - 5 Dimensionen – 5 Schweregrade (EQ-5D- 5L) (nur Patienten aus Studie CLIMB-TDT-111 und Studie CLIMB-SCD-121)</li> <li>○ Funktionelle Bewertung der Krebstherapie-Knochenmarktransplantation (FACT-BMT) (nur Patienten aus Studie CLIMB-TDT-111 und Studie CLIMB-SCD-121)</li> </ul> </li> <li>• Veränderung der PROs im Laufe der Zeit bei Patienten <math>&lt; 18</math> Jahren: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ EuroQol-Fragebogen – 5 Dimensionen - Jugend (EQ-5D-Y; selbstauszufüllende und altersabhängige Proxy-Versionen)</li> <li>○ Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) (selbstauszufüllende und stellvertretende Versionen je nach Alter)</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Nur TDT</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten, die TI12 erreichen, definiert als Aufrechterhaltung des gewichteten durchschnittlichen <math>Hb \geq 9</math> g/dL ohne Erythrozyten-Transfusionen für mindestens 12 aufeinanderfolgende Monate zu jedem Zeitpunkt nach der Exa-Cel-Infusion. Die Bewertung der TI12 beginnt 60 Tage nach der letzten EK-Transfusion zur Unterstützung nach der Transplantation oder zur Behandlung der TDT-Krankheit.</li> <li>• Anteil der Patienten, die TI6 erreichen, definiert als Aufrechterhaltung eines gewichteten durchschnittlichen Hb-Wertes <math>\geq 9</math> g/dL ohne EK-</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Transfusionen für mindestens 6 aufeinanderfolgende Monate zu einem beliebigen Zeitpunkt nach der Exa-Cel-Infusion. Die Bewertung der TI6 beginnt 60 Tage nach der letzten EK-Transfusion zur Unterstützung nach der Transplantation oder zur Behandlung der TDT-Krankheit.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten, die eine Reduzierung der jährlichen Transfusionen um mindestens 95 %, 90 %, 85 %, 75 % oder 50 % gegenüber dem Ausgangswert erreichen, beginnend 60 Tage nach der Exa-Cel-Infusion.</li> <li>• Dauer der Transfusionsfreiheit nach Exa-Cel-Infusion</li> <li>• Relative Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei den Transfusionen ab 60 Tage nach der Exa-Cel-Infusion.</li> <li>• Eisenüberladung, gemessen an der Lebereisenkonzentration (LIC), der kardialen Eisenkonzentration (CIC) und Ferritin im Zeitverlauf</li> <li>• Anteil der Patienten, die im Laufe der Zeit eine Eisenchelationstherapie erhalten</li> </ul> <p><b>Nur SCD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten, bei denen nach der Infusion von Exa-Cel mindestens 12 Monate lang keine schwere VOC aufgetreten ist (VF12). Die Bewertung von VF12 beginnt 60 Tage nach der letzten EK-Transfusion zur Unterstützung nach der Transplantation oder zur Behandlung der SCD-Erkrankung.</li> <li>• Anteil der Patienten, die mindestens 12 Monate lang (HF12) nach der Exa-Cel-Infusion keinen stationären Krankenhausaufenthalt wegen schwerer VOC benötigten. Die Bewertung der HF12 beginnt 60 Tage nach der letzten EK-Transfusion zur Unterstützung nach der Transplantation oder zur Behandlung der SCD-Erkrankung.</li> <li>• Anteil der Patienten mit einer Verringerung der annualisierten Rate schwerer VOC zum Zeitpunkt der Analyse gegenüber dem Ausgangswert um mindestens 90 %, 80 %, 75 % oder 50 % nach der Exa-Cel-Infusion. Die Auswertung beginnt 60 Tage nach der letzten EK-Transfusion zur Unterstützung nach der Transplantation oder zur Behandlung der SCD-Erkrankung</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Relative Veränderung der annualisierten Rate schwerer VOC nach Exa-Cel-Infusion gegenüber dem Ausgangswert. Die Auswertung beginnt 60 Tage nach der letzten EK-Transfusion zur Unterstützung nach der Transplantation oder zur Behandlung der SCD-Erkrankung</li> <li>• Dauer der Freiheit von schweren VOC bei Patienten, die VF12 erreicht haben</li> <li>• Relative Veränderung der Rate der stationären Krankenhausaufenthalte wegen schwerer VOC nach der Exa-Cel-Infusion gegenüber dem Ausgangswert. Die Auswertung beginnt 60 Tage nach der letzten EK-Transfusion zur Unterstützung nach der Transplantation oder zur Behandlung der SCD-Erkrankung</li> <li>• Relative Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei der annualisierten Dauer von Krankenhausaufenthalten wegen schwerer VOC nach der Exa-Cel-Infusion. Die Auswertung beginnt 60 Tage nach der letzten EK-Transfusion zur Unterstützung nach der Transplantation oder zur Behandlung der SCD-Erkrankung</li> <li>• Anteil der Patienten mit anhaltendem HbF <math>\geq 20</math> % zum Zeitpunkt der Analyse für mindestens 3 Monate, 6 Monate oder 12 Monate. Die Auswertung beginnt 60 Tage nach der letzten EK-Transfusion zur Unterstützung nach der Transplantation oder zur Behandlung der SCD-Erkrankung.</li> <li>• Veränderung des Volumens der Erythrozyten im Zeitverlauf, die für SCD-bezogene Indikationen transfundiert wurden</li> <li>• Hämolyse-Marker (Retikulozyten/Erythrozyten, Laktatdehydrogenase (LDH), Haptoglobin, Gesamtbilirubin und indirektes Bilirubin) im Zeitverlauf gegenüber dem Ausgangswert</li> <li>• Veränderung der SCD-spezifischen PROs im Zeitverlauf bei Patienten <math>\geq 18</math> Jahre unter Verwendung des Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System (ASCQ-Me) (nur Patienten aus Studie CLIMB-SCD-121)</li> <li>• Veränderung der SCD-spezifischen PROs im Laufe der Zeit bei Patienten <math>&lt; 18</math> Jahre unter Verwendung des PedsQL SCD-Moduls (selbstauszufüllende und altersabhängige Proxy-Versionen)</li> <li>• Veränderung der Schmerzskala PROs (basierend auf dem Alter) im Laufe der Zeit unter</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Verwendung der 11-Punkte Numerical Rating Scale (NRS), der Wong Baker FACES Pain Scale oder der FLACC Behavioral Pain Scale</p> <p>Alle sekundären Endpunkte werden bis zu 15 Jahre nach der Exa-Cel-Infusion bewertet, mit Ausnahme von LIC, CIC und PROs (einschließlich Schmerzskaleten), die bis zu 5 Jahre nach der Exa-Cel-Infusion bewertet werden.</p> <p><b>Andere Endpunkte</b></p> <p><b>TDT und SCD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des Anteils der zirkulierenden Erythrozyten, die HbF (F-Zellen) im peripheren Blut exprimieren, im Laufe der Zeit</li> <li>• Veränderung des Erythropoietinspiegels im Zeitverlauf bis 5 Jahre nach der Exa-Cel-Infusion</li> </ul> <p><b>Nur TDT</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der ineffektiven Erythropoese in der Knochenmarkanalyse im Vergleich zum Ausgangswert über einen Zeitraum von 3 Jahren nach der Infusion von Exa-Cel</li> <li>• Veränderung der Biomarker für ineffektive Erythropoese (löslicher Transferrinrezeptor (sTFR), Erythroferron, Hcpidin) im peripheren Blut im Zeitverlauf bis 5 Jahre nach der Exa-Cel-Infusion (nur Patienten aus Studie CLIMB-TDT-111)</li> </ul> <p><b>Nur SCD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung der trikuspidalen Regurgitationsstrahlgeschwindigkeit (TRV) im Zeitverlauf</li> <li>• Veränderung des Verhältnisses von Urin-Albumin zu Kreatinin (UACR) im Laufe der Zeit</li> </ul> <p>Sofern nicht anders angegeben, werden alle anderen Endpunkte bis zu 15 Jahre nach der Infusion von Exa-Cel untersucht.</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend-
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Diese Studie ist die langfristige Folgestudie zu den Studien 111, 121, 141 und 151. Die Stichprobengröße ergibt sich aus der Gesamtzahl der Patienten, die nach der Infusion von

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Exa-Cel im Rahmen der Hauptstudie in die Studie 131 aufgenommen werden. Es wird erwartet, dass insgesamt bis zu 114 Patienten, die wegen TDT oder SCD behandelt werden, in diese Studie aufgenommen werden.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<b>1. Datenschnitt:</b> 06. September 2022 <b>2. Datenschnitt:</b> 16. April 2023 <b>3. Datenschnitt:</b> 19. März 2024 <b>4. Datenschnitt:</b> 09. August 2024
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Es fand keine Randomisierung statt.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend.
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)  Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung  Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Patienten/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Patienten/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Patienten / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es fand keine Verblindung statt.
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
<b>12</b>	Statistische Methoden	



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b>Generelle Erwägungen</b></p> <p><b>Kontinuierliche Variablen</b> Kontinuierliche Variablen werden anhand der folgenden deskriptiven Statistiken zusammengefasst: Anzahl der Patienten (n), Mittelwert, SD, Median, Minimum (min) und Maximum (max).</p> <p><b>Kategoriale Variablen</b> Kategoriale Variablen werden mit Hilfe von Zählungen und Prozentsätzen zusammengefasst. Die Prozentsätze werden mit einer Dezimalstelle angegeben. Alle Daten der Patienten werden aufgelistet. Die Längsschnittdaten werden im Zeitverlauf zusammengefasst.</p> <p><b>Baselinewerte</b> Der Baselinewert wird, sofern nicht anders angegeben, als der Baselinewert in den übergeordneten Mutterstudien definiert.</p> <p>Unvollständige/fehlende Daten werden, sofern nicht anders angegeben, nicht imputiert. Alle Daten werden wie beobachtet ausgewertet.</p> <p>Patienten, die die Studie abbrechen, werden mit dem Grund für den Abbruch aufgelistet, einschließlich Tod, UE, Widerruf der Einwilligung und "Lost to Follow-up".</p> <p><b>Analysepopulationen</b> Die Analysesets umfassten das Enrolled Set, das Safety Set (SS), das Full Analysis Set (FAS) und das Primary Efficacy Set (PES) für jede Indikation (TDT und SCD). Die Analysezeiträume werden als Zeit nach der Exa-Cel-Infusion dargestellt, einschließlich der Zeit in der jeweiligen Mutterstudie (Studie CLIMB-TDT-111 oder CLIMB-SCD-121) und der langfristigen Nachbeobachtung (Studie CTX001-131). Daher umfassen die Analysesets alle Patienten aus der Hauptstudie, einschließlich derjenigen, die noch nicht in die Studie 131 aufgenommen wurden.</p> <p>Ab dem 16. April 2023 basieren die TDT-Analysesets auf Patienten aus Studie CLIMB-TDT-111 und die SCD-Analysesets auf Patienten aus Studie CLIMB-SCD-121. In den aktuellen Analysen sind keine Patienten aus Studie 141 oder Studie 151 enthalten.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Enrolled Set</b></p> <p>Das Enrolled Set umfasst alle eingeschriebenen Patienten, die eine Einverständniserklärung unterschrieben haben und die Zulassungskriterien in einer individuellen Mutterstudie nach Indikation erfüllen, wie folgt: (TDT) Enrolled Set und (SCD) Enrolled Set. Die Auflistung der demografischen Daten und der Ausgangsmerkmale basierte auf dem jeweiligen Enrolled Set.</p> <p><b>Safety Set (SS)</b></p> <p>Das Safety Set (SS) umfasst alle Patienten, die in die jeweilige übergeordnete Mutterstudie aufgenommen wurden und mit der Mobilisierung begannen, und zwar nach Indikation wie folgt: (TDT) SS und (SCD) SS. Die Analyse der Sicherheitsendpunkte erfolgt auf der Grundlage des jeweiligen SS.</p> <p><b>Full Analysis Set (FAS)</b></p> <p>Das FAS umfasst alle Patienten, die Exa-Cel in der jeweiligen übergeordneten Mutterstudie erhalten hatten, nach Indikation wie folgt: (TDT) FAS und (SCD) FAS. Sofern nicht anders angegeben, werden die Wirksamkeitsendpunkte auf der Grundlage der jeweiligen FAS analysiert.</p> <p>Für den vorläufigen Datenschnitt wurde die primäre Wirksamkeitsgruppe (Primary Efficacy Set, PES) nach Indikation wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• (TDT) PES umfasste alle Patienten, die für mindestens 16 Monate nach der Exa-Cel-Infusion und für mindestens 14 Monate nach Abschluss der EK-Transfusionen zur Unterstützung nach der Transplantation oder der TDT-Behandlung nachverfolgt wurden. Patienten, die die 24-monatige Nachbeobachtungszeit in der Studie nach der Exa-Cel-Infusion abschlossen, wurden in diese Gruppe aufgenommen, mit Ausnahme derjenigen, die zwischen Monat 10 und Monat 12 EK-Transfusionen erhielten, aber weniger als 14 Monate (einschließlich bis zu 2 Monate in Studie CTX001-131) zusätzliche Nachbeobachtungszeit hatten. In diese Gruppe wurden auch Patienten aufgenommen, die verstarben oder die Hauptstudie aufgrund von Nebenwirkungen abbrachen, die als mit Exa-Cel zusammenhängend angesehen wurden, und die weniger als 16 Monate Nachbeobachtungszeit nach der Exa-Cel-Infusion hatten, oder die</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>kontinuierlich EK-Transfusionen für mehr als 12 Monate nach der Exa-Cel-Infusion erhielten.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• (SCD) PES umfasste alle Patienten, die mindestens 16 Monate nach der Exa-Cel-Infusion und mindestens 14 Monate nach Abschluss der EK-Transfusionen zur Unterstützung nach der Transplantation oder zur Behandlung von SCD beobachtet wurden. Der Abschluss der (anfänglichen) EK-Transfusionen wurde bestimmt, wenn alle Transfusionen zur Unterstützung nach der Transplantation oder zur Behandlung von SCD beendet waren und anschließend 60 Tage ohne Transfusion verstrichen waren. Patienten, die die 24-monatige Nachbeobachtungszeit in der Studie nach der Exa-Cel-Infusion abschlossen, wurden in diese Gruppe aufgenommen, mit Ausnahme derjenigen, die zwischen Monat 10 und Monat 12 EK-Transfusionen erhielten, aber weniger als 14 Monate (einschließlich bis zu 2 Monate in Studie CTX001-131) zusätzliche Nachbeobachtungszeit hatten. In diese Gruppe wurden auch Patienten aufgenommen, die aufgrund von Nebenwirkungen, die als mit Exa-Cel zusammenhängend angesehen wurden, verstarben oder die Hauptstudie abbrachen, oder die mehr als 12 Monate nach der Exa-Cel-Infusion kontinuierlich EK-Transfusionen erhielten. Die Wirksamkeitsendpunkte wurden auf der Grundlage der jeweiligen PES unter Verwendung gepoolter Daten aus der jeweiligen Mutterstudie und der Studie CTX001-131 zum Zeitpunkt des Datenschnitts der Mutterstudie (16. April 2023) analysiert.</li> </ul>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Es wurden folgende Subgruppenanalysen für ausgewählte Endpunkte für Patienten aus der Mutterstudie CLIMB-SCD-121 durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter beim Screening (<math>\geq 12</math> - <math>&lt; 18</math> Jahre und <math>\geq 18</math> - <math>\leq 35</math> Jahre)</li> <li>• Genotyp (<math>\beta S/\beta S</math> und nicht-<math>\beta S/\beta S</math>)</li> <li>• Geschlecht</li> <li>• <math>\geq 3</math> VOC/Jahr in den letzten 2 Jahren bei Studienbeginn</li> </ul> <p>Es wurden folgende Subgruppenanalysen für ausgewählte Endpunkte für Patienten aus der Mutterstudie CLIMB-TDT-111 durchgeführt:</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter beim Screening (<math>\geq 12</math> - <math>&lt; 18</math> Jahre und <math>\geq 18</math> - <math>\leq 35</math> Jahre)</li> <li>• Genotyp (<math>\beta 0/\beta 0</math>-ähnlich and nicht-<math>\beta 0/\beta 0</math>-ähnlich)</li> <li>• Geschlecht</li> <li>• Ethnische Herkunft (weiß, asiatisch, andere) und Region</li> </ul>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Da es sich um eine Langzeit-Follow-up-Studie handelt, in der in den Mutterstudien keine Randomisierung stattgefunden hat, hat auch hier keine Randomisierung stattgefunden.
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Patienten / Patienten und der Nachbeobachtung	<b>Studienbeginn:</b> 10. September 2018 (Datum, an dem der erste in Frage kommende Patient die Einverständniserklärung unterschrieben hat) <b>1. Datenschnitt:</b> 06. September 2022 <b>2. Datenschnitt:</b> 16. April 2023 <b>3. Datenschnitt:</b> 19. März 2024 <b>4. Datenschnitt:</b> 09. August 2024
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt laufend.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Vergleiche Abbildung 4-14.

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Tabelle 4-87 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie < Studienbezeichnung >

**Studie: CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht CLIMB-TDT-111 (Version 1, Addendum 1) (13) und CLIMB-CTX001-131 (Version 1, Addendum 1) (98)	A
Studienprotokoll CLIMB-TDT-111 (Version 6.9)(7) und CLIMB- CTX001-131 (Version 5.0) (113)	B
Statistischer Analyseplan CLIMB-TDT-111 (Version 4.3) (114) und CLIMB- CTX001-131 (Version 2.1)(115)	C

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A,B,C

Die Zuordnung der Patienten erfolgt aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Studie CLIMB-TDT-111 nicht randomisiert. Die Beobachtung wurde in der Follow-up Studie CLIMB-CTX001-131 fortgesetzt.

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Es handelt sich bei der Studie CLIMB-TDT-111 um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie. Bei der Studie CLIMB-CTX001-131 handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Follow-up Studie. Es liegt kein Parallelgruppendesign vor.

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Nicht zutreffend.

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A,B,C

---

Es handelt sich bei der Studie CLIMB-TDT-111 um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie. Bei der Studie CLIMB-CTX001-131 handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Follow-up Studie.

---

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A,B,C

---

Es handelt sich bei der Studie CLIMB-TDT-111 um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie. Bei der Studie CLIMB-CTX001-131 handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Follow-up Studie.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A,B,C

---

Es handelt sich bei der Studie CLIMB-TDT-111 um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie. Bei der Studie CLIMB-CTX001-131 handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Follow-up Studie.

---

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Die in den Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 erhobenen Endpunkte, sowie die durchzuführenden Analysen werden wie im Studienprotokoll und im statistischen Analyseplan präspezifiziert erhoben.

#### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Es werden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

#### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

#### B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

##### Endpunkt: Transfusionsunabhängigkeit

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Es handelt sich bei der Studie CLIMB-TDT-111 um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie. Bei der Studie CLIMB-CTX001-131 handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Follow-up Studie.

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Die Analyse des Endpunktes basiert auf der PES-Population. Das PES ist eine Untergruppe des FAS, die alle Patienten umfasst, die mindestens 16 Monate lang nach der Exa-Cel-Infusion und mindestens 14 Monate lang nach Abschluss der EK-Transfusionen zur Unterstützung nach der Transplantation oder zur Behandlung der TDT-Krankheit beobachtet werden. Patienten, die die 24-monatige Nachbeobachtungszeit in der Studie nach der Exa-Cel-Infusion abgeschlossen haben, werden in diese Gruppe aufgenommen, mit Ausnahme



derjenigen, die zwischen Monat 10 und Monat 12 EK-Transfusionen erhalten haben, aber weniger als 14 Monate (einschließlich bis zu 2 Monate in Studie 131) zusätzliche Nachbeobachtungszeit haben. Darüber hinaus werden auch Patienten in diese Gruppe aufgenommen, die aufgrund von Nebenwirkungen, die als mit Exa-Cel zusammenhängend angesehen werden, verstarben oder die Studie abbrachen und die weniger als 16 Monate nach der Exa-Cel-Infusion nachbeobachtet wurden oder die mehr als 12 Monate nach der Exa-Cel-Infusion kontinuierlich EK-Transfusionen erhielten. Die Patientinnen und Patienten der Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 werden unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet.

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Der Endpunkt wird wie in Studienprotokoll und statistischem Analyseplan präspezifiziert erhoben. Es wird nicht von den präspezifizierten Methoden und Definitionen abgewichen. Post-hoc definierte Analysen wurden ergänzt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Zudem erfolgt eine kontinuierliche Beurteilung jeder Transfusion durch ein unabhängiges Komitee (engl. Endpoint Adjudication Committee; EAC), welches sich aus externen Experten mit klinischem und wissenschaftlichem Hintergrund zusammensetzt. Daher ist eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt gewährleistet.

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Es werden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

### Endpunkt: HbF-Konzentration

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Es handelt sich bei der Studie CLIMB-TDT-111 um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie. Bei der Studie CLIMB-CTX001-131 handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Follow-up Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A,B,C

Die Analyse des Endpunktes basiert auf der PES-Population. Das PES ist eine Untergruppe des FAS, die alle Patienten umfasst, die mindestens 16 Monate lang nach der Exa-Cel-Infusion und mindestens 14 Monate lang nach Abschluss der EK-Transfusionen zur Unterstützung nach der Transplantation oder zur Behandlung der TDT-Krankheit beobachtet werden. Patienten, die die 24-monatige Nachbeobachtungszeit in der Studie nach der Exa-Cel-Infusion abgeschlossen haben, werden in diese Gruppe aufgenommen, mit Ausnahme derjenigen, die zwischen Monat 10 und Monat 12 EK-Transfusionen erhalten haben, aber weniger als 14 Monate (einschließlich bis zu 2 Monate in Studie 131) zusätzliche Nachbeobachtungszeit haben. Darüber hinaus werden auch Patienten in diese Gruppe aufgenommen, die aufgrund von Nebenwirkungen, die als mit Exa-Cel zusammenhängend angesehen werden, verstarben oder die Studie abbrachen und die weniger als 16 Monate nach der Exa-Cel-Infusion nachbeobachtet wurden oder die mehr als 12 Monate nach der Exa-Cel-Infusion kontinuierlich EK-Transfusionen erhielten. Die Patientinnen und Patienten der Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 werden unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A,B,C

Der Endpunkt wird wie in Studienprotokoll und statistischem Analyseplan präspezifiziert erhoben. Es wird nicht von den präspezifizierten Methoden und Definitionen abgewichen. Post-hoc definierte Analysen wurden ergänzt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Zudem wird die Analyse der Blutproben mit Hilfe standardisierter Methoden in einem Zentrallabor durchgeführt. Daher ist eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt gewährleistet.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu Verzerrung führen können, liegen nicht vor.

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

**Endpunkt: Gesamt Hb-Konzentration****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Es handelt sich bei der Studie CLIMB-TDT-111 um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie. Bei der Studie CLIMB-CTX001-131 handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Follow-up Studie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Die Analyse des Endpunktes basiert auf der PES-Population. Das PES ist eine Untergruppe des FAS, die alle Patienten umfasst, die mindestens 16 Monate lang nach der Exa-Cel-Infusion und mindestens 14 Monate lang nach Abschluss der EK-Transfusionen zur Unterstützung nach der Transplantation oder zur Behandlung der TDT-Krankheit beobachtet werden. Patienten, die die 24-monatige Nachbeobachtungszeit in der Studie nach der Exa-Cel-Infusion abgeschlossen haben, werden in diese Gruppe aufgenommen, mit Ausnahme derjenigen, die zwischen Monat 10 und Monat 12 EK-Transfusionen erhalten haben, aber weniger als 14 Monate (einschließlich bis zu 2 Monate in Studie 131) zusätzliche Nachbeobachtungszeit haben. Darüber hinaus werden auch Patienten in diese Gruppe aufgenommen, die aufgrund von Nebenwirkungen, die als mit Exa-Cel zusammenhängend angesehen werden, verstarben oder die Studie abbrachen und die weniger als 16 Monate nach der Exa-Cel-Infusion nachbeobachtet wurden oder die mehr als 12 Monate nach der Exa-Cel-Infusion kontinuierlich EK-Transfusionen erhielten. Die Patientinnen und Patienten der Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 werden unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet.

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A,B,C

Der Endpunkt wird wie in Studienprotokoll und statistischem Analyseplan präspezifiziert erhoben. Es wird nicht von den präspezifizierten Methoden und Definitionen abgewichen. Post-hoc definierte Analysen wurden ergänzt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Zudem wird die Analyse der Blutproben mit Hilfe standardisierter Methoden in einem Zentrallabor durchgeführt. Daher ist eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt gewährleistet.

---

#### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A,B,C

Es werden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

---

#### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Nicht zutreffend.

---

#### Endpunkt: Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

##### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A,B,C

Es handelt sich bei der Studie CLIMB-TDT-111 um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie. Bei der Studie CLIMB-CTX001-131 handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Follow-up Studie. Um ein mögliches verzerrtes Antwortverhalten zu minimieren, sollen PROs in den Studien vor Beginn aller anderer Maßnahmen ausgefüllt werden.

---

##### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A,B,C

Die Analyse des Endpunktes basiert auf der PES-Population. Das PES ist eine Untergruppe des FAS, die alle Patienten umfasst, die mindestens 16 Monate lang nach der Exa-Cel-

Infusion und mindestens 14 Monate lang nach Abschluss der EK-Transfusionen zur Unterstützung nach der Transplantation oder zur Behandlung der TDT-Krankheit beobachtet werden. Patienten, die die 24-monatige Nachbeobachtungszeit in der Studie nach der Exa-Cel-Infusion abgeschlossen haben, werden in diese Gruppe aufgenommen, mit Ausnahme derjenigen, die zwischen Monat 10 und Monat 12 EK-Transfusionen erhalten haben, aber weniger als 14 Monate (einschließlich bis zu 2 Monate in Studie 131) zusätzliche Nachbeobachtungszeit haben. Darüber hinaus werden auch Patienten in diese Gruppe aufgenommen, die aufgrund von Nebenwirkungen, die als mit Exa-Cel zusammenhängend angesehen werden, verstarben oder die Studie abbrachen und die weniger als 16 Monate nach der Exa-Cel-Infusion nachbeobachtet wurden oder die mehr als 12 Monate nach der Exa-Cel-Infusion kontinuierlich EK-Transfusionen erhielten. Die Patientinnen und Patienten der Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 werden unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet.

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Der Endpunkt wird wie in Studienprotokoll und statistischem Analyseplan präspezifiziert erhoben. Es wird nicht von den präspezifizierten Methoden und Definitionen abgewichen. Post-hoc definierte Analysen wurden ergänzt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Zudem handelt es sich bei dem verwendeten Fragebogen um ein standardisiertes und validiertes Instrument zur Erhebung von Schmerzen. Daher ist eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt gewährleistet.

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu Verzerrung führen können, liegen nicht vor.

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

### Endpunkt: PedsQL (Teen-Version)

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A,B,C

Es handelt sich bei der Studie CLIMB-TDT-111 um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie. Bei der Studie CLIMB-CTX001-131 handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Follow-up Studie. Um ein mögliches verzerrtes Antwortverhalten zu minimieren, sollen PROs in den Studien vor Beginn aller anderer Maßnahmen ausgefüllt werden.

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A,B,C

Die Analyse des Endpunktes basiert auf der PES-Population. Das PES ist eine Untergruppe des FAS, die alle Patienten umfasst, die mindestens 16 Monate lang nach der Exa-Cel-Infusion und mindestens 14 Monate lang nach Abschluss der EK-Transfusionen zur Unterstützung nach der Transplantation oder zur Behandlung der TDT-Krankheit beobachtet werden. Patienten, die die 24-monatige Nachbeobachtungszeit in der Studie nach der Exa-Cel-Infusion abgeschlossen haben, werden in diese Gruppe aufgenommen, mit Ausnahme derjenigen, die zwischen Monat 10 und Monat 12 EK-Transfusionen erhalten haben, aber weniger als 14 Monate (einschließlich bis zu 2 Monate in Studie 131) zusätzliche Nachbeobachtungszeit haben. Darüber hinaus werden auch Patienten in diese Gruppe aufgenommen, die aufgrund von Nebenwirkungen, die als mit Exa-Cel zusammenhängend angesehen werden, verstarben oder die Studie abbrachen und die weniger als 16 Monate nach der Exa-Cel-Infusion nachbeobachtet wurden oder die mehr als 12 Monate nach der Exa-Cel-Infusion kontinuierlich EK-Transfusionen erhielten. Die Patientinnen und Patienten der Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 werden unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet.

---

## 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A,B,C

Der Endpunkt wird wie in Studienprotokoll und statistischem Analyseplan präspezifiziert erhoben. Es wird nicht von den präspezifizierten Methoden und Definitionen abgewichen. Post-hoc definierte Analysen wurden ergänzt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Zudem handelt es sich bei dem verwendeten Fragebogen um ein standardisiertes und validiertes Instrument zur Erhebung von Schmerzen. Daher ist eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt gewährleistet.

---

## 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu Verzerrung führen können, liegen nicht vor.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Nicht zutreffend.

---

**Endpunkt: FACT-BMT****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A,B,C

Es handelt sich bei der Studie CLIMB-TDT-111 um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie. Bei der Studie CLIMB-CTX001-131 handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Follow-up Studie. Um ein mögliches verzerrtes Antwortverhalten zu minimieren, sollen PROs in den Studien vor Beginn aller anderer Maßnahmen ausgefüllt werden.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A,B,C

Die Analyse des Endpunktes basiert auf der PES-Population. Das PES ist eine Untergruppe des FAS, die alle Patienten umfasst, die mindestens 16 Monate lang nach der Exa-Cel-Infusion und mindestens 14 Monate lang nach Abschluss der EK-Transfusionen zur Unterstützung nach der Transplantation oder zur Behandlung der TDT-Krankheit beobachtet werden. Patienten, die die 24-monatige Nachbeobachtungszeit in der Studie nach der Exa-Cel-Infusion abgeschlossen haben, werden in diese Gruppe aufgenommen, mit Ausnahme derjenigen, die zwischen Monat 10 und Monat 12 EK-Transfusionen erhalten haben, aber weniger als 14 Monate (einschließlich bis zu 2 Monate in Studie 131) zusätzliche Nachbeobachtungszeit haben. Darüber hinaus werden auch Patienten in diese Gruppe aufgenommen, die aufgrund von Nebenwirkungen, die als mit Exa-Cel zusammenhängend angesehen werden, verstarben oder die Studie abbrachen und die weniger als 16 Monate nach der Exa-Cel-Infusion nachbeobachtet wurden oder die mehr als 12 Monate nach der Exa-Cel-Infusion kontinuierlich EK-Transfusionen erhielten. Die Patientinnen und Patienten der Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 werden unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A,B,C

Der Endpunkt wird wie in Studienprotokoll und statistischem Analyseplan präspezifiziert erhoben. Es wird nicht von den präspezifizierten Methoden und Definitionen abgewichen. Post-hoc definierte Analysen wurden ergänzt, um den Anforderungen der Nutzenbewertung zu entsprechen. Daher ist eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt gewährleistet.

---

#### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A,B,C

Sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu Verzerrung führen können, liegen nicht vor.

---

#### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Nicht zutreffend.

---

#### Endpunkt: Gesamtmortalität

##### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A,B,C

Es handelt sich bei der Studie CLIMB-TDT-111 um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie. Bei der Studie CLIMB-CTX001-131 handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Follow-up Studie. Die Erhebung der Mortalität erfolgt unverblindet, es handelt sich hierbei allerdings um einen objektiven Parameter.

---

##### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A,B,C

Die Analyse des Endpunkts erfolgte auf Basis der Safety Analysis Set-Population, die definiert ist als alle Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Exa-Cel im Rahmen der Studie erhalten haben. Die Patientinnen und Patienten der Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 werden unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet.

---



**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A,B,C

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A,B,C,

Sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu Verzerrung führen können, liegen nicht vor.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Nicht zutreffend.

---

**Endpunkt: Transplantationsbezogene Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A,B,C

Es handelt sich bei der Studie CLIMB-TDT-111 um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie. Bei der Studie CLIMB-CTX001-131 handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Follow-up Studie. Die Erhebung der Mortalität erfolgt unverblindet, es handelt sich hierbei allerdings um einen objektiven Parameter. Die Evaluierung des Zusammenhangs zwischen Tod und Transfusion erfolgt durch ein unabhängiges Komitee (engl. Endpoint Adjudication Committee; EAC), welches sich aus externen Experten mit klinischem und wissenschaftlichem Hintergrund zusammensetzt.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A,B,C

Die Analyse des Endpunkts erfolgte auf Basis der Safety Analysis Set-Population, die definiert ist als alle Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Exa-Cel im Rahmen der

Studie erhalten haben. Die Patientinnen und Patienten der Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 werden unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet.

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C,

Sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu Verzerrung führen können, liegen nicht vor.

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

### Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Es handelt sich bei der Studie CLIMB-TDT-111 um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie. Bei der Studie CLIMB-CTX001-131 handelt es sich um eine einarmige, unverblindete Follow-up Studie.

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C

Die Analyse des Endpunkts erfolgte auf Basis der Safety Analysis Set-Population, die definiert ist als alle Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Exa-Cel im Rahmen der Studie erhalten

haben. Die Patientinnen und Patienten der Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 werden unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A,B,C

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A,B,C,

Sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu Verzerrung führen können, liegen nicht vor.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Nicht zutreffend.

---

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

##### für randomisierte Studien:

##### Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

**ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

##### für nicht randomisierte Studien:

##### Zeitliche Parallelität der Gruppen

**ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar**: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

- ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*

- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

## B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: \_\_\_\_\_

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und



es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung*

*bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

## **Anhang 4-G: Patientenberichtete Fragebögen und Sicherheitsendpunkte**

Ergänzend zu Abschnitt 4.3.2.3 sind im Folgenden die Auswertungen der patientenberichteten Endpunkte inklusive Responderanalysen sowie der Sicherheitsendpunkte der Studien CLIMB-TDT-111 und CLIMB-CTX001-131 dargestellt.

Table 2.3.5  
 Summary of EQ-5D-5L Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Mobility

Visit	Statistics	Total N = 35
Baseline	n	35
	Mean (SD)	1.2 (0.5)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 3.0
Month 3	n	33
	Mean (SD)	1.6 (0.9)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 2.00
	Min, max	1.0, 4.0
Change at Month 3	n	33
	Mean (SD)	0.4 (1.0)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 1.00
	Min, max	-2.0, 3.0
Month 4	n	34
	Mean (SD)	1.5 (0.9)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 2.00
	Min, max	1.0, 4.0
Change at Month 4	n	34
	Mean (SD)	0.2 (1.0)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-2.0, 3.0

- EQ-5D-5L: EuroQol Quality of Life Scale.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.3.5  
 Summary of EQ-5D-5L Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects  $\geq 18$  and  $\leq 35$  Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Mobility

Visit	Statistics	Total N = 35
Month 5	n	34
	Mean (SD)	1.5 (0.7)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 2.00
	Min, max	1.0, 3.0
Change at Month 5	n	34
	Mean (SD)	0.2 (0.8)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-2.0, 2.0
Month 6	n	35
	Mean (SD)	1.4 (0.8)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 2.00
	Min, max	1.0, 4.0
Change at Month 6	n	35
	Mean (SD)	0.2 (0.9)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-2.0, 3.0
Month 9	n	34
	Mean (SD)	1.3 (0.6)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 3.0

- EQ-5D-5L: EuroQol Quality of Life Scale.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.3.5  
 Summary of EQ-5D-5L Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects  $\geq 18$  and  $\leq 35$  Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Mobility

Visit	Statistics	Total N = 35
Change at Month 9	n	34
	Mean (SD)	0.1 (0.8)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-2.0, 2.0
Month 12	n	35
	Mean (SD)	1.2 (0.5)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 3.0
Change at Month 12	n	35
	Mean (SD)	0.0 (0.7)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-2.0, 2.0
Month 15	n	34
	Mean (SD)	1.3 (0.6)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 3.0
Change at Month 15	n	34
	Mean (SD)	0.0 (0.8)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-2.0, 2.0

- EQ-5D-5L: EuroQol Quality of Life Scale.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.3.5  
 Summary of EQ-5D-5L Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Mobility

Visit	Statistics	Total N = 35
Month 18	n	35
	Mean (SD)	1.3 (0.7)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 4.0
Change at Month 18	n	35
	Mean (SD)	0.0 (0.9)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-2.0, 3.0
Month 21	n	33
	Mean (SD)	1.1 (0.3)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 2.0
Change at Month 21	n	33
	Mean (SD)	-0.1 (0.7)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-2.0, 1.0
Month 24	n	30
	Mean (SD)	1.2 (0.6)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 3.0

- EQ-5D-5L: EuroQol Quality of Life Scale.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.3.5  
 Summary of EQ-5D-5L Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects  $\geq 18$  and  $\leq 35$  Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Mobility

Visit	Statistics	Total N = 35
Change at Month 24	n	30
	Mean (SD)	0.0 (0.8)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-2.0, 2.0
Month 36	n	20
	Mean (SD)	1.2 (0.5)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 3.0
Change at Month 36	n	20
	Mean (SD)	-0.1 (0.8)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-2.0, 2.0
Month 48	n	9
	Mean (SD)	1.0 (0.0)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 1.0
Change at Month 48	n	9
	Mean (SD)	-0.7 (0.9)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-1.00, 0.00
	Min, max	-2.0, 0.0

- EQ-5D-5L: EuroQol Quality of Life Scale.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.



Table 2.3.5  
 Summary of EQ-5D-5L Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects  $\geq 18$  and  $\leq 35$  Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Self-Care

Visit	Statistics	Total N = 35
Baseline	n	35
	Mean (SD)	1.0 (0.0)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 1.0
Month 3	n	33
	Mean (SD)	1.2 (0.6)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 3.0
Change at Month 3	n	33
	Mean (SD)	0.2 (0.6)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	0.0, 2.0
Month 4	n	34
	Mean (SD)	1.3 (0.8)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 4.0
Change at Month 4	n	34
	Mean (SD)	0.3 (0.8)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	0.0, 3.0

- EQ-5D-5L: EuroQol Quality of Life Scale.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.3.5  
 Summary of EQ-5D-5L Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Self-Care

Visit	Statistics	Total N = 35
Month 5	n	34
	Mean (SD)	1.2 (0.5)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 3.0
Change at Month 5	n	34
	Mean (SD)	0.2 (0.5)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	0.0, 2.0
Month 6	n	35
	Mean (SD)	1.2 (0.6)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 4.0
Change at Month 6	n	35
	Mean (SD)	0.2 (0.6)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	0.0, 3.0
Month 9	n	34
	Mean (SD)	1.1 (0.3)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 2.0

- EQ-5D-5L: EuroQol Quality of Life Scale.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.3.5  
 Summary of EQ-5D-5L Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects  $\geq 18$  and  $\leq 35$  Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Self-Care

Visit	Statistics	Total N = 35
Change at Month 9	n	34
	Mean (SD)	0.1 (0.3)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	0.0, 1.0
Month 12	n	35
	Mean (SD)	1.1 (0.4)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 3.0
Change at Month 12	n	35
	Mean (SD)	0.1 (0.4)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	0.0, 2.0
Month 15	n	34
	Mean (SD)	1.1 (0.4)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 3.0
Change at Month 15	n	34
	Mean (SD)	0.1 (0.4)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	0.0, 2.0

- EQ-5D-5L: EuroQol Quality of Life Scale.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.3.5  
 Summary of EQ-5D-5L Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects  $\geq 18$  and  $\leq 35$  Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Self-Care

Visit	Statistics	Total N = 35
Month 18	n	35
	Mean (SD)	1.1 (0.4)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 3.0
Change at Month 18	n	35
	Mean (SD)	0.1 (0.4)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	0.0, 2.0
Month 21	n	33
	Mean (SD)	1.1 (0.3)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 2.0
Change at Month 21	n	33
	Mean (SD)	0.1 (0.3)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	0.0, 1.0
Month 24	n	30
	Mean (SD)	1.1 (0.4)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 3.0

- EQ-5D-5L: EuroQol Quality of Life Scale.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.3.5  
 Summary of EQ-5D-5L Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects  $\geq 18$  and  $\leq 35$  Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Self-Care

Visit	Statistics	Total N = 35
Change at Month 24	n	30
	Mean (SD)	0.1 (0.4)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	0.0, 2.0
Month 36	n	20
	Mean (SD)	1.1 (0.2)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 2.0
Change at Month 36	n	20
	Mean (SD)	0.1 (0.2)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	0.0, 1.0
Month 48	n	9
	Mean (SD)	1.0 (0.0)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 1.0
Change at Month 48	n	9
	Mean (SD)	0.0 (0.0)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	0.0, 0.0

- EQ-5D-5L: EuroQol Quality of Life Scale.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.3.5  
 Summary of EQ-5D-5L Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects  $\geq 18$  and  $\leq 35$  Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Usual Activities

Visit	Statistics	Total N = 35
Baseline	n	35
	Mean (SD)	1.4 (0.7)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 2.00
	Min, max	1.0, 3.0
Month 3	n	33
	Mean (SD)	1.8 (1.0)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 2.00
	Min, max	1.0, 5.0
Change at Month 3	n	33
	Mean (SD)	0.4 (1.0)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 1.00
	Min, max	-1.0, 3.0
Month 4	n	34
	Mean (SD)	1.6 (1.0)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 2.00
	Min, max	1.0, 5.0
Change at Month 4	n	34
	Mean (SD)	0.2 (1.1)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 1.00
	Min, max	-1.0, 4.0

- EQ-5D-5L: EuroQol Quality of Life Scale.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.3.5  
 Summary of EQ-5D-5L Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Usual Activities

Visit	Statistics	Total N = 35
Month 5	n	34
	Mean (SD)	1.4 (0.8)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 2.00
	Min, max	1.0, 4.0
Change at Month 5	n	34
	Mean (SD)	0.0 (0.9)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-2.0, 3.0
Month 6	n	35
	Mean (SD)	1.5 (0.8)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 2.00
	Min, max	1.0, 4.0
Change at Month 6	n	35
	Mean (SD)	0.1 (0.9)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-2.0, 2.0
Month 9	n	34
	Mean (SD)	1.3 (0.5)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 2.00
	Min, max	1.0, 3.0

- EQ-5D-5L: EuroQol Quality of Life Scale.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.3.5  
 Summary of EQ-5D-5L Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Usual Activities

Visit	Statistics	Total N = 35
Change at Month 9	n	34
	Mean (SD)	-0.1 (0.8)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-2.0, 1.0
Month 12	n	35
	Mean (SD)	1.2 (0.6)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 4.0
Change at Month 12	n	35
	Mean (SD)	-0.2 (0.7)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-2.0, 2.0
Month 15	n	34
	Mean (SD)	1.3 (0.8)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 4.0
Change at Month 15	n	34
	Mean (SD)	-0.1 (1.1)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-1.00, 0.00
	Min, max	-2.0, 3.0

- EQ-5D-5L: EuroQol Quality of Life Scale.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.



Table 2.3.5  
 Summary of EQ-5D-5L Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects  $\geq 18$  and  $\leq 35$  Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Usual Activities

Visit	Statistics	Total N = 35
Month 18	n	35
	Mean (SD)	1.2 (0.5)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 3.0
Change at Month 18	n	35
	Mean (SD)	-0.2 (0.8)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-1.00, 0.00
	Min, max	-2.0, 2.0
Month 21	n	33
	Mean (SD)	1.2 (0.6)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 3.0
Change at Month 21	n	33
	Mean (SD)	-0.2 (0.8)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-2.0, 2.0
Month 24	n	30
	Mean (SD)	1.2 (0.6)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 3.0

- EQ-5D-5L: EuroQol Quality of Life Scale.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.3.5  
 Summary of EQ-5D-5L Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Usual Activities

Visit	Statistics	Total N = 35
Change at Month 24	n	30
	Mean (SD)	-0.2 (0.9)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-1.00, 0.00
	Min, max	-2.0, 2.0
Month 36	n	20
	Mean (SD)	1.2 (0.5)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 3.0
Change at Month 36	n	20
	Mean (SD)	-0.3 (0.6)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-0.50, 0.00
	Min, max	-2.0, 1.0
Month 48	n	9
	Mean (SD)	1.1 (0.3)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 2.0
Change at Month 48	n	9
	Mean (SD)	-0.8 (1.1)
	Median	-1.0
	Q1, Q3	-2.00, 0.00
	Min, max	-2.0, 1.0

- EQ-5D-5L: EuroQol Quality of Life Scale.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.3.5  
 Summary of EQ-5D-5L Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Pain/Discomfort

Visit	Statistics	Total N = 35
Baseline	n	35
	Mean (SD)	1.5 (0.8)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 2.00
	Min, max	1.0, 4.0
Month 3	n	33
	Mean (SD)	1.8 (0.8)
	Median	2.0
	Q1, Q3	1.00, 2.00
	Min, max	1.0, 4.0
Change at Month 3	n	33
	Mean (SD)	0.2 (0.8)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 1.00
	Min, max	-1.0, 3.0
Month 4	n	34
	Mean (SD)	1.8 (0.8)
	Median	2.0
	Q1, Q3	1.00, 2.00
	Min, max	1.0, 3.0
Change at Month 4	n	34
	Mean (SD)	0.3 (0.9)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 1.00
	Min, max	-2.0, 2.0

- EQ-5D-5L: EuroQol Quality of Life Scale.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.3.5  
 Summary of EQ-5D-5L Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects  $\geq 18$  and  $\leq 35$  Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Pain/Discomfort

Visit	Statistics	Total N = 35
Month 5	n	34
	Mean (SD)	1.5 (0.7)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 2.00
	Min, max	1.0, 3.0
Change at Month 5	n	34
	Mean (SD)	0.0 (0.9)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-2.0, 2.0
Month 6	n	35
	Mean (SD)	1.6 (0.9)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 2.00
	Min, max	1.0, 4.0
Change at Month 6	n	35
	Mean (SD)	0.1 (1.2)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-1.00, 1.00
	Min, max	-3.0, 3.0
Month 9	n	34
	Mean (SD)	1.4 (0.7)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 2.00
	Min, max	1.0, 3.0

- EQ-5D-5L: EuroQol Quality of Life Scale.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.3.5  
 Summary of EQ-5D-5L Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Pain/Discomfort

Visit	Statistics	Total N = 35
Change at Month 9	n	34
	Mean (SD)	-0.1 (0.9)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-3.0, 2.0
Month 12	n	35
	Mean (SD)	1.5 (0.9)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 2.00
	Min, max	1.0, 5.0
Change at Month 12	n	35
	Mean (SD)	-0.1 (1.2)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-3.0, 4.0
Month 15	n	34
	Mean (SD)	1.4 (0.6)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 2.00
	Min, max	1.0, 3.0
Change at Month 15	n	34
	Mean (SD)	-0.1 (0.9)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-3.0, 2.0

- EQ-5D-5L: EuroQol Quality of Life Scale.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.3.5  
 Summary of EQ-5D-5L Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects  $\geq 18$  and  $\leq 35$  Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Pain/Discomfort

Visit	Statistics	Total N = 35
Month 18	n	35
	Mean (SD)	1.5 (0.7)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 2.00
	Min, max	1.0, 3.0
Change at Month 18	n	35
	Mean (SD)	0.0 (1.1)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-3.0, 2.0
Month 21	n	33
	Mean (SD)	1.5 (0.8)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 2.00
	Min, max	1.0, 4.0
Change at Month 21	n	33
	Mean (SD)	0.0 (1.0)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-3.0, 3.0
Month 24	n	30
	Mean (SD)	1.4 (0.7)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 2.00
	Min, max	1.0, 3.0

- EQ-5D-5L: EuroQol Quality of Life Scale.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.3.5  
 Summary of EQ-5D-5L Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects  $\geq 18$  and  $\leq 35$  Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Pain/Discomfort

Visit	Statistics	Total N = 35
Change at Month 24	n	30
	Mean (SD)	-0.1 (1.1)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-3.0, 2.0
Month 36	n	20
	Mean (SD)	1.5 (0.9)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.50
	Min, max	1.0, 4.0
Change at Month 36	n	20
	Mean (SD)	0.0 (0.7)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-2.0, 2.0
Month 48	n	9
	Mean (SD)	1.6 (0.7)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 2.00
	Min, max	1.0, 3.0
Change at Month 48	n	9
	Mean (SD)	-0.4 (1.4)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-1.00, 1.00
	Min, max	-3.0, 1.0

- EQ-5D-5L: EuroQol Quality of Life Scale.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.3.5  
 Summary of EQ-5D-5L Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Anxiety/Depression

Visit	Statistics	Total N = 35
Baseline	n	35
	Mean (SD)	1.6 (0.9)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 2.00
	Min, max	1.0, 4.0
Month 3	n	33
	Mean (SD)	1.5 (0.8)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 2.00
	Min, max	1.0, 4.0
Change at Month 3	n	33
	Mean (SD)	-0.1 (1.0)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-2.0, 2.0
Month 4	n	34
	Mean (SD)	1.5 (0.8)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 2.00
	Min, max	1.0, 4.0
Change at Month 4	n	34
	Mean (SD)	-0.1 (1.2)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-3.0, 2.0

- EQ-5D-5L: EuroQol Quality of Life Scale.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.



Table 2.3.5  
 Summary of EQ-5D-5L Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects  $\geq 18$  and  $\leq 35$  Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Anxiety/Depression

Visit	Statistics	Total N = 35
Month 5	n	34
	Mean (SD)	1.4 (0.6)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 2.00
	Min, max	1.0, 3.0
Change at Month 5	n	34
	Mean (SD)	-0.2 (0.9)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-2.0, 1.0
Month 6	n	35
	Mean (SD)	1.5 (0.9)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 2.00
	Min, max	1.0, 4.0
Change at Month 6	n	35
	Mean (SD)	-0.1 (1.2)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-3.0, 3.0
Month 9	n	34
	Mean (SD)	1.4 (0.7)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 2.00
	Min, max	1.0, 3.0

- EQ-5D-5L: EuroQol Quality of Life Scale.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.3.5  
 Summary of EQ-5D-5L Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects  $\geq 18$  and  $\leq 35$  Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Anxiety/Depression

Visit	Statistics	Total N = 35
Change at Month 9	n	34
	Mean (SD)	-0.1 (1.0)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-3.0, 2.0
Month 12	n	35
	Mean (SD)	1.4 (0.7)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 2.00
	Min, max	1.0, 4.0
Change at Month 12	n	35
	Mean (SD)	-0.2 (1.1)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-3.0, 3.0
Month 15	n	34
	Mean (SD)	1.4 (0.7)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 2.00
	Min, max	1.0, 3.0
Change at Month 15	n	34
	Mean (SD)	-0.1 (1.0)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-3.0, 2.0

- EQ-5D-5L: EuroQol Quality of Life Scale.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.3.5  
 Summary of EQ-5D-5L Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Anxiety/Depression

Visit	Statistics	Total N = 35
Month 18	n	35
	Mean (SD)	1.5 (0.8)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 2.00
	Min, max	1.0, 4.0
Change at Month 18	n	35
	Mean (SD)	-0.1 (1.2)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-3.0, 3.0
Month 21	n	33
	Mean (SD)	1.6 (0.8)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 2.00
	Min, max	1.0, 3.0
Change at Month 21	n	33
	Mean (SD)	0.0 (1.2)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 1.00
	Min, max	-3.0, 2.0
Month 24	n	30
	Mean (SD)	1.5 (0.9)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 2.00
	Min, max	1.0, 5.0

- EQ-5D-5L: EuroQol Quality of Life Scale.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.3.5  
 Summary of EQ-5D-5L Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects  $\geq 18$  and  $\leq 35$  Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Anxiety/Depression

Visit	Statistics	Total N = 35
Change at Month 24	n	30
	Mean (SD)	-0.1 (1.4)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-1.00, 0.00
	Min, max	-3.0, 4.0
Month 36	n	20
	Mean (SD)	1.4 (0.6)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 2.00
	Min, max	1.0, 3.0
Change at Month 36	n	20
	Mean (SD)	-0.3 (1.0)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-0.50, 0.00
	Min, max	-3.0, 1.0
Month 48	n	9
	Mean (SD)	1.4 (0.5)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 2.00
	Min, max	1.0, 2.0
Change at Month 48	n	9
	Mean (SD)	-0.8 (1.4)
	Median	-1.0
	Q1, Q3	-2.00, 0.00
	Min, max	-3.0, 1.0

- EQ-5D-5L: EuroQol Quality of Life Scale.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.3.5  
 Summary of EQ-5D-5L Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

EQ VAS Score

Visit	Statistics	Total N = 35
Baseline	n	35
	Mean (SD)	82.2 (16.0)
	Median	88.0
	Q1, Q3	70.00, 95.00
	Min, max	40.0, 100.0
Month 3	n	33
	Mean (SD)	82.2 (15.2)
	Median	85.0
	Q1, Q3	80.00, 90.00
	Min, max	40.0, 100.0
Change at Month 3	n	33
	Mean (SD)	-0.2 (17.3)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-5.00, 5.00
	Min, max	-55.0, 50.0
Month 4	n	34
	Mean (SD)	83.4 (13.8)
	Median	85.0
	Q1, Q3	80.00, 95.00
	Min, max	45.0, 100.0
Change at Month 4	n	34
	Mean (SD)	1.4 (15.2)
	Median	2.0
	Q1, Q3	-5.00, 10.00
	Min, max	-30.0, 55.0

- EQ-5D-5L: EuroQol Quality of Life Scale.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.3.5  
 Summary of EQ-5D-5L Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects  $\geq 18$  and  $\leq 35$  Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

EQ VAS Score

Visit	Statistics	Total N = 35
Month 5	n	34
	Mean (SD)	87.6 (11.7)
	Median	90.0
	Q1, Q3	85.00, 95.00
	Min, max	50.0, 100.0
Change at Month 5	n	34
	Mean (SD)	5.0 (14.6)
	Median	5.0
	Q1, Q3	-3.00, 10.00
	Min, max	-20.0, 58.0
Month 6	n	35
	Mean (SD)	86.2 (14.1)
	Median	90.0
	Q1, Q3	80.00, 95.00
	Min, max	45.0, 100.0
Change at Month 6	n	35
	Mean (SD)	4.0 (15.5)
	Median	5.0
	Q1, Q3	0.00, 10.00
	Min, max	-30.0, 60.0
Month 9	n	34
	Mean (SD)	89.4 (10.1)
	Median	90.0
	Q1, Q3	86.00, 95.00
	Min, max	60.0, 100.0

- EQ-5D-5L: EuroQol Quality of Life Scale.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.3.5  
 Summary of EQ-5D-5L Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

EQ VAS Score

Visit	Statistics	Total N = 35
Change at Month 9	n	34
	Mean (SD)	7.4 (13.7)
	Median	5.0
	Q1, Q3	0.00, 12.00
	Min, max	-13.0, 60.0
Month 12	n	35
	Mean (SD)	89.9 (10.5)
	Median	95.0
	Q1, Q3	85.00, 98.00
	Min, max	60.0, 100.0
Change at Month 12	n	35
	Mean (SD)	7.7 (15.4)
	Median	5.0
	Q1, Q3	0.00, 13.00
	Min, max	-40.0, 60.0
Month 15	n	34
	Mean (SD)	90.1 (9.8)
	Median	95.0
	Q1, Q3	85.00, 98.00
	Min, max	65.0, 100.0
Change at Month 15	n	34
	Mean (SD)	8.1 (16.0)
	Median	5.0
	Q1, Q3	0.00, 15.00
	Min, max	-30.0, 60.0

- EQ-5D-5L: EuroQol Quality of Life Scale.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.3.5  
 Summary of EQ-5D-5L Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects  $\geq 18$  and  $\leq 35$  Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

EQ VAS Score

Visit	Statistics	Total N = 35
Month 18	n	35
	Mean (SD)	89.2 (15.5)
	Median	95.0
	Q1, Q3	85.00, 98.00
	Min, max	20.0, 100.0
Change at Month 18	n	35
	Mean (SD)	7.0 (17.7)
	Median	7.0
	Q1, Q3	0.00, 15.00
	Min, max	-40.0, 60.0
Month 21	n	33
	Mean (SD)	89.8 (12.8)
	Median	95.0
	Q1, Q3	85.00, 98.00
	Min, max	50.0, 100.0
Change at Month 21	n	33
	Mean (SD)	7.5 (17.5)
	Median	5.0
	Q1, Q3	0.00, 13.00
	Min, max	-50.0, 60.0
Month 24	n	30
	Mean (SD)	89.7 (10.7)
	Median	95.0
	Q1, Q3	85.00, 98.00
	Min, max	60.0, 100.0

- EQ-5D-5L: EuroQol Quality of Life Scale.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.



Table 2.3.5  
 Summary of EQ-5D-5L Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects  $\geq 18$  and  $\leq 35$  Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

EQ VAS Score

Visit	Statistics	Total N = 35
Change at Month 24	n	30
	Mean (SD)	6.7 (16.6)
	Median	5.0
	Q1, Q3	0.00, 15.00
	Min, max	-30.0, 60.0
Month 36	n	20
	Mean (SD)	90.4 (10.0)
	Median	95.0
	Q1, Q3	85.00, 96.00
	Min, max	65.0, 100.0
Change at Month 36	n	20
	Mean (SD)	9.8 (18.5)
	Median	6.0
	Q1, Q3	0.00, 19.00
	Min, max	-30.0, 60.0
Month 48	n	9
	Mean (SD)	89.6 (9.9)
	Median	95.0
	Q1, Q3	85.00, 95.00
	Min, max	70.0, 100.0

- EQ-5D-5L: EuroQol Quality of Life Scale.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.3.5  
Summary of EQ-5D-5L Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects  $\geq 18$  and  $\leq 35$  Years of Age at Screening  
Primary Efficacy Set

EQ VAS Score

---

Visit	Statistics	Total N = 35
Change at Month 48	n	9
	Mean (SD)	14.0 (25.4)
	Median	20.0
	Q1, Q3	0.00, 24.00
	Min, max	-30.0, 60.0

---

---

- EQ-5D-5L: EuroQol Quality of Life Scale.  
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
- Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.3.6  
 ≥15% Improvement from Baseline in Total Scale in EQ-5D-5L Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

EQ VAS Score

	Total N = 35 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	33
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 3	4 (12.1)
Number of subjects with change from baseline value at Month 4	34
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 4	4 (11.8)
Number of subjects with change from baseline value at Month 5	34
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 5	5 (14.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	35
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 6	5 (14.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 9	34
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 9	7 (20.6)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	35
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 12	7 (20.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 15	34
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 15	8 (23.5)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	35
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 18	7 (20.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 21	33
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 21	6 (18.2)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	30
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 24	7 (23.3)

- EQ-5D-5L: EuroQol Quality of Life Scale.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat\_prod\111\_DMC24Q3\t-qs-eq55-g18-res-imp-pes.sas  
 Creation: 08NOV2024 11:31

Table 2.3.6  
≥15% Improvement from Baseline in Total Scale in EQ-5D-5L Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening  
Primary Efficacy Set

EQ VAS Score

	Total N = 35 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	20
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 36	5 (25.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	9
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 48	5 (55.6)
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	0
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 60	0

- EQ-5D-5L: EuroQol Quality of Life Scale.

