

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Allogene T-Zellen (Zalmoxis[®])

Dompé farmaceutici S.p.A.

Modul 4 A

*Haploidentische hämatopoetische Stammzell-
transplantation (HSCT) bei hämatologischen
Malignitäten*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	11
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	15
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	16
4.2 Methodik	21
4.2.1 Fragestellung	21
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	24
4.2.3 Informationsbeschaffung	28
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	28
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	28
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	29
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	31
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	31
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	33
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	33
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	34
4.2.5.3 Meta-Analysen	37
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	38
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	39
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	41
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	43
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	43
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	43
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	43
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	45
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	47
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	49
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	51
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	51
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	55
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	55
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	56
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT	59
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	60
4.3.2 Weitere Unterlagen	61
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	61

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	61
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	61
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	61
4.3.2.1.3.1	Endpunkte – indirekte Vergleiche aus RCT	62
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	64
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	64
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	64
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	64
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	65
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	65
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	66
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	66
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	67
4.3.2.3.2	Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	67
4.3.2.3.3	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	72
4.3.2.3.4	Studien aus der Suche in Studienregistern	74
4.3.2.3.5	Resultierender Studienpool: Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
4.3.2.3.6	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	81
4.3.2.3.7	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	99
4.3.2.3.7.1	Immunrestitution (IR) – weitere Untersuchungen.....	100
4.3.2.3.7.2	Endpunkt Zeit bis zur Immunrestitution (IR) – weitere Untersuchungen	102
4.3.2.3.7.3	Endpunkt Rückfall – weitere Untersuchungen	106
4.3.2.3.7.4	Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen.....	113
4.3.2.3.7.5	Endpunkt Nicht-Rückfalls-Mortalität (NRM) – weitere Untersuchungen	117
4.3.2.3.7.6	Endpunkt Graft-versus-Host-Disease (GvHD) – weitere Untersuchungen	126
4.3.2.3.7.7	Endpunkt Infektionen – weitere Untersuchungen	139
4.3.2.3.7.8	Endpunkt Adverse Ereignisse (AE) – weitere Untersuchungen....	143
4.3.2.3.7.9	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	151
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	158
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	161
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	161
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	166
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	172
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	173
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	173
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	173
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	175

4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	176
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	182
4.7	Referenzliste.....	185
Anhang 4-A	: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	194
Anhang 4-B	: Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	212
Anhang 4-C	: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	219
Anhang 4-D	: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	222
Anhang 4-E	: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	230
Anhang 4-F	: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	251

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassung der klinischen Ergebnisse für Zalmoxis® basierend auf der pair-matched Analyse.....	20
Tabelle 4-2: Ein und Ausschlusskriterien	24
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	44
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	48
Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
Tabelle 4-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	57
Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Tabelle 4-14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	61
Tabelle 4-16: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	62
Tabelle 4-17: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	62
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	63
Tabelle 4-19: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	63
Tabelle 4-20: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	65
Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	65

Tabelle 4-22: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	66
Tabelle 4-23: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-24: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4-25: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4-26: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-27: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-28: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4-29: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-30: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-31: Hauptanalysen der Studie TK007	93
Tabelle 4-32: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-33: Operationalisierung von Immunrekonstitution – weitere Untersuchungen.....	100
Tabelle 4-34: Operationalisierung von Endpunkt Zeit bis zur Immunrekonstitution – weitere Untersuchungen	102
Tabelle 4-35: Operationalisierung von Endpunkt Rückfall – weitere Untersuchungen	106
Tabelle 4-36: Rückfallinzidenz nach einem Jahr basierend auf der pair-matched Analyse zwischen Zalmoxis [®] behandelten Patienten und einer EBMT Kontrollgruppe	111
Tabelle 4-37: Sensitivitätsanalyse 21 Tage nach HSCT Rückfallsfrei - Rückfallsinzidenz nach einem Jahr basierend auf der pair-matched Analyse zwischen Zalmoxis [®] behandelten Patienten und einer EBMT Kontrollgruppe	112
Tabelle 4-38: Operationalisierung von Endpunkt Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen.....	113
Tabelle 4-39: 1-Jahresergebnisse zum Gesamtüberleben basierend auf der pair-matched Analyse zwischen Zalmoxis [®] -behandelten Patienten und einer EBMT Kontrollgruppe.....	116
Tabelle 4-40: Sensitivitätsanalyse 21 Tage nach HSCT - 1-Jahres Gesamtüberleben basierend auf der pair-matched Analyse zwischen Zalmoxis [®] -behandelten Patienten und einer EBMT Kontrollgruppe	117
Tabelle 4-41: Operationalisierung von Endpunkt Nicht-Rückfalls-Mortalität (NRM) – weitere Untersuchungen	117

Tabelle 4-42: Kumulative Inzidenzrate der Nicht-Rückfalls-Mortalität (+ Standardfehler) basierend auf der Studie TK007	119
Tabelle 4-43: Sensitivitätsanalyse 21 Tage nach HSCT - 1-Jahres Nicht-Rückfalls-Mortalität basierend auf der pair-matched Analyse zwischen Zalmoxis® behandelten Patienten und einer EBMT Kontrollgruppe	125
Tabelle 4-44: Operationalisierung von Endpunkt GvHD – weitere Untersuchungen	126
Tabelle 4-45: Akute GvHD Ereignisse in der pair-matched Analyse	138
Tabelle 4-46: Vergleich der chronischen GvHD Inzidenzraten in der EBMT Pair-matched Analyse und im EBMT Survey	139
Tabelle 4-47: Operationalisierung von Endpunkt Infektionen – weitere Untersuchungen....	139
Tabelle 4-48: Häufigkeit, Dauer und Behandlung von CMV Infektionen in Zalmoxis®- behandelten Patienten aufgeteilt nach Immunrekonstitution	143
Tabelle 4-49: Operationalisierung von Endpunkt Adverse Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	144
Tabelle 4-50: Unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit Zalmoxis® nach Preferred Term und als Worst Grade pro Patient.....	146
Tabelle 4-51: Zusammenfassung der AEs, die zur Untersuchung der Zalmoxis® Gabe durch System Organ Class (SOC) und Preferred Term führten.....	148
Tabelle 4-52: Univariate Cox-Analyse für den Endpunkt OS	152
Tabelle 4-53: Multivariate Analyse für den Zusammenhang einer Zalmoxis®-behandlung und Immunrekonstitution mit dem Gesamtüberleben basierend auf einem Cox zeitabhängigen Modell	152
Tabelle 4-54: Sensitivitätsanalyse 21 Tage nach HSCT Rückfallsfrei - Rückfallsinzidenz nach einem Jahr basierend auf der pair-matched Analyse zwischen Zalmoxis® behandelten Patienten und einer EBMT Kontrollgruppe	153
Tabelle 4-55: Sensitivitätsanalyse 21 Tage nach HSCT - 1-Jahres Gesamtüberleben basierend auf der pair-matched Analyse zwischen Zalmoxis® behandelten Patienten und einer EBMT Kontrollgruppe	154
Tabelle 4-56: Sensitivitätsanalyse 21 Tage nach HSCT - 1-Jahres Nicht-Rückfalls-Mortalität basierend auf der pair-matched Analyse zwischen Zalmoxis® behandelten Patienten und einer EBMT Kontrollgruppe	155
Tabelle 4-57: Akute GvHD Ereignisse in der pair-matched Analyse	156
Tabelle 4-58: Vergleich der chronischen GvHD Inzidenzraten in der EBMT Pair-matched Analyse und im EBMT Survey	158
Tabelle 4-59: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	172
Tabelle 4-60: Kumulative Inzidenzrate der Nicht-Rückfalls-Mortalität (+ Standardfehler) basierend auf der Studie TK007	178
Tabelle 4-61 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TK008.....	230
Tabelle 4-62 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TK007.....	238