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.

- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.

- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat\_prod\111\_DMC24Q3\t-qs-eq55-g18-res-imp-pes.sas

Creation: 08NOV2024 11:31

Table 2.3.7  
 ≥15% Worsening from Baseline in Total Scale in EQ-5D-5L Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

EQ VAS Score

	Total N = 35 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	33
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 3	4 (12.1)
Number of subjects with change from baseline value at Month 4	34
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 4	4 (11.8)
Number of subjects with change from baseline value at Month 5	34
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 5	2 (5.9)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	35
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 6	3 (8.6)
Number of subjects with change from baseline value at Month 9	34
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 9	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	35
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 12	1 (2.9)
Number of subjects with change from baseline value at Month 15	34
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 15	2 (5.9)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	35
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 18	3 (8.6)
Number of subjects with change from baseline value at Month 21	33
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 21	1 (3.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	30
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 24	2 (6.7)

- EQ-5D-5L: EuroQol Quality of Life Scale.

- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.

- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.

- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Table 2.3.7  
≥15% Worsening from Baseline in Total Scale in EQ-5D-5L Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening  
Primary Efficacy Set

EQ VAS Score

---

	Total N = 35 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	20
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 36	1 (5.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	9
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 48	1 (11.1)
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	0
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 60	0

---

---

- EQ-5D-5L: EuroQol Quality of Life Scale.  
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.  
Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat\_prod\111\_DMC24Q3\t-qs-eq55-g18-res-wor-pes.sas Creation: 08NOV2024 11:31

Table 2.4.5

Summary of EQ-5D-Youth/Proxy Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects  $\geq 12$  and  $< 18$  Years of Age at Screening Primary Efficacy Set

non-adult (Mobility)

Visit	Statistics	Total N = 19
Baseline	n	19
	Mean (SD)	1.2 (0.4)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 2.0
Month 3	n	19
	Mean (SD)	1.2 (0.5)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 3.0
Change at Month 3	n	19
	Mean (SD)	0.0 (0.3)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-1.0, 1.0
Month 4	n	19
	Mean (SD)	1.2 (0.5)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 3.0
Change at Month 4	n	19
	Mean (SD)	0.0 (0.6)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-1.0, 1.0

- EQ-5D-Youth: EuroQol Quality of Life Scale for Children and Adolescents.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.4.5

Summary of EQ-5D-Youth/Proxy Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects  $\geq 12$  and  $< 18$  Years of Age at Screening Primary Efficacy Set

non-adult (Mobility)

Visit	Statistics	Total N = 19
Month 5	n	18
	Mean (SD)	1.1 (0.5)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 3.0
Change at Month 5	n	18
	Mean (SD)	-0.1 (0.5)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-1.0, 1.0
Month 6	n	19
	Mean (SD)	1.1 (0.3)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 2.0
Change at Month 6	n	19
	Mean (SD)	-0.1 (0.3)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-1.0, 0.0
Month 9	n	19
	Mean (SD)	1.2 (0.4)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 2.0

- EQ-5D-Youth: EuroQol Quality of Life Scale for Children and Adolescents.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.
- Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.



Table 2.4.5

Summary of EQ-5D-Youth/Proxy Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects  $\geq 12$  and  $< 18$  Years of Age at Screening Primary Efficacy Set

non-adult (Mobility)

Visit	Statistics	Total N = 19
Change at Month 9	n	19
	Mean (SD)	-0.1 (0.4)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-1.0, 1.0
Month 12	n	19
	Mean (SD)	1.0 (0.0)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 1.0
Change at Month 12	n	19
	Mean (SD)	-0.2 (0.4)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-1.0, 0.0
Month 15	n	19
	Mean (SD)	1.1 (0.2)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 2.0
Change at Month 15	n	19
	Mean (SD)	-0.2 (0.4)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-1.0, 0.0

- EQ-5D-Youth: EuroQol Quality of Life Scale for Children and Adolescents.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.
- Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.4.5

Summary of EQ-5D-Youth/Proxy Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects  $\geq 12$  and  $< 18$  Years of Age at Screening Primary Efficacy Set

non-adult (Mobility)

Visit	Statistics	Total N = 19
Month 18	n	18
	Mean (SD)	1.1 (0.2)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 2.0
Change at Month 18	n	18
	Mean (SD)	-0.2 (0.4)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-1.0, 0.0
Month 21	n	16
	Mean (SD)	1.0 (0.0)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 1.0
Change at Month 21	n	16
	Mean (SD)	-0.2 (0.4)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-1.0, 0.0
Month 24	n	15
	Mean (SD)	1.1 (0.3)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 2.0

- EQ-5D-Youth: EuroQol Quality of Life Scale for Children and Adolescents.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.
- Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.4.5

Summary of EQ-5D-Youth/Proxy Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects  $\geq 12$  and  $< 18$  Years of Age at Screening Primary Efficacy Set

non-adult (Mobility)

Visit	Statistics	Total N = 19
Change at Month 24	n	15
	Mean (SD)	-0.1 (0.3)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-1.0, 0.0
Month 36	n	5
	Mean (SD)	1.0 (0.0)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 1.0
Change at Month 36	n	5
	Mean (SD)	0.0 (0.0)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	0.0, 0.0

- EQ-5D-Youth: EuroQol Quality of Life Scale for Children and Adolescents.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.4.5

Summary of EQ-5D-Youth/Proxy Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects  $\geq 12$  and  $< 18$  Years of Age at Screening Primary Efficacy Set

non-adult (Self-Care)

Visit	Statistics	Total N = 19
Baseline	n	19
	Mean (SD)	1.1 (0.2)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 2.0
Month 3	n	19
	Mean (SD)	1.1 (0.2)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 2.0
Change at Month 3	n	19
	Mean (SD)	0.0 (0.3)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-1.0, 1.0
Month 4	n	19
	Mean (SD)	1.0 (0.0)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 1.0
Change at Month 4	n	19
	Mean (SD)	-0.1 (0.2)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-1.0, 0.0

- EQ-5D-Youth: EuroQol Quality of Life Scale for Children and Adolescents.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.4.5  
 Summary of EQ-5D-Youth/Proxy Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects  $\geq 12$  and  $< 18$  Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

non-adult (Self-Care)

Visit	Statistics	Total N = 19
Month 5	n	18
	Mean (SD)	1.1 (0.2)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 2.0
Change at Month 5	n	18
	Mean (SD)	0.0 (0.3)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-1.0, 1.0
Month 6	n	19
	Mean (SD)	1.1 (0.2)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 2.0
Change at Month 6	n	19
	Mean (SD)	0.0 (0.0)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	0.0, 0.0
Month 9	n	19
	Mean (SD)	1.0 (0.0)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 1.0

- EQ-5D-Youth: EuroQol Quality of Life Scale for Children and Adolescents.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.
- Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.4.5

Summary of EQ-5D-Youth/Proxy Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects  $\geq 12$  and  $< 18$  Years of Age at Screening Primary Efficacy Set

non-adult (Self-Care)

Visit	Statistics	Total N = 19
Change at Month 9	n	19
	Mean (SD)	-0.1 (0.2)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-1.0, 0.0
Month 12	n	19
	Mean (SD)	1.0 (0.0)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 1.0
Change at Month 12	n	19
	Mean (SD)	-0.1 (0.2)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-1.0, 0.0
Month 15	n	19
	Mean (SD)	1.0 (0.0)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 1.0
Change at Month 15	n	19
	Mean (SD)	-0.1 (0.2)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-1.0, 0.0

- EQ-5D-Youth: EuroQol Quality of Life Scale for Children and Adolescents.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.4.5  
 Summary of EQ-5D-Youth/Proxy Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects  $\geq 12$  and  $< 18$  Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

non-adult (Self-Care)

Visit	Statistics	Total N = 19
Month 18	n	18
	Mean (SD)	1.0 (0.0)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 1.0
Change at Month 18	n	18
	Mean (SD)	-0.1 (0.2)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-1.0, 0.0
Month 21	n	16
	Mean (SD)	1.1 (0.3)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 2.0
Change at Month 21	n	16
	Mean (SD)	0.0 (0.0)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	0.0, 0.0
Month 24	n	15
	Mean (SD)	1.0 (0.0)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 1.0

- EQ-5D-Youth: EuroQol Quality of Life Scale for Children and Adolescents.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.
- Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.4.5

Summary of EQ-5D-Youth/Proxy Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects  $\geq 12$  and  $< 18$  Years of Age at Screening Primary Efficacy Set

non-adult (Self-Care)

Visit	Statistics	Total N = 19
Change at Month 24	n	15
	Mean (SD)	-0.1 (0.3)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-1.0, 0.0
Month 36	n	5
	Mean (SD)	1.0 (0.0)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 1.0
Change at Month 36	n	5
	Mean (SD)	0.0 (0.0)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	0.0, 0.0

- EQ-5D-Youth: EuroQol Quality of Life Scale for Children and Adolescents.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.



Table 2.4.5

Summary of EQ-5D-Youth/Proxy Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects  $\geq 12$  and  $< 18$  Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

non-adult (Usual Activities)

Visit	Statistics	Total N = 19
Baseline	n	19
	Mean (SD)	1.1 (0.3)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 2.0
Month 3	n	19
	Mean (SD)	1.1 (0.3)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 2.0
Change at Month 3	n	19
	Mean (SD)	0.0 (0.5)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-1.0, 1.0
Month 4	n	19
	Mean (SD)	1.2 (0.4)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 2.0
Change at Month 4	n	19
	Mean (SD)	0.1 (0.5)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-1.0, 1.0

- EQ-5D-Youth: EuroQol Quality of Life Scale for Children and Adolescents.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.4.5

Summary of EQ-5D-Youth/Proxy Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects  $\geq 12$  and  $< 18$  Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

non-adult (Usual Activities)

Visit	Statistics	Total N = 19
Month 5	n	18
	Mean (SD)	1.1 (0.3)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 2.0
Change at Month 5	n	18
	Mean (SD)	0.0 (0.3)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-1.0, 1.0
Month 6	n	19
	Mean (SD)	1.1 (0.3)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 2.0
Change at Month 6	n	19
	Mean (SD)	0.0 (0.3)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-1.0, 1.0
Month 9	n	19
	Mean (SD)	1.1 (0.3)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 2.0

- EQ-5D-Youth: EuroQol Quality of Life Scale for Children and Adolescents.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.
- Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.4.5

Summary of EQ-5D-Youth/Proxy Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects  $\geq 12$  and  $< 18$  Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

non-adult (Usual Activities)

Visit	Statistics	Total N = 19
Change at Month 9	n	19
	Mean (SD)	0.0 (0.3)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-1.0, 1.0
Month 12	n	19
	Mean (SD)	1.2 (0.4)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 2.0
Change at Month 12	n	19
	Mean (SD)	0.1 (0.4)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-1.0, 1.0
Month 15	n	19
	Mean (SD)	1.1 (0.3)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 2.0
Change at Month 15	n	19
	Mean (SD)	0.0 (0.3)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-1.0, 1.0

- EQ-5D-Youth: EuroQol Quality of Life Scale for Children and Adolescents.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.4.5

Summary of EQ-5D-Youth/Proxy Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects  $\geq 12$  and  $< 18$  Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

non-adult (Usual Activities)

Visit	Statistics	Total N = 19
Month 18	n	18
	Mean (SD)	1.1 (0.2)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 2.0
Change at Month 18	n	18
	Mean (SD)	-0.1 (0.2)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-1.0, 0.0
Month 21	n	16
	Mean (SD)	1.1 (0.3)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 2.0
Change at Month 21	n	16
	Mean (SD)	-0.1 (0.3)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-1.0, 0.0
Month 24	n	15
	Mean (SD)	1.1 (0.3)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 2.0

- EQ-5D-Youth: EuroQol Quality of Life Scale for Children and Adolescents.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.4.5

Summary of EQ-5D-Youth/Proxy Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects  $\geq 12$  and  $< 18$  Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

non-adult (Usual Activities)

Visit	Statistics	Total N = 19
Change at Month 24	n	15
	Mean (SD)	-0.1 (0.3)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-1.0, 0.0
Month 36	n	5
	Mean (SD)	1.0 (0.0)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 1.0
Change at Month 36	n	5
	Mean (SD)	0.0 (0.0)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	0.0, 0.0

- EQ-5D-Youth: EuroQol Quality of Life Scale for Children and Adolescents.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.4.5

Summary of EQ-5D-Youth/Proxy Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects  $\geq 12$  and  $< 18$  Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

non-adult (Pain/Discomfort)

Visit	Statistics	Total N = 19
Baseline	n	19
	Mean (SD)	1.2 (0.4)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 2.0
Month 3	n	19
	Mean (SD)	1.4 (0.5)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 2.00
	Min, max	1.0, 2.0
Change at Month 3	n	19
	Mean (SD)	0.2 (0.5)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 1.00
	Min, max	-1.0, 1.0
Month 4	n	19
	Mean (SD)	1.2 (0.4)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 2.0
Change at Month 4	n	19
	Mean (SD)	0.0 (0.5)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-1.0, 1.0

- EQ-5D-Youth: EuroQol Quality of Life Scale for Children and Adolescents.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.4.5

Summary of EQ-5D-Youth/Proxy Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects  $\geq 12$  and  $< 18$  Years of Age at Screening Primary Efficacy Set

non-adult (Pain/Discomfort)

Visit	Statistics	Total N = 19
Month 5	n	18
	Mean (SD)	1.2 (0.5)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 3.0
Change at Month 5	n	18
	Mean (SD)	0.0 (0.3)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-1.0, 1.0
Month 6	n	19
	Mean (SD)	1.2 (0.4)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 2.0
Change at Month 6	n	19
	Mean (SD)	-0.1 (0.4)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-1.0, 1.0
Month 9	n	19
	Mean (SD)	1.3 (0.5)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 2.00
	Min, max	1.0, 2.0

- EQ-5D-Youth: EuroQol Quality of Life Scale for Children and Adolescents.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.
- Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.4.5

Summary of EQ-5D-Youth/Proxy Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects  $\geq 12$  and  $< 18$  Years of Age at Screening Primary Efficacy Set

non-adult (Pain/Discomfort)

Visit	Statistics	Total N = 19
Change at Month 9	n	19
	Mean (SD)	0.1 (0.5)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-1.0, 1.0
Month 12	n	19
	Mean (SD)	1.2 (0.4)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 2.0
Change at Month 12	n	19
	Mean (SD)	-0.1 (0.5)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-1.0, 1.0
Month 15	n	19
	Mean (SD)	1.2 (0.4)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 2.0
Change at Month 15	n	19
	Mean (SD)	-0.1 (0.4)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-1.0, 1.0

- EQ-5D-Youth: EuroQol Quality of Life Scale for Children and Adolescents.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.



Table 2.4.5

Summary of EQ-5D-Youth/Proxy Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects  $\geq 12$  and  $< 18$  Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

non-adult (Pain/Discomfort)

Visit	Statistics	Total N = 19
Month 18	n	18
	Mean (SD)	1.1 (0.2)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 2.0
Change at Month 18	n	18
	Mean (SD)	-0.2 (0.4)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-1.0, 0.0
Month 21	n	16
	Mean (SD)	1.2 (0.4)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 2.0
Change at Month 21	n	16
	Mean (SD)	-0.1 (0.4)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-1.0, 1.0
Month 24	n	15
	Mean (SD)	1.1 (0.3)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 2.0

- EQ-5D-Youth: EuroQol Quality of Life Scale for Children and Adolescents.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.4.5

Summary of EQ-5D-Youth/Proxy Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects  $\geq 12$  and  $< 18$  Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

non-adult (Pain/Discomfort)

Visit	Statistics	Total N = 19
Change at Month 24	n	15
	Mean (SD)	-0.1 (0.4)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-1.0, 0.0
Month 36	n	5
	Mean (SD)	1.0 (0.0)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 1.0
Change at Month 36	n	5
	Mean (SD)	0.0 (0.0)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	0.0, 0.0

- EQ-5D-Youth: EuroQol Quality of Life Scale for Children and Adolescents.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.4.5

Summary of EQ-5D-Youth/Proxy Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects  $\geq 12$  and  $< 18$  Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

non-adult (Worried/Sad/Unhappy)

Visit	Statistics	Total N = 19
Baseline	n	19
	Mean (SD)	1.2 (0.5)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 3.0
Month 3	n	19
	Mean (SD)	1.3 (0.5)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 2.00
	Min, max	1.0, 2.0
Change at Month 3	n	19
	Mean (SD)	0.1 (0.7)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-2.0, 1.0
Month 4	n	19
	Mean (SD)	1.2 (0.4)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 2.0
Change at Month 4	n	19
	Mean (SD)	0.0 (0.3)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-1.0, 1.0

- EQ-5D-Youth: EuroQol Quality of Life Scale for Children and Adolescents.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.4.5

Summary of EQ-5D-Youth/Proxy Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects  $\geq 12$  and  $< 18$  Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

non-adult (Worried/Sad/Unhappy)

Visit	Statistics	Total N = 19
Month 5	n	18
	Mean (SD)	1.1 (0.3)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 2.0
Change at Month 5	n	18
	Mean (SD)	-0.1 (0.5)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-2.0, 0.0
Month 6	n	19
	Mean (SD)	1.2 (0.5)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 3.0
Change at Month 6	n	19
	Mean (SD)	-0.1 (0.6)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-2.0, 1.0
Month 9	n	19
	Mean (SD)	1.3 (0.6)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 2.00
	Min, max	1.0, 3.0

- EQ-5D-Youth: EuroQol Quality of Life Scale for Children and Adolescents.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.
- Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.4.5

Summary of EQ-5D-Youth/Proxy Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects  $\geq 12$  and  $< 18$  Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

non-adult (Worried/Sad/Unhappy)

Visit	Statistics	Total N = 19
Change at Month 9	n	19
	Mean (SD)	0.1 (0.7)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-2.0, 1.0
Month 12	n	19
	Mean (SD)	1.2 (0.4)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 2.0
Change at Month 12	n	19
	Mean (SD)	0.0 (0.6)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-2.0, 1.0
Month 15	n	19
	Mean (SD)	1.3 (0.5)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 2.00
	Min, max	1.0, 2.0
Change at Month 15	n	19
	Mean (SD)	0.1 (0.6)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-2.0, 1.0

- EQ-5D-Youth: EuroQol Quality of Life Scale for Children and Adolescents.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.
- Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.4.5  
 Summary of EQ-5D-Youth/Proxy Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 and <18 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

non-adult (Worried/Sad/Unhappy)

Visit	Statistics	Total N = 19
Month 18	n	18
	Mean (SD)	1.1 (0.3)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 2.0
Change at Month 18	n	18
	Mean (SD)	-0.1 (0.6)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-2.0, 1.0
Month 21	n	16
	Mean (SD)	1.1 (0.3)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 2.0
Change at Month 21	n	16
	Mean (SD)	0.0 (0.4)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-1.0, 1.0
Month 24	n	15
	Mean (SD)	1.1 (0.4)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 2.0

- EQ-5D-Youth: EuroQol Quality of Life Scale for Children and Adolescents.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.
- Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.4.5

Summary of EQ-5D-Youth/Proxy Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects  $\geq 12$  and  $< 18$  Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

non-adult (Worried/Sad/Unhappy)

Visit	Statistics	Total N = 19
Change at Month 24	n	15
	Mean (SD)	0.0 (0.4)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	-1.0, 1.0
Month 36	n	5
	Mean (SD)	1.0 (0.0)
	Median	1.0
	Q1, Q3	1.00, 1.00
	Min, max	1.0, 1.0
Change at Month 36	n	5
	Mean (SD)	0.0 (0.0)
	Median	0.0
	Q1, Q3	0.00, 0.00
	Min, max	0.0, 0.0

- EQ-5D-Youth: EuroQol Quality of Life Scale for Children and Adolescents.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.4.5

Summary of EQ-5D-Youth/Proxy Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects  $\geq 12$  and  $< 18$  Years of Age at Screening Primary Efficacy Set

non-adult (EQ VAS Score)

Visit	Statistics	Total N = 19
Baseline	n	19
	Mean (SD)	81.3 (19.6)
	Median	90.0
	Q1, Q3	75.00, 100.00
	Min, max	40.0, 100.0
Month 3	n	19
	Mean (SD)	82.4 (13.2)
	Median	85.0
	Q1, Q3	75.00, 90.00
	Min, max	45.0, 95.0
Change at Month 3	n	19
	Mean (SD)	1.1 (16.1)
	Median	-5.0
	Q1, Q3	-5.00, 0.00
	Min, max	-20.0, 40.0
Month 4	n	19
	Mean (SD)	83.7 (14.7)
	Median	90.0
	Q1, Q3	75.00, 95.00
	Min, max	50.0, 100.0
Change at Month 4	n	19
	Mean (SD)	2.4 (16.0)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-10.00, 6.00
	Min, max	-25.0, 35.0

- EQ-5D-Youth: EuroQol Quality of Life Scale for Children and Adolescents.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.
- Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.



Table 2.4.5

Summary of EQ-5D-Youth/Proxy Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects  $\geq 12$  and  $< 18$  Years of Age at Screening Primary Efficacy Set

non-adult (EQ VAS Score)

Visit	Statistics	Total N = 19
Month 5	n	18
	Mean (SD)	86.7 (13.4)
	Median	92.5
	Q1, Q3	80.00, 95.00
	Min, max	50.0, 98.0
Change at Month 5	n	18
	Mean (SD)	5.0 (11.5)
	Median	5.0
	Q1, Q3	-4.00, 7.00
	Min, max	-10.0, 35.0
Month 6	n	19
	Mean (SD)	85.8 (14.4)
	Median	90.0
	Q1, Q3	80.00, 97.00
	Min, max	40.0, 100.0
Change at Month 6	n	19
	Mean (SD)	4.5 (14.5)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-5.00, 7.00
	Min, max	-15.0, 40.0
Month 9	n	19
	Mean (SD)	87.6 (14.1)
	Median	95.0
	Q1, Q3	80.00, 98.00
	Min, max	45.0, 100.0

- EQ-5D-Youth: EuroQol Quality of Life Scale for Children and Adolescents.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.
- Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.4.5

Summary of EQ-5D-Youth/Proxy Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects  $\geq 12$  and  $< 18$  Years of Age at Screening Primary Efficacy Set

non-adult (EQ VAS Score)

Visit	Statistics	Total N = 19
Change at Month 9	n	19
	Mean (SD)	6.3 (14.7)
	Median	5.0
	Q1, Q3	-5.00, 10.00
	Min, max	-20.0, 50.0
Month 12	n	19
	Mean (SD)	87.4 (15.5)
	Median	95.0
	Q1, Q3	80.00, 98.00
	Min, max	45.0, 100.0
Change at Month 12	n	19
	Mean (SD)	6.1 (20.0)
	Median	5.0
	Q1, Q3	0.00, 9.00
	Min, max	-40.0, 50.0
Month 15	n	19
	Mean (SD)	89.8 (12.1)
	Median	95.0
	Q1, Q3	85.00, 98.00
	Min, max	50.0, 100.0
Change at Month 15	n	19
	Mean (SD)	8.5 (14.8)
	Median	6.0
	Q1, Q3	0.00, 10.00
	Min, max	-10.0, 55.0

- EQ-5D-Youth: EuroQol Quality of Life Scale for Children and Adolescents.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.
- Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.4.5  
 Summary of EQ-5D-Youth/Proxy Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects  $\geq 12$  and  $< 18$  Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

non-adult (EQ VAS Score)

Visit	Statistics	Total N = 19
Month 18	n	18
	Mean (SD)	87.2 (20.4)
	Median	98.0
	Q1, Q3	85.00, 99.00
	Min, max	30.0, 100.0
Change at Month 18	n	18
	Mean (SD)	5.6 (18.1)
	Median	3.0
	Q1, Q3	-4.00, 10.00
	Min, max	-20.0, 60.0
Month 21	n	16
	Mean (SD)	88.6 (18.5)
	Median	98.0
	Q1, Q3	82.50, 100.00
	Min, max	40.0, 100.0
Change at Month 21	n	16
	Mean (SD)	7.4 (16.8)
	Median	1.5
	Q1, Q3	-0.50, 10.00
	Min, max	-10.0, 60.0
Month 24	n	15
	Mean (SD)	89.5 (13.8)
	Median	95.0
	Q1, Q3	85.00, 100.00
	Min, max	60.0, 100.0

- EQ-5D-Youth: EuroQol Quality of Life Scale for Children and Adolescents.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.4.5

Summary of EQ-5D-Youth/Proxy Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects  $\geq 12$  and  $< 18$  Years of Age at Screening Primary Efficacy Set

non-adult (EQ VAS Score)

Visit	Statistics	Total N = 19
Change at Month 24	n	15
	Mean (SD)	6.1 (16.4)
	Median	3.0
	Q1, Q3	-1.00, 10.00
	Min, max	-10.0, 60.0
Month 36	n	5
	Mean (SD)	97.6 (2.5)
	Median	98.0
	Q1, Q3	95.00, 100.00
	Min, max	95.0, 100.0
Change at Month 36	n	5
	Mean (SD)	4.0 (3.8)
	Median	5.0
	Q1, Q3	0.00, 7.00
	Min, max	0.0, 8.0

- EQ-5D-Youth: EuroQol Quality of Life Scale for Children and Adolescents.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.4.6  
 ≥15% Improvement from Baseline in Total Scale in EQ-5D-Youth Scores for Subjects ≥12 and <18 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

non-adult (EQ VAS Score)

	Total N = 19 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	19
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 3	3 (15.8)
Number of subjects with change from baseline value at Month 4	19
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 4	3 (15.8)
Number of subjects with change from baseline value at Month 5	18
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 5	2 (11.1)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	19
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 6	3 (15.8)
Number of subjects with change from baseline value at Month 9	19
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 9	3 (15.8)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	19
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 12	4 (21.1)
Number of subjects with change from baseline value at Month 15	19
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 15	3 (15.8)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	18
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 18	2 (11.1)
Number of subjects with change from baseline value at Month 21	16
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 21	2 (12.5)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	15
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 24	1 (6.7)

- EQ-5D-Youth: EuroQol Quality of Life Scale for Children and Adolescents.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.
- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.



Table 2.4.7  
 ≥15% Worsening from Baseline in Total Scale in EQ-5D-Youth Scores for Subjects ≥12 and <18 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

non-adult (EQ VAS Score)

	Total N = 19 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	19
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 3	1 (5.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 4	19
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 4	2 (10.5)
Number of subjects with change from baseline value at Month 5	18
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 5	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	19
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 6	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 9	19
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 9	1 (5.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	19
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 12	2 (10.5)
Number of subjects with change from baseline value at Month 15	19
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 15	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	18
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 18	1 (5.6)
Number of subjects with change from baseline value at Month 21	16
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 21	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	15
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 24	0

- EQ-5D-Youth: EuroQol Quality of Life Scale for Children and Adolescents.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.
- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.





Table 2.5.5  
 Summary of FACT-BMT Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects  $\geq 18$  and  $\leq 35$  Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Bone Marrow Transplant

Visit	Statistics	Total N = 35
Baseline	n	35
	Mean (SD)	28.4 (4.6)
	Median	29.0
	Q1, Q3	26.00, 32.00
	Min, max	15.0, 35.0
Month 3	n	33
	Mean (SD)	27.4 (6.8)
	Median	28.0
	Q1, Q3	23.00, 32.00
	Min, max	11.0, 39.0
Change at Month 3	n	33
	Mean (SD)	-0.9 (5.8)
	Median	-0.6
	Q1, Q3	-5.00, 4.00
	Min, max	-13.0, 10.1
Month 4	n	34
	Mean (SD)	28.4 (6.7)
	Median	28.5
	Q1, Q3	26.00, 33.00
	Min, max	9.0, 39.0
Change at Month 4	n	34
	Mean (SD)	-0.1 (6.4)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-3.00, 4.44
	Min, max	-15.0, 15.0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.5.5  
 Summary of FACT-BMT Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects  $\geq 18$  and  $\leq 35$  Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Bone Marrow Transplant

Visit	Statistics	Total N = 35
Month 5	n	34
	Mean (SD)	28.9 (6.2)
	Median	29.0
	Q1, Q3	27.00, 33.00
	Min, max	13.3, 40.0
Change at Month 5	n	34
	Mean (SD)	0.5 (5.8)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-3.00, 5.00
	Min, max	-14.7, 15.0
Month 6	n	35
	Mean (SD)	29.7 (5.8)
	Median	29.0
	Q1, Q3	27.00, 34.00
	Min, max	12.0, 40.0
Change at Month 6	n	35
	Mean (SD)	1.3 (5.4)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-1.56, 5.00
	Min, max	-12.0, 17.0
Month 9	n	34
	Mean (SD)	30.7 (5.5)
	Median	31.5
	Q1, Q3	27.00, 35.00
	Min, max	18.0, 40.0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.5.5  
 Summary of FACT-BMT Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects  $\geq 18$  and  $\leq 35$  Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Bone Marrow Transplant

Visit	Statistics	Total N = 35
Change at Month 9	n	34
	Mean (SD)	2.1 (5.2)
	Median	2.5
	Q1, Q3	-1.89, 5.00
	Min, max	-7.1, 19.0
Month 12	n	35
	Mean (SD)	31.5 (4.8)
	Median	31.0
	Q1, Q3	30.00, 35.00
	Min, max	18.0, 40.0
Change at Month 12	n	35
	Mean (SD)	3.1 (5.4)
	Median	3.0
	Q1, Q3	0.00, 6.00
	Min, max	-11.0, 20.0
Month 15	n	35
	Mean (SD)	30.6 (5.2)
	Median	31.0
	Q1, Q3	27.00, 35.00
	Min, max	19.0, 40.0
Change at Month 15	n	35
	Mean (SD)	2.2 (5.8)
	Median	2.0
	Q1, Q3	0.00, 5.00
	Min, max	-9.0, 19.0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.5.5  
 Summary of FACT-BMT Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects  $\geq 18$  and  $\leq 35$  Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Bone Marrow Transplant

Visit	Statistics	Total N = 35
Month 18	n	33
	Mean (SD)	31.4 (4.3)
	Median	32.0
	Q1, Q3	28.00, 35.00
	Min, max	23.0, 39.0
Change at Month 18	n	33
	Mean (SD)	3.1 (5.4)
	Median	2.1
	Q1, Q3	0.00, 5.00
	Min, max	-9.0, 17.0
Month 21	n	33
	Mean (SD)	31.2 (4.9)
	Median	32.0
	Q1, Q3	28.00, 35.00
	Min, max	20.0, 40.0
Change at Month 21	n	33
	Mean (SD)	3.1 (5.7)
	Median	3.0
	Q1, Q3	0.00, 5.00
	Min, max	-10.0, 20.0
Month 24	n	30
	Mean (SD)	32.7 (5.5)
	Median	34.2
	Q1, Q3	31.00, 36.00
	Min, max	17.0, 40.0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.5.5  
 Summary of FACT-BMT Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects  $\geq 18$  and  $\leq 35$  Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Bone Marrow Transplant

Visit	Statistics	Total N = 35
Change at Month 24	n	30
	Mean (SD)	4.4 (6.2)
	Median	4.5
	Q1, Q3	2.00, 8.00
	Min, max	-11.0, 20.0
Month 36	n	20
	Mean (SD)	32.1 (4.3)
	Median	34.0
	Q1, Q3	29.00, 35.00
	Min, max	22.0, 37.0
Change at Month 36	n	20
	Mean (SD)	4.4 (5.2)
	Median	5.5
	Q1, Q3	1.00, 7.50
	Min, max	-4.0, 18.0
Month 48	n	9
	Mean (SD)	33.0 (4.2)
	Median	34.0
	Q1, Q3	29.00, 35.00
	Min, max	26.0, 38.0
Change at Month 48	n	9
	Mean (SD)	7.3 (6.2)
	Median	7.0
	Q1, Q3	3.00, 7.44
	Min, max	-1.0, 20.0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.5.5  
 Summary of FACT-BMT Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Emotional

Visit	Statistics	Total N = 35
Baseline	n	35
	Mean (SD)	19.0 (3.6)
	Median	20.0
	Q1, Q3	16.00, 22.00
	Min, max	11.0, 24.0
Month 3	n	33
	Mean (SD)	20.5 (3.8)
	Median	22.0
	Q1, Q3	20.00, 23.00
	Min, max	6.0, 24.0
Change at Month 3	n	33
	Mean (SD)	1.5 (3.9)
	Median	1.0
	Q1, Q3	0.00, 4.00
	Min, max	-5.0, 11.0
Month 4	n	35
	Mean (SD)	20.2 (4.4)
	Median	21.0
	Q1, Q3	20.00, 23.00
	Min, max	2.0, 24.0
Change at Month 4	n	35
	Mean (SD)	1.2 (4.6)
	Median	1.0
	Q1, Q3	-1.00, 4.00
	Min, max	-12.0, 11.0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.5.5  
 Summary of FACT-BMT Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects  $\geq 18$  and  $\leq 35$  Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Emotional

Visit	Statistics	Total N = 35
Month 5	n	34
	Mean (SD)	20.9 (3.3)
	Median	22.0
	Q1, Q3	20.00, 23.00
	Min, max	8.0, 24.0
Change at Month 5	n	34
	Mean (SD)	2.0 (3.6)
	Median	2.0
	Q1, Q3	0.00, 4.00
	Min, max	-5.0, 11.0
Month 6	n	35
	Mean (SD)	20.8 (3.9)
	Median	22.0
	Q1, Q3	20.00, 24.00
	Min, max	6.0, 24.0
Change at Month 6	n	35
	Mean (SD)	1.8 (4.2)
	Median	2.0
	Q1, Q3	0.00, 5.00
	Min, max	-10.0, 12.0
Month 9	n	34
	Mean (SD)	21.0 (2.9)
	Median	21.0
	Q1, Q3	20.00, 23.00
	Min, max	10.0, 24.0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.5.5  
 Summary of FACT-BMT Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Emotional

Visit	Statistics	Total N = 35
Change at Month 9	n	34
	Mean (SD)	2.0 (3.4)
	Median	2.0
	Q1, Q3	0.00, 4.00
	Min, max	-4.0, 12.0
Month 12	n	35
	Mean (SD)	21.1 (2.5)
	Median	21.0
	Q1, Q3	20.00, 23.00
	Min, max	12.0, 24.0
Change at Month 12	n	35
	Mean (SD)	2.1 (3.8)
	Median	2.0
	Q1, Q3	-1.00, 5.00
	Min, max	-5.0, 12.0
Month 15	n	35
	Mean (SD)	20.3 (3.3)
	Median	21.0
	Q1, Q3	20.00, 23.00
	Min, max	11.0, 24.0
Change at Month 15	n	35
	Mean (SD)	1.3 (3.7)
	Median	1.0
	Q1, Q3	-1.00, 4.20
	Min, max	-7.0, 8.0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.



Table 2.5.5  
 Summary of FACT-BMT Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects  $\geq 18$  and  $\leq 35$  Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Emotional

Visit	Statistics	Total N = 35
Month 18	n	33
	Mean (SD)	21.1 (2.4)
	Median	21.0
	Q1, Q3	20.00, 23.00
	Min, max	14.0, 24.0
Change at Month 18	n	33
	Mean (SD)	2.2 (3.6)
	Median	2.0
	Q1, Q3	0.00, 5.00
	Min, max	-5.0, 12.0
Month 21	n	33
	Mean (SD)	20.5 (3.2)
	Median	21.0
	Q1, Q3	19.00, 23.00
	Min, max	9.0, 24.0
Change at Month 21	n	33
	Mean (SD)	1.6 (3.9)
	Median	2.0
	Q1, Q3	-1.00, 4.00
	Min, max	-5.0, 12.0
Month 24	n	30
	Mean (SD)	21.5 (2.7)
	Median	22.0
	Q1, Q3	20.00, 24.00
	Min, max	13.0, 24.0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.5.5  
 Summary of FACT-BMT Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Emotional

Visit	Statistics	Total N = 35
Change at Month 24	n	30
	Mean (SD)	2.7 (3.1)
	Median	2.0
	Q1, Q3	1.00, 4.00
	Min, max	-4.0, 12.0
Month 36	n	20
	Mean (SD)	21.4 (2.7)
	Median	22.0
	Q1, Q3	20.50, 23.00
	Min, max	15.0, 24.0
Change at Month 36	n	20
	Mean (SD)	3.0 (4.1)
	Median	3.0
	Q1, Q3	1.00, 6.10
	Min, max	-5.0, 12.0
Month 48	n	9
	Mean (SD)	20.7 (4.0)
	Median	22.0
	Q1, Q3	20.00, 24.00
	Min, max	12.0, 24.0
Change at Month 48	n	9
	Mean (SD)	2.6 (6.3)
	Median	2.0
	Q1, Q3	1.00, 8.00
	Min, max	-8.0, 12.0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.5.5  
 Summary of FACT-BMT Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Functional

Visit	Statistics	Total N = 35
Baseline	n	35
	Mean (SD)	21.6 (5.2)
	Median	21.0
	Q1, Q3	18.00, 26.00
	Min, max	11.0, 28.0
Month 3	n	33
	Mean (SD)	18.6 (5.4)
	Median	19.0
	Q1, Q3	15.00, 23.00
	Min, max	4.0, 28.0
Change at Month 3	n	33
	Mean (SD)	-2.9 (5.0)
	Median	-3.0
	Q1, Q3	-7.00, 1.00
	Min, max	-11.0, 10.0
Month 4	n	35
	Mean (SD)	18.3 (6.4)
	Median	18.0
	Q1, Q3	15.00, 23.00
	Min, max	2.0, 28.0
Change at Month 4	n	35
	Mean (SD)	-3.3 (7.2)
	Median	-2.0
	Q1, Q3	-7.00, 0.00
	Min, max	-24.0, 12.0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.5.5  
 Summary of FACT-BMT Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Functional

Visit	Statistics	Total N = 35
Month 5	n	34
	Mean (SD)	19.3 (5.2)
	Median	19.0
	Q1, Q3	17.00, 21.00
	Min, max	7.0, 28.0
Change at Month 5	n	34
	Mean (SD)	-2.1 (5.5)
	Median	-2.0
	Q1, Q3	-7.00, 2.00
	Min, max	-12.0, 10.0
Month 6	n	35
	Mean (SD)	19.9 (5.8)
	Median	20.0
	Q1, Q3	15.00, 25.67
	Min, max	7.0, 28.0
Change at Month 6	n	35
	Mean (SD)	-1.7 (6.2)
	Median	-1.0
	Q1, Q3	-6.00, 2.00
	Min, max	-16.0, 13.0
Month 9	n	34
	Mean (SD)	21.0 (5.0)
	Median	21.0
	Q1, Q3	17.00, 26.00
	Min, max	11.0, 28.0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.5.5  
 Summary of FACT-BMT Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Functional

Visit	Statistics	Total N = 35
Change at Month 9	n	34
	Mean (SD)	-0.7 (5.1)
	Median	-0.5
	Q1, Q3	-4.00, 1.00
	Min, max	-10.0, 15.0
Month 12	n	35
	Mean (SD)	20.6 (5.5)
	Median	21.0
	Q1, Q3	16.00, 26.00
	Min, max	6.0, 28.0
Change at Month 12	n	35
	Mean (SD)	-1.0 (6.6)
	Median	-1.0
	Q1, Q3	-5.00, 2.00
	Min, max	-18.0, 14.0
Month 15	n	35
	Mean (SD)	21.0 (5.1)
	Median	21.0
	Q1, Q3	17.00, 26.00
	Min, max	11.0, 28.0
Change at Month 15	n	35
	Mean (SD)	-0.6 (6.2)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-6.00, 2.00
	Min, max	-11.0, 15.0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.5.5  
 Summary of FACT-BMT Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Functional

Visit	Statistics	Total N = 35
Month 18	n	33
	Mean (SD)	21.5 (4.9)
	Median	21.0
	Q1, Q3	18.00, 26.00
	Min, max	10.0, 28.0
Change at Month 18	n	33
	Mean (SD)	0.0 (5.9)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-4.00, 2.00
	Min, max	-9.0, 14.0
Month 21	n	33
	Mean (SD)	21.4 (4.8)
	Median	21.0
	Q1, Q3	18.00, 26.00
	Min, max	12.0, 28.0
Change at Month 21	n	33
	Mean (SD)	-0.1 (6.1)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-5.00, 2.00
	Min, max	-13.0, 15.0
Month 24	n	30
	Mean (SD)	22.5 (5.4)
	Median	23.5
	Q1, Q3	19.00, 27.00
	Min, max	8.0, 28.0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.5.5  
 Summary of FACT-BMT Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects  $\geq 18$  and  $\leq 35$  Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Functional

Visit	Statistics	Total N = 35
Change at Month 24	n	30
	Mean (SD)	1.6 (6.7)
	Median	0.5
	Q1, Q3	-2.00, 8.00
	Min, max	-13.0, 15.0
Month 36	n	20
	Mean (SD)	22.4 (3.9)
	Median	22.0
	Q1, Q3	21.00, 25.00
	Min, max	12.0, 28.0
Change at Month 36	n	20
	Mean (SD)	2.0 (6.2)
	Median	1.5
	Q1, Q3	-3.00, 5.50
	Min, max	-11.0, 16.0
Month 48	n	9
	Mean (SD)	24.0 (4.2)
	Median	25.0
	Q1, Q3	23.00, 27.00
	Min, max	17.0, 28.0
Change at Month 48	n	9
	Mean (SD)	3.2 (7.7)
	Median	3.0
	Q1, Q3	-1.00, 9.00
	Min, max	-10.0, 16.0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.5.5  
 Summary of FACT-BMT Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects  $\geq 18$  and  $\leq 35$  Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

FACT-G Total Score

Visit	Statistics	Total N = 35
Baseline	n	35
	Mean (SD)	86.2 (15.1)
	Median	87.0
	Q1, Q3	78.00, 99.67
	Min, max	53.0, 107.0
Month 3	n	33
	Mean (SD)	84.1 (15.9)
	Median	86.8
	Q1, Q3	78.00, 93.00
	Min, max	29.0, 107.0
Change at Month 3	n	33
	Mean (SD)	-1.7 (14.6)
	Median	-2.0
	Q1, Q3	-11.20, 7.00
	Min, max	-30.0, 32.0
Month 4	n	35
	Mean (SD)	82.5 (18.1)
	Median	84.0
	Q1, Q3	75.00, 97.00
	Min, max	23.0, 108.0
Change at Month 4	n	35
	Mean (SD)	-3.7 (18.6)
	Median	-1.0
	Q1, Q3	-15.17, 6.00
	Min, max	-48.0, 41.0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.



Table 2.5.5  
 Summary of FACT-BMT Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects  $\geq 18$  and  $\leq 35$  Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

FACT-G Total Score

Visit	Statistics	Total N = 35
Month 5	n	34
	Mean (SD)	87.8 (13.2)
	Median	89.0
	Q1, Q3	79.67, 98.00
	Min, max	43.0, 108.0
Change at Month 5	n	34
	Mean (SD)	1.8 (13.3)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-6.50, 7.00
	Min, max	-19.2, 42.8
Month 6	n	35
	Mean (SD)	87.5 (16.4)
	Median	90.0
	Q1, Q3	79.00, 100.00
	Min, max	32.0, 108.0
Change at Month 6	n	35
	Mean (SD)	1.3 (16.8)
	Median	1.0
	Q1, Q3	-5.50, 9.00
	Min, max	-35.5, 48.8
Month 9	n	34
	Mean (SD)	89.7 (13.5)
	Median	90.0
	Q1, Q3	84.00, 101.00
	Min, max	51.0, 108.0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.5.5  
 Summary of FACT-BMT Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

FACT-G Total Score

Visit	Statistics	Total N = 35
Change at Month 9	n	34
	Mean (SD)	3.3 (14.5)
	Median	3.0
	Q1, Q3	-4.00, 8.50
	Min, max	-31.0, 50.8
Month 12	n	35
	Mean (SD)	88.3 (13.3)
	Median	89.0
	Q1, Q3	80.00, 98.58
	Min, max	48.0, 108.0
Change at Month 12	n	35
	Mean (SD)	2.2 (17.7)
	Median	1.0
	Q1, Q3	-5.17, 9.00
	Min, max	-41.0, 49.7
Month 15	n	35
	Mean (SD)	88.7 (14.0)
	Median	93.0
	Q1, Q3	81.67, 98.00
	Min, max	51.8, 108.0
Change at Month 15	n	35
	Mean (SD)	2.5 (16.4)
	Median	1.0
	Q1, Q3	-5.33, 12.00
	Min, max	-35.0, 47.0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.5.5  
 Summary of FACT-BMT Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects  $\geq 18$  and  $\leq 35$  Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

FACT-G Total Score

Visit	Statistics	Total N = 35
Month 18	n	33
	Mean (SD)	90.8 (11.7)
	Median	92.0
	Q1, Q3	81.67, 98.00
	Min, max	65.0, 108.0
Change at Month 18	n	33
	Mean (SD)	5.3 (15.2)
	Median	1.0
	Q1, Q3	-5.00, 10.00
	Min, max	-19.0, 50.0
Month 21	n	33
	Mean (SD)	88.8 (13.9)
	Median	91.6
	Q1, Q3	81.00, 99.00
	Min, max	51.0, 108.0
Change at Month 21	n	33
	Mean (SD)	2.8 (16.4)
	Median	1.0
	Q1, Q3	-3.00, 8.00
	Min, max	-30.0, 45.0
Month 24	n	30
	Mean (SD)	92.3 (15.3)
	Median	96.3
	Q1, Q3	81.83, 103.00
	Min, max	46.8, 108.0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.5.5  
 Summary of FACT-BMT Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects  $\geq 18$  and  $\leq 35$  Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

FACT-G Total Score

Visit	Statistics	Total N = 35
Change at Month 24	n	30
	Mean (SD)	7.3 (17.7)
	Median	4.4
	Q1, Q3	1.00, 16.93
	Min, max	-39.2, 53.0
Month 36	n	20
	Mean (SD)	92.0 (10.5)
	Median	95.5
	Q1, Q3	85.33, 98.50
	Min, max	66.0, 105.0
Change at Month 36	n	20
	Mean (SD)	8.6 (16.3)
	Median	8.5
	Q1, Q3	-1.50, 14.00
	Min, max	-27.0, 52.0
Month 48	n	9
	Mean (SD)	92.0 (13.4)
	Median	94.8
	Q1, Q3	93.00, 101.00
	Min, max	66.0, 107.0
Change at Month 48	n	9
	Mean (SD)	12.0 (26.6)
	Median	12.4
	Q1, Q3	-4.00, 30.00
	Min, max	-38.0, 54.0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.5.5  
 Summary of FACT-BMT Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

FACT\_BMT Trial Outcome Index

Visit	Statistics	Total N = 35
Baseline	n	35
	Mean (SD)	73.0 (13.0)
	Median	75.0
	Q1, Q3	62.00, 83.00
	Min, max	37.0, 91.0
Month 3	n	33
	Mean (SD)	69.2 (16.3)
	Median	70.0
	Q1, Q3	59.00, 82.00
	Min, max	22.0, 93.0
Change at Month 3	n	33
	Mean (SD)	-3.5 (14.5)
	Median	-3.0
	Q1, Q3	-10.00, 7.00
	Min, max	-30.0, 27.1
Month 4	n	34
	Mean (SD)	69.6 (16.9)
	Median	71.5
	Q1, Q3	62.00, 81.00
	Min, max	18.0, 95.0
Change at Month 4	n	34
	Mean (SD)	-3.4 (16.3)
	Median	-0.7
	Q1, Q3	-11.00, 3.44
	Min, max	-37.3, 36.0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.5.5  
 Summary of FACT-BMT Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects  $\geq 18$  and  $\leq 35$  Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

FACT\_BMT Trial Outcome Index

Visit	Statistics	Total N = 35
Month 5	n	34
	Mean (SD)	72.5 (13.9)
	Median	73.0
	Q1, Q3	66.00, 81.00
	Min, max	31.0, 96.0
Change at Month 5	n	34
	Mean (SD)	-0.3 (14.1)
	Median	-0.5
	Q1, Q3	-9.00, 7.00
	Min, max	-30.7, 39.0
Month 6	n	35
	Mean (SD)	74.0 (15.3)
	Median	77.0
	Q1, Q3	65.00, 84.00
	Min, max	22.0, 96.0
Change at Month 6	n	35
	Mean (SD)	1.0 (15.1)
	Median	3.0
	Q1, Q3	-7.00, 7.00
	Min, max	-30.0, 46.0
Month 9	n	34
	Mean (SD)	76.9 (12.6)
	Median	80.5
	Q1, Q3	66.00, 87.00
	Min, max	42.0, 96.0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.5.5  
 Summary of FACT-BMT Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

FACT\_BMT Trial Outcome Index

Visit	Statistics	Total N = 35
Change at Month 9	n	34
	Mean (SD)	3.5 (13.2)
	Median	3.4
	Q1, Q3	-4.00, 6.00
	Min, max	-19.7, 50.0
Month 12	n	35
	Mean (SD)	77.3 (13.0)
	Median	80.0
	Q1, Q3	72.00, 87.00
	Min, max	42.0, 96.0
Change at Month 12	n	35
	Mean (SD)	4.3 (15.6)
	Median	4.0
	Q1, Q3	-4.00, 9.00
	Min, max	-25.0, 51.0
Month 15	n	35
	Mean (SD)	76.9 (12.8)
	Median	80.0
	Q1, Q3	70.00, 87.00
	Min, max	46.0, 96.0
Change at Month 15	n	35
	Mean (SD)	3.9 (15.3)
	Median	3.0
	Q1, Q3	-2.11, 8.00
	Min, max	-28.0, 50.0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.5.5  
 Summary of FACT-BMT Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects  $\geq 18$  and  $\leq 35$  Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

FACT\_BMT Trial Outcome Index

Visit	Statistics	Total N = 35
Month 18	n	33
	Mean (SD)	78.4 (10.9)
	Median	79.0
	Q1, Q3	73.00, 86.44
	Min, max	54.0, 95.0
Change at Month 18	n	33
	Mean (SD)	5.8 (13.9)
	Median	4.0
	Q1, Q3	-2.78, 9.00
	Min, max	-17.0, 47.0
Month 21	n	33
	Mean (SD)	77.3 (13.0)
	Median	81.0
	Q1, Q3	73.00, 87.00
	Min, max	44.0, 96.0
Change at Month 21	n	33
	Mean (SD)	4.8 (15.7)
	Median	3.0
	Q1, Q3	-1.00, 14.00
	Min, max	-24.6, 50.0
Month 24	n	30
	Mean (SD)	80.1 (14.8)
	Median	86.5
	Q1, Q3	75.00, 89.00
	Min, max	41.0, 96.0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.



Table 2.5.5  
 Summary of FACT-BMT Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

FACT\_BMT Trial Outcome Index

Visit	Statistics	Total N = 35
Change at Month 24	n	30
	Mean (SD)	8.0 (16.8)
	Median	5.0
	Q1, Q3	2.00, 18.00
	Min, max	-34.0, 52.0
Month 36	n	20
	Mean (SD)	79.7 (10.5)
	Median	84.5
	Q1, Q3	74.50, 86.50
	Min, max	51.0, 92.0
Change at Month 36	n	20
	Mean (SD)	8.9 (14.6)
	Median	9.5
	Q1, Q3	-1.00, 15.00
	Min, max	-23.0, 49.0
Month 48	n	9
	Mean (SD)	82.2 (11.9)
	Median	88.0
	Q1, Q3	80.00, 90.00
	Min, max	58.0, 94.0
Change at Month 48	n	9
	Mean (SD)	15.3 (22.6)
	Median	15.0
	Q1, Q3	3.00, 29.44
	Min, max	-25.0, 53.0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.5.5  
 Summary of FACT-BMT Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects  $\geq 18$  and  $\leq 35$  Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Physical

Visit	Statistics	Total N = 35
Baseline	n	35
	Mean (SD)	23.0 (5.1)
	Median	25.0
	Q1, Q3	20.00, 27.00
	Min, max	9.0, 28.0
Month 3	n	33
	Mean (SD)	23.1 (5.8)
	Median	25.0
	Q1, Q3	21.00, 28.00
	Min, max	7.0, 28.0
Change at Month 3	n	33
	Mean (SD)	0.3 (5.3)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-2.00, 2.00
	Min, max	-12.0, 12.0
Month 4	n	35
	Mean (SD)	22.8 (5.8)
	Median	25.0
	Q1, Q3	19.00, 28.00
	Min, max	7.0, 28.0
Change at Month 4	n	35
	Mean (SD)	-0.2 (5.1)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-2.50, 3.00
	Min, max	-13.0, 9.0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.5.5  
 Summary of FACT-BMT Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects  $\geq 18$  and  $\leq 35$  Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Physical

Visit	Statistics	Total N = 35
Month 5	n	34
	Mean (SD)	24.2 (4.6)
	Median	25.8
	Q1, Q3	23.00, 28.00
	Min, max	8.0, 28.0
Change at Month 5	n	34
	Mean (SD)	1.3 (4.8)
	Median	0.5
	Q1, Q3	-2.00, 3.67
	Min, max	-8.0, 16.0
Month 6	n	35
	Mean (SD)	24.4 (5.4)
	Median	26.8
	Q1, Q3	22.00, 28.00
	Min, max	3.0, 28.0
Change at Month 6	n	35
	Mean (SD)	1.5 (5.1)
	Median	1.0
	Q1, Q3	-1.00, 4.00
	Min, max	-10.0, 16.0
Month 9	n	34
	Mean (SD)	25.2 (3.8)
	Median	27.0
	Q1, Q3	24.00, 28.00
	Min, max	13.0, 28.0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.5.5  
 Summary of FACT-BMT Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects  $\geq 18$  and  $\leq 35$  Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Physical

Visit	Statistics	Total N = 35
Change at Month 9	n	34
	Mean (SD)	2.2 (4.7)
	Median	1.5
	Q1, Q3	0.00, 4.00
	Min, max	-7.8, 16.0
Month 12	n	35
	Mean (SD)	25.3 (4.3)
	Median	27.0
	Q1, Q3	25.00, 28.00
	Min, max	10.0, 28.0
Change at Month 12	n	35
	Mean (SD)	2.3 (5.3)
	Median	2.0
	Q1, Q3	0.00, 5.00
	Min, max	-9.0, 17.0
Month 15	n	35
	Mean (SD)	25.3 (4.4)
	Median	27.0
	Q1, Q3	25.00, 28.00
	Min, max	12.0, 28.0
Change at Month 15	n	35
	Mean (SD)	2.3 (5.5)
	Median	2.0
	Q1, Q3	0.00, 5.00
	Min, max	-13.0, 16.0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.5.5  
 Summary of FACT-BMT Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Physical

Visit	Statistics	Total N = 35
Month 18	n	33
	Mean (SD)	25.5 (3.7)
	Median	27.0
	Q1, Q3	24.00, 28.00
	Min, max	13.0, 28.0
Change at Month 18	n	33
	Mean (SD)	2.8 (4.6)
	Median	2.0
	Q1, Q3	0.00, 4.00
	Min, max	-4.0, 16.0
Month 21	n	33
	Mean (SD)	24.7 (5.0)
	Median	27.0
	Q1, Q3	24.00, 28.00
	Min, max	7.0, 28.0
Change at Month 21	n	33
	Mean (SD)	1.8 (5.5)
	Median	1.0
	Q1, Q3	-1.00, 4.00
	Min, max	-12.0, 15.0
Month 24	n	30
	Mean (SD)	24.9 (4.7)
	Median	27.0
	Q1, Q3	23.00, 28.00
	Min, max	11.0, 28.0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.5.5  
 Summary of FACT-BMT Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Physical

Visit	Statistics	Total N = 35
Change at Month 24	n	30
	Mean (SD)	2.0 (5.8)
	Median	2.0
	Q1, Q3	0.00, 4.00
	Min, max	-14.0, 17.0
Month 36	n	20
	Mean (SD)	25.3 (3.6)
	Median	27.0
	Q1, Q3	23.00, 28.00
	Min, max	17.0, 28.0
Change at Month 36	n	20
	Mean (SD)	2.6 (4.9)
	Median	2.0
	Q1, Q3	0.00, 4.50
	Min, max	-8.0, 15.0
Month 48	n	9
	Mean (SD)	25.2 (4.7)
	Median	27.0
	Q1, Q3	25.00, 28.00
	Min, max	14.0, 28.0
Change at Month 48	n	9
	Mean (SD)	4.8 (9.3)
	Median	5.0
	Q1, Q3	0.00, 11.00
	Min, max	-14.0, 17.0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.5.5  
 Summary of FACT-BMT Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Social/Family

Visit	Statistics	Total N = 35
Baseline	n	35
	Mean (SD)	22.6 (4.4)
	Median	23.3
	Q1, Q3	19.00, 27.00
	Min, max	10.5, 28.0
Month 3	n	33
	Mean (SD)	21.9 (4.5)
	Median	22.0
	Q1, Q3	19.83, 25.00
	Min, max	12.0, 28.0
Change at Month 3	n	33
	Mean (SD)	-0.5 (4.4)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-2.83, 2.00
	Min, max	-12.0, 10.5
Month 4	n	35
	Mean (SD)	21.2 (5.9)
	Median	22.2
	Q1, Q3	18.00, 25.00
	Min, max	4.0, 28.0
Change at Month 4	n	35
	Mean (SD)	-1.4 (6.1)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-3.50, 1.00
	Min, max	-24.0, 9.3

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.5.5  
 Summary of FACT-BMT Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Social/Family

Visit	Statistics	Total N = 35
Month 5	n	34
	Mean (SD)	23.2 (4.1)
	Median	23.2
	Q1, Q3	19.60, 28.00
	Min, max	16.8, 28.0
Change at Month 5	n	34
	Mean (SD)	0.7 (3.6)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-1.17, 3.00
	Min, max	-6.0, 10.5
Month 6	n	35
	Mean (SD)	22.4 (4.6)
	Median	23.0
	Q1, Q3	19.83, 26.83
	Min, max	10.0, 28.0
Change at Month 6	n	35
	Mean (SD)	-0.2 (3.7)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-2.00, 2.33
	Min, max	-12.2, 7.8
Month 9	n	34
	Mean (SD)	22.5 (4.8)
	Median	22.7
	Q1, Q3	21.00, 27.00
	Min, max	9.3, 28.0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.



Table 2.5.5  
 Summary of FACT-BMT Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects  $\geq 18$  and  $\leq 35$  Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Social/Family

Visit	Statistics	Total N = 35
Change at Month 9	n	34
	Mean (SD)	-0.1 (4.3)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-2.00, 2.33
	Min, max	-12.7, 9.3
Month 12	n	35
	Mean (SD)	21.3 (6.0)
	Median	21.0
	Q1, Q3	18.67, 26.00
	Min, max	4.0, 28.0
Change at Month 12	n	35
	Mean (SD)	-1.2 (6.2)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-2.33, 2.00
	Min, max	-23.0, 8.2
Month 15	n	35
	Mean (SD)	22.1 (4.9)
	Median	22.0
	Q1, Q3	18.67, 27.00
	Min, max	12.0, 28.0
Change at Month 15	n	35
	Mean (SD)	-0.5 (4.8)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-3.00, 2.00
	Min, max	-12.2, 10.5

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.5.5  
 Summary of FACT-BMT Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects  $\geq 18$  and  $\leq 35$  Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Social/Family

Visit	Statistics	Total N = 35
Month 18	n	33
	Mean (SD)	22.7 (4.7)
	Median	23.0
	Q1, Q3	21.00, 26.83
	Min, max	11.0, 28.0
Change at Month 18	n	33
	Mean (SD)	0.3 (4.5)
	Median	0.3
	Q1, Q3	-1.33, 3.00
	Min, max	-12.0, 8.0
Month 21	n	33
	Mean (SD)	22.1 (4.6)
	Median	22.0
	Q1, Q3	19.83, 26.00
	Min, max	9.3, 28.0
Change at Month 21	n	33
	Mean (SD)	-0.5 (4.1)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-3.00, 2.00
	Min, max	-10.2, 10.5
Month 24	n	30
	Mean (SD)	23.4 (4.8)
	Median	25.1
	Q1, Q3	19.60, 28.00
	Min, max	12.8, 28.0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.5.5  
 Summary of FACT-BMT Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Social/Family

Visit	Statistics	Total N = 35
Change at Month 24	n	30
	Mean (SD)	1.0 (5.1)
	Median	1.0
	Q1, Q3	-2.00, 3.50
	Min, max	-12.2, 10.0
Month 36	n	20
	Mean (SD)	23.0 (3.8)
	Median	23.3
	Q1, Q3	21.00, 26.00
	Min, max	15.2, 28.0
Change at Month 36	n	20
	Mean (SD)	1.1 (4.0)
	Median	0.8
	Q1, Q3	-0.50, 3.00
	Min, max	-8.8, 9.0
Month 48	n	9
	Mean (SD)	22.1 (4.5)
	Median	22.0
	Q1, Q3	19.25, 25.00
	Min, max	15.2, 28.0
Change at Month 48	n	9
	Mean (SD)	1.4 (5.9)
	Median	1.0
	Q1, Q3	-2.50, 7.00
	Min, max	-6.5, 9.0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.5.5  
 Summary of FACT-BMT Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects  $\geq 18$  and  $\leq 35$  Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

FACT-BMT Total Score

Visit	Statistics	Total N = 35
Baseline	n	35
	Mean (SD)	114.6 (18.8)
	Median	117.0
	Q1, Q3	100.67, 130.67
	Min, max	68.0, 142.0
Month 3	n	33
	Mean (SD)	111.6 (21.9)
	Median	114.0
	Q1, Q3	99.00, 126.00
	Min, max	40.0, 145.0
Change at Month 3	n	33
	Mean (SD)	-2.6 (19.5)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-16.17, 8.00
	Min, max	-43.0, 39.8
Month 4	n	34
	Mean (SD)	110.8 (24.5)
	Median	111.5
	Q1, Q3	101.00, 129.11
	Min, max	32.0, 147.0
Change at Month 4	n	34
	Mean (SD)	-3.7 (24.0)
	Median	-0.1
	Q1, Q3	-13.06, 10.00
	Min, max	-56.0, 56.0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.5.5  
 Summary of FACT-BMT Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects  $\geq 18$  and  $\leq 35$  Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

FACT-BMT Total Score

Visit	Statistics	Total N = 35
Month 5	n	34
	Mean (SD)	116.7 (18.5)
	Median	118.3
	Q1, Q3	107.33, 130.00
	Min, max	57.0, 148.0
Change at Month 5	n	34
	Mean (SD)	2.4 (18.0)
	Median	2.4
	Q1, Q3	-7.50, 7.00
	Min, max	-33.9, 57.8
Month 6	n	35
	Mean (SD)	117.2 (21.5)
	Median	122.4
	Q1, Q3	103.00, 133.83
	Min, max	44.0, 148.0
Change at Month 6	n	35
	Mean (SD)	2.6 (21.2)
	Median	4.0
	Q1, Q3	-6.00, 11.98
	Min, max	-39.5, 65.8
Month 9	n	34
	Mean (SD)	120.4 (18.4)
	Median	122.0
	Q1, Q3	109.67, 136.00
	Min, max	69.0, 148.0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.5.5  
 Summary of FACT-BMT Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

FACT-BMT Total Score

Visit	Statistics	Total N = 35
Change at Month 9	n	34
	Mean (SD)	5.4 (18.6)
	Median	4.2
	Q1, Q3	-2.00, 10.00
	Min, max	-32.9, 69.8
Month 12	n	35
	Mean (SD)	119.8 (17.5)
	Median	123.0
	Q1, Q3	108.83, 136.00
	Min, max	73.0, 148.0
Change at Month 12	n	35
	Mean (SD)	5.2 (21.8)
	Median	5.0
	Q1, Q3	-7.00, 11.00
	Min, max	-44.0, 69.7
Month 15	n	35
	Mean (SD)	119.3 (18.4)
	Median	125.0
	Q1, Q3	109.00, 131.00
	Min, max	73.0, 148.0
Change at Month 15	n	35
	Mean (SD)	4.7 (20.9)
	Median	5.0
	Q1, Q3	-6.00, 14.00
	Min, max	-44.0, 66.0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.5.5  
 Summary of FACT-BMT Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects  $\geq 18$  and  $\leq 35$  Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

FACT-BMT Total Score

Visit	Statistics	Total N = 35
Month 18	n	33
	Mean (SD)	122.2 (15.2)
	Median	126.8
	Q1, Q3	112.00, 132.00
	Min, max	91.0, 144.0
Change at Month 18	n	33
	Mean (SD)	8.4 (19.1)
	Median	5.0
	Q1, Q3	-2.00, 12.00
	Min, max	-24.0, 67.0
Month 21	n	33
	Mean (SD)	120.0 (18.1)
	Median	124.0
	Q1, Q3	112.00, 134.00
	Min, max	71.0, 148.0
Change at Month 21	n	33
	Mean (SD)	5.9 (20.9)
	Median	5.3
	Q1, Q3	-3.00, 13.53
	Min, max	-32.6, 65.0
Month 24	n	30
	Mean (SD)	125.0 (20.2)
	Median	130.5
	Q1, Q3	115.83, 139.00
	Min, max	68.8, 148.0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.5.5  
 Summary of FACT-BMT Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects  $\geq 18$  and  $\leq 35$  Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

FACT-BMT Total Score

Visit	Statistics	Total N = 35
Change at Month 24	n	30
	Mean (SD)	11.7 (22.7)
	Median	6.8
	Q1, Q3	2.00, 29.00
	Min, max	-46.2, 73.0
Month 36	n	20
	Mean (SD)	124.1 (14.3)
	Median	129.0
	Q1, Q3	114.33, 133.17
	Min, max	88.0, 139.0
Change at Month 36	n	20
	Mean (SD)	12.9 (20.6)
	Median	9.5
	Q1, Q3	2.50, 21.00
	Min, max	-31.0, 70.0
Month 48	n	9
	Mean (SD)	125.0 (17.0)
	Median	128.0
	Q1, Q3	125.00, 139.00
	Min, max	92.0, 142.0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.



Table 2.5.5  
Summary of FACT-BMT Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects  $\geq 18$  and  $\leq 35$  Years of Age at Screening  
Primary Efficacy Set

FACT-BMT Total Score

---

Visit	Statistics	Total N = 35
Change at Month 48	n	9
	Mean (SD)	19.3 (32.2)
	Median	19.4
	Q1, Q3	-1.00, 37.00
	Min, max	-39.0, 74.0

---

---

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.  
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
- Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.5.6  
 ≥15% Improvement from Baseline in Total Scale in FACT-BMT Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Bone Marrow Transplant

	Total N = 35 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	33
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 3	3 (9.1)
Number of subjects with change from baseline value at Month 4	34
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 4	3 (8.8)
Number of subjects with change from baseline value at Month 5	34
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 5	5 (14.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	35
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 6	5 (14.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 9	34
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 9	3 (8.8)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	35
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 12	7 (20.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 15	35
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 15	4 (11.4)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	33
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 18	5 (15.2)
Number of subjects with change from baseline value at Month 21	33
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 21	6 (18.2)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	30
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 24	10 (33.3)

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.
- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.



Table 2.5.6  
 ≥15% Improvement from Baseline in Total Scale in FACT-BMT Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Emotional

	Total N = 35 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	33
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 3	9 (27.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 4	35
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 4	11 (31.4)
Number of subjects with change from baseline value at Month 5	34
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 5	12 (35.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	35
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 6	11 (31.4)
Number of subjects with change from baseline value at Month 9	34
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 9	11 (32.4)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	35
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 12	14 (40.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 15	35
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 15	11 (31.4)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	33
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 18	13 (39.4)
Number of subjects with change from baseline value at Month 21	33
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 21	9 (27.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	30
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 24	9 (30.0)

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.
- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.



Table 2.5.6  
 ≥15% Improvement from Baseline in Total Scale in FACT-BMT Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Functional

	Total N = 35 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	33
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 3	2 (6.1)
Number of subjects with change from baseline value at Month 4	35
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 4	3 (8.6)
Number of subjects with change from baseline value at Month 5	34
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 5	3 (8.8)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	35
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 6	4 (11.4)
Number of subjects with change from baseline value at Month 9	34
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 9	3 (8.8)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	35
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 12	5 (14.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 15	35
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 15	6 (17.1)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	33
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 18	6 (18.2)
Number of subjects with change from baseline value at Month 21	33
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 21	7 (21.2)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	30
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 24	8 (26.7)

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.
- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.



Table 2.5.6  
 ≥15% Improvement from Baseline in Total Scale in FACT-BMT Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

FACT-G Total Score

	Total N = 35 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	33
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 3	3 (9.1)
Number of subjects with change from baseline value at Month 4	35
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 4	3 (8.6)
Number of subjects with change from baseline value at Month 5	34
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 5	5 (14.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	35
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 6	6 (17.1)
Number of subjects with change from baseline value at Month 9	34
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 9	4 (11.8)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	35
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 12	7 (20.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 15	35
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 15	6 (17.1)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	33
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 18	7 (21.2)
Number of subjects with change from baseline value at Month 21	33
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 21	4 (12.1)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	30
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 24	8 (26.7)

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.
- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.



Table 2.5.6  
≥15% Improvement from Baseline in Total Scale in FACT-BMT Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening  
Primary Efficacy Set

FACT-G Total Score

	Total N = 35 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	20
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 36	4 (20.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	9
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 48	4 (44.4)
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	0
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 60	0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.  
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.  
Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat\_prod\111\_DMC24Q3\t-qs-fb-g18-res-imp-pes.sas Creation: 13NOV2024 14:11

Table 2.5.6  
 ≥15% Improvement from Baseline in Total Scale in FACT-BMT Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Physical

	Total N = 35 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	33
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 3	5 (15.2)
Number of subjects with change from baseline value at Month 4	35
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 4	4 (11.4)
Number of subjects with change from baseline value at Month 5	34
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 5	6 (17.6)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	35
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 6	7 (20.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 9	34
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 9	8 (23.5)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	35
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 12	9 (25.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 15	35
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 15	9 (25.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	33
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 18	8 (24.2)
Number of subjects with change from baseline value at Month 21	33
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 21	8 (24.2)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	30
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 24	6 (20.0)

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.
- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.



Table 2.5.6  
 ≥15% Improvement from Baseline in Total Scale in FACT-BMT Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Social/Family

	Total N = 35 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	33
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 3	3 (9.1)
Number of subjects with change from baseline value at Month 4	35
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 4	2 (5.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 5	34
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 5	4 (11.8)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	35
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 6	2 (5.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 9	34
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 9	3 (8.8)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	35
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 12	4 (11.4)
Number of subjects with change from baseline value at Month 15	35
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 15	4 (11.4)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	33
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 18	5 (15.2)
Number of subjects with change from baseline value at Month 21	33
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 21	2 (6.1)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	30
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 24	7 (23.3)

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.
- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Table 2.5.6  
≥15% Improvement from Baseline in Total Scale in FACT-BMT Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening  
Primary Efficacy Set

Social/Family

---

	Total N = 35 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	20
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 36	3 (15.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	9
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 48	3 (33.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	0
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 60	0

---

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.  
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Table 2.5.6  
 ≥15% Improvement from Baseline in Total Scale in FACT-BMT Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

FACT-BMT Total Score

	Total N = 35 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	33
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 3	3 (9.1)
Number of subjects with change from baseline value at Month 4	34
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 4	3 (8.8)
Number of subjects with change from baseline value at Month 5	34
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 5	4 (11.8)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	35
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 6	4 (11.4)
Number of subjects with change from baseline value at Month 9	34
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 9	4 (11.8)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	35
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 12	7 (20.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 15	35
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 15	5 (14.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	33
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 18	6 (18.2)
Number of subjects with change from baseline value at Month 21	33
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 21	5 (15.2)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	30
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 24	9 (30.0)

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.
- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Table 2.5.6  
 ≥15% Improvement from Baseline in Total Scale in FACT-BMT Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

FACT-BMT Total Score	Total N = 35 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	20
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 36	4 (20.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	9
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 48	4 (44.4)
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	0
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 60	0

---

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Program: GMA\CTX001\germandossier\clinostat\_prod\111\_DMC24Q3\t-qs-fb-g18-res-imp-pes.sas Creation: 13NOV2024 14:11

Table 2.5.7  
 ≥15% Worsening from Baseline in Total Scale in FACT-BMT Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Bone Marrow Transplant

	Total N = 35 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	33
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 3	4 (12.1)
Number of subjects with change from baseline value at Month 4	34
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 4	5 (14.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 5	34
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 5	3 (8.8)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	35
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 6	3 (8.6)
Number of subjects with change from baseline value at Month 9	34
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 9	1 (2.9)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	35
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 12	1 (2.9)
Number of subjects with change from baseline value at Month 15	35
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 15	4 (11.4)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	33
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 18	2 (6.1)
Number of subjects with change from baseline value at Month 21	33
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 21	1 (3.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	30
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 24	3 (10.0)

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.



Table 2.5.7  
≥15% Worsening from Baseline in Total Scale in FACT-BMT Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening  
Primary Efficacy Set

Bone Marrow Transplant

---

	Total N = 35 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	20
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 36	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	9
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 48	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	0
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 60	0

---

---

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.  
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.  
Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat\_prod\111\_DMC24Q3\t-qs-fb-g18-res-wor-pes.sas  
Creation: 13NOV2024 14:11

Table 2.5.7  
 ≥15% Worsening from Baseline in Total Scale in FACT-BMT Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Emotional

	Total N = 35 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	33
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 3	5 (15.2)
Number of subjects with change from baseline value at Month 4	35
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 4	4 (11.4)
Number of subjects with change from baseline value at Month 5	34
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 5	2 (5.9)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	35
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 6	2 (5.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 9	34
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 9	2 (5.9)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	35
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 12	2 (5.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 15	35
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 15	4 (11.4)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	33
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 18	2 (6.1)
Number of subjects with change from baseline value at Month 21	33
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 21	5 (15.2)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	30
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 24	1 (3.3)

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.
- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Table 2.5.7  
 $\geq 15\%$  Worsening from Baseline in Total Scale in FACT-BMT Scores for Subjects  $\geq 18$  and  $\leq 35$  Years of Age at Screening  
Primary Efficacy Set

Emotional

---

	Total N = 35 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	20
$\geq 15\%$ worsening from baseline in total scale at Month 36	2 (10.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	9
$\geq 15\%$ worsening from baseline in total scale at Month 48	2 (22.2)
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	0
$\geq 15\%$ worsening from baseline in total scale at Month 60	0

---

---

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.
- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat\_prod\111\_DMC24Q3\t-qs-fb-g18-res-wor-pes.sas  
Creation: 13NOV2024 14:11

Table 2.5.7  
 ≥15% Worsening from Baseline in Total Scale in FACT-BMT Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Functional

	Total N = 35 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	33
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 3	13 (39.4)
Number of subjects with change from baseline value at Month 4	35
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 4	13 (37.1)
Number of subjects with change from baseline value at Month 5	34
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 5	13 (38.2)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	35
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 6	12 (34.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 9	34
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 9	7 (20.6)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	35
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 12	9 (25.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 15	35
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 15	11 (31.4)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	33
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 18	8 (24.2)
Number of subjects with change from baseline value at Month 21	33
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 21	10 (30.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	30
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 24	5 (16.7)

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.
- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Table 2.5.7  
≥15% Worsening from Baseline in Total Scale in FACT-BMT Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening  
Primary Efficacy Set

Functional

---

	Total N = 35 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	20
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 36	2 (10.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	9
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 48	1 (11.1)
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	0
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 60	0

---



---

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.  
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Table 2.5.7  
 ≥15% Worsening from Baseline in Total Scale in FACT-BMT Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

FACT-G Total Score	Total N = 35 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	33
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 3	5 (15.2)
Number of subjects with change from baseline value at Month 4	35
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 4	8 (22.9)
Number of subjects with change from baseline value at Month 5	34
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 5	3 (8.8)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	35
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 6	4 (11.4)
Number of subjects with change from baseline value at Month 9	34
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 9	2 (5.9)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	35
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 12	4 (11.4)
Number of subjects with change from baseline value at Month 15	35
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 15	3 (8.6)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	33
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 18	2 (6.1)
Number of subjects with change from baseline value at Month 21	33
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 21	4 (12.1)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	30
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 24	2 (6.7)

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.
- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Table 2.5.7  
≥15% Worsening from Baseline in Total Scale in FACT-BMT Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening  
Primary Efficacy Set

FACT-G Total Score

---

	Total N = 35 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	20
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 36	1 (5.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	9
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 48	1 (11.1)
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	0
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 60	0

---

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.
- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Table 2.5.7  
 ≥15% Worsening from Baseline in Total Scale in FACT-BMT Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Physical

	Total N = 35 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	33
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 3	4 (12.1)
Number of subjects with change from baseline value at Month 4	35
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 4	5 (14.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 5	34
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 5	3 (8.8)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	35
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 6	4 (11.4)
Number of subjects with change from baseline value at Month 9	34
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 9	1 (2.9)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	35
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 12	3 (8.6)
Number of subjects with change from baseline value at Month 15	35
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 15	3 (8.6)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	33
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 18	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 21	33
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 21	3 (9.1)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	30
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 24	2 (6.7)

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.
- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.



Table 2.5.7  
 ≥15% Worsening from Baseline in Total Scale in FACT-BMT Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Physical

	Total N = 35 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	20
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 36	2 (10.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	9
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 48	1 (11.1)
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	0
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 60	0

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.  
 Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat\_prod\111\_DMC24Q3\t-qs-fb-g18-res-wor-pes.sas Creation: 13NOV2024 14:11

Table 2.5.7  
 ≥15% Worsening from Baseline in Total Scale in FACT-BMT Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Social/Family

	Total N = 35 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	33
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 3	5 (15.2)
Number of subjects with change from baseline value at Month 4	35
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 4	7 (20.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 5	34
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 5	4 (11.8)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	35
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 6	4 (11.4)
Number of subjects with change from baseline value at Month 9	34
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 9	4 (11.8)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	35
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 12	7 (20.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 15	35
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 15	6 (17.1)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	33
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 18	3 (9.1)
Number of subjects with change from baseline value at Month 21	33
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 21	7 (21.2)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	30
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 24	3 (10.0)

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.
- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Table 2.5.7  
≥15% Worsening from Baseline in Total Scale in FACT-BMT Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening  
Primary Efficacy Set

Social/Family

	Total N = 35 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	20
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 36	1 (5.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	9
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 48	2 (22.2)
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	0
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 60	0

---

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.  
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Table 2.5.7  
 ≥15% Worsening from Baseline in Total Scale in FACT-BMT Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

FACT-BMT Total Score	Total N = 35 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	33
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 3	5 (15.2)
Number of subjects with change from baseline value at Month 4	34
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 4	8 (23.5)
Number of subjects with change from baseline value at Month 5	34
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 5	3 (8.8)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	35
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 6	4 (11.4)
Number of subjects with change from baseline value at Month 9	34
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 9	2 (5.9)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	35
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 12	3 (8.6)
Number of subjects with change from baseline value at Month 15	35
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 15	2 (5.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	33
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 18	1 (3.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 21	33
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 21	2 (6.1)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	30
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 24	1 (3.3)

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Table 2.5.7  
≥15% Worsening from Baseline in Total Scale in FACT-BMT Scores for Subjects ≥18 and ≤35 Years of Age at Screening  
Primary Efficacy Set

FACT-BMT Total Score	Total N = 35 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	20
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 36	1 (5.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	9
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 48	1 (11.1)
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	0
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 60	0

---

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.  
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat\_prod\111\_DMC24Q3\t-qs-fb-g18-res-wor-pes.sas  
Creation: 13NOV2024 14:11

Table 2.6.5  
 Summary of PedsQL Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Emotional)

Visit	Statistics	Total N = 19
Baseline	n	17
	Mean (SD)	74.0 (15.2)
	Median	75.0
	Q1, Q3	65.00, 85.00
	Min, max	40.0, 100.0
Month 3	n	19
	Mean (SD)	76.3 (17.7)
	Median	80.0
	Q1, Q3	70.00, 90.00
	Min, max	35.0, 100.0
Change at Month 3	n	17
	Mean (SD)	1.8 (16.0)
	Median	5.0
	Q1, Q3	-10.00, 10.00
	Min, max	-33.8, 25.0
Month 4	n	19
	Mean (SD)	81.8 (18.1)
	Median	85.0
	Q1, Q3	70.00, 95.00
	Min, max	30.0, 100.0
Change at Month 4	n	17
	Mean (SD)	7.4 (16.8)
	Median	5.0
	Q1, Q3	-5.00, 25.00
	Min, max	-20.0, 30.0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.6.5  
 Summary of PedsQL Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Emotional)

Visit	Statistics	Total N = 19
Month 5	n	19
	Mean (SD)	80.5 (19.8)
	Median	80.0
	Q1, Q3	70.00, 100.00
	Min, max	30.0, 100.0
Change at Month 5	n	17
	Mean (SD)	6.8 (12.6)
	Median	5.0
	Q1, Q3	0.00, 10.00
	Min, max	-10.0, 35.0
Month 6	n	19
	Mean (SD)	80.8 (20.7)
	Median	90.0
	Q1, Q3	70.00, 95.00
	Min, max	15.0, 100.0
Change at Month 6	n	17
	Mean (SD)	6.8 (16.2)
	Median	5.0
	Q1, Q3	-5.00, 20.00
	Min, max	-25.0, 31.3
Month 9	n	19
	Mean (SD)	79.7 (18.1)
	Median	85.0
	Q1, Q3	75.00, 95.00
	Min, max	35.0, 100.0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.6.5  
 Summary of PedsQL Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Emotional)

Visit	Statistics	Total N = 19
Change at Month 9	n	17
	Mean (SD)	6.0 (12.1)
	Median	5.0
	Q1, Q3	-5.00, 11.25
	Min, max	-15.0, 25.0
Month 12	n	18
	Mean (SD)	79.2 (18.0)
	Median	77.5
	Q1, Q3	70.00, 95.00
	Min, max	45.0, 100.0
Change at Month 12	n	16
	Mean (SD)	6.0 (12.1)
	Median	5.0
	Q1, Q3	-2.50, 10.00
	Min, max	-15.0, 30.0
Month 15	n	18
	Mean (SD)	80.8 (16.3)
	Median	80.0
	Q1, Q3	70.00, 100.00
	Min, max	45.0, 100.0
Change at Month 15	n	17
	Mean (SD)	5.7 (15.8)
	Median	5.0
	Q1, Q3	-3.75, 10.00
	Min, max	-20.0, 35.0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.



Table 2.6.5  
 Summary of PedsQL Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Emotional)

Visit	Statistics	Total N = 19
Month 18	n	17
	Mean (SD)	85.0 (13.9)
	Median	85.0
	Q1, Q3	75.00, 100.00
	Min, max	60.0, 100.0
Change at Month 18	n	16
	Mean (SD)	10.7 (11.5)
	Median	10.0
	Q1, Q3	2.50, 20.00
	Min, max	-15.0, 30.0
Month 21	n	17
	Mean (SD)	81.5 (15.3)
	Median	80.0
	Q1, Q3	75.00, 90.00
	Min, max	45.0, 100.0
Change at Month 21	n	15
	Mean (SD)	9.1 (11.4)
	Median	10.0
	Q1, Q3	5.00, 20.00
	Min, max	-15.0, 25.0
Month 24	n	14
	Mean (SD)	85.0 (16.5)
	Median	90.0
	Q1, Q3	75.00, 100.00
	Min, max	50.0, 100.0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.6.5  
 Summary of PedsQL Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Emotional)

Visit	Statistics	Total N = 19
Change at Month 24	n	13
	Mean (SD)	11.6 (11.9)
	Median	10.0
	Q1, Q3	0.00, 20.00
	Min, max	-5.0, 35.0
Month 36	n	5
	Mean (SD)	94.0 (6.5)
	Median	95.0
	Q1, Q3	90.00, 100.00
	Min, max	85.0, 100.0
Change at Month 36	n	4
	Mean (SD)	21.3 (4.8)
	Median	22.5
	Q1, Q3	17.50, 25.00
	Min, max	15.0, 25.0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.6.5  
 Summary of PedsQL Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Physical)

Visit	Statistics	Total N = 19
Baseline	n	17
	Mean (SD)	74.6 (14.0)
	Median	78.1
	Q1, Q3	68.75, 81.25
	Min, max	50.0, 100.0
Month 3	n	19
	Mean (SD)	73.8 (14.0)
	Median	75.0
	Q1, Q3	62.50, 87.50
	Min, max	50.0, 93.8
Change at Month 3	n	17
	Mean (SD)	-0.7 (21.8)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-6.25, 15.63
	Min, max	-43.8, 31.3
Month 4	n	19
	Mean (SD)	79.8 (11.2)
	Median	81.3
	Q1, Q3	71.88, 87.50
	Min, max	56.3, 100.0
Change at Month 4	n	17
	Mean (SD)	4.6 (15.8)
	Median	3.1
	Q1, Q3	0.00, 12.50
	Min, max	-25.0, 31.3

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.6.5  
 Summary of PedsQL Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Physical)

Visit	Statistics	Total N = 19
Month 5	n	19
	Mean (SD)	80.4 (16.5)
	Median	84.4
	Q1, Q3	62.50, 90.63
	Min, max	43.8, 100.0
Change at Month 5	n	17
	Mean (SD)	5.9 (20.1)
	Median	9.4
	Q1, Q3	-9.38, 18.75
	Min, max	-37.5, 34.4
Month 6	n	19
	Mean (SD)	85.0 (14.9)
	Median	87.5
	Q1, Q3	78.13, 96.88
	Min, max	43.8, 100.0
Change at Month 6	n	17
	Mean (SD)	10.5 (18.6)
	Median	9.4
	Q1, Q3	-3.13, 21.88
	Min, max	-12.5, 50.0
Month 9	n	19
	Mean (SD)	85.7 (12.3)
	Median	87.5
	Q1, Q3	78.13, 96.88
	Min, max	56.3, 100.0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.6.5  
 Summary of PedsQL Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Physical)

Visit	Statistics	Total N = 19
Change at Month 9	n	17
	Mean (SD)	11.4 (16.0)
	Median	6.3
	Q1, Q3	0.00, 21.88
	Min, max	-6.3, 46.9
Month 12	n	18
	Mean (SD)	88.7 (13.4)
	Median	92.2
	Q1, Q3	87.50, 100.00
	Min, max	56.3, 100.0
Change at Month 12	n	16
	Mean (SD)	15.6 (15.1)
	Median	14.1
	Q1, Q3	3.13, 20.31
	Min, max	-6.3, 50.0
Month 15	n	18
	Mean (SD)	88.4 (10.1)
	Median	90.6
	Q1, Q3	84.38, 96.88
	Min, max	62.5, 100.0
Change at Month 15	n	17
	Mean (SD)	13.1 (15.9)
	Median	12.5
	Q1, Q3	0.00, 18.75
	Min, max	-9.4, 46.9

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.6.5  
 Summary of PedsQL Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Physical)

Visit	Statistics	Total N = 19
Month 18	n	17
	Mean (SD)	88.8 (10.4)
	Median	90.6
	Q1, Q3	87.50, 96.88
	Min, max	68.8, 100.0
Change at Month 18	n	16
	Mean (SD)	13.9 (17.7)
	Median	18.8
	Q1, Q3	-1.56, 21.88
	Min, max	-12.5, 46.9
Month 21	n	17
	Mean (SD)	86.8 (13.1)
	Median	90.6
	Q1, Q3	84.38, 93.75
	Min, max	50.0, 100.0
Change at Month 21	n	15
	Mean (SD)	12.5 (16.6)
	Median	9.4
	Q1, Q3	-3.13, 21.88
	Min, max	-12.5, 40.6
Month 24	n	14
	Mean (SD)	89.9 (13.4)
	Median	94.9
	Q1, Q3	87.50, 100.00
	Min, max	59.4, 100.0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.6.5  
 Summary of PedsQL Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Physical)

Visit	Statistics	Total N = 19
Change at Month 24	n	13
	Mean (SD)	12.4 (15.5)
	Median	8.5
	Q1, Q3	3.13, 18.75
	Min, max	-9.4, 46.9
Month 36	n	5
	Mean (SD)	97.5 (5.6)
	Median	100.0
	Q1, Q3	100.00, 100.00
	Min, max	87.5, 100.0
Change at Month 36	n	4
	Mean (SD)	25.0 (9.9)
	Median	26.6
	Q1, Q3	17.19, 32.81
	Min, max	12.5, 34.4

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.6.5  
 Summary of PedsQL Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Psychosocial)

Visit	Statistics	Total N = 19
Baseline	n	17
	Mean (SD)	74.6 (13.4)
	Median	75.0
	Q1, Q3	68.33, 81.67
	Min, max	46.7, 98.3
Month 3	n	19
	Mean (SD)	77.1 (12.2)
	Median	80.0
	Q1, Q3	68.33, 85.00
	Min, max	50.0, 95.0
Change at Month 3	n	17
	Mean (SD)	2.1 (13.1)
	Median	1.7
	Q1, Q3	-5.36, 15.00
	Min, max	-26.3, 21.7
Month 4	n	19
	Mean (SD)	82.2 (10.9)
	Median	83.3
	Q1, Q3	73.33, 88.33
	Min, max	58.3, 100.0
Change at Month 4	n	17
	Mean (SD)	7.6 (13.1)
	Median	8.3
	Q1, Q3	-0.77, 13.33
	Min, max	-18.3, 28.3

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.



Table 2.6.5  
 Summary of PedsQL Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Psychosocial)

Visit	Statistics	Total N = 19
Month 5	n	19
	Mean (SD)	82.1 (14.4)
	Median	83.3
	Q1, Q3	76.79, 95.00
	Min, max	56.7, 100.0
Change at Month 5	n	17
	Mean (SD)	8.1 (13.3)
	Median	8.3
	Q1, Q3	-1.67, 13.33
	Min, max	-15.0, 31.7
Month 6	n	19
	Mean (SD)	84.9 (15.6)
	Median	90.0
	Q1, Q3	81.67, 95.00
	Min, max	33.3, 100.0
Change at Month 6	n	17
	Mean (SD)	10.8 (12.8)
	Median	11.7
	Q1, Q3	1.67, 16.67
	Min, max	-13.3, 40.0
Month 9	n	19
	Mean (SD)	83.5 (13.6)
	Median	85.0
	Q1, Q3	81.67, 93.33
	Min, max	48.3, 100.0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.6.5  
 Summary of PedsQL Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Psychosocial)

Visit	Statistics	Total N = 19
Change at Month 9	n	17
	Mean (SD)	9.6 (10.7)
	Median	8.3
	Q1, Q3	2.98, 11.67
	Min, max	-5.0, 36.7
Month 12	n	18
	Mean (SD)	82.9 (13.9)
	Median	85.8
	Q1, Q3	80.00, 91.67
	Min, max	51.7, 100.0
Change at Month 12	n	16
	Mean (SD)	10.2 (11.7)
	Median	7.5
	Q1, Q3	2.32, 17.50
	Min, max	-6.7, 36.7
Month 15	n	18
	Mean (SD)	85.3 (10.6)
	Median	85.8
	Q1, Q3	78.33, 91.67
	Min, max	58.3, 100.0
Change at Month 15	n	17
	Mean (SD)	10.3 (12.9)
	Median	8.3
	Q1, Q3	3.33, 15.00
	Min, max	-10.4, 38.3

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.6.5  
 Summary of PedsQL Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Psychosocial)

Visit	Statistics	Total N = 19
Month 18	n	17
	Mean (SD)	87.2 (11.3)
	Median	88.3
	Q1, Q3	80.00, 96.67
	Min, max	66.7, 100.0
Change at Month 18	n	16
	Mean (SD)	12.1 (12.2)
	Median	11.7
	Q1, Q3	2.50, 20.83
	Min, max	-6.7, 38.3
Month 21	n	17
	Mean (SD)	83.6 (13.6)
	Median	85.0
	Q1, Q3	76.67, 93.33
	Min, max	48.3, 100.0
Change at Month 21	n	15
	Mean (SD)	9.4 (12.5)
	Median	8.3
	Q1, Q3	0.00, 20.00
	Min, max	-10.4, 33.3
Month 24	n	14
	Mean (SD)	87.2 (12.9)
	Median	87.5
	Q1, Q3	83.33, 98.33
	Min, max	56.8, 100.0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.6.5  
 Summary of PedsQL Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Psychosocial)

Visit	Statistics	Total N = 19
Change at Month 24	n	13
	Mean (SD)	12.0 (10.4)
	Median	10.0
	Q1, Q3	6.31, 15.00
	Min, max	-3.3, 33.3
Month 36	n	5
	Mean (SD)	91.7 (6.9)
	Median	91.7
	Q1, Q3	86.67, 96.67
	Min, max	83.3, 100.0
Change at Month 36	n	4
	Mean (SD)	13.8 (13.5)
	Median	15.0
	Q1, Q3	2.50, 25.00
	Min, max	-1.7, 26.7

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.6.5  
 Summary of PedsQL Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (School)

Visit	Statistics	Total N = 19
Baseline	n	17
	Mean (SD)	69.1 (14.8)
	Median	65.0
	Q1, Q3	60.00, 75.00
	Min, max	50.0, 95.0
Month 3	n	18
	Mean (SD)	71.1 (18.3)
	Median	75.0
	Q1, Q3	60.00, 80.00
	Min, max	20.0, 100.0
Change at Month 3	n	16
	Mean (SD)	3.4 (20.2)
	Median	2.5
	Q1, Q3	-7.50, 22.50
	Min, max	-40.0, 30.0
Month 4	n	19
	Mean (SD)	74.6 (13.3)
	Median	75.0
	Q1, Q3	70.00, 80.00
	Min, max	45.0, 100.0
Change at Month 4	n	17
	Mean (SD)	6.1 (19.1)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-5.00, 20.00
	Min, max	-25.0, 50.0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.6.5  
 Summary of PedsQL Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (School)

Visit	Statistics	Total N = 19
Month 5	n	19
	Mean (SD)	76.6 (14.8)
	Median	75.0
	Q1, Q3	65.00, 85.00
	Min, max	40.0, 100.0
Change at Month 5	n	17
	Mean (SD)	7.9 (18.7)
	Median	5.0
	Q1, Q3	0.00, 20.00
	Min, max	-20.0, 50.0
Month 6	n	19
	Mean (SD)	82.9 (13.5)
	Median	85.0
	Q1, Q3	75.00, 95.00
	Min, max	50.0, 100.0
Change at Month 6	n	17
	Mean (SD)	14.7 (17.3)
	Median	15.0
	Q1, Q3	5.00, 30.00
	Min, max	-15.0, 45.0
Month 9	n	19
	Mean (SD)	79.7 (14.0)
	Median	80.0
	Q1, Q3	70.00, 90.00
	Min, max	55.0, 100.0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.6.5  
 Summary of PedsQL Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (School)

Visit	Statistics	Total N = 19
Change at Month 9	n	17
	Mean (SD)	11.5 (15.6)
	Median	10.0
	Q1, Q3	0.00, 25.00
	Min, max	-15.0, 40.0
Month 12	n	18
	Mean (SD)	76.7 (16.4)
	Median	77.5
	Q1, Q3	65.00, 85.00
	Min, max	50.0, 100.0
Change at Month 12	n	16
	Mean (SD)	10.0 (18.0)
	Median	2.5
	Q1, Q3	-2.50, 27.50
	Min, max	-15.0, 40.0
Month 15	n	18
	Mean (SD)	82.4 (10.6)
	Median	81.7
	Q1, Q3	75.00, 90.00
	Min, max	65.0, 100.0
Change at Month 15	n	17
	Mean (SD)	13.7 (15.6)
	Median	15.0
	Q1, Q3	0.00, 25.00
	Min, max	-15.0, 40.0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.6.5  
 Summary of PedsQL Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (School)

Visit	Statistics	Total N = 19
Month 18	n	17
	Mean (SD)	82.6 (14.3)
	Median	85.0
	Q1, Q3	75.00, 95.00
	Min, max	50.0, 100.0
Change at Month 18	n	16
	Mean (SD)	13.1 (18.5)
	Median	10.0
	Q1, Q3	0.00, 27.50
	Min, max	-15.0, 50.0
Month 21	n	17
	Mean (SD)	79.4 (17.0)
	Median	80.0
	Q1, Q3	75.00, 95.00
	Min, max	40.0, 100.0
Change at Month 21	n	15
	Mean (SD)	8.7 (20.0)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-10.00, 25.00
	Min, max	-20.0, 50.0
Month 24	n	13
	Mean (SD)	84.6 (11.8)
	Median	85.0
	Q1, Q3	75.00, 95.00
	Min, max	70.0, 100.0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.



Table 2.6.5  
 Summary of PedsQL Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (School)

Visit	Statistics	Total N = 19
Change at Month 24	n	12
	Mean (SD)	13.3 (16.7)
	Median	10.0
	Q1, Q3	0.00, 22.50
	Min, max	-5.0, 50.0
Month 36	n	5
	Mean (SD)	82.0 (15.2)
	Median	85.0
	Q1, Q3	75.00, 90.00
	Min, max	60.0, 100.0
Change at Month 36	n	4
	Mean (SD)	3.8 (17.5)
	Median	2.5
	Q1, Q3	-10.00, 17.50
	Min, max	-15.0, 25.0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.6.5  
 Summary of PedsQL Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Social)

Visit	Statistics	Total N = 19
Baseline	n	17
	Mean (SD)	80.6 (18.7)
	Median	85.0
	Q1, Q3	70.00, 95.00
	Min, max	40.0, 100.0
Month 3	n	19
	Mean (SD)	85.5 (13.8)
	Median	90.0
	Q1, Q3	80.00, 100.00
	Min, max	50.0, 100.0
Change at Month 3	n	17
	Mean (SD)	4.4 (18.4)
	Median	0.0
	Q1, Q3	-5.00, 15.00
	Min, max	-25.0, 35.0
Month 4	n	19
	Mean (SD)	90.0 (11.8)
	Median	95.0
	Q1, Q3	80.00, 100.00
	Min, max	65.0, 100.0
Change at Month 4	n	17
	Mean (SD)	9.1 (18.0)
	Median	10.0
	Q1, Q3	-5.00, 25.00
	Min, max	-25.0, 35.0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.6.5  
 Summary of PedsQL Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Social)

Visit	Statistics	Total N = 19
Month 5	n	19
	Mean (SD)	89.2 (15.8)
	Median	100.0
	Q1, Q3	80.00, 100.00
	Min, max	55.0, 100.0
Change at Month 5	n	17
	Mean (SD)	9.7 (20.0)
	Median	10.0
	Q1, Q3	0.00, 25.00
	Min, max	-30.0, 45.0
Month 6	n	19
	Mean (SD)	91.1 (16.6)
	Median	100.0
	Q1, Q3	85.00, 100.00
	Min, max	35.0, 100.0
Change at Month 6	n	17
	Mean (SD)	10.9 (16.5)
	Median	10.0
	Q1, Q3	0.00, 15.00
	Min, max	-20.0, 45.0
Month 9	n	19
	Mean (SD)	91.1 (13.2)
	Median	100.0
	Q1, Q3	85.00, 100.00
	Min, max	55.0, 100.0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.6.5  
 Summary of PedsQL Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Social)

Visit	Statistics	Total N = 19
Change at Month 9	n	17
	Mean (SD)	11.5 (15.8)
	Median	10.0
	Q1, Q3	0.00, 20.00
	Min, max	-15.0, 45.0
Month 12	n	18
	Mean (SD)	92.8 (14.7)
	Median	100.0
	Q1, Q3	95.00, 100.00
	Min, max	55.0, 100.0
Change at Month 12	n	16
	Mean (SD)	14.7 (14.3)
	Median	12.5
	Q1, Q3	2.50, 25.00
	Min, max	-5.0, 45.0
Month 15	n	18
	Mean (SD)	92.8 (12.7)
	Median	100.0
	Q1, Q3	90.00, 100.00
	Min, max	55.0, 100.0
Change at Month 15	n	17
	Mean (SD)	11.8 (17.3)
	Median	10.0
	Q1, Q3	0.00, 25.00
	Min, max	-25.0, 45.0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.6.5  
 Summary of PedsQL Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Social)

Visit	Statistics	Total N = 19
Month 18	n	17
	Mean (SD)	93.8 (10.5)
	Median	100.0
	Q1, Q3	95.00, 100.00
	Min, max	70.0, 100.0
Change at Month 18	n	16
	Mean (SD)	12.5 (16.8)
	Median	10.0
	Q1, Q3	0.00, 27.50
	Min, max	-10.0, 45.0
Month 21	n	17
	Mean (SD)	90.0 (14.0)
	Median	100.0
	Q1, Q3	75.00, 100.00
	Min, max	60.0, 100.0
Change at Month 21	n	15
	Mean (SD)	10.7 (19.2)
	Median	10.0
	Q1, Q3	0.00, 25.00
	Min, max	-30.0, 45.0
Month 24	n	14
	Mean (SD)	93.2 (14.4)
	Median	100.0
	Q1, Q3	100.00, 100.00
	Min, max	55.0, 100.0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.6.5  
 Summary of PedsQL Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Social)

Visit	Statistics	Total N = 19
Change at Month 24	n	13
	Mean (SD)	11.9 (14.8)
	Median	15.0
	Q1, Q3	5.00, 15.00
	Min, max	-20.0, 35.0
Month 36	n	5
	Mean (SD)	99.0 (2.2)
	Median	100.0
	Q1, Q3	100.00, 100.00
	Min, max	95.0, 100.0
Change at Month 36	n	4
	Mean (SD)	16.3 (19.3)
	Median	17.5
	Q1, Q3	0.00, 32.50
	Min, max	-5.0, 35.0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.6.5  
 Summary of PedsQL Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Total)

Visit	Statistics	Total N = 19
Baseline	n	17
	Mean (SD)	74.6 (12.8)
	Median	77.2
	Q1, Q3	68.48, 79.35
	Min, max	48.9, 97.8
Month 3	n	19
	Mean (SD)	76.0 (11.8)
	Median	77.2
	Q1, Q3	66.25, 84.78
	Min, max	53.3, 94.6
Change at Month 3	n	17
	Mean (SD)	1.1 (15.5)
	Median	2.2
	Q1, Q3	-5.73, 13.04
	Min, max	-30.5, 23.9
Month 4	n	19
	Mean (SD)	81.3 (10.1)
	Median	81.5
	Q1, Q3	76.09, 86.90
	Min, max	57.6, 97.8
Change at Month 4	n	17
	Mean (SD)	6.5 (13.0)
	Median	6.5
	Q1, Q3	-0.30, 10.87
	Min, max	-17.4, 28.3

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.6.5  
 Summary of PedsQL Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Total)

Visit	Statistics	Total N = 19
Month 5	n	19
	Mean (SD)	81.5 (14.9)
	Median	84.8
	Q1, Q3	73.91, 93.48
	Min, max	52.2, 100.0
Change at Month 5	n	17
	Mean (SD)	7.3 (15.1)
	Median	7.6
	Q1, Q3	-3.26, 15.22
	Min, max	-22.8, 32.6
Month 6	n	19
	Mean (SD)	85.0 (14.9)
	Median	88.0
	Q1, Q3	82.61, 94.57
	Min, max	37.0, 100.0
Change at Month 6	n	17
	Mean (SD)	10.7 (13.6)
	Median	9.8
	Q1, Q3	4.35, 16.30
	Min, max	-12.0, 43.5
Month 9	n	19
	Mean (SD)	84.3 (12.8)
	Median	84.8
	Q1, Q3	80.43, 94.57
	Min, max	51.1, 100.0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.



Table 2.6.5  
 Summary of PedsQL Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Total)

Visit	Statistics	Total N = 19
Change at Month 9	n	17
	Mean (SD)	10.2 (11.7)
	Median	5.4
	Q1, Q3	2.17, 14.13
	Min, max	-3.3, 40.2
Month 12	n	18
	Mean (SD)	84.9 (13.2)
	Median	88.0
	Q1, Q3	84.78, 93.48
	Min, max	55.4, 100.0
Change at Month 12	n	16
	Mean (SD)	12.1 (12.1)
	Median	7.6
	Q1, Q3	3.80, 16.85
	Min, max	-2.2, 41.3
Month 15	n	18
	Mean (SD)	86.4 (10.0)
	Median	87.5
	Q1, Q3	81.52, 94.57
	Min, max	59.8, 100.0
Change at Month 15	n	17
	Mean (SD)	11.3 (12.9)
	Median	8.7
	Q1, Q3	2.17, 16.30
	Min, max	-8.0, 41.3

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.6.5  
 Summary of PedsQL Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Total)

Visit	Statistics	Total N = 19
Month 18	n	17
	Mean (SD)	87.7 (10.6)
	Median	92.4
	Q1, Q3	81.52, 96.74
	Min, max	67.4, 100.0
Change at Month 18	n	16
	Mean (SD)	12.7 (13.2)
	Median	12.5
	Q1, Q3	2.17, 20.65
	Min, max	-7.6, 41.3
Month 21	n	17
	Mean (SD)	84.7 (13.2)
	Median	87.0
	Q1, Q3	80.43, 93.48
	Min, max	48.9, 100.0
Change at Month 21	n	15
	Mean (SD)	10.5 (13.0)
	Median	12.0
	Q1, Q3	0.00, 17.39
	Min, max	-7.9, 35.9
Month 24	n	14
	Mean (SD)	88.1 (12.4)
	Median	91.8
	Q1, Q3	84.78, 97.83
	Min, max	57.9, 100.0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.6.5  
 Summary of PedsQL Scores and Change from Baseline at Each Visit for Subjects ≥12 to <18 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Total)

Visit	Statistics	Total N = 19
Change at Month 24	n	13
	Mean (SD)	12.2 (11.8)
	Median	9.2
	Q1, Q3	6.23, 16.30
	Min, max	-5.4, 38.0
Month 36	n	5
	Mean (SD)	93.7 (6.0)
	Median	94.6
	Q1, Q3	91.30, 97.83
	Min, max	84.8, 100.0
Change at Month 36	n	4
	Mean (SD)	17.7 (12.2)
	Median	19.0
	Q1, Q3	7.61, 27.72
	Min, max	3.3, 29.3

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - Q1 and Q3: the 1st and the 3rd quartiles.

Table 2.6.6  
 ≥15% Improvement from Baseline in Total Scale in PedsQL Scores for Subjects ≥12 and <18 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Emotional)

	Total N = 19 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	17
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 3	3 (17.6)
Number of subjects with change from baseline value at Month 4	17
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 4	6 (35.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 5	17
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 5	3 (17.6)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	17
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 6	5 (29.4)
Number of subjects with change from baseline value at Month 9	17
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 9	4 (23.5)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	16
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 12	3 (18.8)
Number of subjects with change from baseline value at Month 15	17
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 15	3 (17.6)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	16
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 18	5 (31.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 21	15
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 21	4 (26.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	13
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 24	5 (38.5)

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.
- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Table 2.6.6  
 ≥15% Improvement from Baseline in Total Scale in PedsQL Scores for Subjects ≥12 and <18 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Emotional)

	Total N = 19 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	4
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 36	3 (75.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	0
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 48	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	0
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 60	0

---

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.  
 Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat\_prod\111\_DMC24Q3\t-qs-pq-118-res-imp-pes.sas  
 Creation: 08NOV2024 11:31

Table 2.6.6  
 ≥15% Improvement from Baseline in Total Scale in PedsQL Scores for Subjects ≥12 and <18 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Physical)

	Total N = 19 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	17
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 3	5 (29.4)
Number of subjects with change from baseline value at Month 4	17
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 4	4 (23.5)
Number of subjects with change from baseline value at Month 5	17
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 5	6 (35.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	17
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 6	7 (41.2)
Number of subjects with change from baseline value at Month 9	17
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 9	7 (41.2)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	16
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 12	8 (50.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 15	17
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 15	7 (41.2)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	16
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 18	10 (62.5)
Number of subjects with change from baseline value at Month 21	15
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 21	7 (46.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	13
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 24	5 (38.5)

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.
- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Table 2.6.6  
≥15% Improvement from Baseline in Total Scale in PedsQL Scores for Subjects ≥12 and <18 Years of Age at Screening  
Primary Efficacy Set

Child/Teen (Physical)

---

	Total N = 19 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	4
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 36	3 (75.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	0
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 48	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	0
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 60	0

---

---

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.
- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat\_prod\111\_DMC24Q3\t-qs-pq-118-res-imp-pes.sas Creation: 08NOV2024 11:31

Table 2.6.6  
 ≥15% Improvement from Baseline in Total Scale in PedsQL Scores for Subjects ≥12 and <18 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Psychosocial)

	Total N = 19 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	17
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 3	3 (17.6)
Number of subjects with change from baseline value at Month 4	17
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 4	4 (23.5)
Number of subjects with change from baseline value at Month 5	17
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 5	4 (23.5)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	17
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 6	5 (29.4)
Number of subjects with change from baseline value at Month 9	17
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 9	3 (17.6)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	16
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 12	4 (25.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 15	17
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 15	4 (23.5)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	16
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 18	6 (37.5)
Number of subjects with change from baseline value at Month 21	15
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 21	4 (26.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	13
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 24	3 (23.1)

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.
- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.



Table 2.6.6  
 ≥15% Improvement from Baseline in Total Scale in PedsQL Scores for Subjects ≥12 and <18 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Psychosocial)

	Total N = 19 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	4
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 36	2 (50.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	0
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 48	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	0
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 60	0

---

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat\_prod\111\_DMC24Q3\t-qs-pq-118-res-imp-pes.sas  
 Creation: 08NOV2024 11:31

Table 2.6.6  
 ≥15% Improvement from Baseline in Total Scale in PedsQL Scores for Subjects ≥12 and <18 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (School)

	Total N = 19 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	16
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 3	5 (31.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 4	17
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 4	6 (35.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 5	17
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 5	5 (29.4)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	17
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 6	6 (35.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 9	17
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 9	6 (35.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	16
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 12	6 (37.5)
Number of subjects with change from baseline value at Month 15	17
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 15	8 (47.1)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	16
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 18	6 (37.5)
Number of subjects with change from baseline value at Month 21	15
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 21	6 (40.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	12
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 24	4 (33.3)

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.
- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.



Table 2.6.6  
 ≥15% Improvement from Baseline in Total Scale in PedsQL Scores for Subjects ≥12 and <18 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Social)

	Total N = 19 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	17
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 3	4 (23.5)
Number of subjects with change from baseline value at Month 4	17
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 4	6 (35.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 5	17
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 5	6 (35.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	17
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 6	4 (23.5)
Number of subjects with change from baseline value at Month 9	17
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 9	5 (29.4)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	16
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 12	6 (37.5)
Number of subjects with change from baseline value at Month 15	17
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 15	6 (35.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	16
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 18	6 (37.5)
Number of subjects with change from baseline value at Month 21	15
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 21	6 (40.0)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	13
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 24	3 (23.1)

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.
- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.



Table 2.6.6  
 ≥15% Improvement from Baseline in Total Scale in PedsQL Scores for Subjects ≥12 and <18 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Total)

	Total N = 19 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	17
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 3	4 (23.5)
Number of subjects with change from baseline value at Month 4	17
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 4	4 (23.5)
Number of subjects with change from baseline value at Month 5	17
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 5	5 (29.4)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	17
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 6	6 (35.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 9	17
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 9	4 (23.5)
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	16
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 12	5 (31.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 15	17
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 15	5 (29.4)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	16
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 18	7 (43.8)
Number of subjects with change from baseline value at Month 21	15
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 21	5 (33.3)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	13
≥15% improvement from baseline in total scale at Month 24	5 (38.5)

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.
- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.



Table 2.6.7  
 ≥15% Worsening from Baseline in Total Scale in PedsQL Scores for Subjects ≥12 and <18 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Emotional)

	Total N = 19 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	17
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 3	2 (11.8)
Number of subjects with change from baseline value at Month 4	17
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 4	2 (11.8)
Number of subjects with change from baseline value at Month 5	17
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 5	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	17
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 6	1 (5.9)
Number of subjects with change from baseline value at Month 9	17
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 9	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	16
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 12	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 15	17
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 15	2 (11.8)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	16
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 18	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 21	15
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 21	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	13
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 24	0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.
- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.



Table 2.6.7  
≥15% Worsening from Baseline in Total Scale in PedsQL Scores for Subjects ≥12 and <18 Years of Age at Screening  
Primary Efficacy Set

Child/Teen (Emotional)

---

	Total N = 19 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	4
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 36	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	0
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 48	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	0
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 60	0

---

---

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.  
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat\_prod\111\_DMC24Q3\t-qs-pq-118-res-wor-pes.sas  
Creation: 08NOV2024 11:31

Table 2.6.7  
 ≥15% Worsening from Baseline in Total Scale in PedsQL Scores for Subjects ≥12 and <18 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Physical)

	Total N = 19 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	17
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 3	4 (23.5)
Number of subjects with change from baseline value at Month 4	17
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 4	3 (17.6)
Number of subjects with change from baseline value at Month 5	17
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 5	2 (11.8)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	17
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 6	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 9	17
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 9	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	16
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 12	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 15	17
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 15	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	16
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 18	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 21	15
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 21	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	13
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 24	0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat\_prod\111\_DMC24Q3\t-qs-pq-118-res-wor-pes.sas  
 Creation: 08NOV2024 11:31

Table 2.6.7  
≥15% Worsening from Baseline in Total Scale in PedsQL Scores for Subjects ≥12 and <18 Years of Age at Screening  
Primary Efficacy Set

Child/Teen (Physical)

	Total N = 19 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	4
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 36	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	0
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 48	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	0
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 60	0

Table 2.6.7  
 ≥15% Worsening from Baseline in Total Scale in PedsQL Scores for Subjects ≥12 and <18 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Psychosocial)

	Total N = 19 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	17
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 3	1 (5.9)
Number of subjects with change from baseline value at Month 4	17
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 4	1 (5.9)
Number of subjects with change from baseline value at Month 5	17
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 5	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	17
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 6	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 9	17
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 9	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	16
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 12	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 15	17
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 15	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	16
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 18	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 21	15
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 21	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	13
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 24	0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.
- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Table 2.6.7  
≥15% Worsening from Baseline in Total Scale in PedsQL Scores for Subjects ≥12 and <18 Years of Age at Screening  
Primary Efficacy Set

Child/Teen (Psychosocial)

---

	Total N = 19 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	4
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 36	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	0
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 48	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	0
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 60	0

---

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.  
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.  
Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat\_prod\111\_DMC24Q3\t-qs-pq-118-res-wor-pes.sas Creation: 08NOV2024 11:31

Table 2.6.7  
 ≥15% Worsening from Baseline in Total Scale in PedsQL Scores for Subjects ≥12 and <18 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (School)

	Total N = 19 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	16
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 3	2 (12.5)
Number of subjects with change from baseline value at Month 4	17
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 4	1 (5.9)
Number of subjects with change from baseline value at Month 5	17
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 5	2 (11.8)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	17
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 6	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 9	17
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 9	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	16
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 12	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 15	17
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 15	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	16
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 18	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 21	15
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 21	1 (6.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	12
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 24	0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat\_prod\111\_DMC24Q3\t-qs-pq-118-res-wor-pes.sas  
 Creation: 08NOV2024 11:31

Table 2.6.7  
≥15% Worsening from Baseline in Total Scale in PedsQL Scores for Subjects ≥12 and <18 Years of Age at Screening  
Primary Efficacy Set

Child/Teen (School)

---

	Total N = 19 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	4
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 36	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	0
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 48	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	0
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 60	0

Table 2.6.7  
 ≥15% Worsening from Baseline in Total Scale in PedsQL Scores for Subjects ≥12 and <18 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Social)

	Total N = 19 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	17
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 3	2 (11.8)
Number of subjects with change from baseline value at Month 4	17
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 4	2 (11.8)
Number of subjects with change from baseline value at Month 5	17
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 5	2 (11.8)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	17
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 6	1 (5.9)
Number of subjects with change from baseline value at Month 9	17
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 9	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	16
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 12	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 15	17
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 15	1 (5.9)
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	16
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 18	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 21	15
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 21	1 (6.7)
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	13
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 24	1 (7.7)

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.
- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.



Table 2.6.7  
 ≥15% Worsening from Baseline in Total Scale in PedsQL Scores for Subjects ≥12 and <18 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Social)

	Total N = 19 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 36	4
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 36	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 48	0
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 48	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 60	0
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 60	0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 - The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.

Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat\_prod\111\_DMC24Q3\t-qs-pq-118-res-wor-pes.sas  
 Creation: 08NOV2024 11:31

Table 2.6.7  
 ≥15% Worsening from Baseline in Total Scale in PedsQL Scores for Subjects ≥12 and <18 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Total)

	Total N = 19 n (%)
Number of subjects with change from baseline value at Month 3	17
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 3	3 (17.6)
Number of subjects with change from baseline value at Month 4	17
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 4	1 (5.9)
Number of subjects with change from baseline value at Month 5	17
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 5	1 (5.9)
Number of subjects with change from baseline value at Month 6	17
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 6	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 9	17
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 9	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 12	16
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 12	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 15	17
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 15	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 18	16
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 18	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 21	15
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 21	0
Number of subjects with change from baseline value at Month 24	13
≥15% worsening from baseline in total scale at Month 24	0

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.
- The denominator for the percentage (%) at Month x is the number of subjects who have a change from baseline value at Month x.



Table 3.1.1.1  
 Overview of Adverse Events Before and After CTX001 Infusion and Overall  
 Safety Analysis Set

	ENROLL to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Number of AEs (Total)	550	1973	2523
Number of AEs related or possibly related to CTX001 (Total)	--	46	46
Number of AEs related or possibly related to Busulfan (Total)	90	803	893
Number of AEs related or possibly related to Plerixafor and/or G-CSF (Total)	103	10	113
Number of grade 3/4 AEs (Total)	36	467	503
Number of SAEs (Total)	21	53	74
Number of SAEs related or possibly related to CTX001 (Total)	--	6	6
Number of SAEs related or possibly related to Busulfan (Total)	0	16	16
Evaluable subjects, N1	59	56	59
Subjects with CTX001 infusion, N2	--	56	56
Subjects with Busulfan dosing, N3	56	56	56

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval.

- Subjects with CTX001 infusion/Busulfan dosing, N2/N3: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval and have received CTX001 infusion/Busulfan dosing.