Tabelle 4-63 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TK007	252
Tabelle 4-64 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TK008	260
Tabelle 4-65 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Pair-matched Analyse	266

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	46
Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> - entfällt.....	59
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Abbildung 4: Zeit bis zur ersten Infusion von Zalmoxis® (n=30), (MolMed S.p.A., 2013), übersetzt - (European Medicine Agency (EMA) (2016a), übersetzt)	104
Abbildung 5: Zeit bis zur Immunrestitution für die CD3+ Zellenanzahl (n=23) - (European Medicine Agency (EMA) (2016a), übersetzt).....	105
Abbildung 6: Kumulative Inzidenz des Krankheitsrückfalls oder Progression für alle transplantierten Patienten (n=52) - (European Medicine Agency (EMA) (2016a), MolMed S.p.A. (2013), übersetzt)	108
Abbildung 7: Kumulative Inzidenz des Krankheitsrückfalls für Patienten in kompletter Remission bei HSCT, die Zalmoxis® erhielten (n=20) - (European Medicine Agency (EMA) (2016a), MolMed S.p.A. (2013), übersetzt)	108
Abbildung 8: Verhältnis zwischen der kumulativen Zelldosis mit Zalmoxis® und dem Auftreten eines Rückfalls oder Progression - (European Medicine Agency (EMA) (2016a), übersetzt).....	109
Abbildung 9: Verhältnis zwischen der kumulativen Zelldosis mit Zalmoxis® und dem Auftreten eines Rückfalls anhand des Krankheitsstatus bei der Stammzelltransplantation (HSCT) - (European Medicine Agency (EMA) (2016a), übersetzt).....	110
Abbildung 10: Kumulative Rückfalls- oder Progressionsinzidenz - Zalmoxis® Arm beim Daten Cut-Off (n=17) – (MolMed S.p.A. intern, übersetzt)	111
Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurve der Gesamtüberlebenszeit basierend auf der pair-matched Analyse – (European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) (2015a), übersetzt).....	116
Abbildung 12: Kumulative Inzidenz der Nicht-Rückfalls-Mortalität nach Erreichen der Immunrestitution (n=52) - MolMed S.p.A. (2013), übersetzt)	119
Abbildung 13: Kumulative Inzidenz der Nicht-Rückfalls-Mortalität nach Infektionen (n=52) aus der Studie TK 007 – (MolMed S.p.A. (2013), übersetzt)	120
Abbildung 14: Frühe Nicht-Rückfalls-Mortalität nach Immunrestitution (IR) bei Zalmoxis® behandelten Patienten (n=30) - (European Medicine Agency (EMA) (2016a), übersetzt)	121
Abbildung 15: Nicht-Rückfalls-Mortalität nach Immunrestitution bei Zalmoxis® behandelten Patienten in kompletter Remission bei der Stammzelltransplantation (HSCT) (n=20) – (MolMed S.p.A. intern, übersetzt)	122