- Percentages are calculated as  $n/N1*100$  within each interval, unless otherwise specified. Percentages of subjects with AEs/SAEs related or possibly related to CTX001/Busulfan are calculated relative to the number of subjects with CTX001 infusion/Busulfan dosing within each interval, as  $n/N2*100$  or  $n/N3*100$ . Percentages of subjects with AEs by strongest relationship to CTX001/Busulfan are calculated relative to the number of subjects with CTX001 infusion/Busulfan dosing within each interval, as  $n/N2*100$  or  $n/N3*100$ .

- When summarizing number of events for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted multiple times in that category and study interval.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- An AE with relationship missing to Plerixafor/G-CSF/Busulfan/CTX001 is counted as related to Plerixafor/G-CSF/Busulfan/CTX001 in this table.

- If subjects only have one event which has missing toxicity grade, then the subject will be summarized in the "Missing" category.

- Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

Table 3.1.1.1  
 Overview of Adverse Events Before and After CTX001 Infusion and Overall  
 Safety Analysis Set

	ENROLL to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Subjects with any AEs	56 (94.9)	56 (100.0)	58 (98.3)
Subjects with AEs related or possibly related to CTX001	--	16 (28.6)	16 (28.6)
Subjects with AEs related or possibly related to Busulfan	38 (67.9)	55 (98.2)	55 (98.2)
Subjects with grade 3/4 AEs	21 (35.6)	50 (89.3)	52 (88.1)
Subjects with SAEs	9 (15.3)	19 (33.9)	26 (44.1)
Subjects with SAEs related or possibly related to CTX001	--	2 (3.6)	2 (3.6)
Subjects with SAEs related or possibly related to Busulfan	0	9 (16.1)	9 (16.1)
Subjects with AEs leading to study discontinuation	0	0	0
Subjects with AEs leading to death	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval.

- Subjects with CTX001 infusion/Busulfan dosing, N2/N3: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval and have received CTX001 infusion/Busulfan dosing.

- Percentages are calculated as  $n/N1*100$  within each interval, unless otherwise specified. Percentages of subjects with AEs/SAEs related or possibly related to CTX001/Busulfan are calculated relative to the number of subjects with CTX001 infusion/Busulfan dosing within each interval, as  $n/N2*100$  or  $n/N3*100$ . Percentages of subjects with AEs by strongest relationship to CTX001/Busulfan are calculated relative to the number of subjects with CTX001 infusion/Busulfan dosing within each interval, as  $n/N2*100$  or  $n/N3*100$ .

- When summarizing number of events for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted multiple times in that category and study interval.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- An AE with relationship missing to Plerixafor/G-CSF/Busulfan/CTX001 is counted as related to Plerixafor/G-CSF/Busulfan/CTX001 in this table.

- If subjects only have one event which has missing toxicity grade, then the subject will be summarized in the "Missing" category.

- Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

Table 3.1.1.1  
 Overview of Adverse Events Before and After CTX001 Infusion and Overall  
 Safety Analysis Set

	ENROLL to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Subjects with AEs by maximum toxicity grade			
Grade 1	8 (13.6)	0	1 (1.7)
Grade 2	27 (45.8)	6 (10.7)	5 (8.5)
Grade 3	18 (30.5)	10 (17.9)	10 (16.9)
Grade 4	3 (5.1)	40 (71.4)	42 (71.2)
Grade 5	0	0	0
Missing	0	0	0
Subjects with AEs by strongest relationship to any study drug			
Not Related	11 (18.6)	1 (1.8)	2 (3.4)
Unlikely Related	0	0	0
Possibly Related	5 (8.5)	2 (3.6)	1 (1.7)
Related	40 (67.8)	53 (94.6)	55 (93.2)

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval.
- Subjects with CTX001 infusion/Busulfan dosing, N2/N3: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval and have received CTX001 infusion/Busulfan dosing.
- Percentages are calculated as  $n/N1*100$  within each interval, unless otherwise specified. Percentages of subjects with AEs/SAEs related or possibly related to CTX001/Busulfan are calculated relative to the number of subjects with CTX001 infusion/Busulfan dosing within each interval, as  $n/N2*100$  or  $n/N3*100$ . Percentages of subjects with AEs by strongest relationship to CTX001/Busulfan are calculated relative to the number of subjects with CTX001 infusion/Busulfan dosing within each interval, as  $n/N2*100$  or  $n/N3*100$ .
- When summarizing number of events for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted multiple times in that category and study interval.
- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.
- An AE with relationship missing to Plerixafor/G-CSF/Busulfan/CTX001 is counted as related to Plerixafor/G-CSF/Busulfan/CTX001 in this table.
- If subjects only have one event which has missing toxicity grade, then the subject will be summarized in the "Missing" category.
- Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

Table 3.1.1.1  
 Overview of Adverse Events Before and After CTX001 Infusion and Overall  
 Safety Analysis Set

	ENROLL to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Subjects with AEs by strongest relationship to CTX001			
Not Related	--	34 (60.7)	34 (60.7)
Unlikely Related	--	6 (10.7)	6 (10.7)
Possibly Related	--	4 (7.1)	4 (7.1)
Related	--	12 (21.4)	12 (21.4)
Subjects with AEs by strongest relationship to Busulfan			
Not Related	14 (25.0)	1 (1.8)	1 (1.8)
Unlikely Related	2 (3.6)	0	0
Possibly Related	11 (19.6)	2 (3.6)	2 (3.6)
Related	27 (48.2)	53 (94.6)	53 (94.6)

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval.
- Subjects with CTX001 infusion/Busulfan dosing, N2/N3: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval and have received CTX001 infusion/Busulfan dosing.
- Percentages are calculated as  $n/N1*100$  within each interval, unless otherwise specified. Percentages of subjects with AEs/SAEs related or possibly related to CTX001/Busulfan are calculated relative to the number of subjects with CTX001 infusion/Busulfan dosing within each interval, as  $n/N2*100$  or  $n/N3*100$ . Percentages of subjects with AEs by strongest relationship to CTX001/Busulfan are calculated relative to the number of subjects with CTX001 infusion/Busulfan dosing within each interval, as  $n/N2*100$  or  $n/N3*100$ .
- When summarizing number of events for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted multiple times in that category and study interval.
- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.
- An AE with relationship missing to Plerixafor/G-CSF/Busulfan/CTX001 is counted as related to Plerixafor/G-CSF/Busulfan/CTX001 in this table.
- If subjects only have one event which has missing toxicity grade, then the subject will be summarized in the "Missing" category.
- Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

Table 3.1.1.1  
 Overview of Adverse Events Before and After CTX001 Infusion and Overall  
 Safety Analysis Set

	ENROLL to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Subjects with AEs by strongest relationship to Plerixafor			
Not Related	32 (54.2)	52 (92.9)	31 (52.5)
Unlikely Related	2 (3.4)	2 (3.6)	4 (6.8)
Possibly Related	13 (22.0)	1 (1.8)	13 (22.0)
Related	9 (15.3)	1 (1.8)	10 (16.9)
Subjects with AEs by strongest relationship to G-CSF			
Not Related	22 (37.3)	51 (91.1)	23 (39.0)
Unlikely Related	0	2 (3.6)	1 (1.7)
Possibly Related	6 (10.2)	1 (1.8)	6 (10.2)
Related	28 (47.5)	2 (3.6)	28 (47.5)

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval.
- Subjects with CTX001 infusion/Busulfan dosing, N2/N3: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval and have received CTX001 infusion/Busulfan dosing.
- Percentages are calculated as  $n/N1*100$  within each interval, unless otherwise specified. Percentages of subjects with AEs/SAEs related or possibly related to CTX001/Busulfan are calculated relative to the number of subjects with CTX001 infusion/Busulfan dosing within each interval, as  $n/N2*100$  or  $n/N3*100$ . Percentages of subjects with AEs by strongest relationship to CTX001/Busulfan are calculated relative to the number of subjects with CTX001 infusion/Busulfan dosing within each interval, as  $n/N2*100$  or  $n/N3*100$ .
- When summarizing number of events for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted multiple times in that category and study interval.
- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.
- An AE with relationship missing to Plerixafor/G-CSF/Busulfan/CTX001 is counted as related to Plerixafor/G-CSF/Busulfan/CTX001 in this table.
- If subjects only have one event which has missing toxicity grade, then the subject will be summarized in the "Missing" category.
- Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.



Table 3.1.1.2  
 Overview of Adverse Events for Additional Study Intervals  
 Safety Analysis Set

	ENROLL to <MOB N = 59 n (%)	MOB to <COND N = 59 n (%)	COND to NE N = 59 n (%)	>NE to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Number of AEs (Total)	23	347	1248	905	2523
Number of AEs related or possibly related to CTX001 (Total)	--	--	27	19	46
Number of AEs related or possibly related to Busulfan (Total)	--	--	718	175	893
Number of AEs related or possibly related to Plerixafor and/or G-CSF (Total)	--	103	7	3	113
Number of grade 3/4 AEs (Total)	1	22	357	123	503
Number of SAEs (Total)	1	20	17	36	74
Number of SAEs related or possibly related to CTX001 (Total)	--	--	2	4	6
Number of SAEs related or possibly related to Busulfan (Total)	--	--	11	5	16

- MedDRA version 27.0.  
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval.  
 - Subjects with CTX001 infusion/Busulfan dosing, N2/N3: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval and have received CTX001 infusion/Busulfan dosing.  
 - Percentages are calculated as  $n/N1*100$  within each interval, unless otherwise specified. Percentages of subjects with AEs/SAEs related or possibly related to CTX001/Busulfan are calculated relative to the number of subjects with CTX001 infusion/Busulfan dosing within each interval, as  $n/N2*100$  or  $n/N3*100$ . Percentages of subjects with AEs by strongest relationship to CTX001/Busulfan are calculated relative to the number of subjects with CTX001 infusion/Busulfan dosing within each interval, as  $n/N2*100$  or  $n/N3*100$ .  
 - When summarizing number of events for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted multiple times in that category and study interval.  
 - When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.  
 - An AE with relationship missing to Plerixafor/G-CSF/Busulfan/CTX001 is counted as related to Plerixafor/G-CSF/Busulfan/CTX001 in this table.  
 - If subjects only have one event which has missing toxicity grade, then the subject will be summarized in the "Missing" category.  
 - Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.  
 Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat\_prod\111\_DMC24Q3\t-ae-sum-interval2.sas  
 Creation: 03OCT2024 13:53

Table 3.1.1.2  
 Overview of Adverse Events for Additional Study Intervals  
 Safety Analysis Set

	ENROLL to <MOB N = 59 n (%)	MOB to <COND N = 59 n (%)	COND to NE N = 59 n (%)	>NE to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Evaluable subjects, N1	59	59	56	56	59
Subjects with CTX001 infusion, N2	--	--	56	56	56
Subjects with Busulfan dosing, N3	--	--	56	56	56
Subjects with any AEs	13 (22.0)	49 (83.1)	56 (100.0)	54 (96.4)	58 (98.3)
Subjects with AEs related or possibly related to CTX001	--	--	9 (16.1)	10 (17.9)	16 (28.6)
Subjects with AEs related or possibly related to Busulfan	--	--	55 (98.2)	31 (55.4)	55 (98.2)
Subjects with grade 3/4 AEs	1 (1.7)	13 (22.0)	51 (91.1)	32 (57.1)	52 (88.1)
Subjects with SAEs	1 (1.7)	8 (13.6)	8 (14.3)	16 (28.6)	26 (44.1)
Subjects with SAEs related or possibly related to CTX001	--	--	2 (3.6)	2 (3.6)	2 (3.6)
Subjects with SAEs related or possibly related to Busulfan	--	--	7 (12.5)	4 (7.1)	9 (16.1)

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval.

- Subjects with CTX001 infusion/Busulfan dosing, N2/N3: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval and have received CTX001 infusion/Busulfan dosing.

- Percentages are calculated as  $n/N1*100$  within each interval, unless otherwise specified. Percentages of subjects with AEs/SAEs related or possibly related to CTX001/Busulfan are calculated relative to the number of subjects with CTX001 infusion/Busulfan dosing within each interval, as  $n/N2*100$  or  $n/N3*100$ . Percentages of subjects with AEs by strongest relationship to CTX001/Busulfan are calculated relative to the number of subjects with CTX001 infusion/Busulfan dosing within each interval, as  $n/N2*100$  or  $n/N3*100$ .

- When summarizing number of events for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted multiple times in that category and study interval.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- An AE with relationship missing to Plerixafor/G-CSF/Busulfan/CTX001 is counted as related to Plerixafor/G-CSF/Busulfan/CTX001 in this table.

- If subjects only have one event which has missing toxicity grade, then the subject will be summarized in the "Missing" category.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

Table 3.1.1.2  
 Overview of Adverse Events for Additional Study Intervals  
 Safety Analysis Set

	ENROLL to <MOB N = 59 n (%)	MOB to <COND N = 59 n (%)	COND to NE N = 59 n (%)	>NE to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Subjects with AEs leading to study discontinuation	0	0	0	0	0
Subjects with AEs leading to death	0	0	0	0	0
Subjects with AEs by maximum toxicity grade					
Grade 1	2 (3.4)	9 (15.3)	0	4 (7.1)	1 (1.7)
Grade 2	10 (16.9)	27 (45.8)	5 (8.9)	18 (32.1)	5 (8.5)
Grade 3	1 (1.7)	10 (16.9)	12 (21.4)	25 (44.6)	10 (16.9)
Grade 4	0	3 (5.1)	39 (69.6)	7 (12.5)	42 (71.2)
Grade 5	0	0	0	0	0
Missing	0	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.  
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval.  
 - Subjects with CTX001 infusion/Busulfan dosing, N2/N3: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval and have received CTX001 infusion/Busulfan dosing.  
 - Percentages are calculated as  $n/N1*100$  within each interval, unless otherwise specified. Percentages of subjects with AEs/SAEs related or possibly related to CTX001/Busulfan are calculated relative to the number of subjects with CTX001 infusion/Busulfan dosing within each interval, as  $n/N2*100$  or  $n/N3*100$ . Percentages of subjects with AEs by strongest relationship to CTX001/Busulfan are calculated relative to the number of subjects with CTX001 infusion/Busulfan dosing within each interval, as  $n/N2*100$  or  $n/N3*100$ .  
 - When summarizing number of events for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted multiple times in that category and study interval.  
 - When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.  
 - An AE with relationship missing to Plerixafor/G-CSF/Busulfan/CTX001 is counted as related to Plerixafor/G-CSF/Busulfan/CTX001 in this table.  
 - If subjects only have one event which has missing toxicity grade, then the subject will be summarized in the "Missing" category.  
 - Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.  
 Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat\_prod\111\_DMC24Q3\t-ae-sum-interval2.sas  
 Creation: 03OCT2024 13:53

Table 3.1.1.2  
 Overview of Adverse Events for Additional Study Intervals  
 Safety Analysis Set

	ENROLL to <MOB N = 59 n (%)	MOB to <COND N = 59 n (%)	COND to NE N = 59 n (%)	>NE to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Subjects with AEs by strongest relationship to any study drug					
Not Related	--	14 (23.7)	1 (1.8)	18 (32.1)	2 (3.4)
Unlikely Related	--	0	0	2 (3.6)	0
Possibly Related	--	6 (10.2)	2 (3.6)	7 (12.5)	1 (1.7)
Related	--	29 (49.2)	53 (94.6)	27 (48.2)	55 (93.2)
Subjects with AEs by strongest relationship to CTX001					
Not Related	--	--	41 (73.2)	40 (71.4)	34 (60.7)
Unlikely Related	--	--	6 (10.7)	4 (7.1)	6 (10.7)
Possibly Related	--	--	2 (3.6)	4 (7.1)	4 (7.1)
Related	--	--	7 (12.5)	6 (10.7)	12 (21.4)

- MedDRA version 27.0.  
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval.  
 - Subjects with CTX001 infusion/Busulfan dosing, N2/N3: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval and have received CTX001 infusion/Busulfan dosing.  
 - Percentages are calculated as  $n/N1*100$  within each interval, unless otherwise specified. Percentages of subjects with AEs/SAEs related or possibly related to CTX001/Busulfan are calculated relative to the number of subjects with CTX001 infusion/Busulfan dosing within each interval, as  $n/N2*100$  or  $n/N3*100$ . Percentages of subjects with AEs by strongest relationship to CTX001/Busulfan are calculated relative to the number of subjects with CTX001 infusion/Busulfan dosing within each interval, as  $n/N2*100$  or  $n/N3*100$ .  
 - When summarizing number of events for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted multiple times in that category and study interval.  
 - When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.  
 - An AE with relationship missing to Plerixafor/G-CSF/Busulfan/CTX001 is counted as related to Plerixafor/G-CSF/Busulfan/CTX001 in this table.  
 - If subjects only have one event which has missing toxicity grade, then the subject will be summarized in the "Missing" category.  
 - Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.  
 Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat\_prod\111\_DMC24Q3\t-ae-sum-interval2.sas  
 Creation: 03OCT2024 13:53

Table 3.1.1.2  
 Overview of Adverse Events for Additional Study Intervals  
 Safety Analysis Set

	ENROLL to <MOB N = 59 n (%)	MOB to <COND N = 59 n (%)	COND to NE N = 59 n (%)	>NE to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Subjects with AEs by strongest relationship to Busulfan					
Not Related	--	--	1 (1.8)	20 (35.7)	1 (1.8)
Unlikely Related	--	--	0	3 (5.4)	0
Possibly Related	--	--	2 (3.6)	4 (7.1)	2 (3.6)
Related	--	--	53 (94.6)	27 (48.2)	53 (94.6)
Subjects with AEs by strongest relationship to Plerixafor					
Not Related	--	25 (42.4)	52 (92.9)	54 (96.4)	31 (52.5)
Unlikely Related	--	2 (3.4)	2 (3.6)	0	4 (6.8)
Possibly Related	--	13 (22.0)	1 (1.8)	0	13 (22.0)
Related	--	9 (15.3)	1 (1.8)	0	10 (16.9)

- MedDRA version 27.0.  
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval.  
 - Subjects with CTX001 infusion/Busulfan dosing, N2/N3: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval and have received CTX001 infusion/Busulfan dosing.  
 - Percentages are calculated as  $n/N1*100$  within each interval, unless otherwise specified. Percentages of subjects with AEs/SAEs related or possibly related to CTX001/Busulfan are calculated relative to the number of subjects with CTX001 infusion/Busulfan dosing within each interval, as  $n/N2*100$  or  $n/N3*100$ . Percentages of subjects with AEs by strongest relationship to CTX001/Busulfan are calculated relative to the number of subjects with CTX001 infusion/Busulfan dosing within each interval, as  $n/N2*100$  or  $n/N3*100$ .  
 - When summarizing number of events for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted multiple times in that category and study interval.  
 - When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.  
 - An AE with relationship missing to Plerixafor/G-CSF/Busulfan/CTX001 is counted as related to Plerixafor/G-CSF/Busulfan/CTX001 in this table.  
 - If subjects only have one event which has missing toxicity grade, then the subject will be summarized in the "Missing" category.  
 - Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.  
 Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat\_prod\111\_DMC24Q3\t-ae-sum-interval2.sas  
 Creation: 03OCT2024 13:53

Table 3.1.1.2  
 Overview of Adverse Events for Additional Study Intervals  
 Safety Analysis Set

	ENROLL to <MOB N = 59 n (%)	MOB to <COND N = 59 n (%)	COND to NE N = 59 n (%)	>NE to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Subjects with AEs by strongest relationship to G-CSF					
Not Related	--	15 (25.4)	51 (91.1)	53 (94.6)	23 (39.0)
Unlikely Related	--	0	2 (3.6)	0	1 (1.7)
Possibly Related	--	6 (10.2)	2 (3.6)	0	6 (10.2)
Related	--	28 (47.5)	1 (1.8)	1 (1.8)	28 (47.5)

- MedDRA version 27.0.  
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval.  
 - Subjects with CTX001 infusion/Busulfan dosing, N2/N3: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval and have received CTX001 infusion/Busulfan dosing.  
 - Percentages are calculated as  $n/N1*100$  within each interval, unless otherwise specified. Percentages of subjects with AEs/SAEs related or possibly related to CTX001/Busulfan are calculated relative to the number of subjects with CTX001 infusion/Busulfan dosing within each interval, as  $n/N2*100$  or  $n/N3*100$ . Percentages of subjects with AEs by strongest relationship to CTX001/Busulfan are calculated relative to the number of subjects with CTX001 infusion/Busulfan dosing within each interval, as  $n/N2*100$  or  $n/N3*100$ .  
 - When summarizing number of events for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted multiple times in that category and study interval.  
 - When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.  
 - An AE with relationship missing to Plerixafor/G-CSF/Busulfan/CTX001 is counted as related to Plerixafor/G-CSF/Busulfan/CTX001 in this table.  
 - If subjects only have one event which has missing toxicity grade, then the subject will be summarized in the "Missing" category.  
 - Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.  
 Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat\_prod\111\_DMC24Q3\t-ae-sum-interval2.sas  
 Creation: 03OCT2024 13:53

Table 3.1.2.1  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	ENROLL to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Evaluable subjects, N1	59	56	59
Subjects with any AEs	56 (94.9)	56 (100.0)	58 (98.3)
Blood and lymphatic system disorders	15 (25.4)	50 (89.3)	50 (84.7)
Febrile neutropenia	0	34 (60.7)	34 (57.6)
Anaemia	10 (16.9)	25 (44.6)	28 (47.5)
Thrombocytopenia	1 (1.7)	25 (44.6)	25 (42.4)
Neutropenia	0	9 (16.1)	9 (15.3)
Splenomegaly	1 (1.7)	5 (8.9)	6 (10.2)
Gastrointestinal disorders	38 (64.4)	50 (89.3)	53 (89.8)
Stomatitis	2 (3.4)	30 (53.6)	30 (50.8)
Nausea	28 (47.5)	24 (42.9)	38 (64.4)
Abdominal pain	10 (16.9)	23 (41.1)	25 (42.4)
Vomiting	13 (22.0)	23 (41.1)	25 (42.4)
Constipation	11 (18.6)	17 (30.4)	26 (44.1)
Diarrhoea	7 (11.9)	15 (26.8)	19 (32.2)
Abdominal pain upper	2 (3.4)	10 (17.9)	11 (18.6)
Gastritis	0	6 (10.7)	6 (10.2)
Gingival bleeding	0	6 (10.7)	6 (10.2)
Dyspepsia	2 (3.4)	5 (8.9)	6 (10.2)
Toothache	2 (3.4)	5 (8.9)	7 (11.9)

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.2.1  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	ENROLL to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
General disorders and administration site conditions	25 (42.4)	46 (82.1)	51 (86.4)
Mucosal inflammation	4 (6.8)	23 (41.1)	25 (42.4)
Pyrexia	5 (8.5)	16 (28.6)	16 (27.1)
Fatigue	7 (11.9)	9 (16.1)	15 (25.4)
Asthenia	1 (1.7)	7 (12.5)	7 (11.9)
Pain	5 (8.5)	6 (10.7)	10 (16.9)
Oedema peripheral	1 (1.7)	5 (8.9)	6 (10.2)
Catheter site pain	6 (10.2)	1 (1.8)	6 (10.2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	9 (15.3)	42 (75.0)	44 (74.6)
Pruritus	4 (6.8)	16 (28.6)	18 (30.5)
Petechiae	0	12 (21.4)	12 (20.3)
Rash	1 (1.7)	12 (21.4)	12 (20.3)
Alopecia	0	11 (19.6)	11 (18.6)
Rash maculo-papular	0	7 (12.5)	7 (11.9)
Skin hyperpigmentation	0	6 (10.7)	6 (10.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	7 (11.9)	39 (69.6)	39 (66.1)
Epistaxis	1 (1.7)	20 (35.7)	20 (33.9)
Cough	2 (3.4)	10 (17.9)	10 (16.9)
Oropharyngeal pain	2 (3.4)	8 (14.3)	10 (16.9)
Hypoxia	1 (1.7)	5 (8.9)	6 (10.2)

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.



Table 3.1.2.1  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	ENROLL to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Infections and infestations	15 (25.4)	38 (67.9)	42 (71.2)
COVID-19	4 (6.8)	14 (25.0)	18 (30.5)
Upper respiratory tract infection	0	7 (12.5)	7 (11.9)
Investigations	19 (32.2)	37 (66.1)	39 (66.1)
Platelet count decreased	2 (3.4)	22 (39.3)	23 (39.0)
Neutrophil count decreased	0	17 (30.4)	17 (28.8)
White blood cell count decreased	0	8 (14.3)	8 (13.6)
Alanine aminotransferase increased	5 (8.5)	7 (12.5)	9 (15.3)
Aspartate aminotransferase increased	5 (8.5)	7 (12.5)	8 (13.6)
International normalised ratio increased	1 (1.7)	7 (12.5)	7 (11.9)
Blood alkaline phosphatase increased	4 (6.8)	6 (10.7)	9 (15.3)
Blood bilirubin increased	3 (5.1)	6 (10.7)	8 (13.6)
Gamma-glutamyltransferase increased	2 (3.4)	5 (8.9)	6 (10.2)
Nervous system disorders	32 (54.2)	37 (66.1)	48 (81.4)
Headache	24 (40.7)	31 (55.4)	41 (69.5)
Dizziness	8 (13.6)	8 (14.3)	13 (22.0)
Paraesthesia	5 (8.5)	2 (3.6)	7 (11.9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	33 (55.9)	36 (64.3)	45 (76.3)
Arthralgia	5 (8.5)	20 (35.7)	21 (35.6)
Pain in extremity	7 (11.9)	12 (21.4)	16 (27.1)
Back pain	11 (18.6)	11 (19.6)	19 (32.2)
Bone pain	20 (33.9)	8 (14.3)	25 (42.4)

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.2.1  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	ENROLL to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Neck pain	8 (13.6)	5 (8.9)	11 (18.6)
Muscle spasms	3 (5.1)	4 (7.1)	7 (11.9)
Metabolism and nutrition disorders	21 (35.6)	33 (58.9)	35 (59.3)
Hypokalaemia	11 (18.6)	22 (39.3)	24 (40.7)
Decreased appetite	0	14 (25.0)	14 (23.7)
Hypomagnesaemia	7 (11.9)	10 (17.9)	15 (25.4)
Hypophosphataemia	4 (6.8)	9 (16.1)	11 (18.6)
Hypocalcaemia	10 (16.9)	8 (14.3)	14 (23.7)
Hyponatraemia	4 (6.8)	7 (12.5)	9 (15.3)
Fluid retention	3 (5.1)	5 (8.9)	8 (13.6)
Hyperglycaemia	4 (6.8)	3 (5.4)	6 (10.2)
Injury, poisoning and procedural complications	27 (45.8)	30 (53.6)	38 (64.4)
Procedural pain	10 (16.9)	9 (16.1)	13 (22.0)
Contusion	2 (3.4)	4 (7.1)	6 (10.2)
Vascular access site pain	17 (28.8)	3 (5.4)	19 (32.2)
Psychiatric disorders	8 (13.6)	18 (32.1)	23 (39.0)
Insomnia	0	9 (16.1)	9 (15.3)
Anxiety	2 (3.4)	6 (10.7)	8 (13.6)
Renal and urinary disorders	5 (8.5)	18 (32.1)	21 (35.6)
Haematuria	1 (1.7)	7 (12.5)	8 (13.6)

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1 \times 100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.2.1  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	ENROLL to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Eye disorders	0	17 (30.4)	17 (28.8)
Vision blurred	0	8 (14.3)	8 (13.6)
Reproductive system and breast disorders	2 (3.4)	17 (30.4)	18 (30.5)
Hepatobiliary disorders	4 (6.8)	16 (28.6)	18 (30.5)
Venoocclusive liver disease	0	7 (12.5)	7 (11.9)
Hepatomegaly	1 (1.7)	5 (8.9)	6 (10.2)
Vascular disorders	3 (5.1)	16 (28.6)	18 (30.5)
Hypertension	0	6 (10.7)	6 (10.2)
Hypotension	3 (5.1)	4 (7.1)	6 (10.2)
Cardiac disorders	5 (8.5)	14 (25.0)	16 (27.1)
Tachycardia	1 (1.7)	8 (14.3)	8 (13.6)
Ear and labyrinth disorders	0	6 (10.7)	6 (10.2)
Immune system disorders	4 (6.8)	6 (10.7)	10 (16.9)
Drug hypersensitivity	4 (6.8)	3 (5.4)	7 (11.9)
Endocrine disorders	1 (1.7)	5 (8.9)	6 (10.2)

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.2.2  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term for Additional Study Intervals  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	ENROLL to <MOB N = 59 n (%)	MOB to <COND N = 59 n (%)	COND to NE N = 59 n (%)	>NE to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Evaluable subjects, N1	59	59	56	56	59
Subjects with any AEs	13 (22.0)	49 (83.1)	56 (100.0)	54 (96.4)	58 (98.3)
Gastrointestinal disorders	0	20 (33.9)	53 (94.6)	32 (57.1)	53 (89.8)
Nausea	0	12 (20.3)	34 (60.7)	14 (25.0)	38 (64.4)
Stomatitis	0	0	30 (53.6)	0	30 (50.8)
Constipation	0	4 (6.8)	20 (35.7)	10 (17.9)	26 (44.1)
Abdominal pain	0	5 (8.5)	21 (37.5)	11 (19.6)	25 (42.4)
Vomiting	0	6 (10.2)	22 (39.3)	12 (21.4)	25 (42.4)
Diarrhoea	0	2 (3.4)	13 (23.2)	9 (16.1)	19 (32.2)
Abdominal pain upper	0	1 (1.7)	5 (8.9)	5 (8.9)	11 (18.6)
Toothache	0	1 (1.7)	2 (3.6)	4 (7.1)	7 (11.9)
Dyspepsia	0	1 (1.7)	4 (7.1)	2 (3.6)	6 (10.2)
Gastritis	0	0	2 (3.6)	4 (7.1)	6 (10.2)
Gingival bleeding	0	0	3 (5.4)	3 (5.4)	6 (10.2)
General disorders and administration site conditions	0	18 (30.5)	45 (80.4)	24 (42.9)	51 (86.4)
Mucosal inflammation	0	0	25 (44.6)	0	25 (42.4)
Pyrexia	0	5 (8.5)	13 (23.2)	7 (12.5)	16 (27.1)
Fatigue	0	3 (5.1)	8 (14.3)	8 (14.3)	15 (25.4)
Pain	0	5 (8.5)	6 (10.7)	2 (3.6)	10 (16.9)
Asthenia	0	1 (1.7)	5 (8.9)	2 (3.6)	7 (11.9)

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as n/N1\*100.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.2.2  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term for Additional Study Intervals  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	ENROLL to <MOB N = 59 n (%)	MOB to <COND N = 59 n (%)	COND to NE N = 59 n (%)	>NE to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Catheter site pain	0	6 (10.2)	0	1 (1.8)	6 (10.2)
Oedema peripheral	0	1 (1.7)	1 (1.8)	5 (8.9)	6 (10.2)
Blood and lymphatic system disorders	1 (1.7)	9 (15.3)	48 (85.7)	21 (37.5)	50 (84.7)
Febrile neutropenia	0	0	34 (60.7)	1 (1.8)	34 (57.6)
Anaemia	1 (1.7)	5 (8.5)	24 (42.9)	12 (21.4)	28 (47.5)
Thrombocytopenia	0	1 (1.7)	23 (41.1)	3 (5.4)	25 (42.4)
Neutropenia	0	0	8 (14.3)	2 (3.6)	9 (15.3)
Splenomegaly	0	1 (1.7)	4 (7.1)	2 (3.6)	6 (10.2)
Nervous system disorders	0	19 (32.2)	36 (64.3)	28 (50.0)	48 (81.4)
Headache	0	15 (25.4)	32 (57.1)	21 (37.5)	41 (69.5)
Dizziness	0	1 (1.7)	9 (16.1)	6 (10.7)	13 (22.0)
Paraesthesia	0	5 (8.5)	1 (1.8)	1 (1.8)	7 (11.9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	31 (52.5)	23 (41.1)	24 (42.9)	45 (76.3)
Bone pain	0	20 (33.9)	4 (7.1)	4 (7.1)	25 (42.4)
Arthralgia	0	4 (6.8)	5 (8.9)	16 (28.6)	21 (35.6)
Back pain	0	9 (15.3)	7 (12.5)	7 (12.5)	19 (32.2)
Pain in extremity	0	6 (10.2)	7 (12.5)	9 (16.1)	16 (27.1)
Neck pain	0	8 (13.6)	5 (8.9)	2 (3.6)	11 (18.6)
Muscle spasms	0	3 (5.1)	0	4 (7.1)	7 (11.9)

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.2.2  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term for Additional Study Intervals  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	ENROLL to <MOB N = 59 n (%)	MOB to <COND N = 59 n (%)	COND to NE N = 59 n (%)	>NE to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (3.4)	2 (3.4)	34 (60.7)	27 (48.2)	44 (74.6)
Pruritus	0	1 (1.7)	16 (28.6)	3 (5.4)	18 (30.5)
Petechiae	0	0	10 (17.9)	4 (7.1)	12 (20.3)
Rash	0	0	8 (14.3)	5 (8.9)	12 (20.3)
Alopecia	0	0	9 (16.1)	2 (3.6)	11 (18.6)
Rash maculo-papular	0	0	6 (10.7)	1 (1.8)	7 (11.9)
Skin hyperpigmentation	0	0	1 (1.8)	6 (10.7)	6 (10.2)
Infections and infestations	1 (1.7)	13 (22.0)	18 (32.1)	32 (57.1)	42 (71.2)
COVID-19	0	4 (6.8)	0	14 (25.0)	18 (30.5)
Upper respiratory tract infection	0	0	0	7 (12.5)	7 (11.9)
Investigations	3 (5.1)	15 (25.4)	33 (58.9)	28 (50.0)	39 (66.1)
Platelet count decreased	0	2 (3.4)	21 (37.5)	6 (10.7)	23 (39.0)
Neutrophil count decreased	0	0	15 (26.8)	4 (7.1)	17 (28.8)
Alanine aminotransferase increased	0	1 (1.7)	7 (12.5)	5 (8.9)	9 (15.3)
Blood alkaline phosphatase increased	1 (1.7)	4 (6.8)	1 (1.8)	6 (10.7)	9 (15.3)
Aspartate aminotransferase increased	0	3 (5.1)	3 (5.4)	5 (8.9)	8 (13.6)
Blood bilirubin increased	0	3 (5.1)	2 (3.6)	5 (8.9)	8 (13.6)
White blood cell count decreased	0	0	8 (14.3)	1 (1.8)	8 (13.6)
International normalised ratio increased	0	1 (1.7)	6 (10.7)	2 (3.6)	7 (11.9)
Gamma-glutamyltransferase increased	0	1 (1.7)	4 (7.1)	1 (1.8)	6 (10.2)

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as n/N1\*100.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.2.2  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term for Additional Study Intervals  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	ENROLL to <MOB N = 59 n (%)	MOB to <COND N = 59 n (%)	COND to NE N = 59 n (%)	>NE to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (1.7)	5 (8.5)	35 (62.5)	19 (33.9)	39 (66.1)
Epistaxis	0	0	17 (30.4)	5 (8.9)	20 (33.9)
Cough	1 (1.7)	0	6 (10.7)	5 (8.9)	10 (16.9)
Oropharyngeal pain	0	2 (3.4)	7 (12.5)	3 (5.4)	10 (16.9)
Hypoxia	0	1 (1.7)	2 (3.6)	3 (5.4)	6 (10.2)
Injury, poisoning and procedural complications	8 (13.6)	25 (42.4)	17 (30.4)	23 (41.1)	38 (64.4)
Vascular access site pain	8 (13.6)	15 (25.4)	2 (3.6)	2 (3.6)	19 (32.2)
Procedural pain	4 (6.8)	7 (11.9)	0	9 (16.1)	13 (22.0)
Contusion	0	2 (3.4)	2 (3.6)	2 (3.6)	6 (10.2)
Metabolism and nutrition disorders	0	17 (28.8)	31 (55.4)	17 (30.4)	35 (59.3)
Hypokalaemia	0	9 (15.3)	18 (32.1)	9 (16.1)	24 (40.7)
Hypomagnesaemia	0	7 (11.9)	7 (12.5)	5 (8.9)	15 (25.4)
Decreased appetite	0	0	13 (23.2)	4 (7.1)	14 (23.7)
Hypocalcaemia	0	7 (11.9)	8 (14.3)	5 (8.9)	14 (23.7)
Hypophosphataemia	0	2 (3.4)	9 (16.1)	3 (5.4)	11 (18.6)
Hyponatraemia	0	2 (3.4)	4 (7.1)	4 (7.1)	9 (15.3)
Fluid retention	0	0	8 (14.3)	0	8 (13.6)
Hyperglycaemia	0	1 (1.7)	4 (7.1)	2 (3.6)	6 (10.2)

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.2.2  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term for Additional Study Intervals  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	ENROLL to <MOB N = 59 n (%)	MOB to <COND N = 59 n (%)	COND to NE N = 59 n (%)	>NE to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Psychiatric disorders	0	7 (11.9)	13 (23.2)	10 (17.9)	23 (39.0)
Insomnia	0	0	4 (7.1)	5 (8.9)	9 (15.3)
Anxiety	0	2 (3.4)	2 (3.6)	5 (8.9)	8 (13.6)
Renal and urinary disorders	0	4 (6.8)	13 (23.2)	9 (16.1)	21 (35.6)
Haematuria	0	1 (1.7)	5 (8.9)	3 (5.4)	8 (13.6)
Hepatobiliary disorders	0	3 (5.1)	12 (21.4)	10 (17.9)	18 (30.5)
Venoocclusive liver disease	0	0	4 (7.1)	3 (5.4)	7 (11.9)
Hepatomegaly	0	1 (1.7)	4 (7.1)	1 (1.8)	6 (10.2)
Reproductive system and breast disorders	0	2 (3.4)	4 (7.1)	13 (23.2)	18 (30.5)
Vascular disorders	0	2 (3.4)	7 (12.5)	12 (21.4)	18 (30.5)
Hypertension	0	0	3 (5.4)	4 (7.1)	6 (10.2)
Hypotension	0	2 (3.4)	3 (5.4)	2 (3.6)	6 (10.2)
Eye disorders	0	0	9 (16.1)	9 (16.1)	17 (28.8)
Vision blurred	0	0	3 (5.4)	5 (8.9)	8 (13.6)
Cardiac disorders	0	2 (3.4)	8 (14.3)	8 (14.3)	16 (27.1)
Tachycardia	0	0	4 (7.1)	5 (8.9)	8 (13.6)

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.



Table 3.1.2.2  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term for Additional Study Intervals  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	ENROLL to <MOB N = 59 n (%)	MOB to <COND N = 59 n (%)	COND to NE N = 59 n (%)	>NE to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Immune system disorders	0	3 (5.1)	4 (7.1)	4 (7.1)	10 (16.9)
Drug hypersensitivity	0	3 (5.1)	3 (5.4)	1 (1.8)	7 (11.9)
Ear and labyrinth disorders	0	0	3 (5.4)	4 (7.1)	6 (10.2)
Endocrine disorders	0	0	1 (1.8)	5 (8.9)	6 (10.2)

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.1  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Evaluable subjects, N1	59	56	59
Subjects with any AEs	56 (94.9)	56 (100.0)	58 (98.3)
Grade 1/Mild	8 (13.6)	0	1 (1.7)
Grade 2/Moderate	27 (45.8)	6 (10.7)	5 (8.5)
Grade 3/Severe	18 (30.5)	10 (17.9)	10 (16.9)
Grade 4/Life Threatening	3 (5.1)	40 (71.4)	42 (71.2)
Blood and lymphatic system disorders	15 (25.4)	50 (89.3)	50 (84.7)
Grade 1/Mild	3 (5.1)	2 (3.6)	2 (3.4)
Grade 2/Moderate	3 (5.1)	6 (10.7)	6 (10.2)
Grade 3/Severe	9 (15.3)	22 (39.3)	22 (37.3)
Grade 4/Life Threatening	0	20 (35.7)	20 (33.9)
Febrile neutropenia	0	34 (60.7)	34 (57.6)
Grade 1/Mild	0	0	0
Grade 2/Moderate	0	0	0
Grade 3/Severe	0	31 (55.4)	31 (52.5)
Grade 4/Life Threatening	0	3 (5.4)	3 (5.1)

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.1  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Anaemia	10 (16.9)	25 (44.6)	28 (47.5)
Grade 1/Mild	0	0	0
Grade 2/Moderate	3 (5.1)	3 (5.4)	3 (5.1)
Grade 3/Severe	7 (11.9)	21 (37.5)	24 (40.7)
Grade 4/Life Threatening	0	1 (1.8)	1 (1.7)
Thrombocytopenia	1 (1.7)	25 (44.6)	25 (42.4)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	2 (3.6)	2 (3.4)
Grade 2/Moderate	0	5 (8.9)	5 (8.5)
Grade 3/Severe	0	1 (1.8)	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	0	17 (30.4)	17 (28.8)
Neutropenia	0	9 (16.1)	9 (15.3)
Grade 1/Mild	0	1 (1.8)	1 (1.7)
Grade 2/Moderate	0	1 (1.8)	1 (1.7)
Grade 3/Severe	0	2 (3.6)	2 (3.4)
Grade 4/Life Threatening	0	5 (8.9)	5 (8.5)

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.1  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Splenomegaly	1 (1.7)	5 (8.9)	6 (10.2)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	2 (3.6)	3 (5.1)
Grade 2/Moderate	0	3 (5.4)	3 (5.1)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Gastrointestinal disorders	38 (64.4)	50 (89.3)	53 (89.8)
Grade 1/Mild	19 (32.2)	8 (14.3)	8 (13.6)
Grade 2/Moderate	15 (25.4)	10 (17.9)	12 (20.3)
Grade 3/Severe	4 (6.8)	32 (57.1)	33 (55.9)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Stomatitis	2 (3.4)	30 (53.6)	30 (50.8)
Grade 1/Mild	2 (3.4)	0	0
Grade 2/Moderate	0	6 (10.7)	6 (10.2)
Grade 3/Severe	0	24 (42.9)	24 (40.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.1  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Nausea	28 (47.5)	24 (42.9)	38 (64.4)
Grade 1/Mild	15 (25.4)	13 (23.2)	17 (28.8)
Grade 2/Moderate	10 (16.9)	7 (12.5)	14 (23.7)
Grade 3/Severe	3 (5.1)	4 (7.1)	7 (11.9)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Abdominal pain	10 (16.9)	23 (41.1)	25 (42.4)
Grade 1/Mild	5 (8.5)	12 (21.4)	12 (20.3)
Grade 2/Moderate	4 (6.8)	9 (16.1)	10 (16.9)
Grade 3/Severe	1 (1.7)	2 (3.6)	3 (5.1)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Vomiting	13 (22.0)	23 (41.1)	25 (42.4)
Grade 1/Mild	8 (13.6)	9 (16.1)	9 (15.3)
Grade 2/Moderate	4 (6.8)	10 (17.9)	11 (18.6)
Grade 3/Severe	1 (1.7)	4 (7.1)	5 (8.5)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.1  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Constipation	11 (18.6)	17 (30.4)	26 (44.1)
Grade 1/Mild	10 (16.9)	11 (19.6)	20 (33.9)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	5 (8.9)	5 (8.5)
Grade 3/Severe	0	1 (1.8)	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Diarrhoea	7 (11.9)	15 (26.8)	19 (32.2)
Grade 1/Mild	6 (10.2)	9 (16.1)	12 (20.3)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	5 (8.9)	6 (10.2)
Grade 3/Severe	0	1 (1.8)	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Abdominal pain upper	2 (3.4)	10 (17.9)	11 (18.6)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	6 (10.7)	7 (11.9)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	4 (7.1)	4 (6.8)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.1  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Gastritis	0	6 (10.7)	6 (10.2)
Grade 1/Mild	0	1 (1.8)	1 (1.7)
Grade 2/Moderate	0	5 (8.9)	5 (8.5)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Gingival bleeding	0	6 (10.7)	6 (10.2)
Grade 1/Mild	0	4 (7.1)	4 (6.8)
Grade 2/Moderate	0	1 (1.8)	1 (1.7)
Grade 3/Severe	0	1 (1.8)	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Dyspepsia	2 (3.4)	5 (8.9)	6 (10.2)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	4 (7.1)	5 (8.5)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (1.7)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.1  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Toothache	2 (3.4)	5 (8.9)	7 (11.9)
Grade 1/Mild	2 (3.4)	2 (3.6)	4 (6.8)
Grade 2/Moderate	0	2 (3.6)	2 (3.4)
Grade 3/Severe	0	1 (1.8)	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
General disorders and administration site conditions	25 (42.4)	46 (82.1)	51 (86.4)
Grade 1/Mild	17 (28.8)	13 (23.2)	16 (27.1)
Grade 2/Moderate	8 (13.6)	13 (23.2)	15 (25.4)
Grade 3/Severe	0	20 (35.7)	20 (33.9)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Mucosal inflammation	4 (6.8)	23 (41.1)	25 (42.4)
Grade 1/Mild	0	3 (5.4)	3 (5.1)
Grade 2/Moderate	4 (6.8)	3 (5.4)	5 (8.5)
Grade 3/Severe	0	17 (30.4)	17 (28.8)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.



Table 3.1.3.1  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Pyrexia	5 (8.5)	16 (28.6)	16 (27.1)
Grade 1/Mild	4 (6.8)	10 (17.9)	9 (15.3)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	4 (7.1)	5 (8.5)
Grade 3/Severe	0	2 (3.6)	2 (3.4)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Fatigue	7 (11.9)	9 (16.1)	15 (25.4)
Grade 1/Mild	5 (8.5)	7 (12.5)	11 (18.6)
Grade 2/Moderate	2 (3.4)	2 (3.6)	4 (6.8)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Asthenia	1 (1.7)	7 (12.5)	7 (11.9)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	4 (7.1)	4 (6.8)
Grade 2/Moderate	0	3 (5.4)	3 (5.1)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.1  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Pain	5 (8.5)	6 (10.7)	10 (16.9)
Grade 1/Mild	4 (6.8)	4 (7.1)	7 (11.9)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	2 (3.6)	3 (5.1)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Oedema peripheral	1 (1.7)	5 (8.9)	6 (10.2)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	2 (3.6)	3 (5.1)
Grade 2/Moderate	0	3 (5.4)	3 (5.1)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Catheter site pain	6 (10.2)	1 (1.8)	6 (10.2)
Grade 1/Mild	5 (8.5)	1 (1.8)	5 (8.5)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	0	1 (1.7)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.1  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	9 (15.3)	42 (75.0)	44 (74.6)
Grade 1/Mild	5 (8.5)	22 (39.3)	22 (37.3)
Grade 2/Moderate	4 (6.8)	19 (33.9)	21 (35.6)
Grade 3/Severe	0	1 (1.8)	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Pruritus	4 (6.8)	16 (28.6)	18 (30.5)
Grade 1/Mild	3 (5.1)	11 (19.6)	12 (20.3)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	4 (7.1)	5 (8.5)
Grade 3/Severe	0	1 (1.8)	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Petechiae	0	12 (21.4)	12 (20.3)
Grade 1/Mild	0	8 (14.3)	8 (13.6)
Grade 2/Moderate	0	4 (7.1)	4 (6.8)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.1  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Rash	1 (1.7)	12 (21.4)	12 (20.3)
Grade 1/Mild	0	9 (16.1)	9 (15.3)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	3 (5.4)	3 (5.1)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Alopecia	0	11 (19.6)	11 (18.6)
Grade 1/Mild	0	5 (8.9)	5 (8.5)
Grade 2/Moderate	0	6 (10.7)	6 (10.2)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Rash maculo-papular	0	7 (12.5)	7 (11.9)
Grade 1/Mild	0	6 (10.7)	6 (10.2)
Grade 2/Moderate	0	1 (1.8)	1 (1.7)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.1  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Skin hyperpigmentation	0	6 (10.7)	6 (10.2)
Grade 1/Mild	0	4 (7.1)	4 (6.8)
Grade 2/Moderate	0	2 (3.6)	2 (3.4)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	7 (11.9)	39 (69.6)	39 (66.1)
Grade 1/Mild	5 (8.5)	11 (19.6)	11 (18.6)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	14 (25.0)	14 (23.7)
Grade 3/Severe	1 (1.7)	11 (19.6)	11 (18.6)
Grade 4/Life Threatening	0	3 (5.4)	3 (5.1)
Epistaxis	1 (1.7)	20 (35.7)	20 (33.9)
Grade 1/Mild	0	4 (7.1)	4 (6.8)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	8 (14.3)	8 (13.6)
Grade 3/Severe	0	8 (14.3)	8 (13.6)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.1  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Cough	2 (3.4)	10 (17.9)	10 (16.9)
Grade 1/Mild	2 (3.4)	9 (16.1)	9 (15.3)
Grade 2/Moderate	0	1 (1.8)	1 (1.7)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Oropharyngeal pain	2 (3.4)	8 (14.3)	10 (16.9)
Grade 1/Mild	2 (3.4)	7 (12.5)	9 (15.3)
Grade 2/Moderate	0	1 (1.8)	1 (1.7)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Hypoxia	1 (1.7)	5 (8.9)	6 (10.2)
Grade 1/Mild	0	1 (1.8)	1 (1.7)
Grade 2/Moderate	0	1 (1.8)	1 (1.7)
Grade 3/Severe	1 (1.7)	3 (5.4)	4 (6.8)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.1  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Infections and infestations	15 (25.4)	38 (67.9)	42 (71.2)
Grade 1/Mild	4 (6.8)	7 (12.5)	6 (10.2)
Grade 2/Moderate	10 (16.9)	16 (28.6)	20 (33.9)
Grade 3/Severe	1 (1.7)	14 (25.0)	15 (25.4)
Grade 4/Life Threatening	0	1 (1.8)	1 (1.7)
COVID-19	4 (6.8)	14 (25.0)	18 (30.5)
Grade 1/Mild	2 (3.4)	6 (10.7)	8 (13.6)
Grade 2/Moderate	2 (3.4)	7 (12.5)	9 (15.3)
Grade 3/Severe	0	1 (1.8)	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Upper respiratory tract infection	0	7 (12.5)	7 (11.9)
Grade 1/Mild	0	2 (3.6)	2 (3.4)
Grade 2/Moderate	0	4 (7.1)	4 (6.8)
Grade 3/Severe	0	1 (1.8)	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.1  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Investigations	19 (32.2)	37 (66.1)	39 (66.1)
Grade 1/Mild	7 (11.9)	6 (10.7)	6 (10.2)
Grade 2/Moderate	8 (13.6)	5 (8.9)	6 (10.2)
Grade 3/Severe	3 (5.1)	5 (8.9)	5 (8.5)
Grade 4/Life Threatening	1 (1.7)	21 (37.5)	22 (37.3)
Platelet count decreased	2 (3.4)	22 (39.3)	23 (39.0)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (1.7)
Grade 2/Moderate	0	0	0
Grade 3/Severe	0	1 (1.8)	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	1 (1.7)	20 (35.7)	21 (35.6)
Neutrophil count decreased	0	17 (30.4)	17 (28.8)
Grade 1/Mild	0	0	0
Grade 2/Moderate	0	0	0
Grade 3/Severe	0	1 (1.8)	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	0	16 (28.6)	16 (27.1)

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.



Table 3.1.3.1  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
White blood cell count decreased	0	8 (14.3)	8 (13.6)
Grade 1/Mild	0	0	0
Grade 2/Moderate	0	0	0
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	8 (14.3)	8 (13.6)
Alanine aminotransferase increased	5 (8.5)	7 (12.5)	9 (15.3)
Grade 1/Mild	3 (5.1)	4 (7.1)	5 (8.5)
Grade 2/Moderate	0	1 (1.8)	1 (1.7)
Grade 3/Severe	2 (3.4)	2 (3.6)	3 (5.1)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Aspartate aminotransferase increased	5 (8.5)	7 (12.5)	8 (13.6)
Grade 1/Mild	3 (5.1)	4 (7.1)	5 (8.5)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (1.7)
Grade 3/Severe	1 (1.7)	2 (3.6)	2 (3.4)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.1  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
International normalised ratio increased	1 (1.7)	7 (12.5)	7 (11.9)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	5 (8.9)	5 (8.5)
Grade 2/Moderate	0	2 (3.6)	2 (3.4)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Blood alkaline phosphatase increased	4 (6.8)	6 (10.7)	9 (15.3)
Grade 1/Mild	4 (6.8)	6 (10.7)	9 (15.3)
Grade 2/Moderate	0	0	0
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Blood bilirubin increased	3 (5.1)	6 (10.7)	8 (13.6)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	2 (3.6)	2 (3.4)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	0	1 (1.7)
Grade 3/Severe	1 (1.7)	3 (5.4)	4 (6.8)
Grade 4/Life Threatening	0	1 (1.8)	1 (1.7)

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.1  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Gamma-glutamyltransferase increased	2 (3.4)	5 (8.9)	6 (10.2)
Grade 1/Mild	2 (3.4)	3 (5.4)	4 (6.8)
Grade 2/Moderate	0	1 (1.8)	1 (1.7)
Grade 3/Severe	0	1 (1.8)	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Nervous system disorders	32 (54.2)	37 (66.1)	48 (81.4)
Grade 1/Mild	25 (42.4)	16 (28.6)	23 (39.0)
Grade 2/Moderate	6 (10.2)	16 (28.6)	19 (32.2)
Grade 3/Severe	1 (1.7)	4 (7.1)	5 (8.5)
Grade 4/Life Threatening	0	1 (1.8)	1 (1.7)
Headache	24 (40.7)	31 (55.4)	41 (69.5)
Grade 1/Mild	20 (33.9)	13 (23.2)	21 (35.6)
Grade 2/Moderate	4 (6.8)	15 (26.8)	17 (28.8)
Grade 3/Severe	0	3 (5.4)	3 (5.1)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.1  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Dizziness	8 (13.6)	8 (14.3)	13 (22.0)
Grade 1/Mild	8 (13.6)	7 (12.5)	12 (20.3)
Grade 2/Moderate	0	1 (1.8)	1 (1.7)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Paraesthesia	5 (8.5)	2 (3.6)	7 (11.9)
Grade 1/Mild	3 (5.1)	1 (1.8)	4 (6.8)
Grade 2/Moderate	2 (3.4)	1 (1.8)	3 (5.1)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	33 (55.9)	36 (64.3)	45 (76.3)
Grade 1/Mild	23 (39.0)	15 (26.8)	18 (30.5)
Grade 2/Moderate	9 (15.3)	19 (33.9)	24 (40.7)
Grade 3/Severe	1 (1.7)	2 (3.6)	3 (5.1)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.1  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Arthralgia	5 (8.5)	20 (35.7)	21 (35.6)
Grade 1/Mild	5 (8.5)	14 (25.0)	15 (25.4)
Grade 2/Moderate	0	6 (10.7)	6 (10.2)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Pain in extremity	7 (11.9)	12 (21.4)	16 (27.1)
Grade 1/Mild	6 (10.2)	6 (10.7)	9 (15.3)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	5 (8.9)	6 (10.2)
Grade 3/Severe	0	1 (1.8)	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Back pain	11 (18.6)	11 (19.6)	19 (32.2)
Grade 1/Mild	10 (16.9)	4 (7.1)	11 (18.6)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	7 (12.5)	8 (13.6)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.1  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Bone pain	20 (33.9)	8 (14.3)	25 (42.4)
Grade 1/Mild	14 (23.7)	4 (7.1)	15 (25.4)
Grade 2/Moderate	5 (8.5)	4 (7.1)	9 (15.3)
Grade 3/Severe	1 (1.7)	0	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Neck pain	8 (13.6)	5 (8.9)	11 (18.6)
Grade 1/Mild	6 (10.2)	3 (5.4)	7 (11.9)
Grade 2/Moderate	2 (3.4)	2 (3.6)	4 (6.8)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Muscle spasms	3 (5.1)	4 (7.1)	7 (11.9)
Grade 1/Mild	3 (5.1)	4 (7.1)	7 (11.9)
Grade 2/Moderate	0	0	0
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.1  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Metabolism and nutrition disorders	21 (35.6)	33 (58.9)	35 (59.3)
Grade 1/Mild	12 (20.3)	3 (5.4)	3 (5.1)
Grade 2/Moderate	5 (8.5)	11 (19.6)	10 (16.9)
Grade 3/Severe	3 (5.1)	19 (33.9)	21 (35.6)
Grade 4/Life Threatening	1 (1.7)	0	1 (1.7)
Hypokalaemia	11 (18.6)	22 (39.3)	24 (40.7)
Grade 1/Mild	6 (10.2)	11 (19.6)	11 (18.6)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	7 (12.5)	5 (8.5)
Grade 3/Severe	3 (5.1)	4 (7.1)	7 (11.9)
Grade 4/Life Threatening	1 (1.7)	0	1 (1.7)
Decreased appetite	0	14 (25.0)	14 (23.7)
Grade 1/Mild	0	2 (3.6)	2 (3.4)
Grade 2/Moderate	0	0	0
Grade 3/Severe	0	12 (21.4)	12 (20.3)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.1  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Hypomagnesaemia	7 (11.9)	10 (17.9)	15 (25.4)
Grade 1/Mild	7 (11.9)	10 (17.9)	15 (25.4)
Grade 2/Moderate	0	0	0
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Hypophosphataemia	4 (6.8)	9 (16.1)	11 (18.6)
Grade 1/Mild	3 (5.1)	2 (3.6)	3 (5.1)
Grade 2/Moderate	0	2 (3.6)	2 (3.4)
Grade 3/Severe	1 (1.7)	5 (8.9)	6 (10.2)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Hypocalcaemia	10 (16.9)	8 (14.3)	14 (23.7)
Grade 1/Mild	9 (15.3)	7 (12.5)	12 (20.3)
Grade 2/Moderate	0	1 (1.8)	1 (1.7)
Grade 3/Severe	1 (1.7)	0	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.



Table 3.1.3.1  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Hyponatraemia	4 (6.8)	7 (12.5)	9 (15.3)
Grade 1/Mild	4 (6.8)	5 (8.9)	7 (11.9)
Grade 2/Moderate	0	2 (3.6)	2 (3.4)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Fluid retention	3 (5.1)	5 (8.9)	8 (13.6)
Grade 1/Mild	0	1 (1.8)	1 (1.7)
Grade 2/Moderate	3 (5.1)	4 (7.1)	7 (11.9)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Hyperglycaemia	4 (6.8)	3 (5.4)	6 (10.2)
Grade 1/Mild	3 (5.1)	2 (3.6)	4 (6.8)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	1 (1.8)	2 (3.4)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.1  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Injury, poisoning and procedural complications	27 (45.8)	30 (53.6)	38 (64.4)
Grade 1/Mild	11 (18.6)	10 (17.9)	11 (18.6)
Grade 2/Moderate	16 (27.1)	14 (25.0)	21 (35.6)
Grade 3/Severe	0	5 (8.9)	5 (8.5)
Grade 4/Life Threatening	0	1 (1.8)	1 (1.7)
Procedural pain	10 (16.9)	9 (16.1)	13 (22.0)
Grade 1/Mild	3 (5.1)	7 (12.5)	5 (8.5)
Grade 2/Moderate	7 (11.9)	2 (3.6)	8 (13.6)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Contusion	2 (3.4)	4 (7.1)	6 (10.2)
Grade 1/Mild	2 (3.4)	4 (7.1)	6 (10.2)
Grade 2/Moderate	0	0	0
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.1  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Vascular access site pain	17 (28.8)	3 (5.4)	19 (32.2)
Grade 1/Mild	8 (13.6)	2 (3.6)	9 (15.3)
Grade 2/Moderate	9 (15.3)	1 (1.8)	10 (16.9)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Psychiatric disorders	8 (13.6)	18 (32.1)	23 (39.0)
Grade 1/Mild	3 (5.1)	5 (8.9)	6 (10.2)
Grade 2/Moderate	5 (8.5)	10 (17.9)	14 (23.7)
Grade 3/Severe	0	3 (5.4)	3 (5.1)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Insomnia	0	9 (16.1)	9 (15.3)
Grade 1/Mild	0	4 (7.1)	4 (6.8)
Grade 2/Moderate	0	5 (8.9)	5 (8.5)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.1  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Anxiety	2 (3.4)	6 (10.7)	8 (13.6)
Grade 1/Mild	0	2 (3.6)	2 (3.4)
Grade 2/Moderate	2 (3.4)	4 (7.1)	6 (10.2)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Renal and urinary disorders	5 (8.5)	18 (32.1)	21 (35.6)
Grade 1/Mild	4 (6.8)	9 (16.1)	11 (18.6)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	6 (10.7)	7 (11.9)
Grade 3/Severe	0	3 (5.4)	3 (5.1)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Haematuria	1 (1.7)	7 (12.5)	8 (13.6)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	3 (5.4)	4 (6.8)
Grade 2/Moderate	0	1 (1.8)	1 (1.7)
Grade 3/Severe	0	3 (5.4)	3 (5.1)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.1  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Eye disorders	0	17 (30.4)	17 (28.8)
Grade 1/Mild	0	13 (23.2)	13 (22.0)
Grade 2/Moderate	0	3 (5.4)	3 (5.1)
Grade 3/Severe	0	1 (1.8)	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
 Vision blurred	0	8 (14.3)	8 (13.6)
Grade 1/Mild	0	8 (14.3)	8 (13.6)
Grade 2/Moderate	0	0	0
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
 Reproductive system and breast disorders	2 (3.4)	17 (30.4)	18 (30.5)
Grade 1/Mild	0	6 (10.7)	6 (10.2)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	11 (19.6)	11 (18.6)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	1 (1.7)	0	1 (1.7)

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.1  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Hepatobiliary disorders	4 (6.8)	16 (28.6)	18 (30.5)
Grade 1/Mild	2 (3.4)	6 (10.7)	6 (10.2)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	3 (5.4)	4 (6.8)
Grade 3/Severe	1 (1.7)	7 (12.5)	8 (13.6)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Venoocclusive liver disease	0	7 (12.5)	7 (11.9)
Grade 1/Mild	0	0	0
Grade 2/Moderate	0	1 (1.8)	1 (1.7)
Grade 3/Severe	0	6 (10.7)	6 (10.2)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Hepatomegaly	1 (1.7)	5 (8.9)	6 (10.2)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	4 (7.1)	5 (8.5)
Grade 2/Moderate	0	1 (1.8)	1 (1.7)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.1  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Vascular disorders	3 (5.1)	16 (28.6)	18 (30.5)
Grade 1/Mild	2 (3.4)	8 (14.3)	10 (16.9)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	5 (8.9)	5 (8.5)
Grade 3/Severe	0	3 (5.4)	3 (5.1)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Hypertension	0	6 (10.7)	6 (10.2)
Grade 1/Mild	0	2 (3.6)	2 (3.4)
Grade 2/Moderate	0	2 (3.6)	2 (3.4)
Grade 3/Severe	0	2 (3.6)	2 (3.4)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Hypotension	3 (5.1)	4 (7.1)	6 (10.2)
Grade 1/Mild	2 (3.4)	3 (5.4)	5 (8.5)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (1.7)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.1  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Cardiac disorders	5 (8.5)	14 (25.0)	16 (27.1)
Grade 1/Mild	4 (6.8)	10 (17.9)	11 (18.6)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	4 (7.1)	5 (8.5)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Tachycardia	1 (1.7)	8 (14.3)	8 (13.6)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	6 (10.7)	6 (10.2)
Grade 2/Moderate	0	2 (3.6)	2 (3.4)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	0	6 (10.7)	6 (10.2)
Grade 1/Mild	0	3 (5.4)	3 (5.1)
Grade 2/Moderate	0	3 (5.4)	3 (5.1)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.



Table 3.1.3.1  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Immune system disorders	4 (6.8)	6 (10.7)	10 (16.9)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	2 (3.6)	3 (5.1)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	2 (3.6)	3 (5.1)
Grade 3/Severe	2 (3.4)	1 (1.8)	3 (5.1)
Grade 4/Life Threatening	0	1 (1.8)	1 (1.7)
Drug hypersensitivity	4 (6.8)	3 (5.4)	7 (11.9)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	2 (3.6)	3 (5.1)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	1 (1.8)	2 (3.4)
Grade 3/Severe	2 (3.4)	0	2 (3.4)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Endocrine disorders	1 (1.7)	5 (8.9)	6 (10.2)
Grade 1/Mild	0	1 (1.8)	1 (1.7)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	4 (7.1)	5 (8.5)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.2  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity for Additional Study Intervals  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <MOB N = 59 n (%)	MOB to <COND N = 59 n (%)	COND to NE N = 59 n (%)	>NE to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Evaluable subjects, N1	59	59	56	56	59
Subjects with any AEs	13 (22.0)	49 (83.1)	56 (100.0)	54 (96.4)	58 (98.3)
Grade 1/Mild	2 (3.4)	9 (15.3)	0	4 (7.1)	1 (1.7)
Grade 2/Moderate	10 (16.9)	27 (45.8)	5 (8.9)	18 (32.1)	5 (8.5)
Grade 3/Severe	1 (1.7)	10 (16.9)	12 (21.4)	25 (44.6)	10 (16.9)
Grade 4/Life Threatening	0	3 (5.1)	39 (69.6)	7 (12.5)	42 (71.2)
Gastrointestinal disorders	0	20 (33.9)	53 (94.6)	32 (57.1)	53 (89.8)
Grade 1/Mild	0	13 (22.0)	9 (16.1)	12 (21.4)	8 (13.6)
Grade 2/Moderate	0	5 (8.5)	12 (21.4)	15 (26.8)	12 (20.3)
Grade 3/Severe	0	2 (3.4)	32 (57.1)	5 (8.9)	33 (55.9)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Nausea	0	12 (20.3)	34 (60.7)	14 (25.0)	38 (64.4)
Grade 1/Mild	0	8 (13.6)	16 (28.6)	8 (14.3)	17 (28.8)
Grade 2/Moderate	0	3 (5.1)	14 (25.0)	4 (7.1)	14 (23.7)
Grade 3/Severe	0	1 (1.7)	4 (7.1)	2 (3.6)	7 (11.9)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.2  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity for Additional Study Intervals  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <MOB N = 59 n (%)	MOB to <COND N = 59 n (%)	COND to NE N = 59 n (%)	>NE to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Stomatitis	0	0	30 (53.6)	0	30 (50.8)
Grade 1/Mild	0	0	0	0	0
Grade 2/Moderate	0	0	6 (10.7)	0	6 (10.2)
Grade 3/Severe	0	0	24 (42.9)	0	24 (40.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Constipation	0	4 (6.8)	20 (35.7)	10 (17.9)	26 (44.1)
Grade 1/Mild	0	4 (6.8)	14 (25.0)	7 (12.5)	20 (33.9)
Grade 2/Moderate	0	0	6 (10.7)	2 (3.6)	5 (8.5)
Grade 3/Severe	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Abdominal pain	0	5 (8.5)	21 (37.5)	11 (19.6)	25 (42.4)
Grade 1/Mild	0	4 (6.8)	11 (19.6)	5 (8.9)	12 (20.3)
Grade 2/Moderate	0	0	9 (16.1)	5 (8.9)	10 (16.9)
Grade 3/Severe	0	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (1.8)	3 (5.1)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.2  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity for Additional Study Intervals  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <MOB N = 59 n (%)	MOB to <COND N = 59 n (%)	COND to NE N = 59 n (%)	>NE to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Vomiting	0	6 (10.2)	22 (39.3)	12 (21.4)	25 (42.4)
Grade 1/Mild	0	3 (5.1)	11 (19.6)	4 (7.1)	9 (15.3)
Grade 2/Moderate	0	2 (3.4)	8 (14.3)	6 (10.7)	11 (18.6)
Grade 3/Severe	0	1 (1.7)	3 (5.4)	2 (3.6)	5 (8.5)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Diarrhoea	0	2 (3.4)	13 (23.2)	9 (16.1)	19 (32.2)
Grade 1/Mild	0	2 (3.4)	10 (17.9)	5 (8.9)	12 (20.3)
Grade 2/Moderate	0	0	3 (5.4)	3 (5.4)	6 (10.2)
Grade 3/Severe	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Abdominal pain upper	0	1 (1.7)	5 (8.9)	5 (8.9)	11 (18.6)
Grade 1/Mild	0	1 (1.7)	4 (7.1)	2 (3.6)	7 (11.9)
Grade 2/Moderate	0	0	1 (1.8)	3 (5.4)	4 (6.8)
Grade 3/Severe	0	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.2  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity for Additional Study Intervals  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <MOB N = 59 n (%)	MOB to <COND N = 59 n (%)	COND to NE N = 59 n (%)	>NE to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Toothache	0	1 (1.7)	2 (3.6)	4 (7.1)	7 (11.9)
Grade 1/Mild	0	1 (1.7)	2 (3.6)	1 (1.8)	4 (6.8)
Grade 2/Moderate	0	0	0	2 (3.6)	2 (3.4)
Grade 3/Severe	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Dyspepsia	0	1 (1.7)	4 (7.1)	2 (3.6)	6 (10.2)
Grade 1/Mild	0	0	3 (5.4)	2 (3.6)	5 (8.5)
Grade 2/Moderate	0	1 (1.7)	1 (1.8)	0	1 (1.7)
Grade 3/Severe	0	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Gastritis	0	0	2 (3.6)	4 (7.1)	6 (10.2)
Grade 1/Mild	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.7)
Grade 2/Moderate	0	0	2 (3.6)	3 (5.4)	5 (8.5)
Grade 3/Severe	0	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.2  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity for Additional Study Intervals  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <MOB N = 59 n (%)	MOB to <COND N = 59 n (%)	COND to NE N = 59 n (%)	>NE to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Gingival bleeding	0	0	3 (5.4)	3 (5.4)	6 (10.2)
Grade 1/Mild	0	0	1 (1.8)	3 (5.4)	4 (6.8)
Grade 2/Moderate	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.7)
Grade 3/Severe	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	0	18 (30.5)	45 (80.4)	24 (42.9)	51 (86.4)
Grade 1/Mild	0	15 (25.4)	12 (21.4)	14 (25.0)	16 (27.1)
Grade 2/Moderate	0	3 (5.1)	15 (26.8)	7 (12.5)	15 (25.4)
Grade 3/Severe	0	0	18 (32.1)	3 (5.4)	20 (33.9)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Mucosal inflammation	0	0	25 (44.6)	0	25 (42.4)
Grade 1/Mild	0	0	3 (5.4)	0	3 (5.1)
Grade 2/Moderate	0	0	5 (8.9)	0	5 (8.5)
Grade 3/Severe	0	0	17 (30.4)	0	17 (28.8)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1 \times 100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.2  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity for Additional Study Intervals  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <MOB N = 59 n (%)	MOB to <COND N = 59 n (%)	COND to NE N = 59 n (%)	>NE to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Pyrexia	0	5 (8.5)	13 (23.2)	7 (12.5)	16 (27.1)
Grade 1/Mild	0	4 (6.8)	7 (12.5)	4 (7.1)	9 (15.3)
Grade 2/Moderate	0	1 (1.7)	4 (7.1)	2 (3.6)	5 (8.5)
Grade 3/Severe	0	0	2 (3.6)	1 (1.8)	2 (3.4)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Fatigue	0	3 (5.1)	8 (14.3)	8 (14.3)	15 (25.4)
Grade 1/Mild	0	3 (5.1)	6 (10.7)	6 (10.7)	11 (18.6)
Grade 2/Moderate	0	0	2 (3.6)	2 (3.6)	4 (6.8)
Grade 3/Severe	0	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Pain	0	5 (8.5)	6 (10.7)	2 (3.6)	10 (16.9)
Grade 1/Mild	0	5 (8.5)	3 (5.4)	1 (1.8)	7 (11.9)
Grade 2/Moderate	0	0	3 (5.4)	1 (1.8)	3 (5.1)
Grade 3/Severe	0	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.2  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity for Additional Study Intervals  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <MOB N = 59 n (%)	MOB to <COND N = 59 n (%)	COND to NE N = 59 n (%)	>NE to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Asthenia	0	1 (1.7)	5 (8.9)	2 (3.6)	7 (11.9)
Grade 1/Mild	0	1 (1.7)	2 (3.6)	2 (3.6)	4 (6.8)
Grade 2/Moderate	0	0	3 (5.4)	0	3 (5.1)
Grade 3/Severe	0	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Catheter site pain	0	6 (10.2)	0	1 (1.8)	6 (10.2)
Grade 1/Mild	0	5 (8.5)	0	1 (1.8)	5 (8.5)
Grade 2/Moderate	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
Grade 3/Severe	0	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Oedema peripheral	0	1 (1.7)	1 (1.8)	5 (8.9)	6 (10.2)
Grade 1/Mild	0	1 (1.7)	1 (1.8)	2 (3.6)	3 (5.1)
Grade 2/Moderate	0	0	0	3 (5.4)	3 (5.1)
Grade 3/Severe	0	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.



Table 3.1.3.2  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity for Additional Study Intervals  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <MOB N = 59 n (%)	MOB to <COND N = 59 n (%)	COND to NE N = 59 n (%)	>NE to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Blood and lymphatic system disorders	1 (1.7)	9 (15.3)	48 (85.7)	21 (37.5)	50 (84.7)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	2 (3.4)	2 (3.6)	4 (7.1)	2 (3.4)
Grade 2/Moderate	0	3 (5.1)	5 (8.9)	6 (10.7)	6 (10.2)
Grade 3/Severe	0	4 (6.8)	21 (37.5)	10 (17.9)	22 (37.3)
Grade 4/Life Threatening	0	0	20 (35.7)	1 (1.8)	20 (33.9)
Febrile neutropenia	0	0	34 (60.7)	1 (1.8)	34 (57.6)
Grade 1/Mild	0	0	0	0	0
Grade 2/Moderate	0	0	0	0	0
Grade 3/Severe	0	0	31 (55.4)	1 (1.8)	31 (52.5)
Grade 4/Life Threatening	0	0	3 (5.4)	0	3 (5.1)
Anaemia	1 (1.7)	5 (8.5)	24 (42.9)	12 (21.4)	28 (47.5)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	0	0	0	0
Grade 2/Moderate	0	3 (5.1)	2 (3.6)	3 (5.4)	3 (5.1)
Grade 3/Severe	0	2 (3.4)	21 (37.5)	9 (16.1)	24 (40.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.7)

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1 \times 100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.2  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity for Additional Study Intervals  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <MOB N = 59 n (%)	MOB to <COND N = 59 n (%)	COND to NE N = 59 n (%)	>NE to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Thrombocytopenia	0	1 (1.7)	23 (41.1)	3 (5.4)	25 (42.4)
Grade 1/Mild	0	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (3.4)
Grade 2/Moderate	0	0	4 (7.1)	1 (1.8)	5 (8.5)
Grade 3/Severe	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	17 (30.4)	1 (1.8)	17 (28.8)
Neutropenia	0	0	8 (14.3)	2 (3.6)	9 (15.3)
Grade 1/Mild	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.7)
Grade 2/Moderate	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.7)
Grade 3/Severe	0	0	1 (1.8)	2 (3.6)	2 (3.4)
Grade 4/Life Threatening	0	0	5 (8.9)	0	5 (8.5)
Splenomegaly	0	1 (1.7)	4 (7.1)	2 (3.6)	6 (10.2)
Grade 1/Mild	0	1 (1.7)	2 (3.6)	1 (1.8)	3 (5.1)
Grade 2/Moderate	0	0	2 (3.6)	1 (1.8)	3 (5.1)
Grade 3/Severe	0	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.2  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity for Additional Study Intervals  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <MOB N = 59 n (%)	MOB to <COND N = 59 n (%)	COND to NE N = 59 n (%)	>NE to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Nervous system disorders	0	19 (32.2)	36 (64.3)	28 (50.0)	48 (81.4)
Grade 1/Mild	0	13 (22.0)	23 (41.1)	14 (25.0)	23 (39.0)
Grade 2/Moderate	0	6 (10.2)	10 (17.9)	10 (17.9)	19 (32.2)
Grade 3/Severe	0	0	2 (3.6)	4 (7.1)	5 (8.5)
Grade 4/Life Threatening	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.7)
Headache	0	15 (25.4)	32 (57.1)	21 (37.5)	41 (69.5)
Grade 1/Mild	0	11 (18.6)	20 (35.7)	11 (19.6)	21 (35.6)
Grade 2/Moderate	0	4 (6.8)	11 (19.6)	8 (14.3)	17 (28.8)
Grade 3/Severe	0	0	1 (1.8)	2 (3.6)	3 (5.1)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Dizziness	0	1 (1.7)	9 (16.1)	6 (10.7)	13 (22.0)
Grade 1/Mild	0	1 (1.7)	9 (16.1)	5 (8.9)	12 (20.3)
Grade 2/Moderate	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.7)
Grade 3/Severe	0	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.2  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity for Additional Study Intervals  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <MOB N = 59 n (%)	MOB to <COND N = 59 n (%)	COND to NE N = 59 n (%)	>NE to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Paraesthesia	0	5 (8.5)	1 (1.8)	1 (1.8)	7 (11.9)
Grade 1/Mild	0	3 (5.1)	1 (1.8)	0	4 (6.8)
Grade 2/Moderate	0	2 (3.4)	0	1 (1.8)	3 (5.1)
Grade 3/Severe	0	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	31 (52.5)	23 (41.1)	24 (42.9)	45 (76.3)
Grade 1/Mild	0	21 (35.6)	11 (19.6)	13 (23.2)	18 (30.5)
Grade 2/Moderate	0	9 (15.3)	11 (19.6)	10 (17.9)	24 (40.7)
Grade 3/Severe	0	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (1.8)	3 (5.1)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Bone pain	0	20 (33.9)	4 (7.1)	4 (7.1)	25 (42.4)
Grade 1/Mild	0	14 (23.7)	1 (1.8)	3 (5.4)	15 (25.4)
Grade 2/Moderate	0	5 (8.5)	3 (5.4)	1 (1.8)	9 (15.3)
Grade 3/Severe	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1 \times 100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.2  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity for Additional Study Intervals  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <MOB N = 59 n (%)	MOB to <COND N = 59 n (%)	COND to NE N = 59 n (%)	>NE to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Arthralgia	0	4 (6.8)	5 (8.9)	16 (28.6)	21 (35.6)
Grade 1/Mild	0	4 (6.8)	5 (8.9)	10 (17.9)	15 (25.4)
Grade 2/Moderate	0	0	0	6 (10.7)	6 (10.2)
Grade 3/Severe	0	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Back pain	0	9 (15.3)	7 (12.5)	7 (12.5)	19 (32.2)
Grade 1/Mild	0	8 (13.6)	4 (7.1)	3 (5.4)	11 (18.6)
Grade 2/Moderate	0	1 (1.7)	3 (5.4)	4 (7.1)	8 (13.6)
Grade 3/Severe	0	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Pain in extremity	0	6 (10.2)	7 (12.5)	9 (16.1)	16 (27.1)
Grade 1/Mild	0	5 (8.5)	5 (8.9)	5 (8.9)	9 (15.3)
Grade 2/Moderate	0	1 (1.7)	1 (1.8)	4 (7.1)	6 (10.2)
Grade 3/Severe	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.2  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity for Additional Study Intervals  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <MOB N = 59 n (%)	MOB to <COND N = 59 n (%)	COND to NE N = 59 n (%)	>NE to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Neck pain	0	8 (13.6)	5 (8.9)	2 (3.6)	11 (18.6)
Grade 1/Mild	0	6 (10.2)	3 (5.4)	1 (1.8)	7 (11.9)
Grade 2/Moderate	0	2 (3.4)	2 (3.6)	1 (1.8)	4 (6.8)
Grade 3/Severe	0	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Muscle spasms	0	3 (5.1)	0	4 (7.1)	7 (11.9)
Grade 1/Mild	0	3 (5.1)	0	4 (7.1)	7 (11.9)
Grade 2/Moderate	0	0	0	0	0
Grade 3/Severe	0	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (3.4)	2 (3.4)	34 (60.7)	27 (48.2)	44 (74.6)
Grade 1/Mild	0	2 (3.4)	15 (26.8)	19 (33.9)	22 (37.3)
Grade 2/Moderate	2 (3.4)	0	18 (32.1)	8 (14.3)	21 (35.6)
Grade 3/Severe	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as n/N1\*100.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.2  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity for Additional Study Intervals  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <MOB N = 59 n (%)	MOB to <COND N = 59 n (%)	COND to NE N = 59 n (%)	>NE to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Pruritus	0	1 (1.7)	16 (28.6)	3 (5.4)	18 (30.5)
Grade 1/Mild	0	1 (1.7)	10 (17.9)	3 (5.4)	12 (20.3)
Grade 2/Moderate	0	0	5 (8.9)	0	5 (8.5)
Grade 3/Severe	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Petechiae	0	0	10 (17.9)	4 (7.1)	12 (20.3)
Grade 1/Mild	0	0	6 (10.7)	4 (7.1)	8 (13.6)
Grade 2/Moderate	0	0	4 (7.1)	0	4 (6.8)
Grade 3/Severe	0	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Rash	0	0	8 (14.3)	5 (8.9)	12 (20.3)
Grade 1/Mild	0	0	5 (8.9)	4 (7.1)	9 (15.3)
Grade 2/Moderate	0	0	3 (5.4)	1 (1.8)	3 (5.1)
Grade 3/Severe	0	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.2  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity for Additional Study Intervals  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <MOB N = 59 n (%)	MOB to <COND N = 59 n (%)	COND to NE N = 59 n (%)	>NE to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Alopecia	0	0	9 (16.1)	2 (3.6)	11 (18.6)
Grade 1/Mild	0	0	3 (5.4)	2 (3.6)	5 (8.5)
Grade 2/Moderate	0	0	6 (10.7)	0	6 (10.2)
Grade 3/Severe	0	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Rash maculo-papular	0	0	6 (10.7)	1 (1.8)	7 (11.9)
Grade 1/Mild	0	0	5 (8.9)	1 (1.8)	6 (10.2)
Grade 2/Moderate	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.7)
Grade 3/Severe	0	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Skin hyperpigmentation	0	0	1 (1.8)	6 (10.7)	6 (10.2)
Grade 1/Mild	0	0	1 (1.8)	4 (7.1)	4 (6.8)
Grade 2/Moderate	0	0	0	2 (3.6)	2 (3.4)
Grade 3/Severe	0	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.



Table 3.1.3.2  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity for Additional Study Intervals  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <MOB N = 59 n (%)	MOB to <COND N = 59 n (%)	COND to NE N = 59 n (%)	>NE to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Infections and infestations	1 (1.7)	13 (22.0)	18 (32.1)	32 (57.1)	42 (71.2)
Grade 1/Mild	0	4 (6.8)	5 (8.9)	8 (14.3)	6 (10.2)
Grade 2/Moderate	0	9 (15.3)	5 (8.9)	15 (26.8)	20 (33.9)
Grade 3/Severe	1 (1.7)	0	8 (14.3)	8 (14.3)	15 (25.4)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.7)
COVID-19	0	4 (6.8)	0	14 (25.0)	18 (30.5)
Grade 1/Mild	0	2 (3.4)	0	6 (10.7)	8 (13.6)
Grade 2/Moderate	0	2 (3.4)	0	7 (12.5)	9 (15.3)
Grade 3/Severe	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Upper respiratory tract infection	0	0	0	7 (12.5)	7 (11.9)
Grade 1/Mild	0	0	0	2 (3.6)	2 (3.4)
Grade 2/Moderate	0	0	0	4 (7.1)	4 (6.8)
Grade 3/Severe	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.2  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity for Additional Study Intervals  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <MOB N = 59 n (%)	MOB to <COND N = 59 n (%)	COND to NE N = 59 n (%)	>NE to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Investigations	3 (5.1)	15 (25.4)	33 (58.9)	28 (50.0)	39 (66.1)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	8 (13.6)	7 (12.5)	8 (14.3)	6 (10.2)
Grade 2/Moderate	2 (3.4)	5 (8.5)	3 (5.4)	7 (12.5)	6 (10.2)
Grade 3/Severe	0	1 (1.7)	2 (3.6)	9 (16.1)	5 (8.5)
Grade 4/Life Threatening	0	1 (1.7)	21 (37.5)	4 (7.1)	22 (37.3)
Platelet count decreased	0	2 (3.4)	21 (37.5)	6 (10.7)	23 (39.0)
Grade 1/Mild	0	1 (1.7)	0	3 (5.4)	1 (1.7)
Grade 2/Moderate	0	0	0	0	0
Grade 3/Severe	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	0	1 (1.7)	20 (35.7)	2 (3.6)	21 (35.6)
Neutrophil count decreased	0	0	15 (26.8)	4 (7.1)	17 (28.8)
Grade 1/Mild	0	0	0	0	0
Grade 2/Moderate	0	0	0	1 (1.8)	0
Grade 3/Severe	0	0	0	2 (3.6)	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	15 (26.8)	1 (1.8)	16 (27.1)

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.2  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity for Additional Study Intervals  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <MOB N = 59 n (%)	MOB to <COND N = 59 n (%)	COND to NE N = 59 n (%)	>NE to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Alanine aminotransferase increased	0	1 (1.7)	7 (12.5)	5 (8.9)	9 (15.3)
Grade 1/Mild	0	1 (1.7)	4 (7.1)	4 (7.1)	5 (8.5)
Grade 2/Moderate	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.7)
Grade 3/Severe	0	0	2 (3.6)	1 (1.8)	3 (5.1)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Blood alkaline phosphatase increased	1 (1.7)	4 (6.8)	1 (1.8)	6 (10.7)	9 (15.3)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	4 (6.8)	1 (1.8)	6 (10.7)	9 (15.3)
Grade 2/Moderate	0	0	0	0	0
Grade 3/Severe	0	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Aspartate aminotransferase increased	0	3 (5.1)	3 (5.4)	5 (8.9)	8 (13.6)
Grade 1/Mild	0	3 (5.1)	1 (1.8)	3 (5.4)	5 (8.5)
Grade 2/Moderate	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.7)
Grade 3/Severe	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (3.4)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.2  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity for Additional Study Intervals  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <MOB N = 59 n (%)	MOB to <COND N = 59 n (%)	COND to NE N = 59 n (%)	>NE to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Blood bilirubin increased	0	3 (5.1)	2 (3.6)	5 (8.9)	8 (13.6)
Grade 1/Mild	0	1 (1.7)	0	2 (3.6)	2 (3.4)
Grade 2/Moderate	0	1 (1.7)	1 (1.8)	0	1 (1.7)
Grade 3/Severe	0	1 (1.7)	1 (1.8)	2 (3.6)	4 (6.8)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.7)
White blood cell count decreased	0	0	8 (14.3)	1 (1.8)	8 (13.6)
Grade 1/Mild	0	0	0	1 (1.8)	0
Grade 2/Moderate	0	0	0	0	0
Grade 3/Severe	0	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	8 (14.3)	0	8 (13.6)
International normalised ratio increased	0	1 (1.7)	6 (10.7)	2 (3.6)	7 (11.9)
Grade 1/Mild	0	1 (1.7)	5 (8.9)	1 (1.8)	5 (8.5)
Grade 2/Moderate	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (3.4)
Grade 3/Severe	0	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.2  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity for Additional Study Intervals  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <MOB N = 59 n (%)	MOB to <COND N = 59 n (%)	COND to NE N = 59 n (%)	>NE to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Gamma-glutamyltransferase increased	0	1 (1.7)	4 (7.1)	1 (1.8)	6 (10.2)
Grade 1/Mild	0	1 (1.7)	2 (3.6)	1 (1.8)	4 (6.8)
Grade 2/Moderate	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.7)
Grade 3/Severe	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (1.7)	5 (8.5)	35 (62.5)	19 (33.9)	39 (66.1)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	4 (6.8)	9 (16.1)	11 (19.6)	11 (18.6)
Grade 2/Moderate	0	0	13 (23.2)	4 (7.1)	14 (23.7)
Grade 3/Severe	0	1 (1.7)	11 (19.6)	3 (5.4)	11 (18.6)
Grade 4/Life Threatening	0	0	2 (3.6)	1 (1.8)	3 (5.1)
Epistaxis	0	0	17 (30.4)	5 (8.9)	20 (33.9)
Grade 1/Mild	0	0	2 (3.6)	3 (5.4)	4 (6.8)
Grade 2/Moderate	0	0	7 (12.5)	2 (3.6)	8 (13.6)
Grade 3/Severe	0	0	8 (14.3)	0	8 (13.6)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.2  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity for Additional Study Intervals  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <MOB N = 59 n (%)	MOB to <COND N = 59 n (%)	COND to NE N = 59 n (%)	>NE to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Cough	1 (1.7)	0	6 (10.7)	5 (8.9)	10 (16.9)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	0	6 (10.7)	4 (7.1)	9 (15.3)
Grade 2/Moderate	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.7)
Grade 3/Severe	0	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Oropharyngeal pain	0	2 (3.4)	7 (12.5)	3 (5.4)	10 (16.9)
Grade 1/Mild	0	2 (3.4)	6 (10.7)	3 (5.4)	9 (15.3)
Grade 2/Moderate	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.7)
Grade 3/Severe	0	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Hypoxia	0	1 (1.7)	2 (3.6)	3 (5.4)	6 (10.2)
Grade 1/Mild	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.7)
Grade 2/Moderate	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.7)
Grade 3/Severe	0	1 (1.7)	0	3 (5.4)	4 (6.8)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.2  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity for Additional Study Intervals  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <MOB N = 59 n (%)	MOB to <COND N = 59 n (%)	COND to NE N = 59 n (%)	>NE to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Injury, poisoning and procedural complications	8 (13.6)	25 (42.4)	17 (30.4)	23 (41.1)	38 (64.4)
Grade 1/Mild	0	12 (20.3)	6 (10.7)	12 (21.4)	11 (18.6)
Grade 2/Moderate	8 (13.6)	13 (22.0)	7 (12.5)	9 (16.1)	21 (35.6)
Grade 3/Severe	0	0	3 (5.4)	2 (3.6)	5 (8.5)
Grade 4/Life Threatening	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.7)
Vascular access site pain	8 (13.6)	15 (25.4)	2 (3.6)	2 (3.6)	19 (32.2)
Grade 1/Mild	0	9 (15.3)	2 (3.6)	1 (1.8)	9 (15.3)
Grade 2/Moderate	8 (13.6)	6 (10.2)	0	1 (1.8)	10 (16.9)
Grade 3/Severe	0	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Procedural pain	4 (6.8)	7 (11.9)	0	9 (16.1)	13 (22.0)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	3 (5.1)	0	7 (12.5)	5 (8.5)
Grade 2/Moderate	3 (5.1)	4 (6.8)	0	2 (3.6)	8 (13.6)
Grade 3/Severe	0	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.2  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity for Additional Study Intervals  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <MOB N = 59 n (%)	MOB to <COND N = 59 n (%)	COND to NE N = 59 n (%)	>NE to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Contusion	0	2 (3.4)	2 (3.6)	2 (3.6)	6 (10.2)
Grade 1/Mild	0	2 (3.4)	2 (3.6)	2 (3.6)	6 (10.2)
Grade 2/Moderate	0	0	0	0	0
Grade 3/Severe	0	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	0	17 (28.8)	31 (55.4)	17 (30.4)	35 (59.3)
Grade 1/Mild	0	12 (20.3)	3 (5.4)	5 (8.9)	3 (5.1)
Grade 2/Moderate	0	1 (1.7)	10 (17.9)	6 (10.7)	10 (16.9)
Grade 3/Severe	0	3 (5.1)	18 (32.1)	6 (10.7)	21 (35.6)
Grade 4/Life Threatening	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
Hypokalaemia	0	9 (15.3)	18 (32.1)	9 (16.1)	24 (40.7)
Grade 1/Mild	0	4 (6.8)	10 (17.9)	3 (5.4)	11 (18.6)
Grade 2/Moderate	0	1 (1.7)	4 (7.1)	4 (7.1)	5 (8.5)
Grade 3/Severe	0	3 (5.1)	4 (7.1)	2 (3.6)	7 (11.9)
Grade 4/Life Threatening	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1 \times 100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.



Table 3.1.3.2  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity for Additional Study Intervals  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <MOB N = 59 n (%)	MOB to <COND N = 59 n (%)	COND to NE N = 59 n (%)	>NE to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Hypomagnesaemia	0	7 (11.9)	7 (12.5)	5 (8.9)	15 (25.4)
Grade 1/Mild	0	7 (11.9)	7 (12.5)	5 (8.9)	15 (25.4)
Grade 2/Moderate	0	0	0	0	0
Grade 3/Severe	0	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Decreased appetite	0	0	13 (23.2)	4 (7.1)	14 (23.7)
Grade 1/Mild	0	0	1 (1.8)	2 (3.6)	2 (3.4)
Grade 2/Moderate	0	0	0	2 (3.6)	0
Grade 3/Severe	0	0	12 (21.4)	0	12 (20.3)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Hypocalcaemia	0	7 (11.9)	8 (14.3)	5 (8.9)	14 (23.7)
Grade 1/Mild	0	6 (10.2)	7 (12.5)	5 (8.9)	12 (20.3)
Grade 2/Moderate	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.7)
Grade 3/Severe	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1 \times 100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.2  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity for Additional Study Intervals  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <MOB N = 59 n (%)	MOB to <COND N = 59 n (%)	COND to NE N = 59 n (%)	>NE to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Hypophosphataemia	0	2 (3.4)	9 (16.1)	3 (5.4)	11 (18.6)
Grade 1/Mild	0	1 (1.7)	2 (3.6)	2 (3.6)	3 (5.1)
Grade 2/Moderate	0	0	2 (3.6)	0	2 (3.4)
Grade 3/Severe	0	1 (1.7)	5 (8.9)	1 (1.8)	6 (10.2)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Hyponatraemia	0	2 (3.4)	4 (7.1)	4 (7.1)	9 (15.3)
Grade 1/Mild	0	2 (3.4)	3 (5.4)	3 (5.4)	7 (11.9)
Grade 2/Moderate	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (3.4)
Grade 3/Severe	0	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Fluid retention	0	0	8 (14.3)	0	8 (13.6)
Grade 1/Mild	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.7)
Grade 2/Moderate	0	0	7 (12.5)	0	7 (11.9)
Grade 3/Severe	0	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.2  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity for Additional Study Intervals  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <MOB N = 59 n (%)	MOB to <COND N = 59 n (%)	COND to NE N = 59 n (%)	>NE to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Hyperglycaemia	0	1 (1.7)	4 (7.1)	2 (3.6)	6 (10.2)
Grade 1/Mild	0	1 (1.7)	3 (5.4)	1 (1.8)	4 (6.8)
Grade 2/Moderate	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (3.4)
Grade 3/Severe	0	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Psychiatric disorders	0	7 (11.9)	13 (23.2)	10 (17.9)	23 (39.0)
Grade 1/Mild	0	2 (3.4)	7 (12.5)	1 (1.8)	6 (10.2)
Grade 2/Moderate	0	5 (8.5)	4 (7.1)	8 (14.3)	14 (23.7)
Grade 3/Severe	0	0	2 (3.6)	1 (1.8)	3 (5.1)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Insomnia	0	0	4 (7.1)	5 (8.9)	9 (15.3)
Grade 1/Mild	0	0	3 (5.4)	1 (1.8)	4 (6.8)
Grade 2/Moderate	0	0	1 (1.8)	4 (7.1)	5 (8.5)
Grade 3/Severe	0	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.2  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity for Additional Study Intervals  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <MOB N = 59 n (%)	MOB to <COND N = 59 n (%)	COND to NE N = 59 n (%)	>NE to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Anxiety	0	2 (3.4)	2 (3.6)	5 (8.9)	8 (13.6)
Grade 1/Mild	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (3.4)
Grade 2/Moderate	0	2 (3.4)	1 (1.8)	4 (7.1)	6 (10.2)
Grade 3/Severe	0	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Renal and urinary disorders	0	4 (6.8)	13 (23.2)	9 (16.1)	21 (35.6)
Grade 1/Mild	0	3 (5.1)	7 (12.5)	5 (8.9)	11 (18.6)
Grade 2/Moderate	0	1 (1.7)	4 (7.1)	2 (3.6)	7 (11.9)
Grade 3/Severe	0	0	2 (3.6)	2 (3.6)	3 (5.1)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Haematuria	0	1 (1.7)	5 (8.9)	3 (5.4)	8 (13.6)
Grade 1/Mild	0	1 (1.7)	3 (5.4)	0	4 (6.8)
Grade 2/Moderate	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.7)
Grade 3/Severe	0	0	2 (3.6)	2 (3.6)	3 (5.1)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.2  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity for Additional Study Intervals  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <MOB N = 59 n (%)	MOB to <COND N = 59 n (%)	COND to NE N = 59 n (%)	>NE to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Hepatobiliary disorders	0	3 (5.1)	12 (21.4)	10 (17.9)	18 (30.5)
Grade 1/Mild	0	2 (3.4)	4 (7.1)	5 (8.9)	6 (10.2)
Grade 2/Moderate	0	0	4 (7.1)	2 (3.6)	4 (6.8)
Grade 3/Severe	0	1 (1.7)	4 (7.1)	3 (5.4)	8 (13.6)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Venoocclusive liver disease	0	0	4 (7.1)	3 (5.4)	7 (11.9)
Grade 1/Mild	0	0	0	0	0
Grade 2/Moderate	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.7)
Grade 3/Severe	0	0	4 (7.1)	2 (3.6)	6 (10.2)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Hepatomegaly	0	1 (1.7)	4 (7.1)	1 (1.8)	6 (10.2)
Grade 1/Mild	0	1 (1.7)	3 (5.4)	1 (1.8)	5 (8.5)
Grade 2/Moderate	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.7)
Grade 3/Severe	0	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.2  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity for Additional Study Intervals  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <MOB N = 59 n (%)	MOB to <COND N = 59 n (%)	COND to NE N = 59 n (%)	>NE to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Reproductive system and breast disorders	0	2 (3.4)	4 (7.1)	13 (23.2)	18 (30.5)
Grade 1/Mild	0	0	3 (5.4)	3 (5.4)	6 (10.2)
Grade 2/Moderate	0	1 (1.7)	1 (1.8)	10 (17.9)	11 (18.6)
Grade 3/Severe	0	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
Vascular disorders	0	2 (3.4)	7 (12.5)	12 (21.4)	18 (30.5)
Grade 1/Mild	0	1 (1.7)	6 (10.7)	5 (8.9)	10 (16.9)
Grade 2/Moderate	0	1 (1.7)	1 (1.8)	4 (7.1)	5 (8.5)
Grade 3/Severe	0	0	0	3 (5.4)	3 (5.1)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Hypertension	0	0	3 (5.4)	4 (7.1)	6 (10.2)
Grade 1/Mild	0	0	2 (3.6)	1 (1.8)	2 (3.4)
Grade 2/Moderate	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (3.4)
Grade 3/Severe	0	0	0	2 (3.6)	2 (3.4)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.2  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity for Additional Study Intervals  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <MOB N = 59 n (%)	MOB to <COND N = 59 n (%)	COND to NE N = 59 n (%)	>NE to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Hypotension	0	2 (3.4)	3 (5.4)	2 (3.6)	6 (10.2)
Grade 1/Mild	0	1 (1.7)	3 (5.4)	1 (1.8)	5 (8.5)
Grade 2/Moderate	0	1 (1.7)	0	1 (1.8)	1 (1.7)
Grade 3/Severe	0	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Eye disorders	0	0	9 (16.1)	9 (16.1)	17 (28.8)
Grade 1/Mild	0	0	6 (10.7)	8 (14.3)	13 (22.0)
Grade 2/Moderate	0	0	2 (3.6)	1 (1.8)	3 (5.1)
Grade 3/Severe	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Vision blurred	0	0	3 (5.4)	5 (8.9)	8 (13.6)
Grade 1/Mild	0	0	3 (5.4)	5 (8.9)	8 (13.6)
Grade 2/Moderate	0	0	0	0	0
Grade 3/Severe	0	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.3.2  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity for Additional Study Intervals  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <MOB N = 59 n (%)	MOB to <COND N = 59 n (%)	COND to NE N = 59 n (%)	>NE to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Cardiac disorders	0	2 (3.4)	8 (14.3)	8 (14.3)	16 (27.1)
Grade 1/Mild	0	2 (3.4)	5 (8.9)	6 (10.7)	11 (18.6)
Grade 2/Moderate	0	0	3 (5.4)	2 (3.6)	5 (8.5)
Grade 3/Severe	0	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Tachycardia	0	0	4 (7.1)	5 (8.9)	8 (13.6)
Grade 1/Mild	0	0	3 (5.4)	4 (7.1)	6 (10.2)
Grade 2/Moderate	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (3.4)
Grade 3/Severe	0	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Immune system disorders	0	3 (5.1)	4 (7.1)	4 (7.1)	10 (16.9)
Grade 1/Mild	0	0	3 (5.4)	1 (1.8)	3 (5.1)
Grade 2/Moderate	0	1 (1.7)	0	2 (3.6)	3 (5.1)
Grade 3/Severe	0	2 (3.4)	1 (1.8)	0	3 (5.1)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.7)

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.



Table 3.1.3.2  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity for Additional Study Intervals  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	ENROLL to <MOB N = 59 n (%)	MOB to <COND N = 59 n (%)	COND to NE N = 59 n (%)	>NE to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Drug hypersensitivity	0	3 (5.1)	3 (5.4)	1 (1.8)	7 (11.9)
Grade 1/Mild	0	0	3 (5.4)	0	3 (5.1)
Grade 2/Moderate	0	1 (1.7)	0	1 (1.8)	2 (3.4)
Grade 3/Severe	0	2 (3.4)	0	0	2 (3.4)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	0	0	3 (5.4)	4 (7.1)	6 (10.2)
Grade 1/Mild	0	0	2 (3.6)	2 (3.6)	3 (5.1)
Grade 2/Moderate	0	0	1 (1.8)	2 (3.6)	3 (5.1)
Grade 3/Severe	0	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0
Endocrine disorders	0	0	1 (1.8)	5 (8.9)	6 (10.2)
Grade 1/Mild	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.7)
Grade 2/Moderate	0	0	1 (1.8)	4 (7.1)	5 (8.5)
Grade 3/Severe	0	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.1.4.1  
 Summary of Grade 3/4 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	ENROLL to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Evaluable subjects, N1	59	56	59
Subjects with any Grade 3/4 AEs	21 (35.6)	50 (89.3)	52 (88.1)
Blood and lymphatic system disorders	9 (15.3)	42 (75.0)	42 (71.2)
Febrile neutropenia	0	34 (60.7)	34 (57.6)
Anaemia	7 (11.9)	22 (39.3)	25 (42.4)
Thrombocytopenia	0	18 (32.1)	18 (30.5)
Neutropenia	0	7 (12.5)	7 (11.9)
Gastrointestinal disorders	4 (6.8)	32 (57.1)	33 (55.9)
Stomatitis	0	24 (42.9)	24 (40.7)
Nausea	3 (5.1)	4 (7.1)	7 (11.9)
Vomiting	1 (1.7)	4 (7.1)	5 (8.5)
Abdominal pain	1 (1.7)	2 (3.6)	3 (5.1)
Investigations	4 (6.8)	26 (46.4)	27 (45.8)
Platelet count decreased	1 (1.7)	21 (37.5)	22 (37.3)
Neutrophil count decreased	0	17 (30.4)	17 (28.8)
White blood cell count decreased	0	8 (14.3)	8 (13.6)
Blood bilirubin increased	1 (1.7)	4 (7.1)	5 (8.5)
CD4 lymphocytes decreased	0	3 (5.4)	3 (5.1)
Alanine aminotransferase increased	2 (3.4)	2 (3.6)	3 (5.1)
General disorders and administration site conditions	0	20 (35.7)	20 (33.9)

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 5% of patients in any study interval.

Table 3.1.4.1  
 Summary of Grade 3/4 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	ENROLL to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Mucosal inflammation	0	17 (30.4)	17 (28.8)
Metabolism and nutrition disorders	4 (6.8)	19 (33.9)	22 (37.3)
Decreased appetite	0	12 (21.4)	12 (20.3)
Hypophosphataemia	1 (1.7)	5 (8.9)	6 (10.2)
Hypokalaemia	4 (6.8)	4 (7.1)	8 (13.6)
Iron overload	0	4 (7.1)	4 (6.8)
Infections and infestations	1 (1.7)	15 (26.8)	16 (27.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (1.7)	14 (25.0)	14 (23.7)
Epistaxis	0	8 (14.3)	8 (13.6)
Hypoxia	1 (1.7)	3 (5.4)	4 (6.8)
Hepatobiliary disorders	1 (1.7)	7 (12.5)	8 (13.6)
Venoocclusive liver disease	0	6 (10.7)	6 (10.2)
Injury, poisoning and procedural complications	0	6 (10.7)	6 (10.2)
Nervous system disorders	1 (1.7)	5 (8.9)	6 (10.2)
Headache	0	3 (5.4)	3 (5.1)
Psychiatric disorders	0	3 (5.4)	3 (5.1)

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 5% of patients in any study interval.

Table 3.1.4.1  
 Summary of Grade 3/4 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	ENROLL to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Renal and urinary disorders	0	3 (5.4)	3 (5.1)
Haematuria	0	3 (5.4)	3 (5.1)
Vascular disorders	0	3 (5.4)	3 (5.1)
Immune system disorders	2 (3.4)	2 (3.6)	4 (6.8)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (1.7)	2 (3.6)	3 (5.1)

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 5% of patients in any study interval.

Table 3.1.4.2  
 Summary of Grade 3/4 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term for Additional Study Intervals  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	ENROLL to <MOB N = 59 n (%)	MOB to <COND N = 59 n (%)	COND to NE N = 59 n (%)	>NE to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Evaluable subjects, N1	59	59	56	56	59
Subjects with any Grade 3/4 AEs	1 (1.7)	13 (22.0)	51 (91.1)	32 (57.1)	52 (88.1)
Blood and lymphatic system disorders	0	4 (6.8)	41 (73.2)	11 (19.6)	42 (71.2)
Febrile neutropenia	0	0	34 (60.7)	1 (1.8)	34 (57.6)
Anaemia	0	2 (3.4)	22 (39.3)	9 (16.1)	25 (42.4)
Thrombocytopenia	0	0	18 (32.1)	1 (1.8)	18 (30.5)
Neutropenia	0	0	6 (10.7)	2 (3.6)	7 (11.9)
Gastrointestinal disorders	0	2 (3.4)	32 (57.1)	5 (8.9)	33 (55.9)
Stomatitis	0	0	24 (42.9)	0	24 (40.7)
Nausea	0	1 (1.7)	4 (7.1)	2 (3.6)	7 (11.9)
Vomiting	0	1 (1.7)	3 (5.4)	2 (3.6)	5 (8.5)
Abdominal pain	0	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (1.8)	3 (5.1)
Investigations	0	2 (3.4)	23 (41.1)	13 (23.2)	27 (45.8)
Platelet count decreased	0	1 (1.7)	21 (37.5)	3 (5.4)	22 (37.3)
Neutrophil count decreased	0	0	15 (26.8)	3 (5.4)	17 (28.8)
White blood cell count decreased	0	0	8 (14.3)	0	8 (13.6)
Blood bilirubin increased	0	1 (1.7)	1 (1.8)	3 (5.4)	5 (8.5)
Alanine aminotransferase increased	0	0	2 (3.6)	1 (1.8)	3 (5.1)
CD4 lymphocytes decreased	0	0	0	3 (5.4)	3 (5.1)

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as n/N1\*100.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 5% of patients in any study interval.

Table 3.1.4.2  
 Summary of Grade 3/4 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term for Additional Study Intervals  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	ENROLL to <MOB N = 59 n (%)	MOB to <COND N = 59 n (%)	COND to NE N = 59 n (%)	>NE to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Metabolism and nutrition disorders	0	4 (6.8)	18 (32.1)	6 (10.7)	22 (37.3)
Decreased appetite	0	0	12 (21.4)	0	12 (20.3)
Hypokalaemia	0	4 (6.8)	4 (7.1)	2 (3.6)	8 (13.6)
Hypophosphataemia	0	1 (1.7)	5 (8.9)	1 (1.8)	6 (10.2)
Iron overload	0	0	0	4 (7.1)	4 (6.8)
General disorders and administration site conditions	0	0	18 (32.1)	3 (5.4)	20 (33.9)
Mucosal inflammation	0	0	17 (30.4)	0	17 (28.8)
Infections and infestations	1 (1.7)	0	8 (14.3)	9 (16.1)	16 (27.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	1 (1.7)	13 (23.2)	4 (7.1)	14 (23.7)
Epistaxis	0	0	8 (14.3)	0	8 (13.6)
Hypoxia	0	1 (1.7)	0	3 (5.4)	4 (6.8)
Hepatobiliary disorders	0	1 (1.7)	4 (7.1)	3 (5.4)	8 (13.6)
Venoocclusive liver disease	0	0	4 (7.1)	2 (3.6)	6 (10.2)
Injury, poisoning and procedural complications	0	0	4 (7.1)	2 (3.6)	6 (10.2)
Nervous system disorders	0	0	3 (5.4)	4 (7.1)	6 (10.2)
Headache	0	0	1 (1.8)	2 (3.6)	3 (5.1)

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 5% of patients in any study interval.

Table 3.1.4.2  
 Summary of Grade 3/4 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term for Additional Study Intervals  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	ENROLL to <MOB N = 59 n (%)	MOB to <COND N = 59 n (%)	COND to NE N = 59 n (%)	>NE to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Immune system disorders	0	2 (3.4)	1 (1.8)	1 (1.8)	4 (6.8)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (1.8)	3 (5.1)
Psychiatric disorders	0	0	2 (3.6)	1 (1.8)	3 (5.1)
Renal and urinary disorders	0	0	2 (3.6)	2 (3.6)	3 (5.1)
Haematuria	0	0	2 (3.6)	2 (3.6)	3 (5.1)
Vascular disorders	0	0	0	3 (5.4)	3 (5.1)

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 5% of patients in any study interval.

Table 3.1.5.1  
 Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term Before and After CTX001 Infusion and Overall Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	ENROLL to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Evaluable subjects, N1	59	56	59
Subjects with any SAEs	9 (15.3)	19 (33.9)	26 (44.1)
Infections and infestations	4 (6.8)	11 (19.6)	15 (25.4)
Pneumonia	0	3 (5.4)	3 (5.1)
Hepatobiliary disorders	1 (1.7)	5 (8.9)	6 (10.2)
Venocclusive liver disease	0	5 (8.9)	5 (8.5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (1.7)	5 (8.9)	6 (10.2)
Blood and lymphatic system disorders	0	3 (5.4)	3 (5.1)
Gastrointestinal disorders	1 (1.7)	3 (5.4)	4 (6.8)
Nervous system disorders	0	3 (5.4)	3 (5.1)

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <CTX001: Enrollment to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the CTX001 to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 5% of patients in any study interval.



Table 3.1.5.2  
 Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term for Additional Study Intervals  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	ENROLL to <MOB N = 59 n (%)	MOB to <COND N = 59 n (%)	COND to NE N = 59 n (%)	>NE to M24 N = 59 n (%)	ENROLL to M24 N = 59 n (%)
Evaluable subjects, N1	59	59	56	56	59
Subjects with any SAEs	1 (1.7)	8 (13.6)	8 (14.3)	16 (28.6)	26 (44.1)
Infections and infestations	1 (1.7)	3 (5.1)	3 (5.4)	9 (16.1)	15 (25.4)
Pneumonia	0	0	2 (3.6)	1 (1.8)	3 (5.1)
Hepatobiliary disorders	0	1 (1.7)	2 (3.6)	3 (5.4)	6 (10.2)
Venoocclusive liver disease	0	0	2 (3.6)	3 (5.4)	5 (8.5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	1 (1.7)	2 (3.6)	3 (5.4)	6 (10.2)
Gastrointestinal disorders	0	1 (1.7)	1 (1.8)	2 (3.6)	4 (6.8)
Blood and lymphatic system disorders	0	0	2 (3.6)	1 (1.8)	3 (5.1)
Nervous system disorders	0	0	2 (3.6)	2 (3.6)	3 (5.1)

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: ENROLL to <MOB: Enrollment to the day before the first mobilization cycle; MOB to <COND: Start of first mobilization cycle to the day before the start of busulfan conditioning; COND to NE: Start of busulfan conditioning to neutrophil engraftment; >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24 visit or end of study visit; Enroll to M24: Enrollment to Month 24 visit or end of study visit.

- Table is sorted in descending order of frequency of the Enroll to M24 column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 5% of patients in any study interval.

Table 3.1.6  
 Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation by System Organ Class and Preferred Term  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	Discontinue Plerixafor N = 59 n (%)	Discontinue G-CSF N = 59 n (%)	Discontinue Busulfan N = 59 n (%)	Discontinue CTX001 N = 59 n (%)
Evaluable subjects, N1	59	59	56	56
Subjects with any AEs leading to study drug discontinuation	0	1 (1.7)	0	0
Blood and lymphatic system disorders	0	1 (1.7)	0	0
Splenomegaly	0	1 (1.7)	0	0

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who have received each study drug. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects, a subject with multiple events within a category is counted only once in that category.

- Table is sorted in descending order of frequency of the "Discontinue CTX001" column by SOC, and by PT within each SOC.

Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat\_prod\111\_DMC24Q3\t-ae-disc-socpt.sas

Creation: 03OCT2024 13:52

Table 3.2.1.1  
 Overview of Adverse Events from Month 24 to Month 180  
 Safety Analysis Set

	>M24 to M60 N = 59 n (%)	>M60 to M180 N = 59 n (%)	>M24 to M180 N = 59 n (%)
Number of AEs related or possibly related to CTX001 (Total)	0	0	0
Number of SAEs (Total)	5	0	5
Number of SAEs related or possibly related to CTX001 (Total)	0	0	0
Evaluable subjects, N1	47	1	47
Subjects with AEs related or possibly related to CTX001	0	0	0
Subjects with SAEs	5 (10.6)	0	5 (10.6)
Subjects with SAEs related or possibly related to CTX001	0	0	0

- MedDRA version 27.0.  
 - CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit, and CTX001-related or possibly related SAEs are collected after the Month 60 visit.  
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .  
 - The Standardized MedDRA Queries (SMQ) for "Malignant lymphomas" [Narrow], "Malignant tumours" [Narrow], "Myelodysplastic syndrome" [Narrow], and "Blood premalignant disorders" [Narrow] are used to identify Adverse Events of New Malignancies.  
 - The Standardized MedDRA Query (SMQ) for "Haematopoietic cytopenias" [Broad] is used to identify Adverse Events of New or Worsening Hematologic Disorders.  
 - When summarizing number of events for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted multiple times in that category and study interval.  
 - When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.  
 - An AE with relationship missing to CTX001 is counted as related to CTX001 in this table.  
 - Study intervals: >M24 to M60: The day after Month 24 to Month 60; >M60 to M180: The day after Month 60 to Month 180; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180.

Table 3.2.1.1  
 Overview of Adverse Events from Month 24 to Month 180  
 Safety Analysis Set

	>M24 to M60 N = 59 n (%)	>M60 to M180 N = 59 n (%)	>M24 to M180 N = 59 n (%)
Subjects with AEs by strongest relationship to CTX001			
Not Related	6 (12.8)	0	6 (12.8)
Unlikely Related	0	0	0
Possibly Related	0	0	0
Related	0	0	0
Subjects with new malignancies	0	0	0
Subjects with new or worsening hematologic disorders	1 (2.1)	0	1 (2.1)
Subjects with AEs leading to death	0	0	0

- MedDRA version 27.0.  
 - CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit, and CTX001-related or possibly related SAEs are collected after the Month 60 visit.  
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .  
 - The Standardized MedDRA Queries (SMQ) for "Malignant lymphomas" [Narrow], "Malignant tumours" [Narrow], "Myelodysplastic syndrome" [Narrow], and "Blood premalignant disorders" [Narrow] are used to identify Adverse Events of New Malignancies.  
 - The Standardized MedDRA Query (SMQ) for "Haematopoietic cytopenias" [Broad] is used to identify Adverse Events of New or Worsening Hematologic Disorders.  
 - When summarizing number of events for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted multiple times in that category and study interval.  
 - When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.  
 - An AE with relationship missing to CTX001 is counted as related to CTX001 in this table.  
 - Study intervals: >M24 to M60: The day after Month 24 to Month 60; >M60 to M180: The day after Month 60 to Month 180; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180.

Table 3.2.1.2  
 Overview of Adverse Events from Baseline to Month 180  
 Safety Analysis Set

	MOB to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	>M24 to M180 N = 59 n (%)	MOB to M180 N = 59 n (%)
Number of AEs related or possibly related to CTX001 (Total)	0	46	0	46
Number of SAEs (Total)	20	53	5	78
Number of SAEs related or possibly related to CTX001 (Total)	0	6	0	6
Evaluable subjects, N1	59	56	47	59
Subjects with AEs related or possibly related to CTX001	0	16 (28.6)	0	16 (27.1)
Subjects with SAEs	8 (13.6)	19 (33.9)	5 (10.6)	27 (45.8)
Subjects with SAEs related or possibly related to CTX001	0	2 (3.6)	0	2 (3.4)

- MedDRA version 27.0.  
 - CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit, and CTX001-related or possibly related SAEs are collected after the Month 60 visit.  
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1 \times 100$ .  
 - The Standardized MedDRA Queries (SMQ) for "Malignant lymphomas" [Narrow], "Malignant tumours" [Narrow], "Myelodysplastic syndrome" [Narrow], and "Blood premalignant disorders" [Narrow] are used to identify Adverse Events of New Malignancies.  
 - The Standardized MedDRA Query (SMQ) for "Haematopoietic cytopenias" [Broad] is used to identify Adverse Events of New or Worsening Hematologic Disorders.  
 - When summarizing number of events for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted multiple times in that category and study interval.  
 - When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.  
 - An AE with relationship missing to CTX001 is counted as related to CTX001 in this table.  
 - Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.  
 Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat\_prod\111\_DMC24Q3\t-ae-sum-blm180.sas  
 Creation: 03OCT2024 13:53

Table 3.2.1.2  
 Overview of Adverse Events from Baseline to Month 180  
 Safety Analysis Set

	MOB to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	>M24 to M180 N = 59 n (%)	MOB to M180 N = 59 n (%)
Subjects with AEs by strongest relationship to CTX001				
Not Related	54 (91.5)	34 (60.7)	6 (12.8)	34 (57.6)
Unlikely Related	0	6 (10.7)	0	6 (10.2)
Possibly Related	0	4 (7.1)	0	4 (6.8)
Related	0	12 (21.4)	0	12 (20.3)
Subjects with new malignancies	0	0	0	0
Subjects with new or worsening hematologic disorders	12 (20.3)	50 (89.3)	1 (2.1)	51 (86.4)
Subjects with AEs leading to death	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit, and CTX001-related or possibly related SAEs are collected after the Month 60 visit.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- The Standardized MedDRA Queries (SMQ) for "Malignant lymphomas" [Narrow], "Malignant tumours" [Narrow], "Myelodysplastic syndrome" [Narrow], and "Blood premalignant disorders" [Narrow] are used to identify Adverse Events of New Malignancies.

- The Standardized MedDRA Query (SMQ) for "Haematopoietic cytopenias" [Broad] is used to identify Adverse Events of New or Worsening Hematologic Disorders.

- When summarizing number of events for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted multiple times in that category and study interval.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- An AE with relationship missing to CTX001 is counted as related to CTX001 in this table.

- Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.

Table 3.2.1.3  
 Overview of Adverse Events from Neutrophil Engraftment to Month 180  
 Safety Analysis Set

	>NE to M24 N = 59 n (%)	>M24 to M180 N = 59 n (%)	>NE to M180 N = 59 n (%)
Number of AEs related or possibly related to CTX001 (Total)	19	0	19
Number of SAEs (Total)	36	5	41
Number of SAEs related or possibly related to CTX001 (Total)	4	0	4
Evaluable subjects, N1	56	47	56
Subjects with AEs related or possibly related to CTX001	10 (17.9)	0	10 (17.9)
Subjects with SAEs	16 (28.6)	5 (10.6)	20 (35.7)
Subjects with SAEs related or possibly related to CTX001	2 (3.6)	0	2 (3.6)
Subjects with AEs by strongest relationship to CTX001			
Not Related	40 (71.4)	6 (12.8)	41 (73.2)
Unlikely Related	4 (7.1)	0	4 (7.1)

- MedDRA version 27.0.  
 - CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit, and CTX001-related or possibly related SAEs are collected after the Month 60 visit.  
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1 \times 100$ .  
 - The Standardized MedDRA Queries (SMQ) for "Malignant lymphomas" [Narrow], "Malignant tumours" [Narrow], "Myelodysplastic syndrome" [Narrow], and "Blood premalignant disorders" [Narrow] are used to identify Adverse Events of New Malignancies.  
 - The Standardized MedDRA Query (SMQ) for "Haematopoietic cytopenias" [Broad] is used to identify Adverse Events of New or Worsening Hematologic Disorders.  
 - When summarizing number of events for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted multiple times in that category and study interval.  
 - When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.  
 - An AE with relationship missing to CTX001 is counted as related to CTX001 in this table.  
 - Study intervals: >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; >NE to M180: The day after neutrophil engraftment to Month 180.

Table 3.2.1.3  
 Overview of Adverse Events from Neutrophil Engraftment to Month 180  
 Safety Analysis Set

	>NE to M24 N = 59 n (%)	>M24 to M180 N = 59 n (%)	>NE to M180 N = 59 n (%)
Possibly Related	4 (7.1)	0	4 (7.1)
Related	6 (10.7)	0	6 (10.7)
Subjects with new malignancies	0	0	0
Subjects with new or worsening hematologic disorders	22 (39.3)	1 (2.1)	22 (39.3)
Subjects with AEs leading to death	0	0	0

- MedDRA version 27.0.  
 - CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit, and CTX001-related or possibly related SAEs are collected after the Month 60 visit.  
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .  
 - The Standardized MedDRA Queries (SMQ) for "Malignant lymphomas" [Narrow], "Malignant tumours" [Narrow], "Myelodysplastic syndrome" [Narrow], and "Blood premalignant disorders" [Narrow] are used to identify Adverse Events of New Malignancies.  
 - The Standardized MedDRA Query (SMQ) for "Haematopoietic cytopenias" [Broad] is used to identify Adverse Events of New or Worsening Hematologic Disorders.  
 - When summarizing number of events for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted multiple times in that category and study interval.  
 - When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.  
 - An AE with relationship missing to CTX001 is counted as related to CTX001 in this table.  
 - Study intervals: >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; >NE to M180: The day after neutrophil engraftment to Month 180.



Table 3.2.2.1  
Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term from Month 24 to Month 180  
Safety Analysis Set

---

System Organ Class Preferred Term	>M24 to M60 N = 59 n (%)	>M60 to M180 N = 59 n (%)	>M24 to M180 N = 59 n (%)
Evaluable subjects, N1	47	1	47
Subjects with any AEs	6 (12.8)	0	6 (12.8)

---

- MedDRA version 27.0.  
- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.  
- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1 \times 100$ .  
- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.  
- Study intervals: >M24 to M60: The day after Month 24 to Month 60; >M60 to M180: The day after Month 60 to Month 180; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180.  
- Table is sorted in descending order of frequency of the ">M24 to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.  
- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.  
Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat\_prod\111\_DMC24Q3\t-ae-socpt-10pct-m24m180.sas Creation: 03OCT2024 13:53

Table 3.2.2.2  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term from Baseline to Month 180  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	MOB to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	>M24 to M180 N = 59 n (%)	MOB to M180 N = 59 n (%)
Evaluable subjects, N1	59	56	47	59
Subjects with any AEs	56 (94.9)	56 (100.0)	6 (12.8)	58 (98.3)
Gastrointestinal disorders	38 (64.4)	50 (89.3)	0	53 (89.8)
Nausea	28 (47.5)	24 (42.9)	0	38 (64.4)
Stomatitis	2 (3.4)	30 (53.6)	0	30 (50.8)
Constipation	11 (18.6)	17 (30.4)	0	26 (44.1)
Abdominal pain	10 (16.9)	23 (41.1)	0	25 (42.4)
Vomiting	13 (22.0)	23 (41.1)	0	25 (42.4)
Diarrhoea	7 (11.9)	15 (26.8)	0	19 (32.2)
Abdominal pain upper	2 (3.4)	10 (17.9)	0	11 (18.6)
Toothache	2 (3.4)	5 (8.9)	0	7 (11.9)
Dyspepsia	2 (3.4)	5 (8.9)	0	6 (10.2)
Gastritis	0	6 (10.7)	0	6 (10.2)
Gingival bleeding	0	6 (10.7)	0	6 (10.2)
General disorders and administration site conditions	25 (42.4)	46 (82.1)	0	51 (86.4)
Mucosal inflammation	4 (6.8)	23 (41.1)	0	25 (42.4)
Pyrexia	5 (8.5)	16 (28.6)	0	16 (27.1)
Fatigue	7 (11.9)	9 (16.1)	0	15 (25.4)
Pain	5 (8.5)	6 (10.7)	0	10 (16.9)
Asthenia	1 (1.7)	7 (12.5)	0	7 (11.9)

- MedDRA version 27.0.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.  
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1 \times 100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.2.2  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term from Baseline to Month 180  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	MOB to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	>M24 to M180 N = 59 n (%)	MOB to M180 N = 59 n (%)
Catheter site pain	6 (10.2)	1 (1.8)	0	6 (10.2)
Oedema peripheral	1 (1.7)	5 (8.9)	0	6 (10.2)
Blood and lymphatic system disorders	15 (25.4)	50 (89.3)	1 (2.1)	50 (84.7)
Febrile neutropenia	0	34 (60.7)	0	34 (57.6)
Anaemia	10 (16.9)	25 (44.6)	1 (2.1)	28 (47.5)
Thrombocytopenia	1 (1.7)	25 (44.6)	0	25 (42.4)
Neutropenia	0	9 (16.1)	0	9 (15.3)
Splenomegaly	1 (1.7)	5 (8.9)	0	6 (10.2)
Nervous system disorders	32 (54.2)	37 (66.1)	1 (2.1)	48 (81.4)
Headache	24 (40.7)	31 (55.4)	0	41 (69.5)
Dizziness	8 (13.6)	8 (14.3)	0	13 (22.0)
Paraesthesia	5 (8.5)	2 (3.6)	0	7 (11.9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	33 (55.9)	36 (64.3)	0	45 (76.3)
Bone pain	20 (33.9)	8 (14.3)	0	25 (42.4)
Arthralgia	5 (8.5)	20 (35.7)	0	21 (35.6)
Back pain	11 (18.6)	11 (19.6)	0	19 (32.2)
Pain in extremity	7 (11.9)	12 (21.4)	0	16 (27.1)
Neck pain	8 (13.6)	5 (8.9)	0	11 (18.6)
Muscle spasms	3 (5.1)	4 (7.1)	0	7 (11.9)

- MedDRA version 27.0.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.  
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as n/N1\*100.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.2.2  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term from Baseline to Month 180  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	MOB to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	>M24 to M180 N = 59 n (%)	MOB to M180 N = 59 n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	7 (11.9)	42 (75.0)	0	44 (74.6)
Pruritus	4 (6.8)	16 (28.6)	0	18 (30.5)
Petechiae	0	12 (21.4)	0	12 (20.3)
Rash	1 (1.7)	12 (21.4)	0	12 (20.3)
Alopecia	0	11 (19.6)	0	11 (18.6)
Rash maculo-papular	0	7 (12.5)	0	7 (11.9)
Skin hyperpigmentation	0	6 (10.7)	0	6 (10.2)
Infections and infestations	14 (23.7)	38 (67.9)	3 (6.4)	43 (72.9)
COVID-19	4 (6.8)	14 (25.0)	0	18 (30.5)
Upper respiratory tract infection	0	7 (12.5)	0	7 (11.9)
Investigations	19 (32.2)	37 (66.1)	0	39 (66.1)
Platelet count decreased	2 (3.4)	22 (39.3)	0	23 (39.0)
Neutrophil count decreased	0	17 (30.4)	0	17 (28.8)
Alanine aminotransferase increased	5 (8.5)	7 (12.5)	0	9 (15.3)
Blood alkaline phosphatase increased	4 (6.8)	6 (10.7)	0	9 (15.3)
Aspartate aminotransferase increased	5 (8.5)	7 (12.5)	0	8 (13.6)
Blood bilirubin increased	3 (5.1)	6 (10.7)	0	8 (13.6)
White blood cell count decreased	0	8 (14.3)	0	8 (13.6)
International normalised ratio increased	1 (1.7)	7 (12.5)	0	7 (11.9)
Gamma-glutamyltransferase increased	2 (3.4)	5 (8.9)	0	6 (10.2)

- MedDRA version 27.0.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.  
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as n/N1\*100.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.2.2  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term from Baseline to Month 180  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	MOB to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	>M24 to M180 N = 59 n (%)	MOB to M180 N = 59 n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	7 (11.9)	39 (69.6)	0	39 (66.1)
Epistaxis	1 (1.7)	20 (35.7)	0	20 (33.9)
Cough	1 (1.7)	10 (17.9)	0	10 (16.9)
Oropharyngeal pain	2 (3.4)	8 (14.3)	0	10 (16.9)
Hypoxia	1 (1.7)	5 (8.9)	0	6 (10.2)
Injury, poisoning and procedural complications	26 (44.1)	30 (53.6)	0	38 (64.4)
Vascular access site pain	16 (27.1)	3 (5.4)	0	18 (30.5)
Procedural pain	7 (11.9)	9 (16.1)	0	11 (18.6)
Contusion	2 (3.4)	4 (7.1)	0	6 (10.2)
Metabolism and nutrition disorders	21 (35.6)	33 (58.9)	0	35 (59.3)
Hypokalaemia	11 (18.6)	22 (39.3)	0	24 (40.7)
Hypomagnesaemia	7 (11.9)	10 (17.9)	0	15 (25.4)
Decreased appetite	0	14 (25.0)	0	14 (23.7)
Hypocalcaemia	10 (16.9)	8 (14.3)	0	14 (23.7)
Hypophosphataemia	4 (6.8)	9 (16.1)	0	11 (18.6)
Hyponatraemia	4 (6.8)	7 (12.5)	0	9 (15.3)
Fluid retention	3 (5.1)	5 (8.9)	0	8 (13.6)
Hyperglycaemia	4 (6.8)	3 (5.4)	0	6 (10.2)
Psychiatric disorders	8 (13.6)	18 (32.1)	1 (2.1)	24 (40.7)

- MedDRA version 27.0.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.  
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.2.2  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term from Baseline to Month 180  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	MOB to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	>M24 to M180 N = 59 n (%)	MOB to M180 N = 59 n (%)
Insomnia	0	9 (16.1)	0	9 (15.3)
Anxiety	2 (3.4)	6 (10.7)	0	8 (13.6)
Renal and urinary disorders	5 (8.5)	18 (32.1)	0	21 (35.6)
Haematuria	1 (1.7)	7 (12.5)	0	8 (13.6)
Hepatobiliary disorders	4 (6.8)	16 (28.6)	0	18 (30.5)
Venoocclusive liver disease	0	7 (12.5)	0	7 (11.9)
Hepatomegaly	1 (1.7)	5 (8.9)	0	6 (10.2)
Reproductive system and breast disorders	2 (3.4)	17 (30.4)	0	18 (30.5)
Vascular disorders	3 (5.1)	16 (28.6)	0	18 (30.5)
Hypertension	0	6 (10.7)	0	6 (10.2)
Hypotension	3 (5.1)	4 (7.1)	0	6 (10.2)
Eye disorders	0	17 (30.4)	0	17 (28.8)
Vision blurred	0	8 (14.3)	0	8 (13.6)
Cardiac disorders	5 (8.5)	14 (25.0)	0	16 (27.1)
Tachycardia	1 (1.7)	8 (14.3)	0	8 (13.6)
Immune system disorders	4 (6.8)	6 (10.7)	0	10 (16.9)

- MedDRA version 27.0.  
 - CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.  
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .  
 - When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.  
 - Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.  
 - Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.  
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.2.2  
Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term from Baseline to Month 180  
Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	MOB to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	>M24 to M180 N = 59 n (%)	MOB to M180 N = 59 n (%)
Drug hypersensitivity	4 (6.8)	3 (5.4)	0	7 (11.9)
Ear and labyrinth disorders	0	6 (10.7)	0	6 (10.2)
Endocrine disorders	1 (1.7)	5 (8.9)	0	6 (10.2)

- MedDRA version 27.0.  
- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.  
- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .  
- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.  
- Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.  
- Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.  
- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.  
Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat\_prod\111\_DMC24Q3\t-ae-socpt-10pct-blm180.sas      Creation: 03OCT2024 13:52

Table 3.2.2.3  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term from Neutrophil Engraftment to Month 180  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	>NE to M24 N = 59 n (%)	>M24 to M180 N = 59 n (%)	>NE to M180 N = 59 n (%)
Evaluable subjects, N1	56	47	56
Subjects with any AEs	54 (96.4)	6 (12.8)	55 (98.2)
Infections and infestations	32 (57.1)	3 (6.4)	34 (60.7)
COVID-19	14 (25.0)	0	14 (25.0)
Upper respiratory tract infection	7 (12.5)	0	7 (12.5)
Gastrointestinal disorders	32 (57.1)	0	32 (57.1)
Nausea	14 (25.0)	0	14 (25.0)
Vomiting	12 (21.4)	0	12 (21.4)
Abdominal pain	11 (19.6)	0	11 (19.6)
Constipation	10 (17.9)	0	10 (17.9)
Diarrhoea	9 (16.1)	0	9 (16.1)
Investigations	28 (50.0)	0	28 (50.0)
Blood alkaline phosphatase increased	6 (10.7)	0	6 (10.7)
Platelet count decreased	6 (10.7)	0	6 (10.7)
Nervous system disorders	28 (50.0)	1 (2.1)	28 (50.0)
Headache	21 (37.5)	0	21 (37.5)
Dizziness	6 (10.7)	0	6 (10.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	27 (48.2)	0	27 (48.2)

- MedDRA version 27.0.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; >NE to M180: The day after neutrophil engraftment to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ">NE to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.



Table 3.2.2.3  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term from Neutrophil Engraftment to Month 180  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	>NE to M24 N = 59 n (%)	>M24 to M180 N = 59 n (%)	>NE to M180 N = 59 n (%)
Skin hyperpigmentation	6 (10.7)	0	6 (10.7)
General disorders and administration site conditions	24 (42.9)	0	24 (42.9)
Fatigue	8 (14.3)	0	8 (14.3)
Pyrexia	7 (12.5)	0	7 (12.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	24 (42.9)	0	24 (42.9)
Arthralgia	16 (28.6)	0	16 (28.6)
Pain in extremity	9 (16.1)	0	9 (16.1)
Back pain	7 (12.5)	0	7 (12.5)
Injury, poisoning and procedural complications	23 (41.1)	0	23 (41.1)
Procedural pain	9 (16.1)	0	9 (16.1)
Blood and lymphatic system disorders	21 (37.5)	1 (2.1)	21 (37.5)
Anaemia	12 (21.4)	1 (2.1)	12 (21.4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	19 (33.9)	0	19 (33.9)
Metabolism and nutrition disorders	17 (30.4)	0	17 (30.4)
Hypokalaemia	9 (16.1)	0	9 (16.1)

- MedDRA version 27.0.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.  
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; >NE to M180: The day after neutrophil engraftment to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ">NE to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.





Table 3.2.3.2  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Baseline to Month 180  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	MOB to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	>M24 to M180 N = 59 n (%)	MOB to M180 N = 59 n (%)
Evaluatable subjects, N1	59	56	47	59
Subjects with any AEs	56 (94.9)	56 (100.0)	6 (12.8)	58 (98.3)
Grade 1/Mild	9 (15.3)	0	1 (2.1)	1 (1.7)
Grade 2/Moderate	26 (44.1)	6 (10.7)	0	5 (8.5)
Grade 3/Severe	18 (30.5)	10 (17.9)	4 (8.5)	10 (16.9)
Grade 4/Life Threatening	3 (5.1)	40 (71.4)	1 (2.1)	42 (71.2)
Gastrointestinal disorders	38 (64.4)	50 (89.3)	0	53 (89.8)
Grade 1/Mild	19 (32.2)	8 (14.3)	0	8 (13.6)
Grade 2/Moderate	15 (25.4)	10 (17.9)	0	12 (20.3)
Grade 3/Severe	4 (6.8)	32 (57.1)	0	33 (55.9)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Nausea	28 (47.5)	24 (42.9)	0	38 (64.4)
Grade 1/Mild	15 (25.4)	13 (23.2)	0	17 (28.8)
Grade 2/Moderate	10 (16.9)	7 (12.5)	0	14 (23.7)
Grade 3/Severe	3 (5.1)	4 (7.1)	0	7 (11.9)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.  
 - CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.  
 - Evaluatable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1 \times 100$ .  
 - When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.  
 - Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.  
 - Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.  
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.3.2  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Baseline to Month 180  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	MOB to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	>M24 to M180 N = 59 n (%)	MOB to M180 N = 59 n (%)
Stomatitis	2 (3.4)	30 (53.6)	0	30 (50.8)
Grade 1/Mild	2 (3.4)	0	0	0
Grade 2/Moderate	0	6 (10.7)	0	6 (10.2)
Grade 3/Severe	0	24 (42.9)	0	24 (40.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Constipation	11 (18.6)	17 (30.4)	0	26 (44.1)
Grade 1/Mild	10 (16.9)	11 (19.6)	0	20 (33.9)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	5 (8.9)	0	5 (8.5)
Grade 3/Severe	0	1 (1.8)	0	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Abdominal pain	10 (16.9)	23 (41.1)	0	25 (42.4)
Grade 1/Mild	5 (8.5)	12 (21.4)	0	12 (20.3)
Grade 2/Moderate	4 (6.8)	9 (16.1)	0	10 (16.9)
Grade 3/Severe	1 (1.7)	2 (3.6)	0	3 (5.1)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.  
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as n/N1\*100.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.3.2  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Baseline to Month 180  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	MOB to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	>M24 to M180 N = 59 n (%)	MOB to M180 N = 59 n (%)
Vomiting	13 (22.0)	23 (41.1)	0	25 (42.4)
Grade 1/Mild	8 (13.6)	9 (16.1)	0	9 (15.3)
Grade 2/Moderate	4 (6.8)	10 (17.9)	0	11 (18.6)
Grade 3/Severe	1 (1.7)	4 (7.1)	0	5 (8.5)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Diarrhoea	7 (11.9)	15 (26.8)	0	19 (32.2)
Grade 1/Mild	6 (10.2)	9 (16.1)	0	12 (20.3)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	5 (8.9)	0	6 (10.2)
Grade 3/Severe	0	1 (1.8)	0	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Abdominal pain upper	2 (3.4)	10 (17.9)	0	11 (18.6)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	6 (10.7)	0	7 (11.9)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	4 (7.1)	0	4 (6.8)
Grade 3/Severe	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.  
 - CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.  
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as n/N1\*100.  
 - When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.  
 - Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.  
 - Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.  
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.3.2  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Baseline to Month 180  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	MOB to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	>M24 to M180 N = 59 n (%)	MOB to M180 N = 59 n (%)
Toothache	2 (3.4)	5 (8.9)	0	7 (11.9)
Grade 1/Mild	2 (3.4)	2 (3.6)	0	4 (6.8)
Grade 2/Moderate	0	2 (3.6)	0	2 (3.4)
Grade 3/Severe	0	1 (1.8)	0	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Dyspepsia	2 (3.4)	5 (8.9)	0	6 (10.2)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	4 (7.1)	0	5 (8.5)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	1 (1.8)	0	1 (1.7)
Grade 3/Severe	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Gastritis	0	6 (10.7)	0	6 (10.2)
Grade 1/Mild	0	1 (1.8)	0	1 (1.7)
Grade 2/Moderate	0	5 (8.9)	0	5 (8.5)
Grade 3/Severe	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.  
 - CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.  
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .  
 - When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.  
 - Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.  
 - Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.  
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.3.2  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Baseline to Month 180  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	MOB to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	>M24 to M180 N = 59 n (%)	MOB to M180 N = 59 n (%)
Gingival bleeding	0	6 (10.7)	0	6 (10.2)
Grade 1/Mild	0	4 (7.1)	0	4 (6.8)
Grade 2/Moderate	0	1 (1.8)	0	1 (1.7)
Grade 3/Severe	0	1 (1.8)	0	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	25 (42.4)	46 (82.1)	0	51 (86.4)
Grade 1/Mild	17 (28.8)	13 (23.2)	0	16 (27.1)
Grade 2/Moderate	8 (13.6)	13 (23.2)	0	15 (25.4)
Grade 3/Severe	0	20 (35.7)	0	20 (33.9)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Mucosal inflammation	4 (6.8)	23 (41.1)	0	25 (42.4)
Grade 1/Mild	0	3 (5.4)	0	3 (5.1)
Grade 2/Moderate	4 (6.8)	3 (5.4)	0	5 (8.5)
Grade 3/Severe	0	17 (30.4)	0	17 (28.8)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.  
 - CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.  
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .  
 - When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.  
 - Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.  
 - Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.  
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.



Table 3.2.3.2  
Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Baseline to Month 180  
Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	MOB to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	>M24 to M180 N = 59 n (%)	MOB to M180 N = 59 n (%)
Pyrexia	5 (8.5)	16 (28.6)	0	16 (27.1)
Grade 1/Mild	4 (6.8)	10 (17.9)	0	9 (15.3)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	4 (7.1)	0	5 (8.5)
Grade 3/Severe	0	2 (3.6)	0	2 (3.4)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Fatigue	7 (11.9)	9 (16.1)	0	15 (25.4)
Grade 1/Mild	5 (8.5)	7 (12.5)	0	11 (18.6)
Grade 2/Moderate	2 (3.4)	2 (3.6)	0	4 (6.8)
Grade 3/Severe	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Pain	5 (8.5)	6 (10.7)	0	10 (16.9)
Grade 1/Mild	4 (6.8)	4 (7.1)	0	7 (11.9)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	2 (3.6)	0	3 (5.1)
Grade 3/Severe	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.  
- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.  
- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1 \times 100$ .  
- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.  
- Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.  
- Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.  
- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.3.2  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Baseline to Month 180  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	MOB to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	>M24 to M180 N = 59 n (%)	MOB to M180 N = 59 n (%)
Asthenia	1 (1.7)	7 (12.5)	0	7 (11.9)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	4 (7.1)	0	4 (6.8)
Grade 2/Moderate	0	3 (5.4)	0	3 (5.1)
Grade 3/Severe	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Catheter site pain	6 (10.2)	1 (1.8)	0	6 (10.2)
Grade 1/Mild	5 (8.5)	1 (1.8)	0	5 (8.5)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
Grade 3/Severe	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Oedema peripheral	1 (1.7)	5 (8.9)	0	6 (10.2)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	2 (3.6)	0	3 (5.1)
Grade 2/Moderate	0	3 (5.4)	0	3 (5.1)
Grade 3/Severe	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.  
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.3.2  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Baseline to Month 180  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	MOB to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	>M24 to M180 N = 59 n (%)	MOB to M180 N = 59 n (%)
Blood and lymphatic system disorders	15 (25.4)	50 (89.3)	1 (2.1)	50 (84.7)
Grade 1/Mild	3 (5.1)	2 (3.6)	0	2 (3.4)
Grade 2/Moderate	3 (5.1)	6 (10.7)	0	6 (10.2)
Grade 3/Severe	9 (15.3)	22 (39.3)	1 (2.1)	22 (37.3)
Grade 4/Life Threatening	0	20 (35.7)	0	20 (33.9)
Febrile neutropenia	0	34 (60.7)	0	34 (57.6)
Grade 1/Mild	0	0	0	0
Grade 2/Moderate	0	0	0	0
Grade 3/Severe	0	31 (55.4)	0	31 (52.5)
Grade 4/Life Threatening	0	3 (5.4)	0	3 (5.1)
Anaemia	10 (16.9)	25 (44.6)	1 (2.1)	28 (47.5)
Grade 1/Mild	0	0	0	0
Grade 2/Moderate	3 (5.1)	3 (5.4)	0	3 (5.1)
Grade 3/Severe	7 (11.9)	21 (37.5)	1 (2.1)	24 (40.7)
Grade 4/Life Threatening	0	1 (1.8)	0	1 (1.7)

- MedDRA version 27.0.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.  
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.3.2  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Baseline to Month 180  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	MOB to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	>M24 to M180 N = 59 n (%)	MOB to M180 N = 59 n (%)
Thrombocytopenia	1 (1.7)	25 (44.6)	0	25 (42.4)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	2 (3.6)	0	2 (3.4)
Grade 2/Moderate	0	5 (8.9)	0	5 (8.5)
Grade 3/Severe	0	1 (1.8)	0	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	0	17 (30.4)	0	17 (28.8)
Neutropenia	0	9 (16.1)	0	9 (15.3)
Grade 1/Mild	0	1 (1.8)	0	1 (1.7)
Grade 2/Moderate	0	1 (1.8)	0	1 (1.7)
Grade 3/Severe	0	2 (3.6)	0	2 (3.4)
Grade 4/Life Threatening	0	5 (8.9)	0	5 (8.5)
Splenomegaly	1 (1.7)	5 (8.9)	0	6 (10.2)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	2 (3.6)	0	3 (5.1)
Grade 2/Moderate	0	3 (5.4)	0	3 (5.1)
Grade 3/Severe	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.  
 - CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.  
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .  
 - When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.  
 - Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.  
 - Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.  
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.



Table 3.2.3.2  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Baseline to Month 180  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	MOB to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	>M24 to M180 N = 59 n (%)	MOB to M180 N = 59 n (%)
Paraesthesia	5 (8.5)	2 (3.6)	0	7 (11.9)
Grade 1/Mild	3 (5.1)	1 (1.8)	0	4 (6.8)
Grade 2/Moderate	2 (3.4)	1 (1.8)	0	3 (5.1)
Grade 3/Severe	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	33 (55.9)	36 (64.3)	0	45 (76.3)
Grade 1/Mild	23 (39.0)	15 (26.8)	0	18 (30.5)
Grade 2/Moderate	9 (15.3)	19 (33.9)	0	24 (40.7)
Grade 3/Severe	1 (1.7)	2 (3.6)	0	3 (5.1)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Bone pain	20 (33.9)	8 (14.3)	0	25 (42.4)
Grade 1/Mild	14 (23.7)	4 (7.1)	0	15 (25.4)
Grade 2/Moderate	5 (8.5)	4 (7.1)	0	9 (15.3)
Grade 3/Severe	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.  
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as n/N1\*100.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.3.2  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Baseline to Month 180  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	MOB to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	>M24 to M180 N = 59 n (%)	MOB to M180 N = 59 n (%)
Arthralgia	5 (8.5)	20 (35.7)	0	21 (35.6)
Grade 1/Mild	5 (8.5)	14 (25.0)	0	15 (25.4)
Grade 2/Moderate	0	6 (10.7)	0	6 (10.2)
Grade 3/Severe	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Back pain	11 (18.6)	11 (19.6)	0	19 (32.2)
Grade 1/Mild	10 (16.9)	4 (7.1)	0	11 (18.6)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	7 (12.5)	0	8 (13.6)
Grade 3/Severe	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Pain in extremity	7 (11.9)	12 (21.4)	0	16 (27.1)
Grade 1/Mild	6 (10.2)	6 (10.7)	0	9 (15.3)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	5 (8.9)	0	6 (10.2)
Grade 3/Severe	0	1 (1.8)	0	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.  
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.3.2  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Baseline to Month 180  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	MOB to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	>M24 to M180 N = 59 n (%)	MOB to M180 N = 59 n (%)
Neck pain	8 (13.6)	5 (8.9)	0	11 (18.6)
Grade 1/Mild	6 (10.2)	3 (5.4)	0	7 (11.9)
Grade 2/Moderate	2 (3.4)	2 (3.6)	0	4 (6.8)
Grade 3/Severe	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Muscle spasms	3 (5.1)	4 (7.1)	0	7 (11.9)
Grade 1/Mild	3 (5.1)	4 (7.1)	0	7 (11.9)
Grade 2/Moderate	0	0	0	0
Grade 3/Severe	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	7 (11.9)	42 (75.0)	0	44 (74.6)
Grade 1/Mild	5 (8.5)	22 (39.3)	0	23 (39.0)
Grade 2/Moderate	2 (3.4)	19 (33.9)	0	20 (33.9)
Grade 3/Severe	0	1 (1.8)	0	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.  
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.





Table 3.2.3.2  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Baseline to Month 180  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	MOB to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	>M24 to M180 N = 59 n (%)	MOB to M180 N = 59 n (%)
Alopecia	0	11 (19.6)	0	11 (18.6)
Grade 1/Mild	0	5 (8.9)	0	5 (8.5)
Grade 2/Moderate	0	6 (10.7)	0	6 (10.2)
Grade 3/Severe	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Rash maculo-papular	0	7 (12.5)	0	7 (11.9)
Grade 1/Mild	0	6 (10.7)	0	6 (10.2)
Grade 2/Moderate	0	1 (1.8)	0	1 (1.7)
Grade 3/Severe	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Skin hyperpigmentation	0	6 (10.7)	0	6 (10.2)
Grade 1/Mild	0	4 (7.1)	0	4 (6.8)
Grade 2/Moderate	0	2 (3.6)	0	2 (3.4)
Grade 3/Severe	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.3.2  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Baseline to Month 180  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	MOB to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	>M24 to M180 N = 59 n (%)	MOB to M180 N = 59 n (%)
Infections and infestations	14 (23.7)	38 (67.9)	3 (6.4)	43 (72.9)
Grade 1/Mild	4 (6.8)	7 (12.5)	0	6 (10.2)
Grade 2/Moderate	10 (16.9)	16 (28.6)	0	21 (35.6)
Grade 3/Severe	0	14 (25.0)	3 (6.4)	15 (25.4)
Grade 4/Life Threatening	0	1 (1.8)	0	1 (1.7)
COVID-19	4 (6.8)	14 (25.0)	0	18 (30.5)
Grade 1/Mild	2 (3.4)	6 (10.7)	0	8 (13.6)
Grade 2/Moderate	2 (3.4)	7 (12.5)	0	9 (15.3)
Grade 3/Severe	0	1 (1.8)	0	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Upper respiratory tract infection	0	7 (12.5)	0	7 (11.9)
Grade 1/Mild	0	2 (3.6)	0	2 (3.4)
Grade 2/Moderate	0	4 (7.1)	0	4 (6.8)
Grade 3/Severe	0	1 (1.8)	0	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.  
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.3.2  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Baseline to Month 180  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	MOB to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	>M24 to M180 N = 59 n (%)	MOB to M180 N = 59 n (%)
Investigations	19 (32.2)	37 (66.1)	0	39 (66.1)
Grade 1/Mild	9 (15.3)	6 (10.7)	0	6 (10.2)
Grade 2/Moderate	6 (10.2)	5 (8.9)	0	6 (10.2)
Grade 3/Severe	3 (5.1)	5 (8.9)	0	5 (8.5)
Grade 4/Life Threatening	1 (1.7)	21 (37.5)	0	22 (37.3)
Platelet count decreased	2 (3.4)	22 (39.3)	0	23 (39.0)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	1 (1.8)	0	1 (1.7)
Grade 2/Moderate	0	0	0	0
Grade 3/Severe	0	1 (1.8)	0	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	1 (1.7)	20 (35.7)	0	21 (35.6)
Neutrophil count decreased	0	17 (30.4)	0	17 (28.8)
Grade 1/Mild	0	0	0	0
Grade 2/Moderate	0	0	0	0
Grade 3/Severe	0	1 (1.8)	0	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	0	16 (28.6)	0	16 (27.1)

- MedDRA version 27.0.  
 - CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.  
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .  
 - When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.  
 - Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.  
 - Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.  
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.  
 Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat\_prod\111\_DMC24Q3\t-ae-socpt-sev-10pct-blm180.sas Creation: 03OCT2024 13:53

Table 3.2.3.2  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Baseline to Month 180  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	MOB to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	>M24 to M180 N = 59 n (%)	MOB to M180 N = 59 n (%)
Alanine aminotransferase increased	5 (8.5)	7 (12.5)	0	9 (15.3)
Grade 1/Mild	3 (5.1)	4 (7.1)	0	5 (8.5)
Grade 2/Moderate	0	1 (1.8)	0	1 (1.7)
Grade 3/Severe	2 (3.4)	2 (3.6)	0	3 (5.1)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Blood alkaline phosphatase increased	4 (6.8)	6 (10.7)	0	9 (15.3)
Grade 1/Mild	4 (6.8)	6 (10.7)	0	9 (15.3)
Grade 2/Moderate	0	0	0	0
Grade 3/Severe	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Aspartate aminotransferase increased	5 (8.5)	7 (12.5)	0	8 (13.6)
Grade 1/Mild	3 (5.1)	4 (7.1)	0	5 (8.5)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	1 (1.8)	0	1 (1.7)
Grade 3/Severe	1 (1.7)	2 (3.6)	0	2 (3.4)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.  
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.3.2  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Baseline to Month 180  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	MOB to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	>M24 to M180 N = 59 n (%)	MOB to M180 N = 59 n (%)
Blood bilirubin increased	3 (5.1)	6 (10.7)	0	8 (13.6)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	2 (3.6)	0	2 (3.4)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
Grade 3/Severe	1 (1.7)	3 (5.4)	0	4 (6.8)
Grade 4/Life Threatening	0	1 (1.8)	0	1 (1.7)
White blood cell count decreased	0	8 (14.3)	0	8 (13.6)
Grade 1/Mild	0	0	0	0
Grade 2/Moderate	0	0	0	0
Grade 3/Severe	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	8 (14.3)	0	8 (13.6)
International normalised ratio increased	1 (1.7)	7 (12.5)	0	7 (11.9)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	5 (8.9)	0	5 (8.5)
Grade 2/Moderate	0	2 (3.6)	0	2 (3.4)
Grade 3/Severe	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.  
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.3.2  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Baseline to Month 180  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	MOB to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	>M24 to M180 N = 59 n (%)	MOB to M180 N = 59 n (%)
Gamma-glutamyltransferase increased	2 (3.4)	5 (8.9)	0	6 (10.2)
Grade 1/Mild	2 (3.4)	3 (5.4)	0	4 (6.8)
Grade 2/Moderate	0	1 (1.8)	0	1 (1.7)
Grade 3/Severe	0	1 (1.8)	0	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	7 (11.9)	39 (69.6)	0	39 (66.1)
Grade 1/Mild	5 (8.5)	11 (19.6)	0	11 (18.6)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	14 (25.0)	0	14 (23.7)
Grade 3/Severe	1 (1.7)	11 (19.6)	0	11 (18.6)
Grade 4/Life Threatening	0	3 (5.4)	0	3 (5.1)
Epistaxis	1 (1.7)	20 (35.7)	0	20 (33.9)
Grade 1/Mild	0	4 (7.1)	0	4 (6.8)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	8 (14.3)	0	8 (13.6)
Grade 3/Severe	0	8 (14.3)	0	8 (13.6)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.  
 - CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.  
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .  
 - When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.  
 - Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.  
 - Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.  
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.3.2  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Baseline to Month 180  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	MOB to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	>M24 to M180 N = 59 n (%)	MOB to M180 N = 59 n (%)
Cough	1 (1.7)	10 (17.9)	0	10 (16.9)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	9 (16.1)	0	9 (15.3)
Grade 2/Moderate	0	1 (1.8)	0	1 (1.7)
Grade 3/Severe	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Oropharyngeal pain	2 (3.4)	8 (14.3)	0	10 (16.9)
Grade 1/Mild	2 (3.4)	7 (12.5)	0	9 (15.3)
Grade 2/Moderate	0	1 (1.8)	0	1 (1.7)
Grade 3/Severe	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Hypoxia	1 (1.7)	5 (8.9)	0	6 (10.2)
Grade 1/Mild	0	1 (1.8)	0	1 (1.7)
Grade 2/Moderate	0	1 (1.8)	0	1 (1.7)
Grade 3/Severe	1 (1.7)	3 (5.4)	0	4 (6.8)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.  
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as n/N1\*100.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.



Table 3.2.3.2  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Baseline to Month 180  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	MOB to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	>M24 to M180 N = 59 n (%)	MOB to M180 N = 59 n (%)
Injury, poisoning and procedural complications	26 (44.1)	30 (53.6)	0	38 (64.4)
Grade 1/Mild	13 (22.0)	10 (17.9)	0	12 (20.3)
Grade 2/Moderate	13 (22.0)	14 (25.0)	0	20 (33.9)
Grade 3/Severe	0	5 (8.9)	0	5 (8.5)
Grade 4/Life Threatening	0	1 (1.8)	0	1 (1.7)
Vascular access site pain	16 (27.1)	3 (5.4)	0	18 (30.5)
Grade 1/Mild	10 (16.9)	2 (3.6)	0	11 (18.6)
Grade 2/Moderate	6 (10.2)	1 (1.8)	0	7 (11.9)
Grade 3/Severe	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Procedural pain	7 (11.9)	9 (16.1)	0	11 (18.6)
Grade 1/Mild	3 (5.1)	7 (12.5)	0	5 (8.5)
Grade 2/Moderate	4 (6.8)	2 (3.6)	0	6 (10.2)
Grade 3/Severe	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.  
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.3.2  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Baseline to Month 180  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	MOB to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	>M24 to M180 N = 59 n (%)	MOB to M180 N = 59 n (%)
Contusion	2 (3.4)	4 (7.1)	0	6 (10.2)
Grade 1/Mild	2 (3.4)	4 (7.1)	0	6 (10.2)
Grade 2/Moderate	0	0	0	0
Grade 3/Severe	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	21 (35.6)	33 (58.9)	0	35 (59.3)
Grade 1/Mild	12 (20.3)	3 (5.4)	0	3 (5.1)
Grade 2/Moderate	5 (8.5)	11 (19.6)	0	10 (16.9)
Grade 3/Severe	3 (5.1)	19 (33.9)	0	21 (35.6)
Grade 4/Life Threatening	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
Hypokalaemia	11 (18.6)	22 (39.3)	0	24 (40.7)
Grade 1/Mild	6 (10.2)	11 (19.6)	0	11 (18.6)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	7 (12.5)	0	5 (8.5)
Grade 3/Severe	3 (5.1)	4 (7.1)	0	7 (11.9)
Grade 4/Life Threatening	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)

- MedDRA version 27.0.  
 - CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.  
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .  
 - When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.  
 - Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.  
 - Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.  
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.3.2  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Baseline to Month 180  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	MOB to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	>M24 to M180 N = 59 n (%)	MOB to M180 N = 59 n (%)
Hypomagnesaemia	7 (11.9)	10 (17.9)	0	15 (25.4)
Grade 1/Mild	7 (11.9)	10 (17.9)	0	15 (25.4)
Grade 2/Moderate	0	0	0	0
Grade 3/Severe	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Decreased appetite	0	14 (25.0)	0	14 (23.7)
Grade 1/Mild	0	2 (3.6)	0	2 (3.4)
Grade 2/Moderate	0	0	0	0
Grade 3/Severe	0	12 (21.4)	0	12 (20.3)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Hypocalcaemia	10 (16.9)	8 (14.3)	0	14 (23.7)
Grade 1/Mild	9 (15.3)	7 (12.5)	0	12 (20.3)
Grade 2/Moderate	0	1 (1.8)	0	1 (1.7)
Grade 3/Severe	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.  
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as n/N1\*100.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.3.2  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Baseline to Month 180  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	MOB to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	>M24 to M180 N = 59 n (%)	MOB to M180 N = 59 n (%)
Hypophosphataemia	4 (6.8)	9 (16.1)	0	11 (18.6)
Grade 1/Mild	3 (5.1)	2 (3.6)	0	3 (5.1)
Grade 2/Moderate	0	2 (3.6)	0	2 (3.4)
Grade 3/Severe	1 (1.7)	5 (8.9)	0	6 (10.2)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Hyponatraemia	4 (6.8)	7 (12.5)	0	9 (15.3)
Grade 1/Mild	4 (6.8)	5 (8.9)	0	7 (11.9)
Grade 2/Moderate	0	2 (3.6)	0	2 (3.4)
Grade 3/Severe	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Fluid retention	3 (5.1)	5 (8.9)	0	8 (13.6)
Grade 1/Mild	0	1 (1.8)	0	1 (1.7)
Grade 2/Moderate	3 (5.1)	4 (7.1)	0	7 (11.9)
Grade 3/Severe	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.  
 - CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.  
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1 \times 100$ .  
 - When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.  
 - Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.  
 - Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.  
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.3.2  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Baseline to Month 180  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	MOB to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	>M24 to M180 N = 59 n (%)	MOB to M180 N = 59 n (%)
Hyperglycaemia	4 (6.8)	3 (5.4)	0	6 (10.2)
Grade 1/Mild	3 (5.1)	2 (3.6)	0	4 (6.8)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	1 (1.8)	0	2 (3.4)
Grade 3/Severe	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Psychiatric disorders	8 (13.6)	18 (32.1)	1 (2.1)	24 (40.7)
Grade 1/Mild	3 (5.1)	5 (8.9)	0	6 (10.2)
Grade 2/Moderate	5 (8.5)	10 (17.9)	0	14 (23.7)
Grade 3/Severe	0	3 (5.4)	0	3 (5.1)
Grade 4/Life Threatening	0	0	1 (2.1)	1 (1.7)
Insomnia	0	9 (16.1)	0	9 (15.3)
Grade 1/Mild	0	4 (7.1)	0	4 (6.8)
Grade 2/Moderate	0	5 (8.9)	0	5 (8.5)
Grade 3/Severe	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.  
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.3.2  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Baseline to Month 180  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	MOB to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	>M24 to M180 N = 59 n (%)	MOB to M180 N = 59 n (%)
Anxiety	2 (3.4)	6 (10.7)	0	8 (13.6)
Grade 1/Mild	0	2 (3.6)	0	2 (3.4)
Grade 2/Moderate	2 (3.4)	4 (7.1)	0	6 (10.2)
Grade 3/Severe	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Renal and urinary disorders	5 (8.5)	18 (32.1)	0	21 (35.6)
Grade 1/Mild	4 (6.8)	9 (16.1)	0	11 (18.6)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	6 (10.7)	0	7 (11.9)
Grade 3/Severe	0	3 (5.4)	0	3 (5.1)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Haematuria	1 (1.7)	7 (12.5)	0	8 (13.6)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	3 (5.4)	0	4 (6.8)
Grade 2/Moderate	0	1 (1.8)	0	1 (1.7)
Grade 3/Severe	0	3 (5.4)	0	3 (5.1)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.  
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.3.2  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Baseline to Month 180  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	MOB to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	>M24 to M180 N = 59 n (%)	MOB to M180 N = 59 n (%)
Hepatobiliary disorders	4 (6.8)	16 (28.6)	0	18 (30.5)
Grade 1/Mild	2 (3.4)	6 (10.7)	0	6 (10.2)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	3 (5.4)	0	4 (6.8)
Grade 3/Severe	1 (1.7)	7 (12.5)	0	8 (13.6)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Venoocclusive liver disease	0	7 (12.5)	0	7 (11.9)
Grade 1/Mild	0	0	0	0
Grade 2/Moderate	0	1 (1.8)	0	1 (1.7)
Grade 3/Severe	0	6 (10.7)	0	6 (10.2)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Hepatomegaly	1 (1.7)	5 (8.9)	0	6 (10.2)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	4 (7.1)	0	5 (8.5)
Grade 2/Moderate	0	1 (1.8)	0	1 (1.7)
Grade 3/Severe	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.  
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.3.2  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Baseline to Month 180  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	MOB to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	>M24 to M180 N = 59 n (%)	MOB to M180 N = 59 n (%)
Reproductive system and breast disorders	2 (3.4)	17 (30.4)	0	18 (30.5)
Grade 1/Mild	0	6 (10.7)	0	6 (10.2)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	11 (19.6)	0	11 (18.6)
Grade 3/Severe	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)
Vascular disorders	3 (5.1)	16 (28.6)	0	18 (30.5)
Grade 1/Mild	2 (3.4)	8 (14.3)	0	10 (16.9)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	5 (8.9)	0	5 (8.5)
Grade 3/Severe	0	3 (5.4)	0	3 (5.1)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Hypertension	0	6 (10.7)	0	6 (10.2)
Grade 1/Mild	0	2 (3.6)	0	2 (3.4)
Grade 2/Moderate	0	2 (3.6)	0	2 (3.4)
Grade 3/Severe	0	2 (3.6)	0	2 (3.4)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.  
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1 \times 100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.





Table 3.2.3.2  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Baseline to Month 180  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	MOB to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	>M24 to M180 N = 59 n (%)	MOB to M180 N = 59 n (%)
Cardiac disorders	5 (8.5)	14 (25.0)	0	16 (27.1)
Grade 1/Mild	4 (6.8)	10 (17.9)	0	11 (18.6)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	4 (7.1)	0	5 (8.5)
Grade 3/Severe	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Tachycardia	1 (1.7)	8 (14.3)	0	8 (13.6)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	6 (10.7)	0	6 (10.2)
Grade 2/Moderate	0	2 (3.6)	0	2 (3.4)
Grade 3/Severe	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Immune system disorders	4 (6.8)	6 (10.7)	0	10 (16.9)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	2 (3.6)	0	3 (5.1)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	2 (3.6)	0	3 (5.1)
Grade 3/Severe	2 (3.4)	1 (1.8)	0	3 (5.1)
Grade 4/Life Threatening	0	1 (1.8)	0	1 (1.7)

- MedDRA version 27.0.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.  
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.3.2  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Baseline to Month 180  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	MOB to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	>M24 to M180 N = 59 n (%)	MOB to M180 N = 59 n (%)
Drug hypersensitivity	4 (6.8)	3 (5.4)	0	7 (11.9)
Grade 1/Mild	1 (1.7)	2 (3.6)	0	3 (5.1)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	1 (1.8)	0	2 (3.4)
Grade 3/Severe	2 (3.4)	0	0	2 (3.4)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	0	6 (10.7)	0	6 (10.2)
Grade 1/Mild	0	3 (5.4)	0	3 (5.1)
Grade 2/Moderate	0	3 (5.4)	0	3 (5.1)
Grade 3/Severe	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0
Endocrine disorders	1 (1.7)	5 (8.9)	0	6 (10.2)
Grade 1/Mild	0	1 (1.8)	0	1 (1.7)
Grade 2/Moderate	1 (1.7)	4 (7.1)	0	5 (8.5)
Grade 3/Severe	0	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.  
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as n/N1\*100.

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.



Table 3.2.3.3  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Neutrophil Engraftment to Month 180  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	>NE to M24 N = 59 n (%)	>M24 to M180 N = 59 n (%)	>NE to M180 N = 59 n (%)
Upper respiratory tract infection	7 (12.5)	0	7 (12.5)
Grade 1/Mild	2 (3.6)	0	2 (3.6)
Grade 2/Moderate	4 (7.1)	0	4 (7.1)
Grade 3/Severe	1 (1.8)	0	1 (1.8)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Gastrointestinal disorders	32 (57.1)	0	32 (57.1)
Grade 1/Mild	12 (21.4)	0	12 (21.4)
Grade 2/Moderate	15 (26.8)	0	15 (26.8)
Grade 3/Severe	5 (8.9)	0	5 (8.9)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Nausea	14 (25.0)	0	14 (25.0)
Grade 1/Mild	8 (14.3)	0	8 (14.3)
Grade 2/Moderate	4 (7.1)	0	4 (7.1)
Grade 3/Severe	2 (3.6)	0	2 (3.6)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0

- MedDRA version 27.0.  
 - CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.  
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .  
 - When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.  
 - Study intervals: >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; >NE to M180: The day after neutrophil engraftment to Month 180.  
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ">NE to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.  
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.3.3  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Neutrophil Engraftment to Month 180  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	>NE to M24 N = 59 n (%)	>M24 to M180 N = 59 n (%)	>NE to M180 N = 59 n (%)
Vomiting	12 (21.4)	0	12 (21.4)
Grade 1/Mild	4 (7.1)	0	4 (7.1)
Grade 2/Moderate	6 (10.7)	0	6 (10.7)
Grade 3/Severe	2 (3.6)	0	2 (3.6)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
 Abdominal pain	11 (19.6)	0	11 (19.6)
Grade 1/Mild	5 (8.9)	0	5 (8.9)
Grade 2/Moderate	5 (8.9)	0	5 (8.9)
Grade 3/Severe	1 (1.8)	0	1 (1.8)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
 Constipation	10 (17.9)	0	10 (17.9)
Grade 1/Mild	7 (12.5)	0	7 (12.5)
Grade 2/Moderate	2 (3.6)	0	2 (3.6)
Grade 3/Severe	1 (1.8)	0	1 (1.8)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0

- MedDRA version 27.0.  
 - CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.  
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as n/N1\*100.  
 - When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.  
 - Study intervals: >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; >NE to M180: The day after neutrophil engraftment to Month 180.  
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ">NE to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.  
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.3.3  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Neutrophil Engraftment to Month 180  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	>NE to M24 N = 59 n (%)	>M24 to M180 N = 59 n (%)	>NE to M180 N = 59 n (%)
Diarrhoea	9 (16.1)	0	9 (16.1)
Grade 1/Mild	5 (8.9)	0	5 (8.9)
Grade 2/Moderate	3 (5.4)	0	3 (5.4)
Grade 3/Severe	1 (1.8)	0	1 (1.8)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Investigations	28 (50.0)	0	28 (50.0)
Grade 1/Mild	8 (14.3)	0	8 (14.3)
Grade 2/Moderate	7 (12.5)	0	7 (12.5)
Grade 3/Severe	9 (16.1)	0	9 (16.1)
Grade 4/Life Threatening	4 (7.1)	0	4 (7.1)
Blood alkaline phosphatase increased	6 (10.7)	0	6 (10.7)
Grade 1/Mild	6 (10.7)	0	6 (10.7)
Grade 2/Moderate	0	0	0
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0

- MedDRA version 27.0.  
 - CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.  
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .  
 - When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.  
 - Study intervals: >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; >NE to M180: The day after neutrophil engraftment to Month 180.  
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ">NE to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.  
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.





Table 3.2.3.3  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Neutrophil Engraftment to Month 180  
 Safety Analysis Set

System Organ Class	>NE to M24	>M24 to M180	>NE to M180
Preferred Term	N = 59	N = 59	N = 59
Maximum Severity	n (%)	n (%)	n (%)
Dizziness	6 (10.7)	0	6 (10.7)
Grade 1/Mild	5 (8.9)	0	5 (8.9)
Grade 2/Moderate	1 (1.8)	0	1 (1.8)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	27 (48.2)	0	27 (48.2)
Grade 1/Mild	19 (33.9)	0	19 (33.9)
Grade 2/Moderate	8 (14.3)	0	8 (14.3)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Skin hyperpigmentation	6 (10.7)	0	6 (10.7)
Grade 1/Mild	4 (7.1)	0	4 (7.1)
Grade 2/Moderate	2 (3.6)	0	2 (3.6)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0

- MedDRA version 27.0.  
 - CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.  
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .  
 - When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.  
 - Study intervals: >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; >NE to M180: The day after neutrophil engraftment to Month 180.  
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ">NE to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.  
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.



Table 3.2.3.3  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Neutrophil Engraftment to Month 180  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	>NE to M24 N = 59 n (%)	>M24 to M180 N = 59 n (%)	>NE to M180 N = 59 n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	24 (42.9)	0	24 (42.9)
Grade 1/Mild	13 (23.2)	0	13 (23.2)
Grade 2/Moderate	10 (17.9)	0	10 (17.9)
Grade 3/Severe	1 (1.8)	0	1 (1.8)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
 Arthralgia	 16 (28.6)	 0	 16 (28.6)
Grade 1/Mild	10 (17.9)	0	10 (17.9)
Grade 2/Moderate	6 (10.7)	0	6 (10.7)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
 Pain in extremity	 9 (16.1)	 0	 9 (16.1)
Grade 1/Mild	5 (8.9)	0	5 (8.9)
Grade 2/Moderate	4 (7.1)	0	4 (7.1)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0

- MedDRA version 27.0.  
 - CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.  
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .  
 - When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.  
 - Study intervals: >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; >NE to M180: The day after neutrophil engraftment to Month 180.  
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ">NE to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.  
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.  
 Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat\_prod\111\_DMC24Q3\t-ae-socpt-sev-10pct-nem180.sas      Creation: 03OCT2024 13:53



Table 3.2.3.3  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Neutrophil Engraftment to Month 180  
 Safety Analysis Set

System Organ Class	>NE to M24	>M24 to M180	>NE to M180
Preferred Term	N = 59	N = 59	N = 59
Maximum Severity	n (%)	n (%)	n (%)
Blood and lymphatic system disorders	21 (37.5)	1 (2.1)	21 (37.5)
Grade 1/Mild	4 (7.1)	0	4 (7.1)
Grade 2/Moderate	6 (10.7)	0	6 (10.7)
Grade 3/Severe	10 (17.9)	1 (2.1)	10 (17.9)
Grade 4/Life Threatening	1 (1.8)	0	1 (1.8)
Anaemia	12 (21.4)	1 (2.1)	12 (21.4)
Grade 1/Mild	0	0	0
Grade 2/Moderate	3 (5.4)	0	3 (5.4)
Grade 3/Severe	9 (16.1)	1 (2.1)	9 (16.1)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	19 (33.9)	0	19 (33.9)
Grade 1/Mild	11 (19.6)	0	11 (19.6)
Grade 2/Moderate	4 (7.1)	0	4 (7.1)
Grade 3/Severe	3 (5.4)	0	3 (5.4)
Grade 4/Life Threatening	1 (1.8)	0	1 (1.8)

- MedDRA version 27.0.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.  
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; >NE to M180: The day after neutrophil engraftment to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ">NE to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.3.3  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Neutrophil Engraftment to Month 180  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	>NE to M24 N = 59 n (%)	>M24 to M180 N = 59 n (%)	>NE to M180 N = 59 n (%)
Metabolism and nutrition disorders	17 (30.4)	0	17 (30.4)
Grade 1/Mild	5 (8.9)	0	5 (8.9)
Grade 2/Moderate	6 (10.7)	0	6 (10.7)
Grade 3/Severe	6 (10.7)	0	6 (10.7)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Hypokalaemia	9 (16.1)	0	9 (16.1)
Grade 1/Mild	3 (5.4)	0	3 (5.4)
Grade 2/Moderate	4 (7.1)	0	4 (7.1)
Grade 3/Severe	2 (3.6)	0	2 (3.6)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	13 (23.2)	0	13 (23.2)
Grade 1/Mild	3 (5.4)	0	3 (5.4)
Grade 2/Moderate	10 (17.9)	0	10 (17.9)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.  
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; >NE to M180: The day after neutrophil engraftment to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ">NE to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.3.3  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Neutrophil Engraftment to Month 180  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	>NE to M24 N = 59 n (%)	>M24 to M180 N = 59 n (%)	>NE to M180 N = 59 n (%)
Vascular disorders	12 (21.4)	0	12 (21.4)
Grade 1/Mild	5 (8.9)	0	5 (8.9)
Grade 2/Moderate	4 (7.1)	0	4 (7.1)
Grade 3/Severe	3 (5.4)	0	3 (5.4)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Psychiatric disorders	10 (17.9)	1 (2.1)	11 (19.6)
Grade 1/Mild	1 (1.8)	0	1 (1.8)
Grade 2/Moderate	8 (14.3)	0	8 (14.3)
Grade 3/Severe	1 (1.8)	0	1 (1.8)
Grade 4/Life Threatening	0	1 (2.1)	1 (1.8)
Hepatobiliary disorders	10 (17.9)	0	10 (17.9)
Grade 1/Mild	5 (8.9)	0	5 (8.9)
Grade 2/Moderate	2 (3.6)	0	2 (3.6)
Grade 3/Severe	3 (5.4)	0	3 (5.4)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.  
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; >NE to M180: The day after neutrophil engraftment to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ">NE to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.

Table 3.2.3.3  
 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term and by Maximum Severity from Neutrophil Engraftment to Month 180  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term Maximum Severity	>NE to M24 N = 59 n (%)	>M24 to M180 N = 59 n (%)	>NE to M180 N = 59 n (%)
Eye disorders	9 (16.1)	0	9 (16.1)
Grade 1/Mild	8 (14.3)	0	8 (14.3)
Grade 2/Moderate	1 (1.8)	0	1 (1.8)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Renal and urinary disorders	9 (16.1)	0	9 (16.1)
Grade 1/Mild	5 (8.9)	0	5 (8.9)
Grade 2/Moderate	2 (3.6)	0	2 (3.6)
Grade 3/Severe	2 (3.6)	0	2 (3.6)
Grade 4/Life Threatening	0	0	0
Cardiac disorders	8 (14.3)	0	8 (14.3)
Grade 1/Mild	6 (10.7)	0	6 (10.7)
Grade 2/Moderate	2 (3.6)	0	2 (3.6)
Grade 3/Severe	0	0	0
Grade 4/Life Threatening	0	0	0

- MedDRA version 27.0.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.  
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; >NE to M180: The day after neutrophil engraftment to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ">NE to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 10% of patients in any study interval.



Table 3.2.4.1  
 Summary of Grade 3/4 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term from Month 24 to Month 180  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	>M24 to M60 N = 59 n (%)	>M60 to M180 N = 59 n (%)	>M24 to M180 N = 59 n (%)
Evaluable subjects, N1	47	1	47
Subjects with any Grade 3/4 AEs	5 (10.6)	0	5 (10.6)
Infections and infestations	3 (6.4)	0	3 (6.4)

---

- MedDRA version 27.0.  
 - CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.  
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .  
 - When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.  
 - Study intervals: >M24 to M60: The day after Month 24 to Month 60; >M60 to M180: The day after Month 60 to Month 180; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180.  
 - Table is sorted in descending order of frequency of the ">M24 to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.  
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 5% of patients in any study interval.  
 Program: GMA\CTX001\germandossier\clinostat\_prod\111\_DMC24Q3\t-ae-socpt-g34-5pct-m24m180.sas Creation: 03OCT2024 13:53

Table 3.2.4.2  
 Summary of Grade 3/4 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term from Baseline to Month 180  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	MOB to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	>M24 to M180 N = 59 n (%)	MOB to M180 N = 59 n (%)
Evaluable subjects, N1	59	56	47	59
Subjects with any Grade 3/4 AEs	21 (35.6)	50 (89.3)	5 (10.6)	52 (88.1)
Blood and lymphatic system disorders	9 (15.3)	42 (75.0)	1 (2.1)	42 (71.2)
Febrile neutropenia	0	34 (60.7)	0	34 (57.6)
Anaemia	7 (11.9)	22 (39.3)	1 (2.1)	25 (42.4)
Thrombocytopenia	0	18 (32.1)	0	18 (30.5)
Neutropenia	0	7 (12.5)	0	7 (11.9)
Gastrointestinal disorders	4 (6.8)	32 (57.1)	0	33 (55.9)
Stomatitis	0	24 (42.9)	0	24 (40.7)
Nausea	3 (5.1)	4 (7.1)	0	7 (11.9)
Vomiting	1 (1.7)	4 (7.1)	0	5 (8.5)
Abdominal pain	1 (1.7)	2 (3.6)	0	3 (5.1)
Investigations	4 (6.8)	26 (46.4)	0	27 (45.8)
Platelet count decreased	1 (1.7)	21 (37.5)	0	22 (37.3)
Neutrophil count decreased	0	17 (30.4)	0	17 (28.8)
White blood cell count decreased	0	8 (14.3)	0	8 (13.6)
Blood bilirubin increased	1 (1.7)	4 (7.1)	0	5 (8.5)
Alanine aminotransferase increased	2 (3.4)	2 (3.6)	0	3 (5.1)
CD4 lymphocytes decreased	0	3 (5.4)	0	3 (5.1)

- MedDRA version 27.0.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 5% of patients in any study interval.

Table 3.2.4.2  
 Summary of Grade 3/4 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term from Baseline to Month 180  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	MOB to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	>M24 to M180 N = 59 n (%)	MOB to M180 N = 59 n (%)
Metabolism and nutrition disorders	4 (6.8)	19 (33.9)	0	22 (37.3)
Decreased appetite	0	12 (21.4)	0	12 (20.3)
Hypokalaemia	4 (6.8)	4 (7.1)	0	8 (13.6)
Hypophosphataemia	1 (1.7)	5 (8.9)	0	6 (10.2)
Iron overload	0	4 (7.1)	0	4 (6.8)
General disorders and administration site conditions	0	20 (35.7)	0	20 (33.9)
Mucosal inflammation	0	17 (30.4)	0	17 (28.8)
Infections and infestations	0	15 (26.8)	3 (6.4)	16 (27.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (1.7)	14 (25.0)	0	14 (23.7)
Epistaxis	0	8 (14.3)	0	8 (13.6)
Hypoxia	1 (1.7)	3 (5.4)	0	4 (6.8)
Hepatobiliary disorders	1 (1.7)	7 (12.5)	0	8 (13.6)
Venoocclusive liver disease	0	6 (10.7)	0	6 (10.2)
Injury, poisoning and procedural complications	0	6 (10.7)	0	6 (10.2)
Nervous system disorders	1 (1.7)	5 (8.9)	0	6 (10.2)
Headache	0	3 (5.4)	0	3 (5.1)

- MedDRA version 27.0.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.  
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1 \times 100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 5% of patients in any study interval.

Table 3.2.4.2  
 Summary of Grade 3/4 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term from Baseline to Month 180  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	MOB to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	>M24 to M180 N = 59 n (%)	MOB to M180 N = 59 n (%)
Immune system disorders	2 (3.4)	2 (3.6)	0	4 (6.8)
Psychiatric disorders	0	3 (5.4)	1 (2.1)	4 (6.8)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (1.7)	2 (3.6)	0	3 (5.1)
Renal and urinary disorders	0	3 (5.4)	0	3 (5.1)
Haematuria	0	3 (5.4)	0	3 (5.1)
Vascular disorders	0	3 (5.4)	0	3 (5.1)

---

- MedDRA version 27.0.  
 - CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.  
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .  
 - When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.  
 - Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.  
 - Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.  
 - SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 5% of patients in any study interval.  
 Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat\_prod\111\_DMC24Q3\t-ae-socpt-g34-5pct-blm180.sas                      Creation: 03OCT2024 13:53

Table 3.2.4.3  
 Summary of Grade 3/4 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term from Neutrophil Engraftment to Month 180  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	>NE to M24 N = 59 n (%)	>M24 to M180 N = 59 n (%)	>NE to M180 N = 59 n (%)
Evaluable subjects, N1	56	47	56
Subjects with any Grade 3/4 AEs	32 (57.1)	5 (10.6)	34 (60.7)
Investigations	13 (23.2)	0	13 (23.2)
Blood bilirubin increased	3 (5.4)	0	3 (5.4)
CD4 lymphocytes decreased	3 (5.4)	0	3 (5.4)
Neutrophil count decreased	3 (5.4)	0	3 (5.4)
Platelet count decreased	3 (5.4)	0	3 (5.4)
Blood and lymphatic system disorders	11 (19.6)	1 (2.1)	11 (19.6)
Anaemia	9 (16.1)	1 (2.1)	9 (16.1)
Infections and infestations	9 (16.1)	3 (6.4)	11 (19.6)
Metabolism and nutrition disorders	6 (10.7)	0	6 (10.7)
Iron overload	4 (7.1)	0	4 (7.1)
Gastrointestinal disorders	5 (8.9)	0	5 (8.9)
Nervous system disorders	4 (7.1)	0	4 (7.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4 (7.1)	0	4 (7.1)

- MedDRA version 27.0.

- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.  
 - Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1 \times 100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; >NE to M180: The day after neutrophil engraftment to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ">NE to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 5% of patients in any study interval.

Table 3.2.4.3  
Summary of Grade 3/4 Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term from Neutrophil Engraftment to Month 180  
Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	>NE to M24 N = 59 n (%)	>M24 to M180 N = 59 n (%)	>NE to M180 N = 59 n (%)
Hypoxia	3 (5.4)	0	3 (5.4)
General disorders and administration site conditions	3 (5.4)	0	3 (5.4)
Hepatobiliary disorders	3 (5.4)	0	3 (5.4)
Vascular disorders	3 (5.4)	0	3 (5.4)

---

- MedDRA version 27.0.  
- CTX001-related or possibly related AEs, new malignancies, and new or worsening hematologic disorders are collected after the Month 24 visit.  
- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .  
- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.  
- Study intervals: >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; >NE to M180: The day after neutrophil engraftment to Month 180.  
- Table is sorted in descending order of frequency of the ">NE to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.  
- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 5% of patients in any study interval.  
Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat\_prod\111\_DMC24Q3\t-ae-socpt-g34-5pct-nem180.sas  
Creation: 03OCT2024 13:53

Table 3.2.5.1  
 Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term from Month 24 to Month 180  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	>M24 to M60 N = 59 n (%)	>M60 to M180 N = 59 n (%)	>M24 to M180 N = 59 n (%)
Evaluable subjects, N1	47	1	47
Subjects with any SAEs	5 (10.6)	0	5 (10.6)
Infections and infestations	3 (6.4)	0	3 (6.4)

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1 \times 100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: >M24 to M60: The day after Month 24 to Month 60; >M60 to M180: The day after Month 60 to Month 180; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ">M24 to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 5% of patients in any study interval.

Table 3.2.5.2  
 Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term from Baseline to Month 180  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	MOB to <CTX001 N = 59 n (%)	CTX001 to M24 N = 59 n (%)	>M24 to M180 N = 59 n (%)	MOB to M180 N = 59 n (%)
Evaluable subjects, N1	59	56	47	59
Subjects with any SAEs	8 (13.6)	19 (33.9)	5 (10.6)	27 (45.8)
Infections and infestations	3 (5.1)	11 (19.6)	3 (6.4)	15 (25.4)
Pneumonia	0	3 (5.4)	0	3 (5.1)
Hepatobiliary disorders	1 (1.7)	5 (8.9)	0	6 (10.2)
Venoocclusive liver disease	0	5 (8.9)	0	5 (8.5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (1.7)	5 (8.9)	0	6 (10.2)
Gastrointestinal disorders	1 (1.7)	3 (5.4)	0	4 (6.8)
Nervous system disorders	0	3 (5.4)	1 (2.1)	4 (6.8)
Blood and lymphatic system disorders	0	3 (5.4)	0	3 (5.1)

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

- Study intervals: MOB to <CTX001: Start of first mobilization cycle to the day before CTX001 infusion; CTX001 to M24: Day of CTX001 infusion to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; MOB to M180: Start of first mobilization cycle to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the "MOB to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 5% of patients in any study interval.



Table 3.2.5.3  
 Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term from Neutrophil Engraftment to Month 180  
 Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	>NE to M24 N = 59 n (%)	>M24 to M180 N = 59 n (%)	>NE to M180 N = 59 n (%)
Evaluable subjects, N1	56	47	56
Subjects with any SAEs	16 (28.6)	5 (10.6)	20 (35.7)
Infections and infestations	9 (16.1)	3 (6.4)	11 (19.6)
Hepatobiliary disorders	3 (5.4)	0	3 (5.4)
Venoocclusive liver disease	3 (5.4)	0	3 (5.4)
Nervous system disorders	2 (3.6)	1 (2.1)	3 (5.4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3 (5.4)	0	3 (5.4)

- MedDRA version 27.0.

- Evaluable subjects, N1: The number of subjects in the Safety Analysis Set who are on or after the start date of each study interval. Percentages are calculated as  $n/N1*100$ .

- When summarizing number and percentage of subjects for each study interval, a subject with multiple events within a category and study interval is counted only once in that category and study interval.

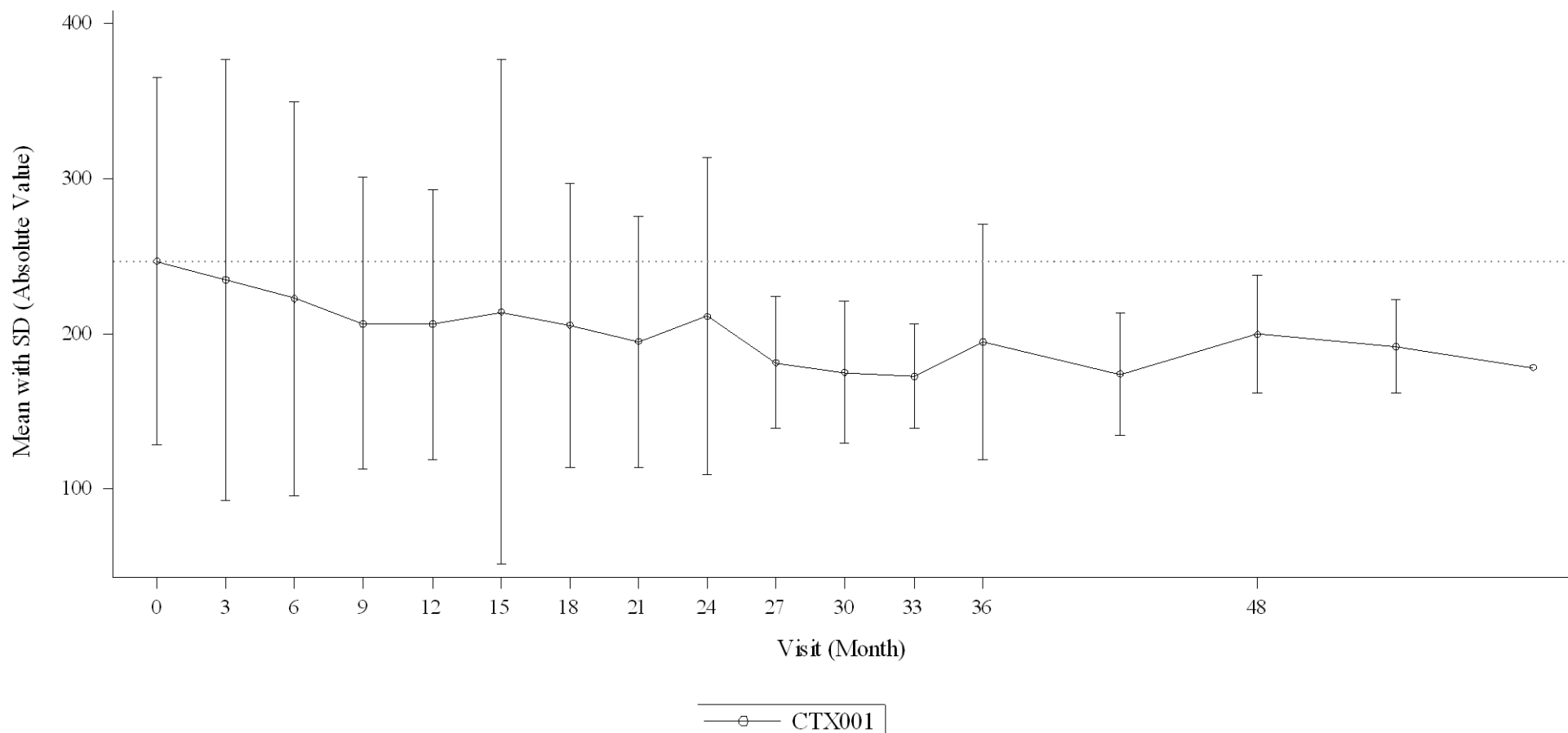
- Study intervals: >NE to M24: The day after neutrophil engraftment to Month 24; >M24 to M180: The day after Month 24 to Month 180; >NE to M180: The day after neutrophil engraftment to Month 180.

- Table is sorted in descending order of frequency of the ">NE to M180" column by SOC, and by PT within each SOC.

- SOCs and PTs are reported only if corresponding events are occurring in at least 5% of patients in any study interval.

Figure 2.2.4  
Plot of Hemolysis Markers at Each Visit  
Primary Efficacy Set

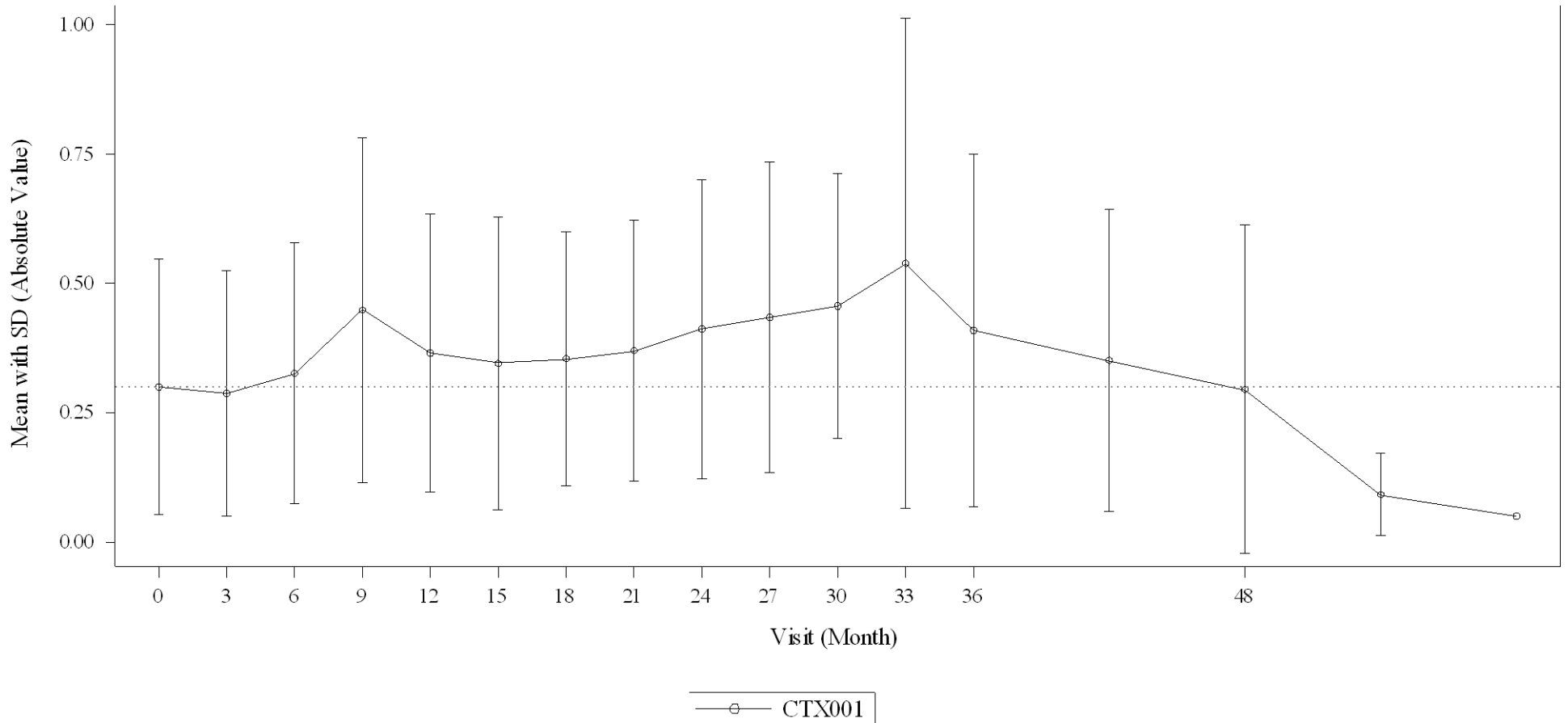
Lactate Dehydrogenase (U/L)



- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
- Values with "below detectable limit" are considered as 0.  
Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat\_prod\111\_DMC24Q3\f-lb-hemo-sum-pes.sas  
Creation: 11NOV2024 14:36

Figure 2.2.4  
Plot of Hemolysis Markers at Each Visit  
Primary Efficacy Set

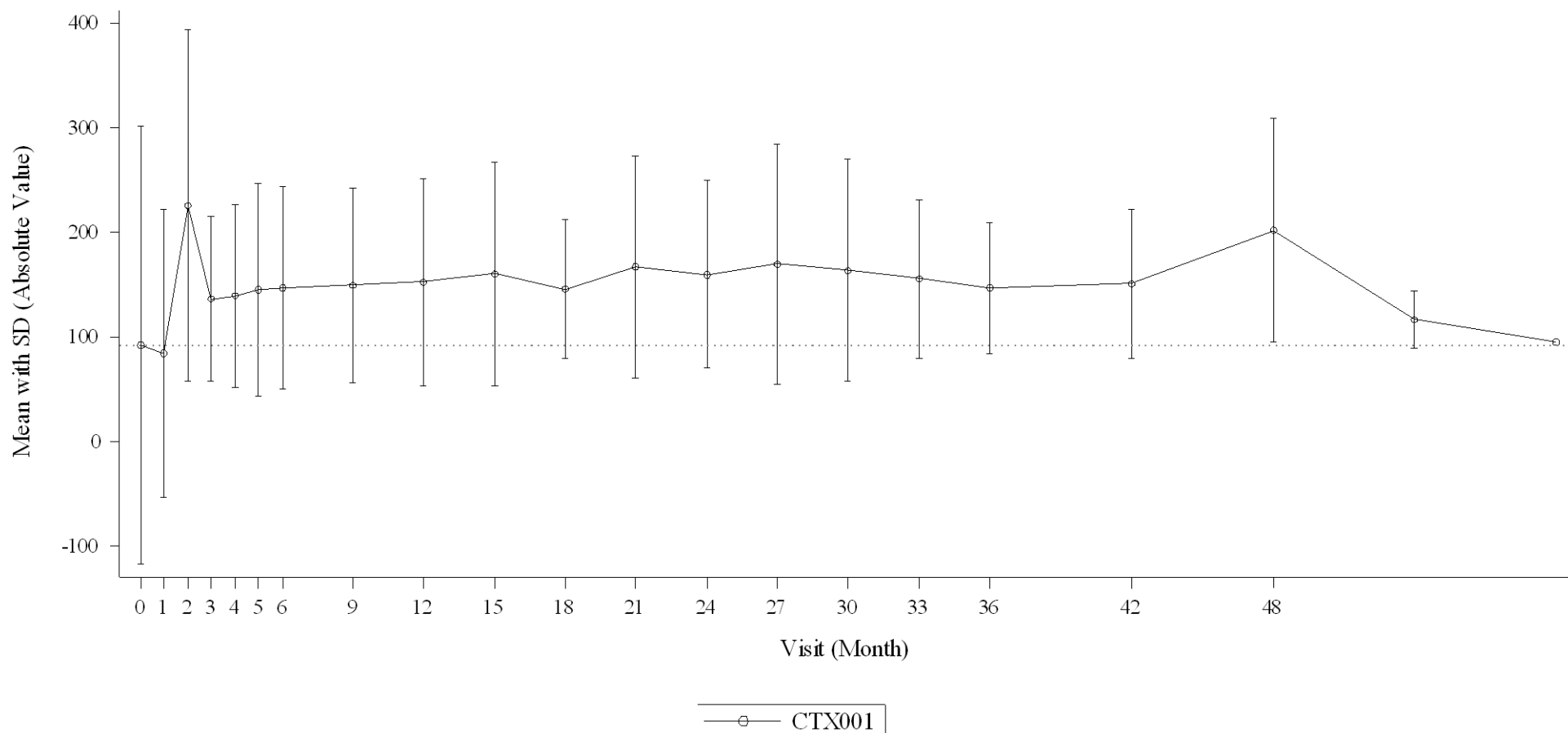
Haptoglobin (g/L)



- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
- Values with "below detectable limit" are considered as 0.  
Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat\_prod\111\_DMC24Q3\f-lb-hemo-sum-pes.sas Creation: 11NOV2024 14:36

Figure 2.2.4  
Plot of Hemolysis Markers at Each Visit  
Primary Efficacy Set

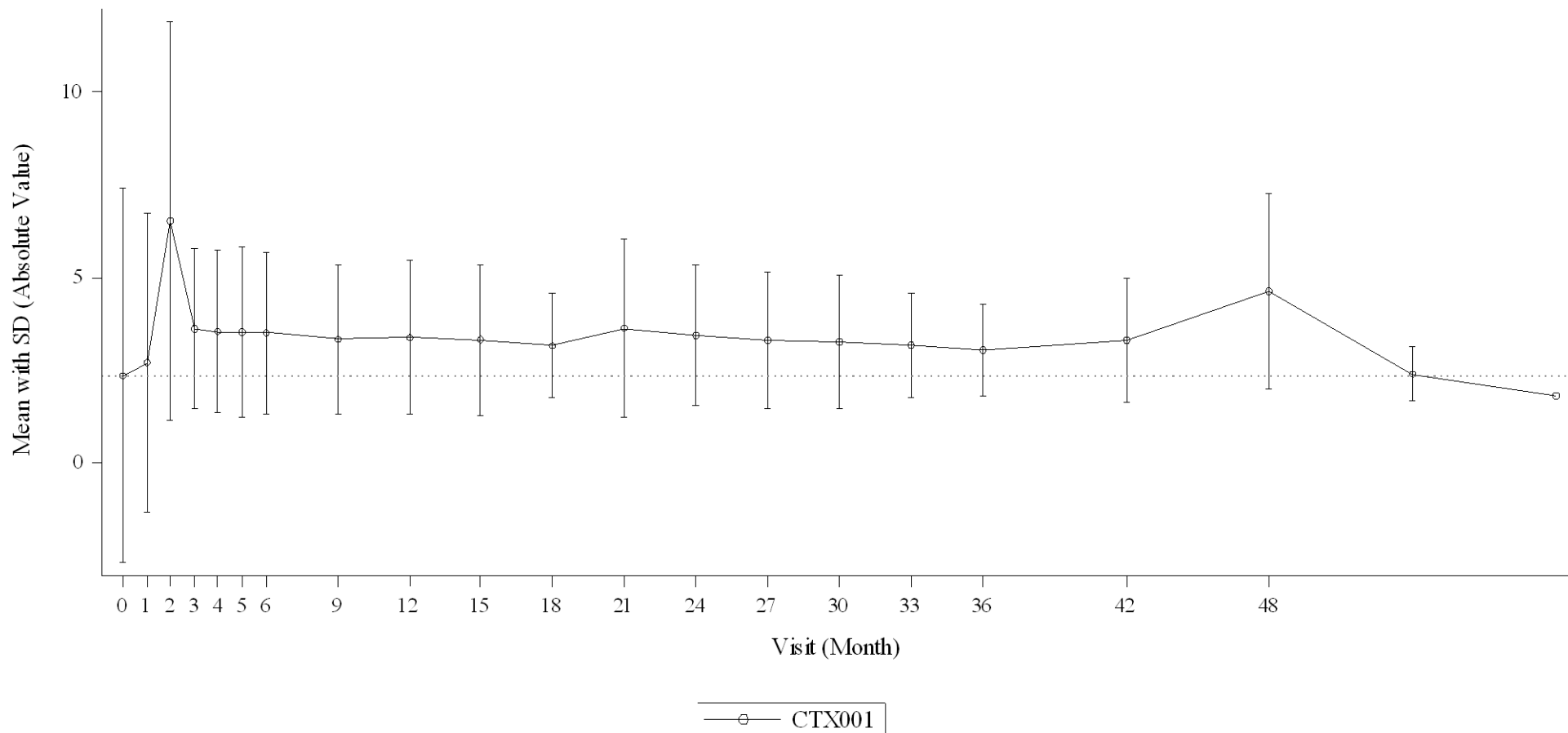
Reticulocytes ( $10^9/L$ )



- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
- Values with "below detectable limit" are considered as 0.  
Program: GMA\CTX001\germandossier\clinostat\_prod\111\_DMC24Q3\f-lb-hemo-sum-pes.sas  
Creation: 11NOV2024 14:36

Figure 2.2.4  
Plot of Hemolysis Markers at Each Visit  
Primary Efficacy Set

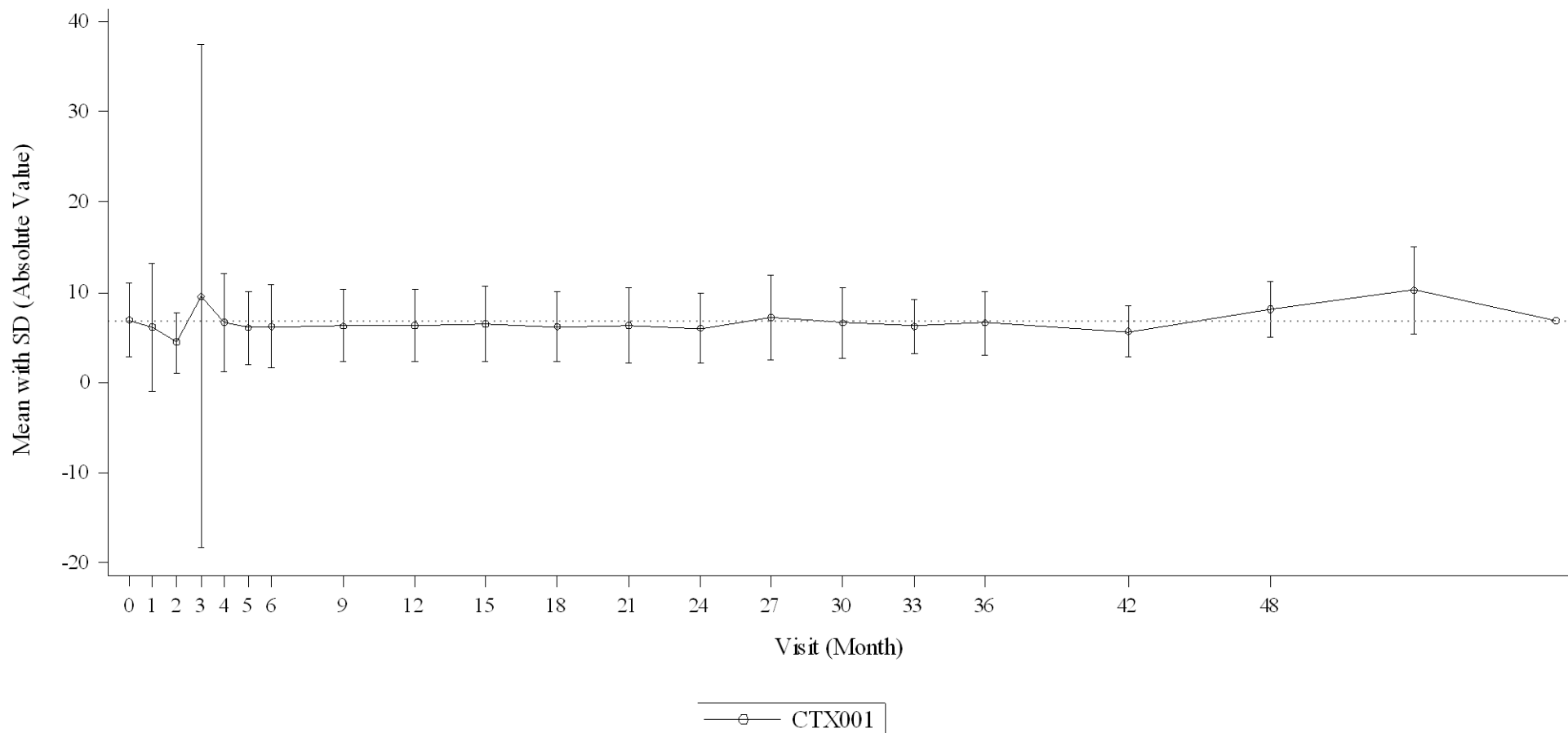
Reticulocytes/Erythrocytes (%)



- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
- Values with "below detectable limit" are considered as 0.  
Program: GMA\CTX001\germandossier\clinostat\_prod\111\_DMC24Q3\f-lb-hemo-sum-pes.sas  
Creation: 11NOV2024 14:36

Figure 2.2.4  
Plot of Hemolysis Markers at Each Visit  
Primary Efficacy Set

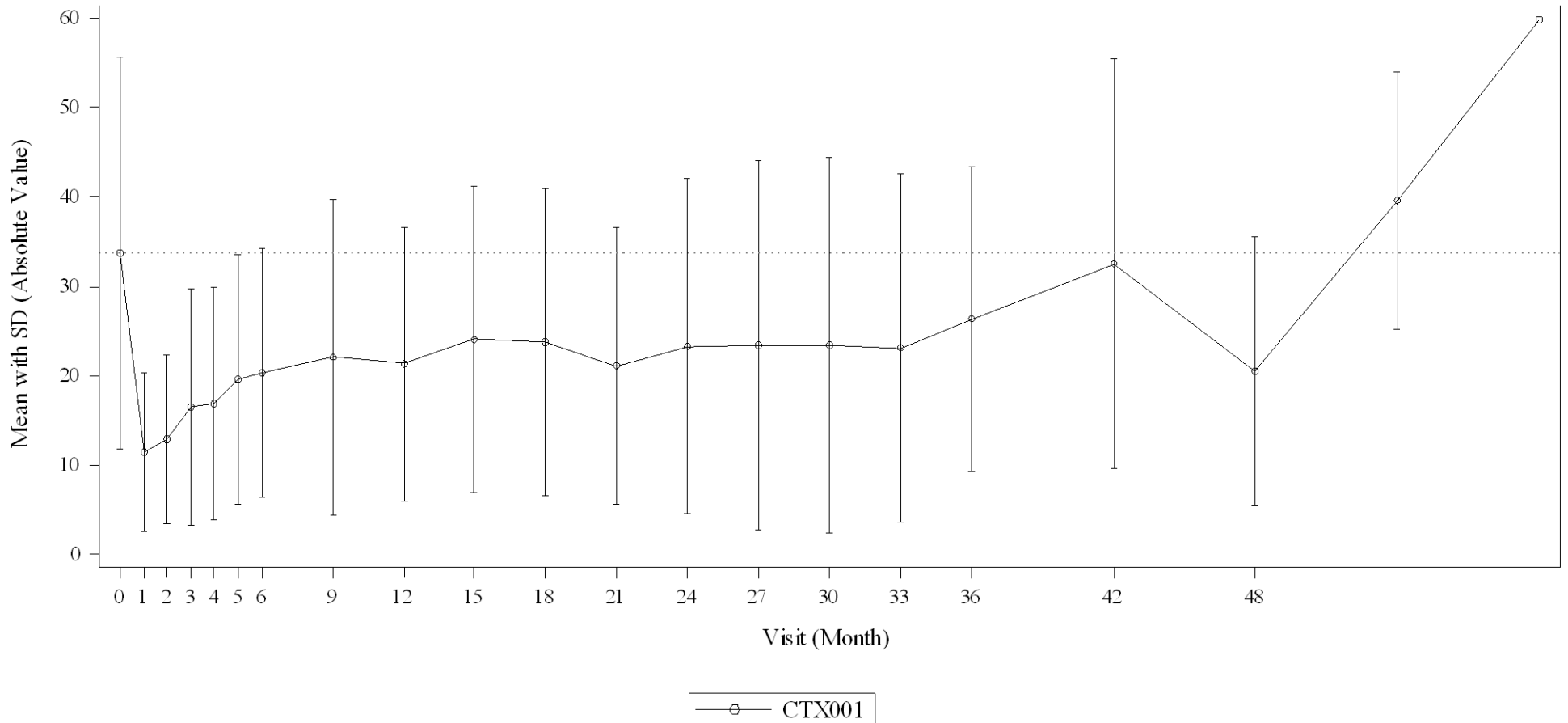
Direct Bilirubin (umol/L)



- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
- Values with "below detectable limit" are considered as 0.

Figure 2.2.4  
Plot of Hemolysis Markers at Each Visit  
Primary Efficacy Set

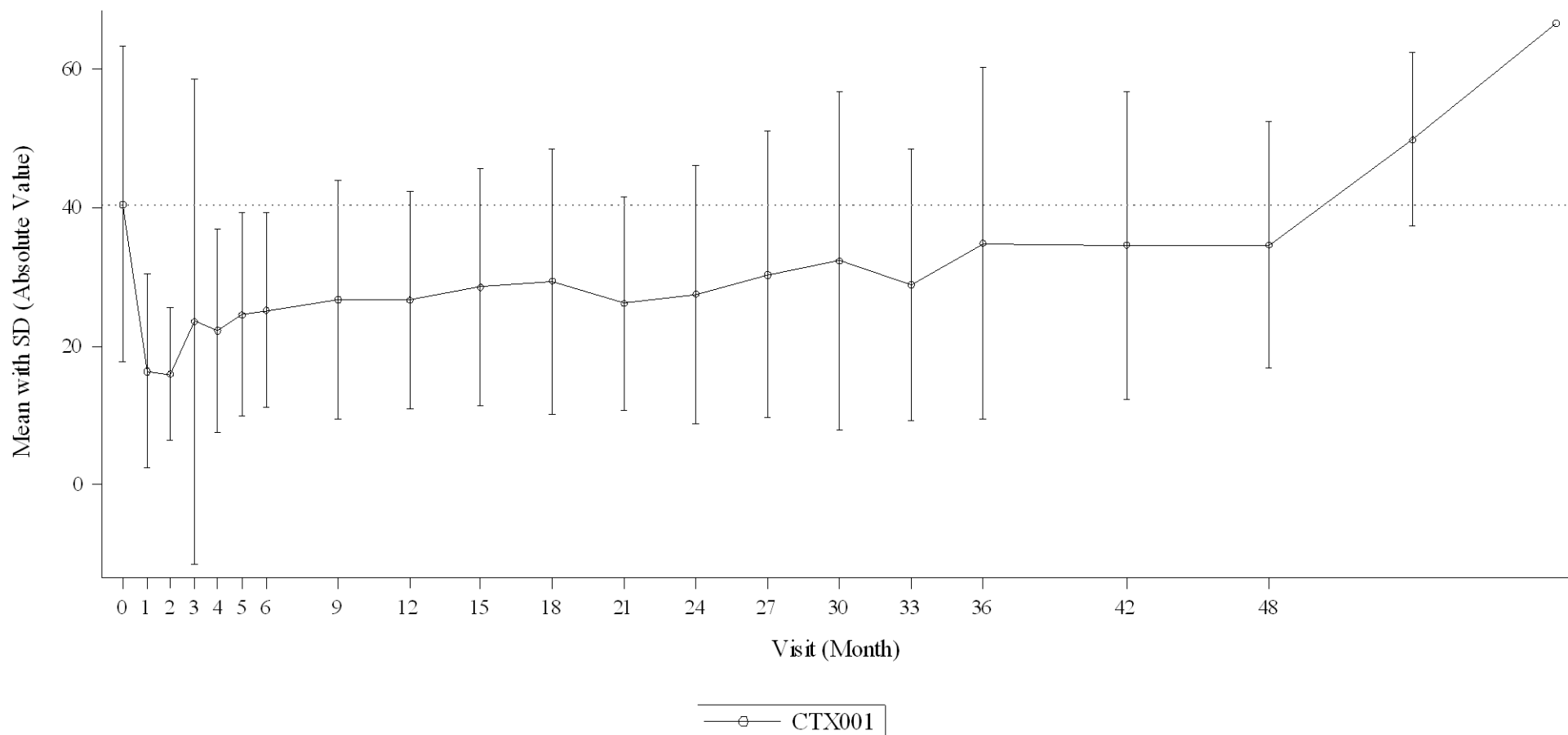
Indirect Bilirubin (umol/L)



- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
- Values with "below detectable limit" are considered as 0.  
Program: GMA\CTX001\germandossier\clinostat\_prod\111\_DMC24Q3\f-lb-hemo-sum-pes.sas  
Creation: 11NOV2024 14:36

Figure 2.2.4  
Plot of Hemolysis Markers at Each Visit  
Primary Efficacy Set

Bilirubin (umol/L)

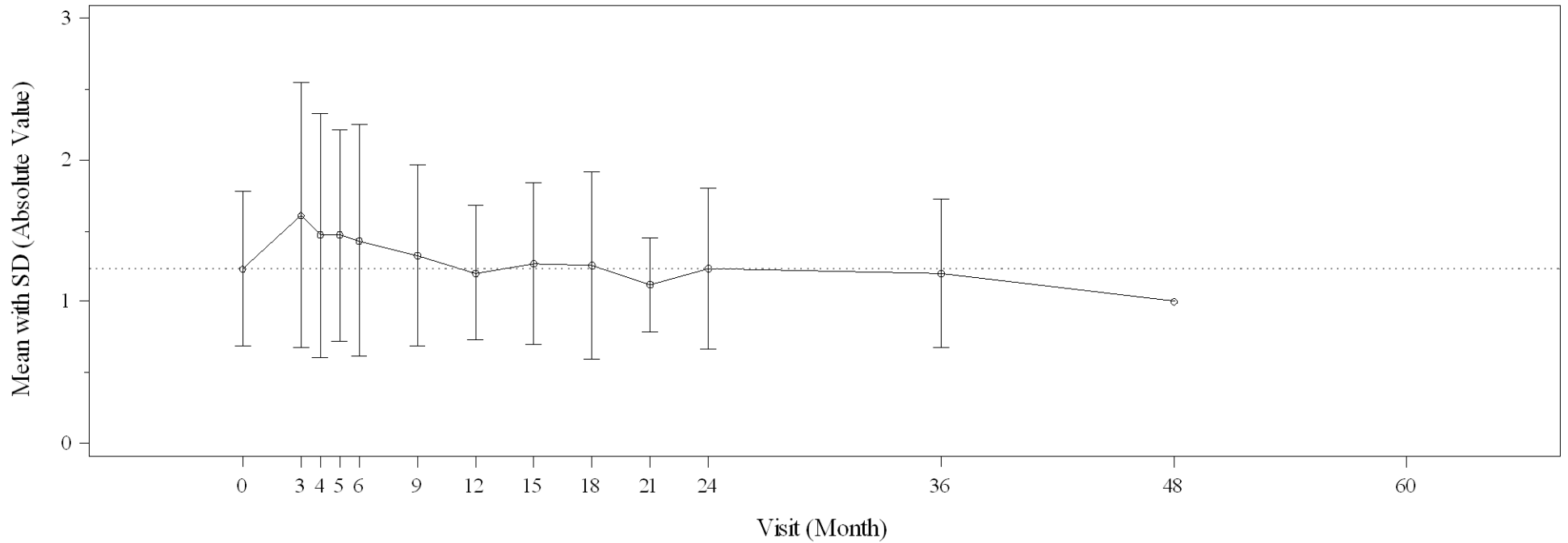


- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
- Values with "below detectable limit" are considered as 0.  
Program: GMA\CTX001\germandossier\clinostat\_prod\111\_DMC24Q3\f-lb-hemo-sum-pes.sas  
Creation: 11NOV2024 14:36



Figure 2.3.8  
Plot of EQ-5D-5L Scores at Each Visit for Subjects  $\geq 18$  and  $\leq 35$  Years of Age at Screening  
Primary Efficacy Set

Mobility

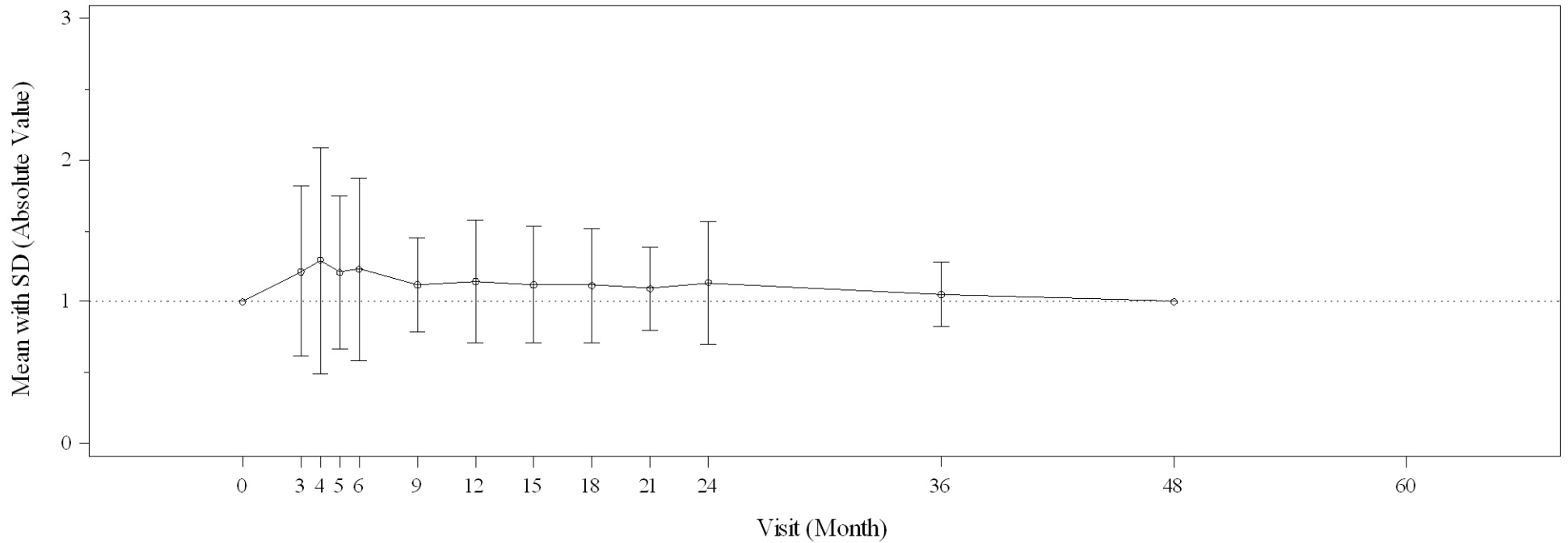


Number of subjects

35 33 34 34 35 34 35 34 35 33 30 20 9

Figure 2.3.8  
Plot of EQ-5D-5L Scores at Each Visit for Subjects  $\geq 18$  and  $\leq 35$  Years of Age at Screening  
Primary Efficacy Set

Self-Care

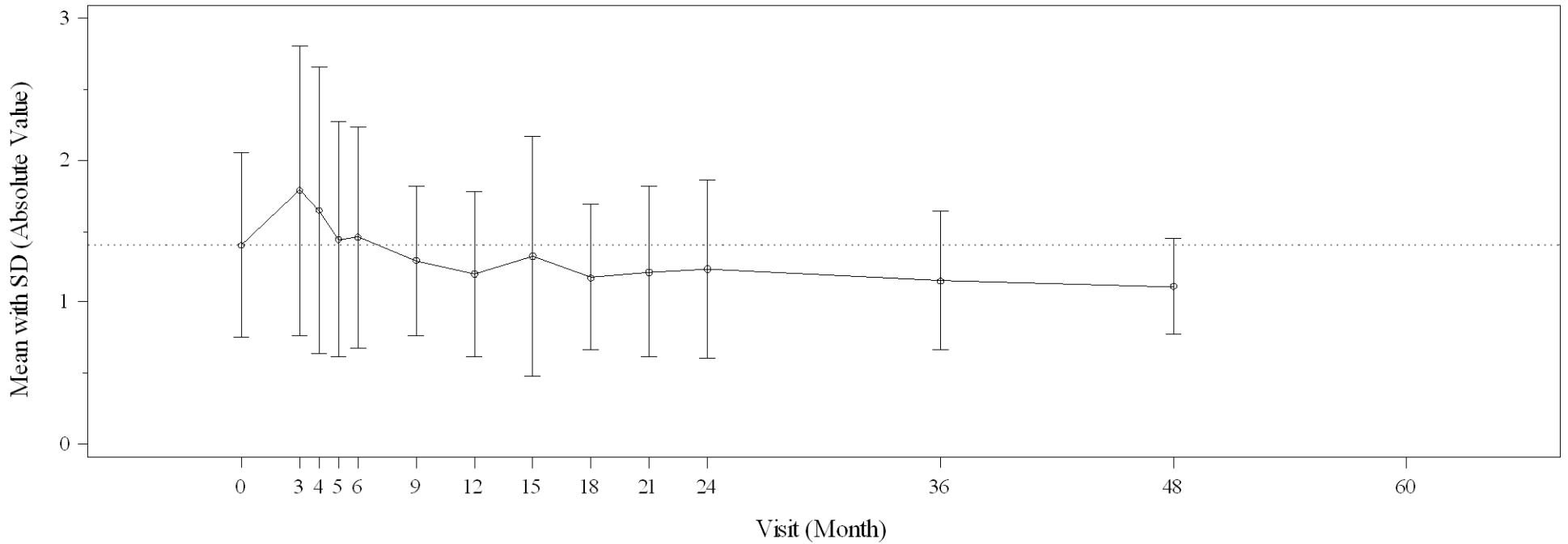


Number of subjects

35 33 34 34 35 34 35 34 35 33 30 20 9

Figure 2.3.8  
Plot of EQ-5D-5L Scores at Each Visit for Subjects  $\geq 18$  and  $\leq 35$  Years of Age at Screening  
Primary Efficacy Set

Usual Activities

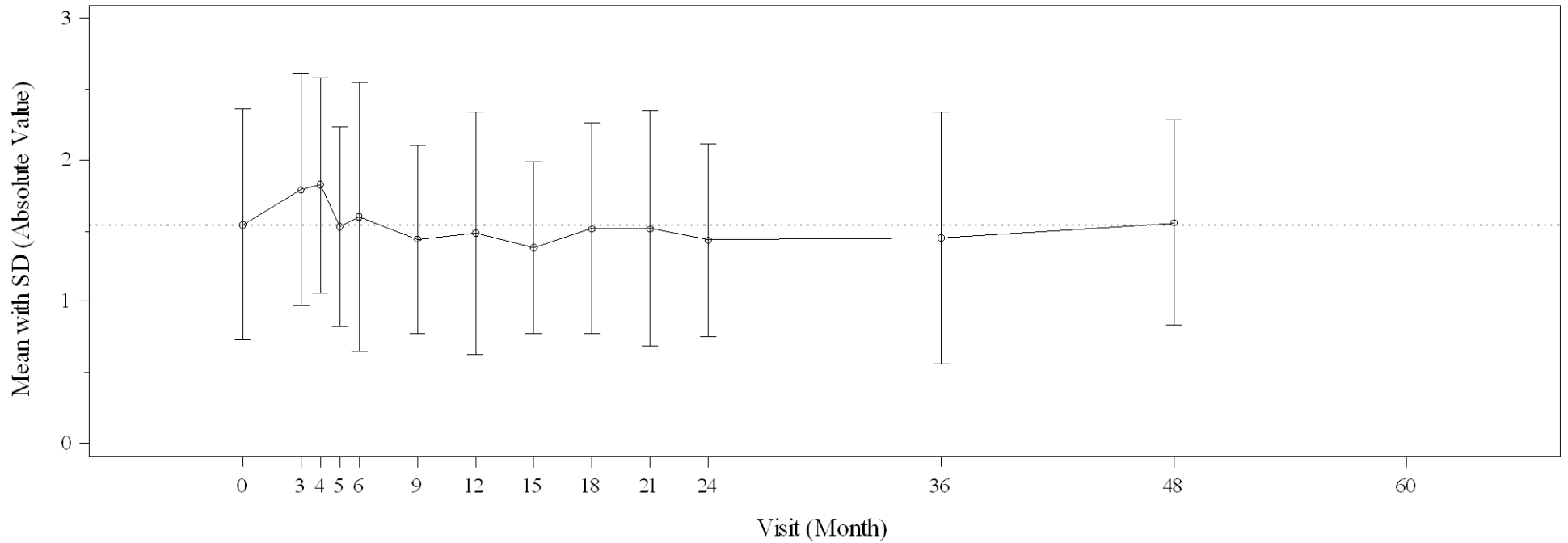


Number of subjects

35 33 34 34 35 34 35 34 35 33 30 20 9

Figure 2.3.8  
Plot of EQ-5D-5L Scores at Each Visit for Subjects  $\geq 18$  and  $\leq 35$  Years of Age at Screening  
Primary Efficacy Set

Pain/Discomfort

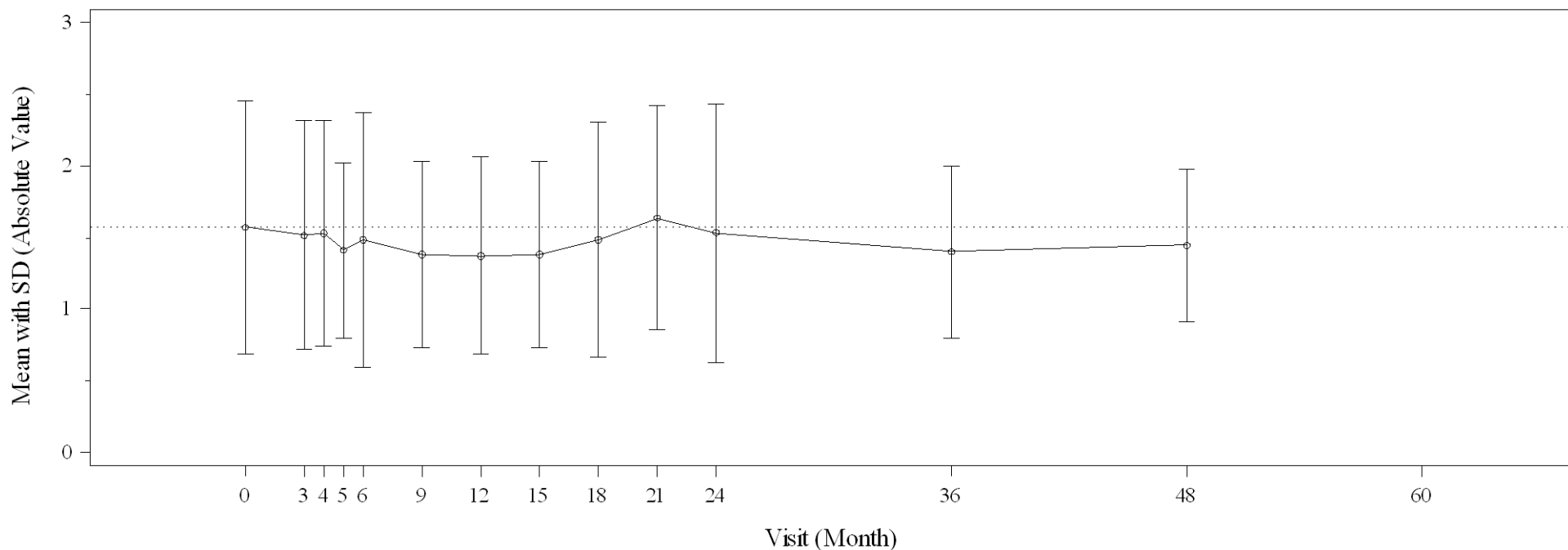


Number of subjects

35 33 34 34 35 34 35 34 35 33 30 20 9

Figure 2.3.8  
Plot of EQ-5D-5L Scores at Each Visit for Subjects  $\geq 18$  and  $\leq 35$  Years of Age at Screening  
Primary Efficacy Set

Anxiety/Depression



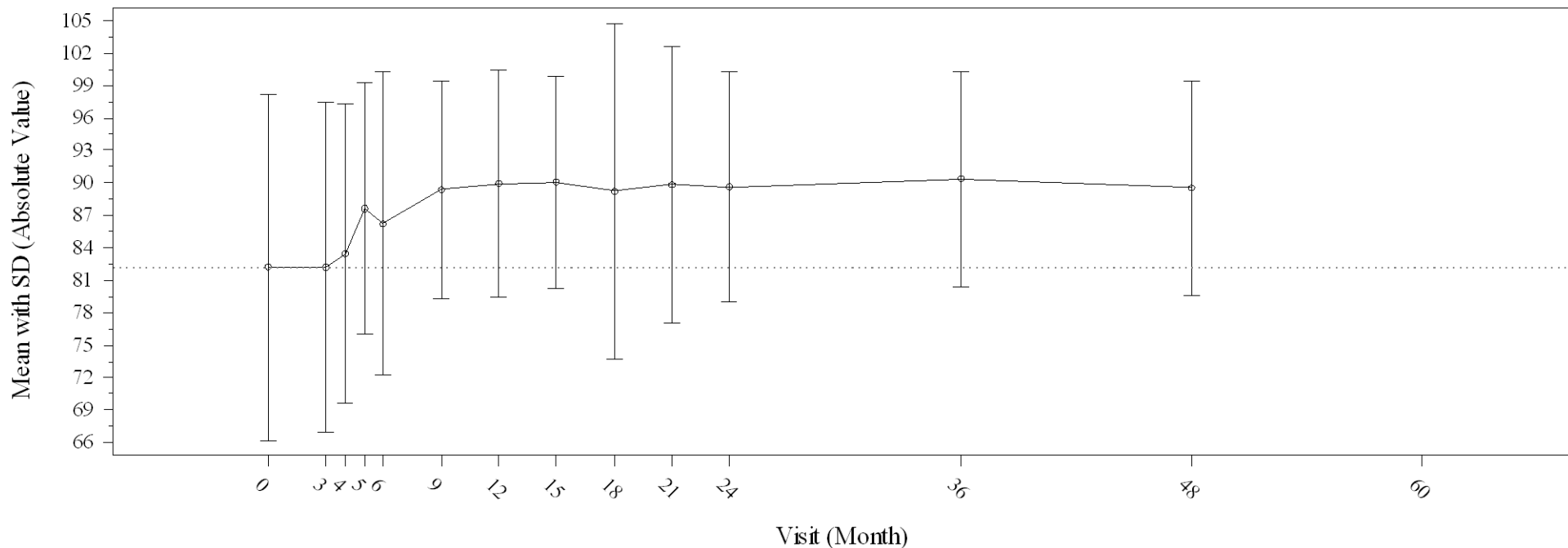
Number of subjects

35 33 34 34 35 34 35 34 35 33 30 20 9

- EQ-5D-5L: EuroQol Quality of Life Scale.  
- Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
- The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.

Figure 2.3.8  
 Plot of EQ-5D-5L Scores at Each Visit for Subjects  $\geq 18$  and  $\leq 35$  Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

EQ VAS Score



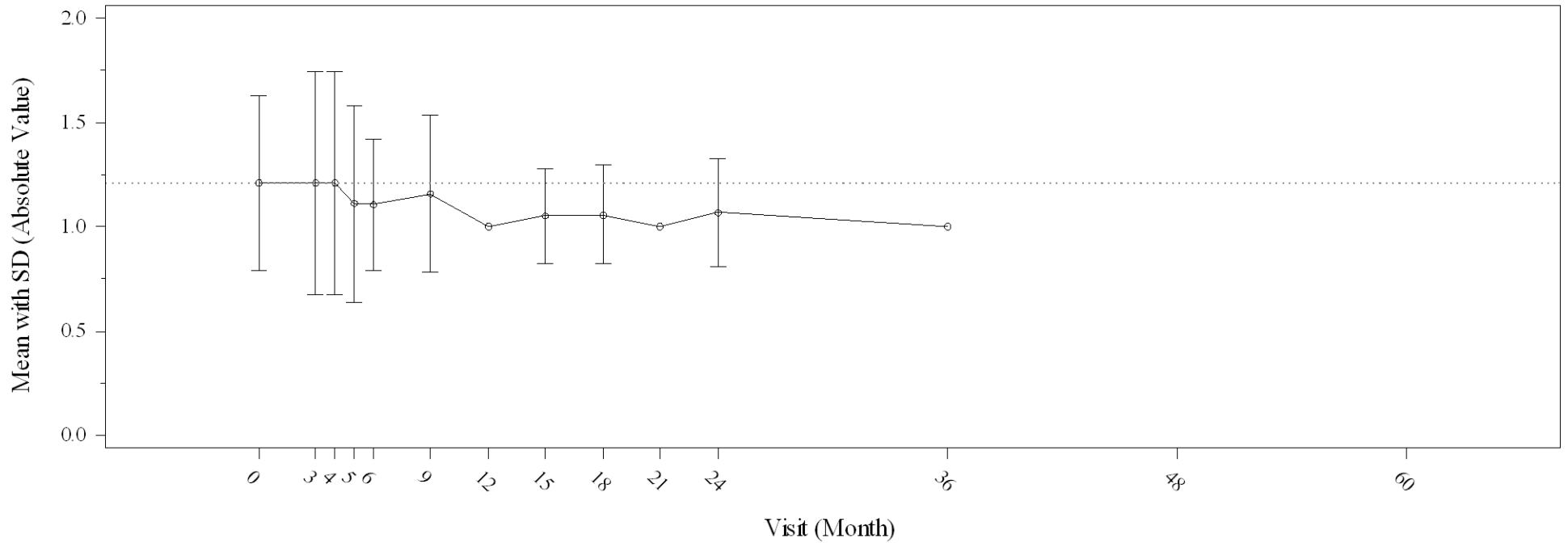
Number of subjects

35    33 34 34 35    34    35    34    35    33    30    20    9

- EQ-5D-5L: EuroQol Quality of Life Scale.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.

Figure 2.4.8  
 Plot of EQ-5D-Youth/Proxy Scores at Each Visit for Subjects ≥12 and <18 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

non-adult (Mobility)

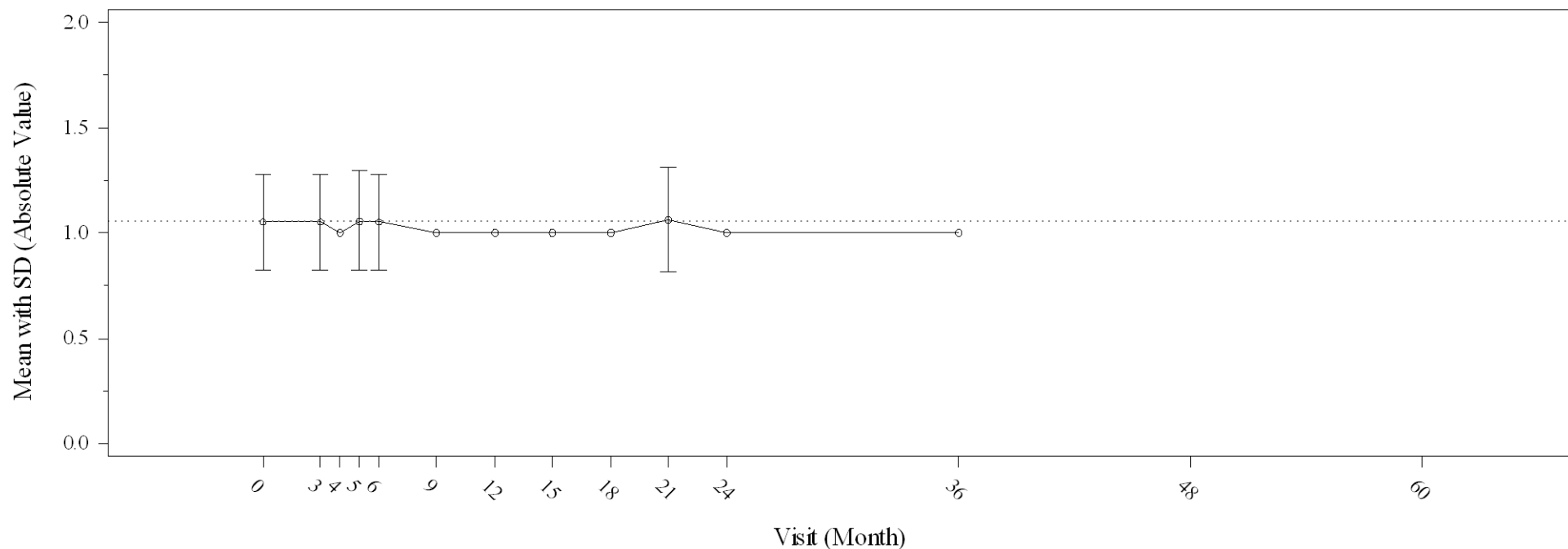


Number of subjects

19 19 19 18 19 19 19 18 16 15 5

Figure 2.4.8  
 Plot of EQ-5D-Youth/Proxy Scores at Each Visit for Subjects  $\geq 12$  and  $< 18$  Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

non-adult (Self-Care)



Number of subjects

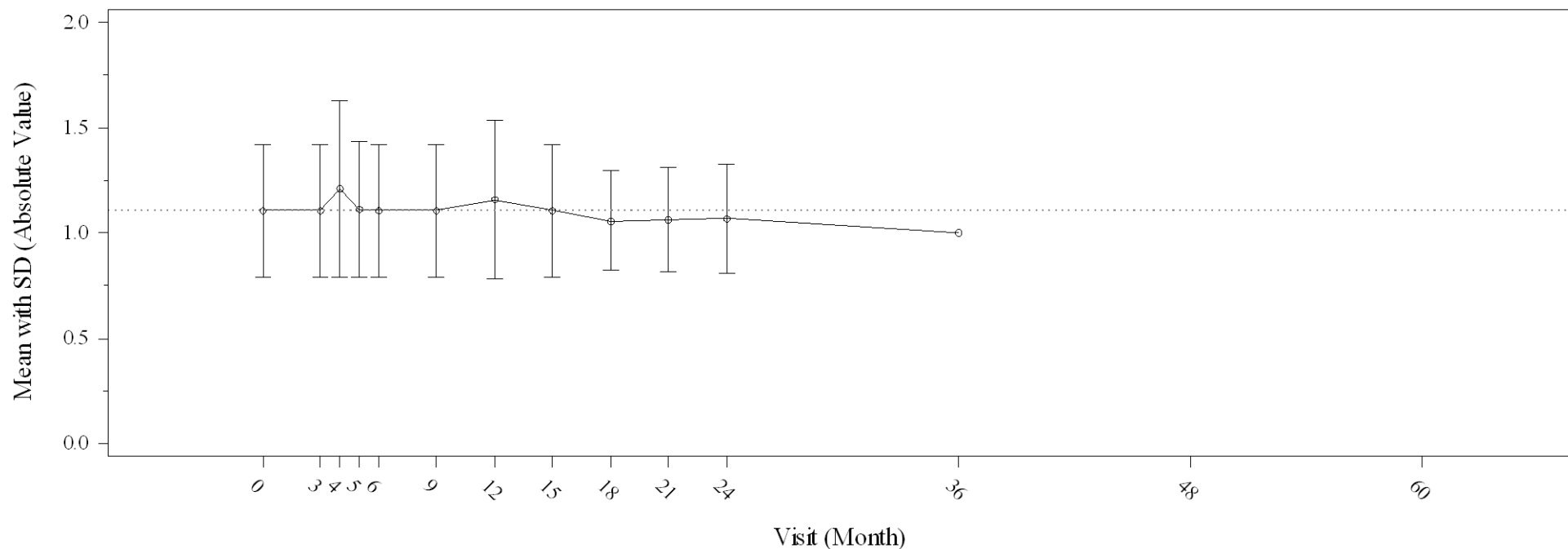
19 19 19 18 19 19 19 18 16 15 5

- EQ-5D-Youth: EuroQol Quality of Life Scale for Children and Adolescents.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 Program: GMA\CTX001\germandossier\clinostat\_prod\111\_DMC24Q3\f-qs-eq5y-118-sum-pes.sas Creation: 13NOV2024 10:31



Figure 2.4.8  
 Plot of EQ-5D-Youth/Proxy Scores at Each Visit for Subjects ≥12 and <18 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

non-adult (Usual Activities)

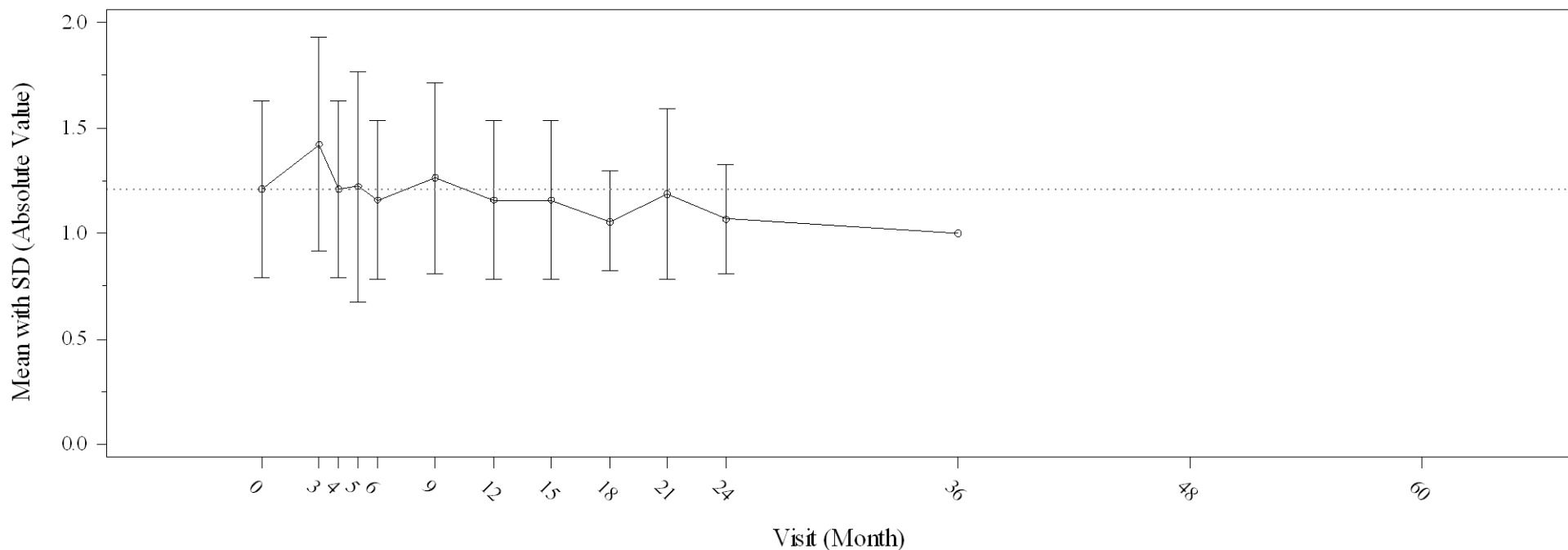


Number of subjects

19 19 19 18 19 19 19 18 16 15 5

Figure 2.4.8  
 Plot of EQ-5D-Youth/Proxy Scores at Each Visit for Subjects ≥12 and <18 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

non-adult (Pain/Discomfort)



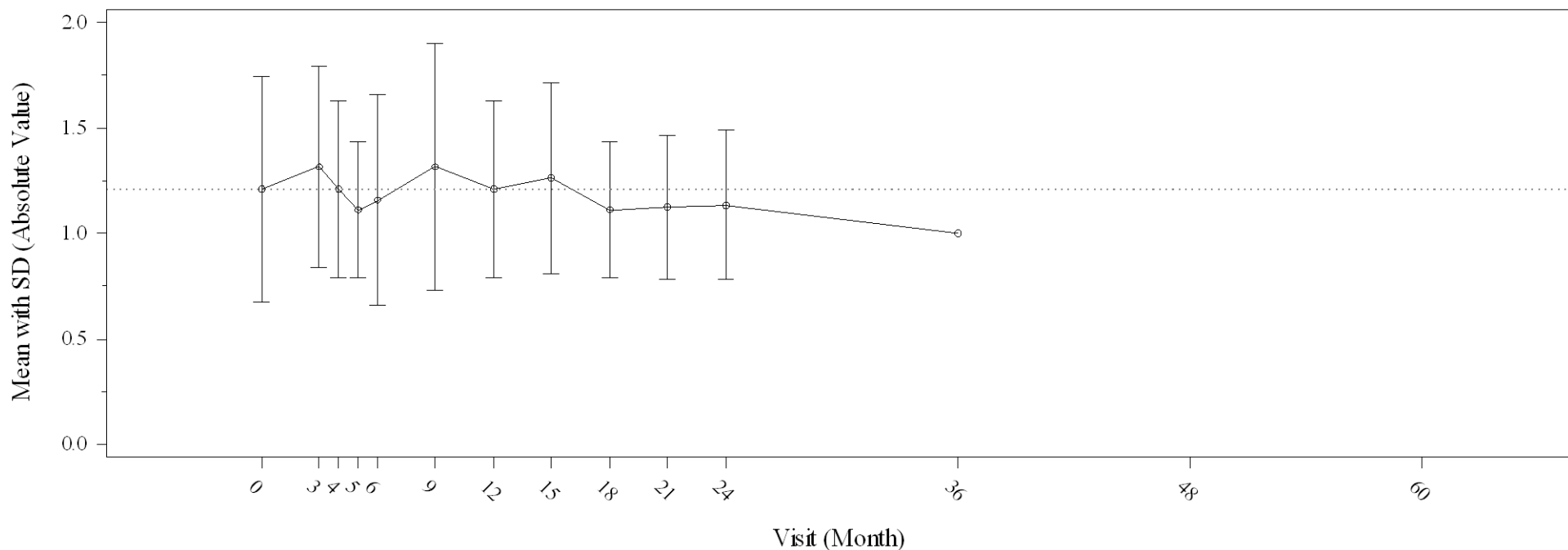
Number of subjects

19 19 19 18 19 19 19 18 16 15 5

- EQ-5D-Youth: EuroQol Quality of Life Scale for Children and Adolescents.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.

Figure 2.4.8  
 Plot of EQ-5D-Youth/Proxy Scores at Each Visit for Subjects ≥12 and <18 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

non-adult (Worried/Sad/Unhappy)

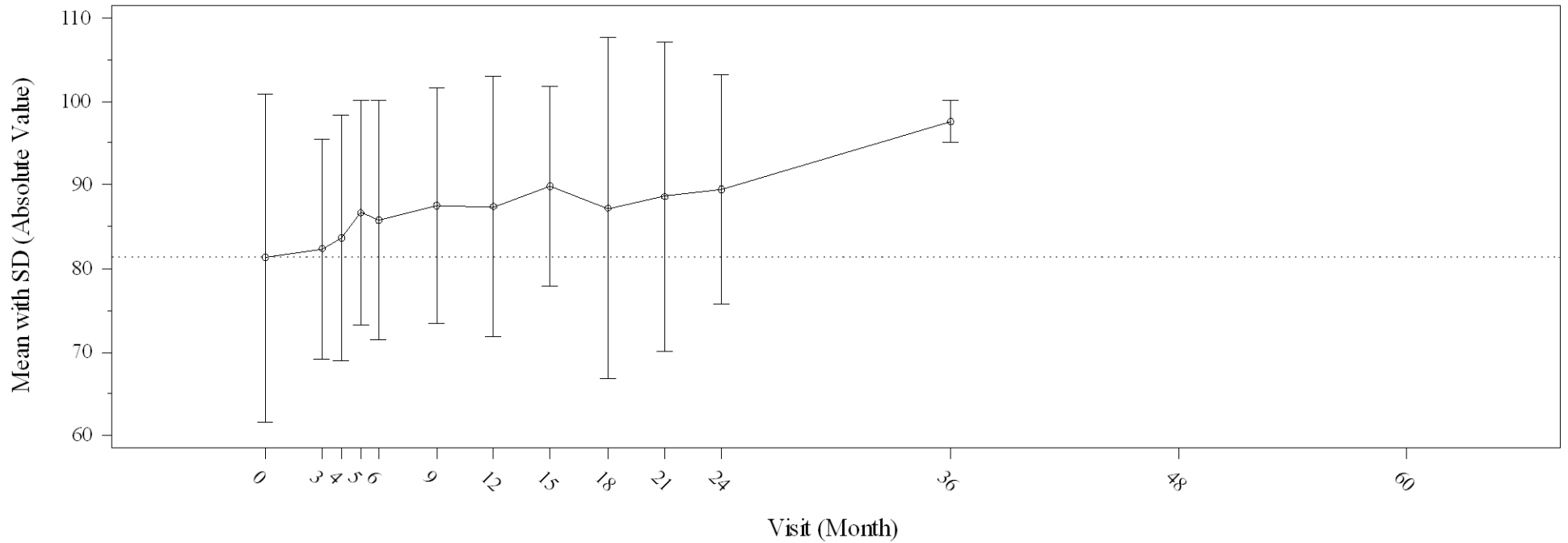


Number of subjects

19 19 19 18 19 19 19 18 16 15 5

Figure 2.4.8  
 Plot of EQ-5D-Youth/Proxy Scores at Each Visit for Subjects ≥12 and <18 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

non-adult (EQ VAS Score)



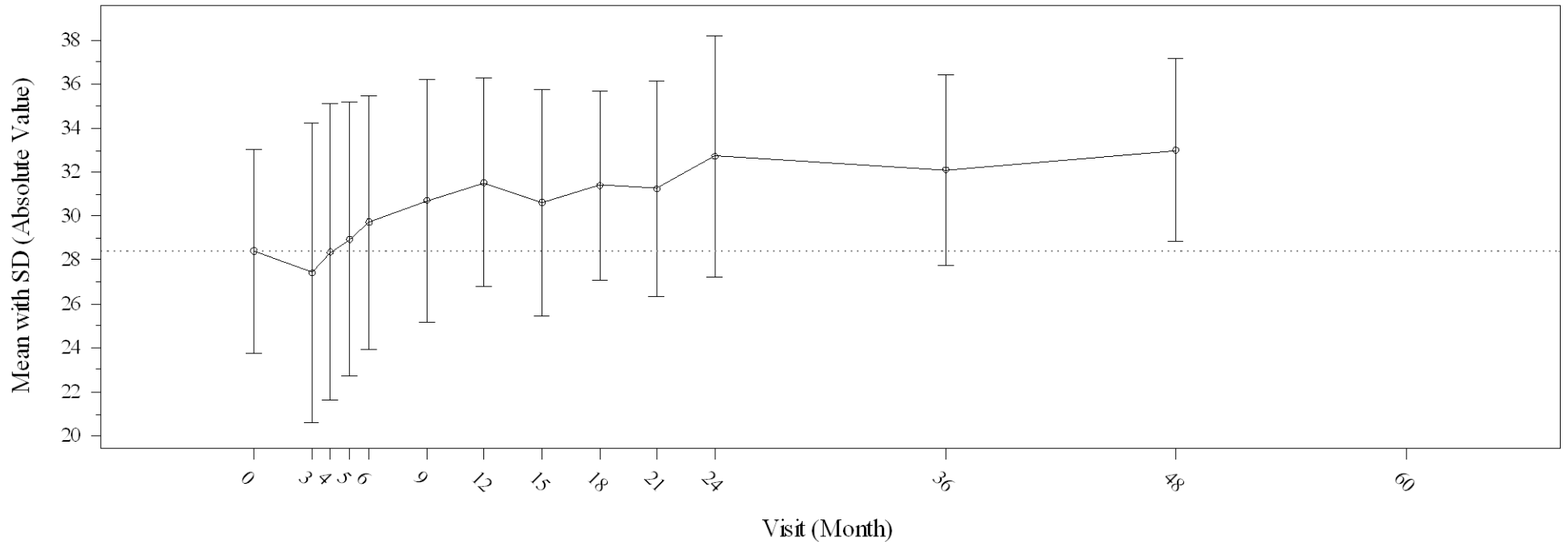
Number of subjects

19 19 19 18 19 19 19 18 16 15 5

- EQ-5D-Youth: EuroQol Quality of Life Scale for Children and Adolescents.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.

Figure 2.5.8  
 Plot of FACT-BMT Scores at Each Visit for Subjects  $\geq 18$  and  $\leq 35$  Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Bone Marrow Transplant



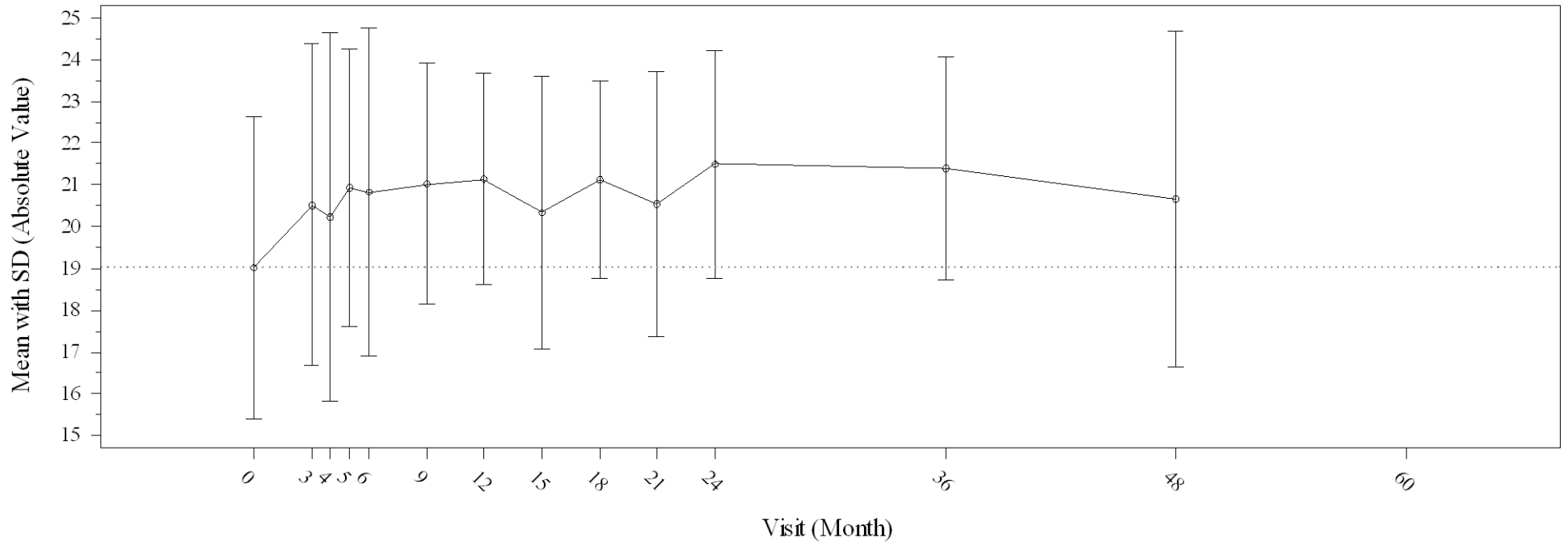
Number of subjects

35      33 34 34 35      34      35      35      33      33      30      20      9

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.

Figure 2.5.8  
 Plot of FACT-BMT Scores at Each Visit for Subjects  $\geq 18$  and  $\leq 35$  Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Emotional



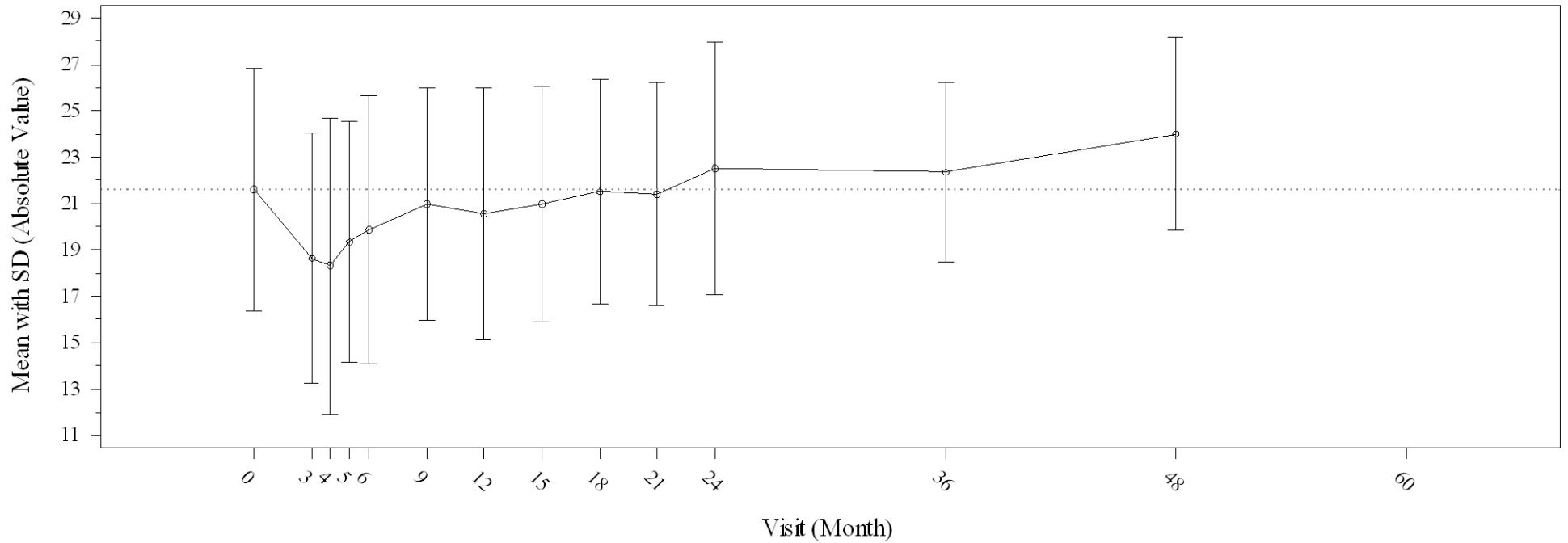
Number of subjects

35 33 35 34 35 34 35 35 33 33 30 20 9

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.

Figure 2.5.8  
 Plot of FACT-BMT Scores at Each Visit for Subjects  $\geq 18$  and  $\leq 35$  Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Functional



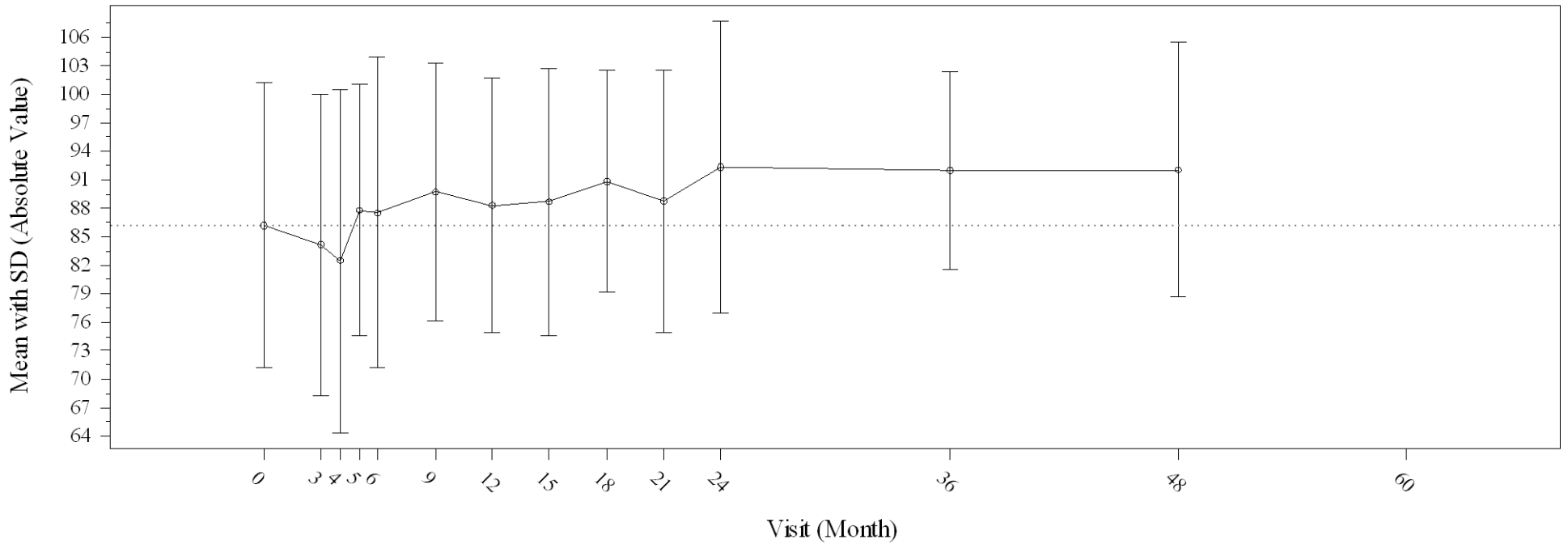
Number of subjects

35 33 35 34 35 34 35 35 33 33 30 20 9

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.

Figure 2.5.8  
 Plot of FACT-BMT Scores at Each Visit for Subjects  $\geq 18$  and  $\leq 35$  Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

FACT-G Total Score



Number of subjects

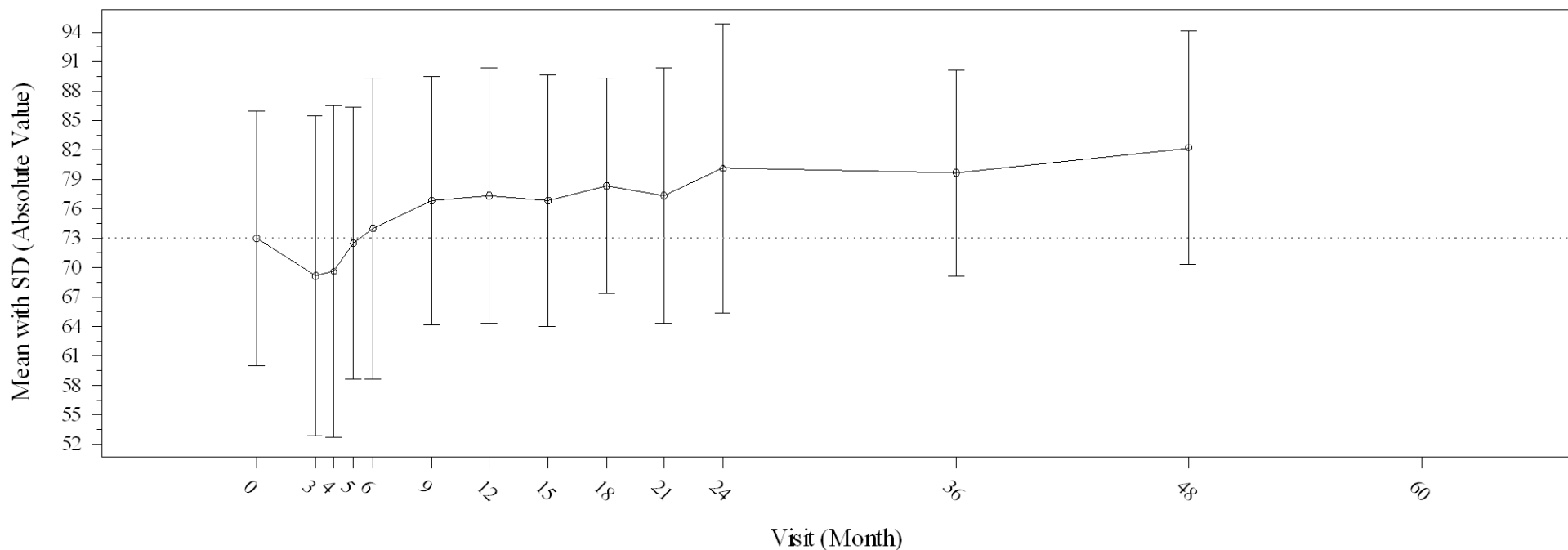
35    33 35 34 35    34    35    35    33    33    30    20    9

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.



Figure 2.5.8  
 Plot of FACT-BMT Scores at Each Visit for Subjects  $\geq 18$  and  $\leq 35$  Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

FACT\_BMT Trial Outcome Index



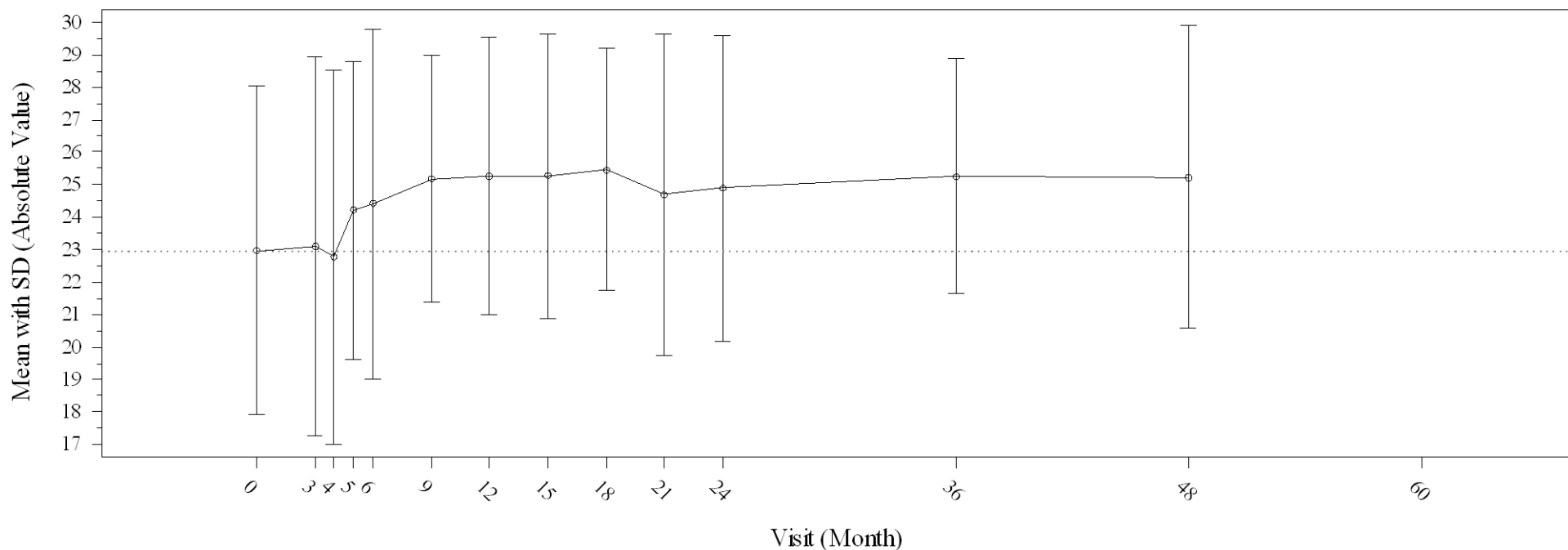
Number of subjects

35    33 34 34 35    34    35    35    33    33    30    20    9

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.

Figure 2.5.8  
 Plot of FACT-BMT Scores at Each Visit for Subjects  $\geq 18$  and  $\leq 35$  Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Physical



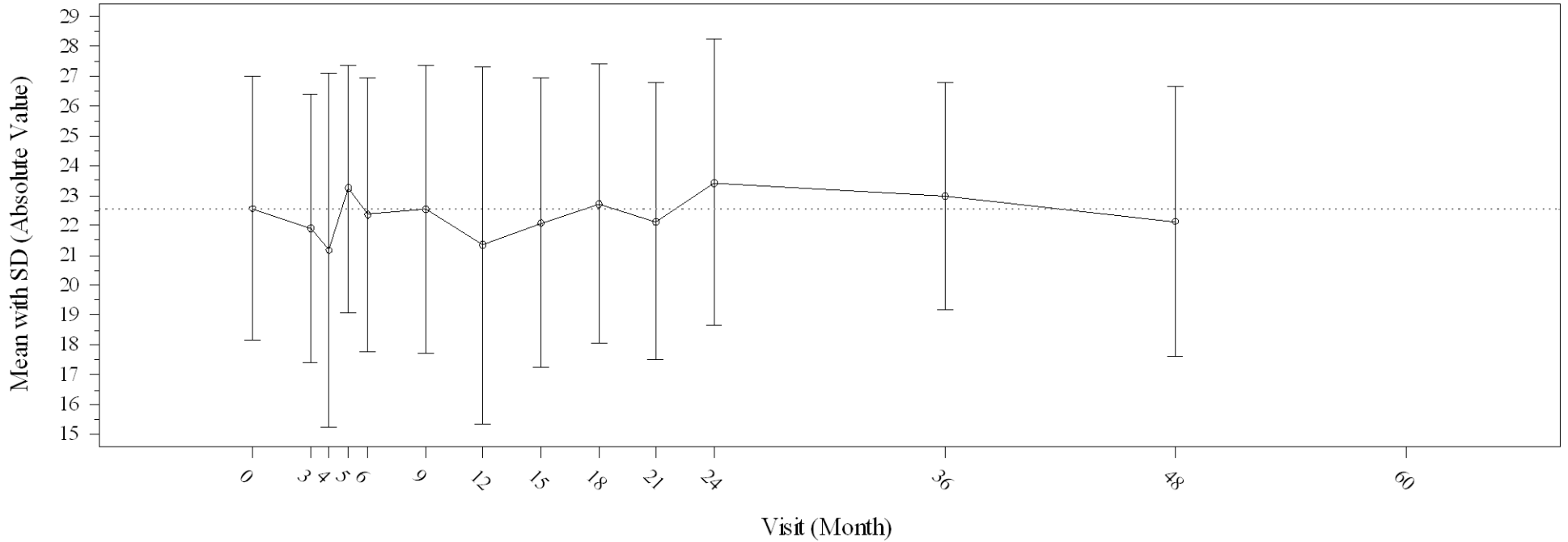
Number of subjects

35    33 35 34 35    34    35    35    33    33    30    20    9

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.

Figure 2.5.8  
 Plot of FACT-BMT Scores at Each Visit for Subjects  $\geq 18$  and  $\leq 35$  Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Social/Family



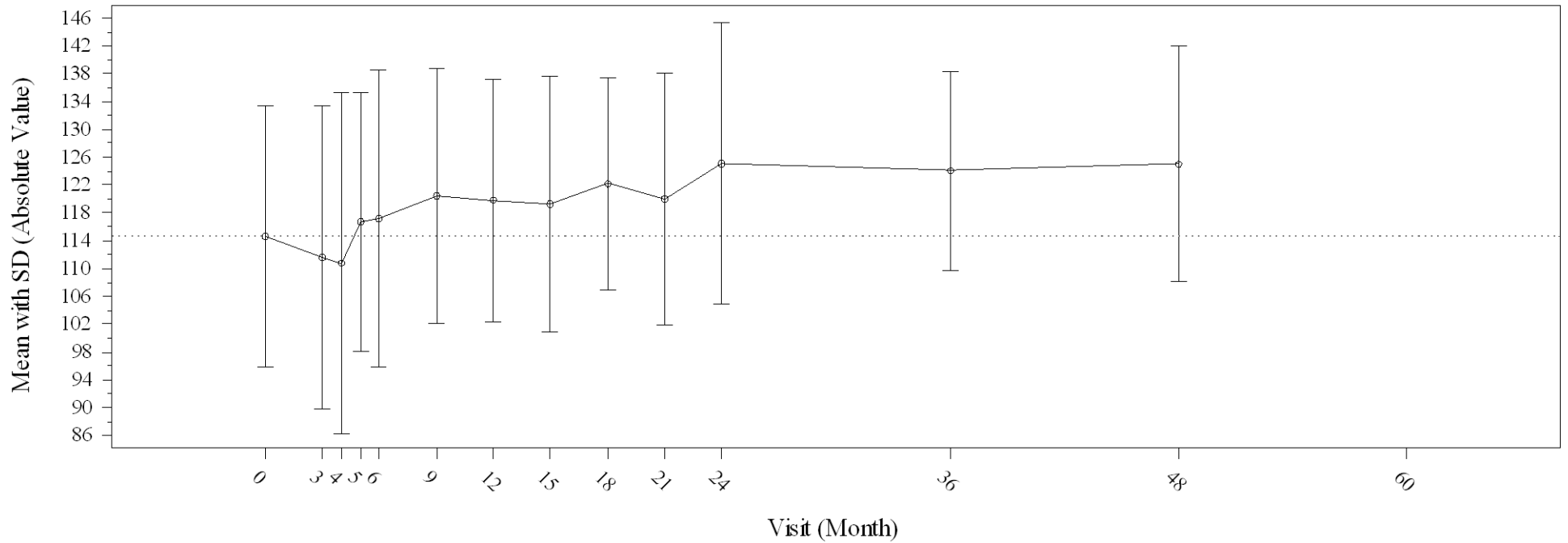
Number of subjects

35    33 35 34 35    34    35    35    33    33    30    20    9

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.

Figure 2.5.8  
 Plot of FACT-BMT Scores at Each Visit for Subjects  $\geq 18$  and  $\leq 35$  Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

FACT-BMT Total Score



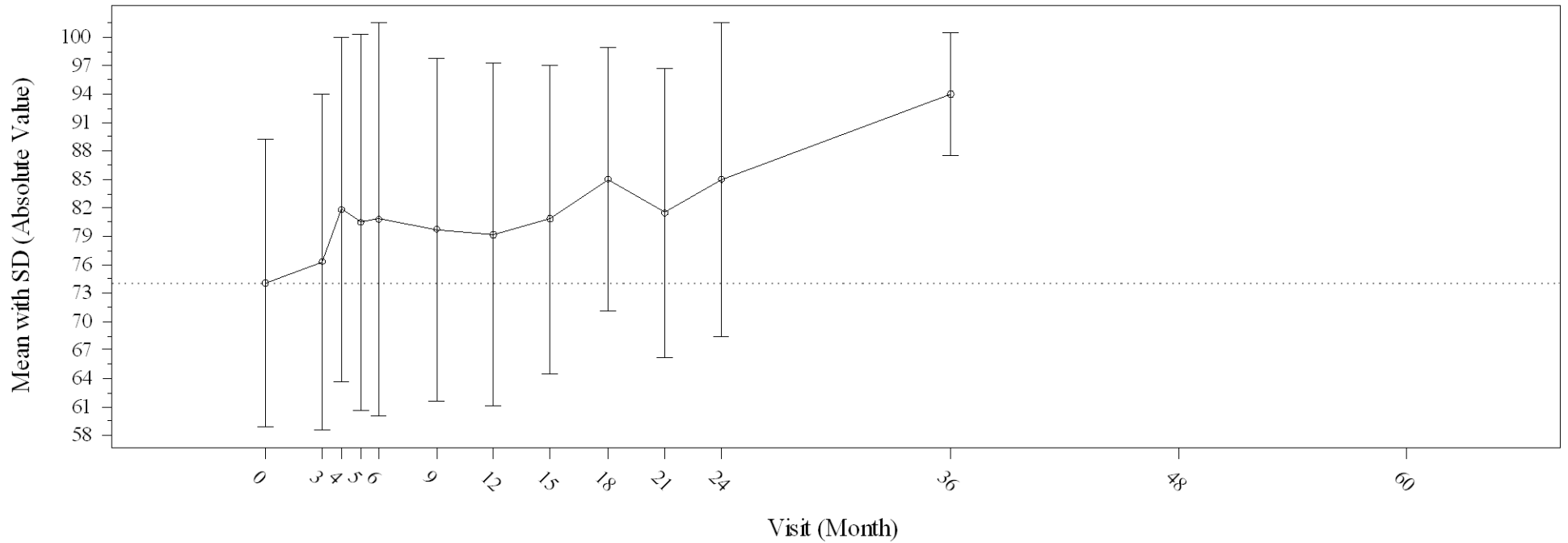
Number of subjects

35 33 34 34 35 34 35 35 33 33 30 20 9

- FACT-BMT: Functional assessment of cancer therapy-bone marrow transplant.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.

Figure 2.6.8  
Plot of PedsQL Scores at Each Visit for Subjects  $\geq 12$  and  $< 18$  Years of Age at Screening  
Primary Efficacy Set

Child/Teen (Emotional)

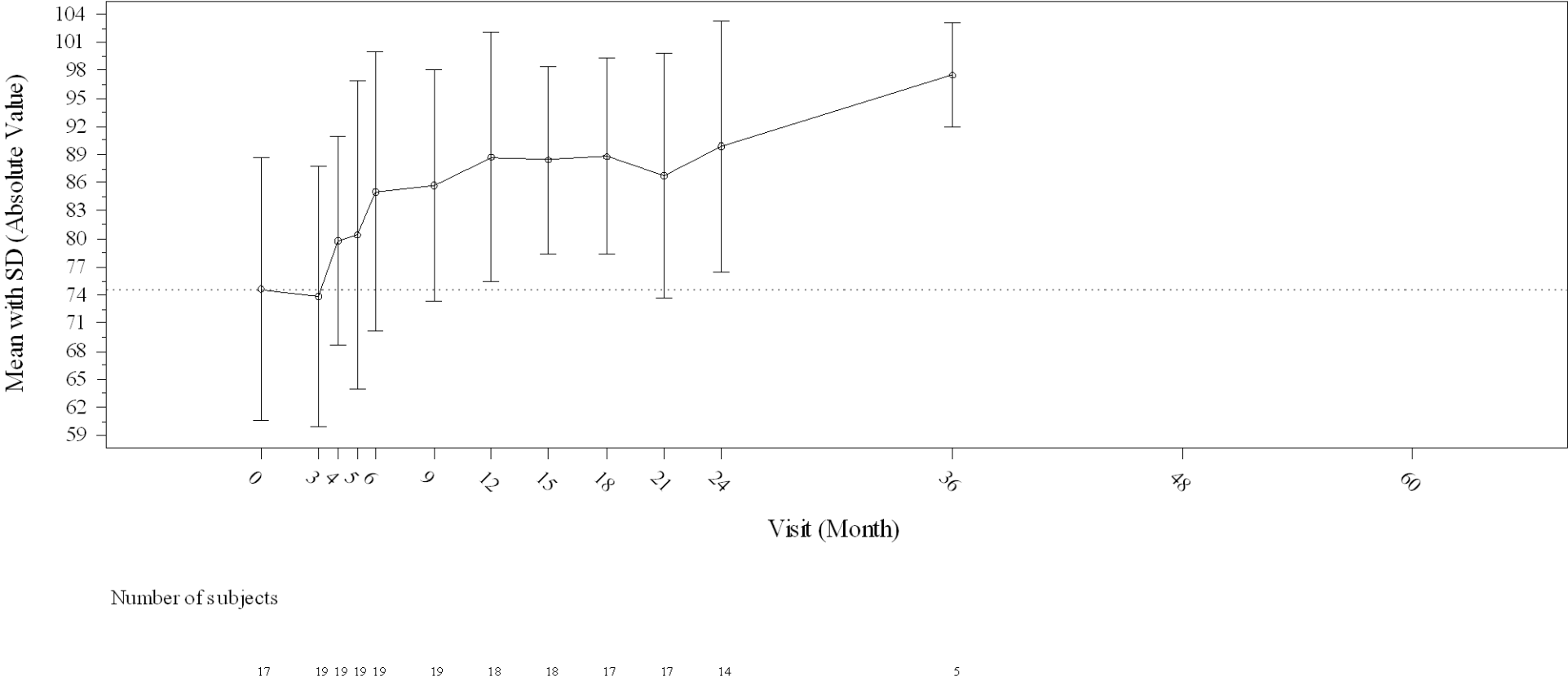


Number of subjects

17 19 19 19 19 18 18 17 17 14 5

Figure 2.6.8  
 Plot of PedsQL Scores at Each Visit for Subjects ≥12 and <18 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

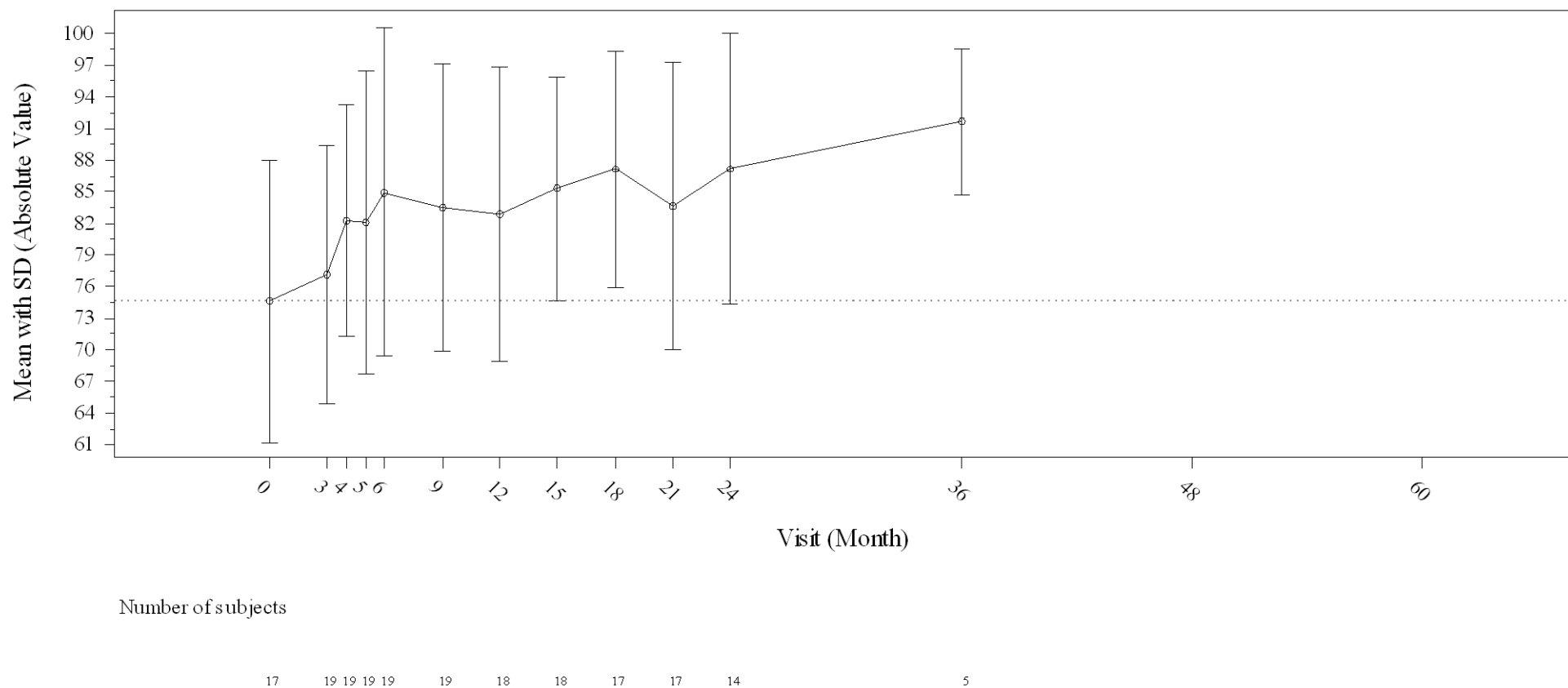
Child/Teen (Physical)



- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.  
 Program: GMA\CTX001\germandossier\clinstat\_prod\111\_DMC24Q3\f-qs-pq-118-sum-pes.sas  
 Creation: 13NOV2024 10:31

Figure 2.6.8  
 Plot of PedsQL Scores at Each Visit for Subjects  $\geq 12$  and  $< 18$  Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

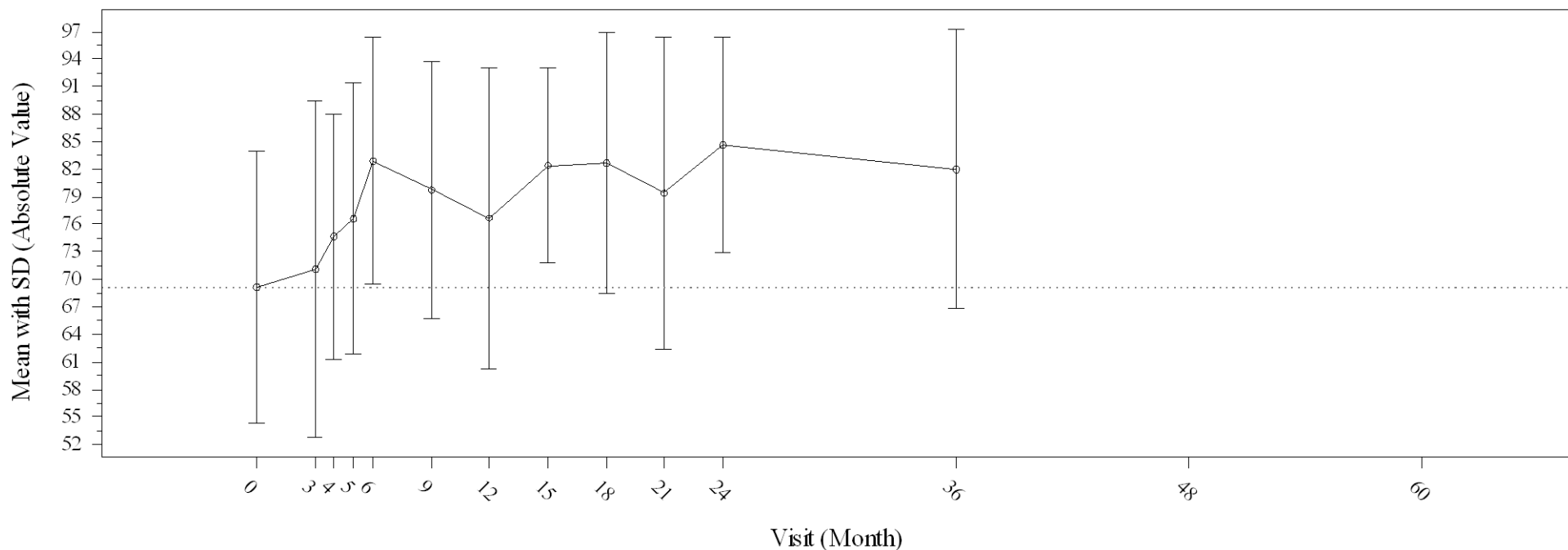
Child/Teen (Psychosocial)



- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.

Figure 2.6.8  
 Plot of PedsQL Scores at Each Visit for Subjects ≥12 and <18 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (School)



Number of subjects

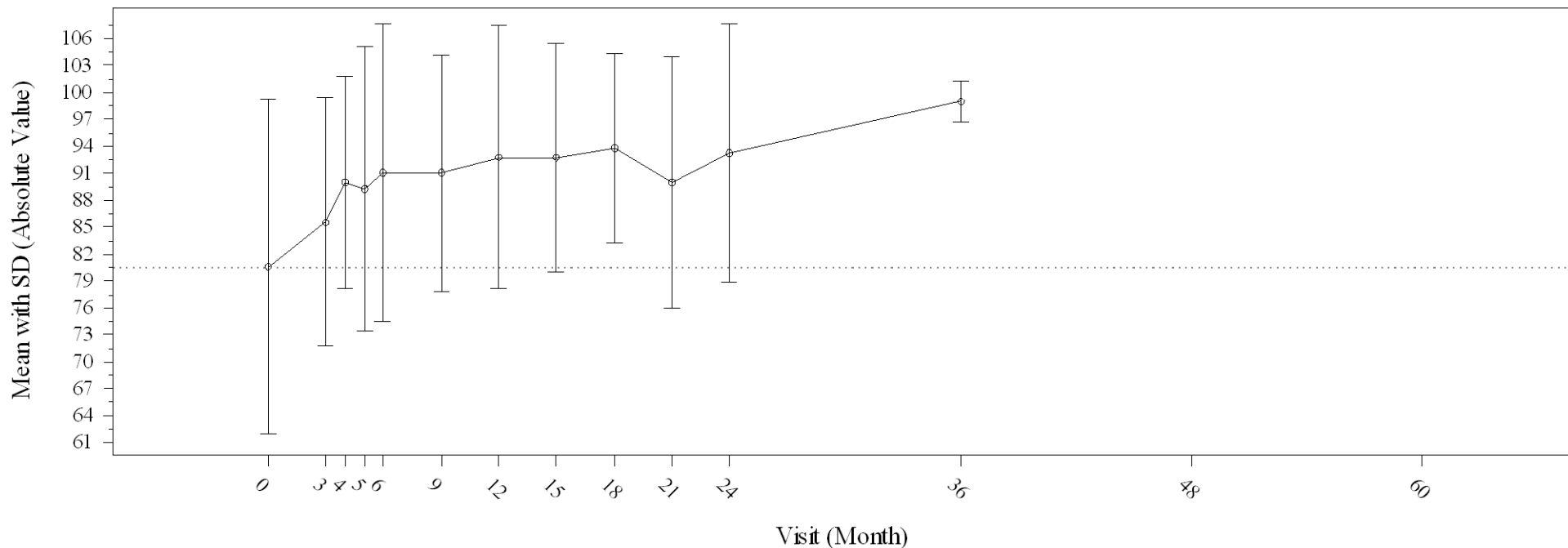
17 18 19 19 19 18 18 17 17 13 5

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.



Figure 2.6.8  
 Plot of PedsQL Scores at Each Visit for Subjects ≥12 and <18 Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Social)



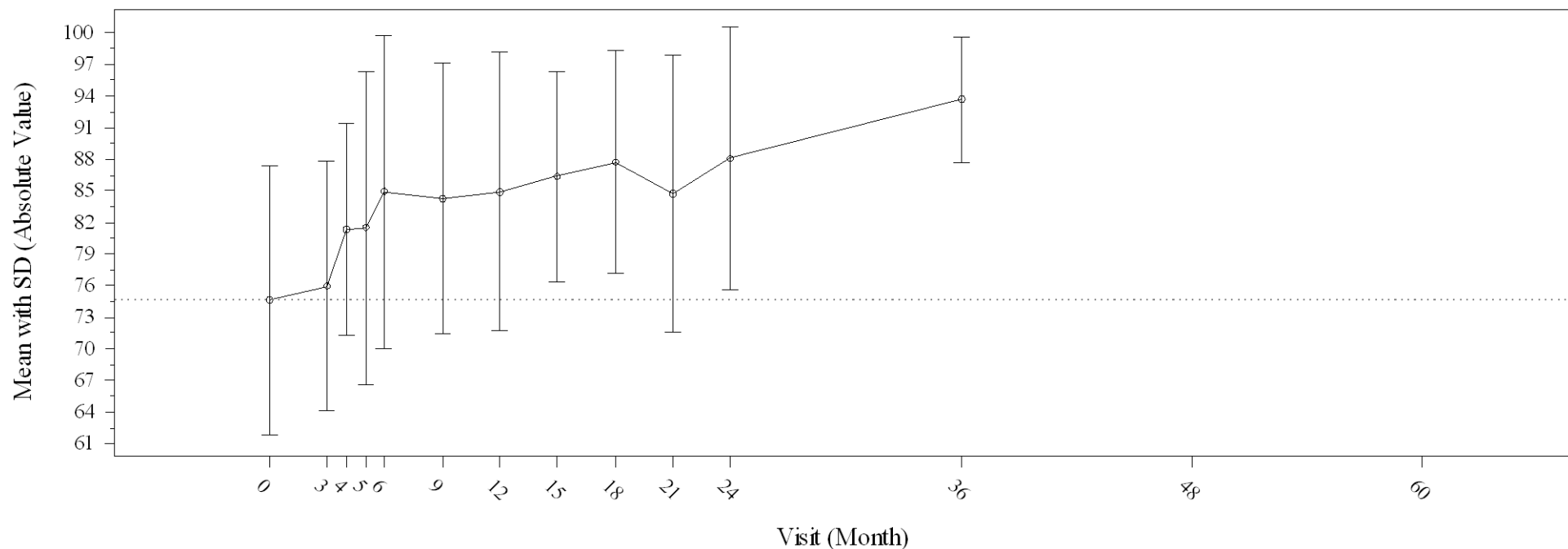
Number of subjects

17    19 19 19 19    19    18    18    17    17    14    5

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.

Figure 2.6.8  
 Plot of PedsQL Scores at Each Visit for Subjects  $\geq 12$  and  $< 18$  Years of Age at Screening  
 Primary Efficacy Set

Child/Teen (Total)



Number of subjects

17    19 19 19 19    19    18    18    17    17    14    5

- PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.  
 - Baseline is defined as the most recent non-missing measurement (scheduled or unscheduled) collected before the start of mobilization.  
 - The post CTX001 infusion follow-up periods in both Studies 111 and 131, if any, are included in this analysis.