Abbildung 16: Kumulative Inzidenz der Nicht-Rückfalls-Mortalität bei den im ersten Datenschnitt extrahierten Patienten in Studie TK008 (n=17) – (MolMed S.p.A. intern, übersetzt)	123
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve der Nicht-Rückfalls-Mortalität basierend auf der Pair-matched Analyse – (European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) (2015a), übersetzt)	124
Abbildung 18: Kumulative Inzidenzrate der Grad 2 und 4 der akuten und chronischen GvHD bezogen auf Zalmoxis®. Akute GvHD (links) und chronische GvHD (rechts), jeweils n=30 – (MolMed S.p.A. (2013), übersetzt)	128
Abbildung 19: Zeit bis zur Heilung von Grad 2 bis 4 akuter GvHD und prozentuale Anzahl an GvHD-freien Patienten über die Zeit – (MolMed S.p.A. intern, übersetzt)	129
Abbildung 20: Selektive Reduzierung der LNGFR+ Zellen (links) und der MM-TK+ Zellen (rechts) bei Patienten mit GvHD unter einer Ganciclovirbehandlung – (MolMed S.p.A. (2013), übersetzt)	130
Abbildung 21: Konzentrations-Zeit Profil der CD3+ bzw. LNGFR+ Zellen in Ganciclovirbehandelten Patienten mit akuter GvHD – (MolMed S.p.A. (2013), übersetzt)	131
Abbildung 22: Selektive Reduktion von MM-TK Zellen bei Patienten mit GvHD unter Ganciclovirbehandlung (n=10) – (MolMed S.p.A. intern, übersetzt)	132
Abbildung 23: LNGFR+-Zellzahlen (links) und CD3+-Zellzahlen (rechts) nach dem Auftreten von GvHD – (MolMed S.p.A. (2013), übersetzt)	133
Abbildung 24: Kumulative Inzidenz der Grad 2 bis 4 akuten GvHD im Bezug auf MM-TK Zellen (n=15), TK008 - – (MolMed S.p.A. intern, übersetzt)	134
Abbildung 25: Selektive Reduktion der MM-TK Zellen in Patienten mit GvHD unter Ganciclovir-Behandlung (n=5), TK008 – (MolMed S.p.A. intern, übersetzt)	135
Abbildung 26: Chronische GvHD im Vergleich in der pair-matched Analyse, – (MolMed S.p.A. intern, übersetzt)	136
Abbildung 27: Landmark Sensitivitätsanalyse bei der chronischen GvHD in der EBMT pair-matched Analyse – (MolMed S.p.A. intern, übersetzt)	137
Abbildung 28: Gesamtüberleben (A) und Nicht-Rückfalls-Mortalität (B) bei akuter und chronischer GvHD (Grad 2 bis 4) in der pair-matched Analyse – (MolMed S.p.A. intern, übersetzt)	138
Abbildung 29: Inzidenzrate für infektiöse adverse Ereignisse nach der Immunrekonstitution und GvHD – (MolMed S.p.A. (2013), übersetzt)	141
Abbildung 30: Inzidenzrate für infektiöse adverse Ereignisse nach der Immunrekonstitution – (MolMed S.p.A. (2013), übersetzt)	141
Abbildung 31: Kaplan-Meier Kurve zur Dauer der infektiösen Ereignisse in TK007 – (MolMed S.p.A. intern, übersetzt)	142
Abbildung 32: Landmark Sensitivitätsanalyse bei der chronischen GvHD in der EBMT pair-matched Analyse – (MolMed S.p.A. intern, übersetzt)	156
Abbildung 33: Gesamtüberleben (A)(oben) und Nicht-Rückfalls-Mortalität (B)(unten) bei akuter und chronischer GvHD (Grad 2 bis 4) in der pair-matched Analyse – (MolMed S.p.A. intern, übersetzt)	157

Abbildung 34: Chronische GvHD im Vergleich in der pair-matched Analyse – (MolMed S.p.A. intern, übersetzt).....	169
Abbildung 35: Kumulative Inzidenz der Nicht-Rückfalls-Mortalität nach Erreichen der Immunrekonstitution (n=52) – (MolMed S.p.A. (2013), übersetzt)	178
Abbildung 36: Kumulative Inzidenz der Nicht-Rückfalls-Mortalität nach Infektionen (n=52) – (MolMed S.p.A. (2013), übersetzt)	179
Abbildung 37: Nicht-Rückfalls-Mortalität nach Immunrekonstitution bei Zalmoxis® behandelten Patienten (n=30) - (European Medicine Agency (EMA) (2016a), übersetzt) ...	180
Abbildung 38: Nicht-Rückfalls-Mortalität nach Immunrekonstitution bei Zalmoxis® behandelten Patienten in kompletter Remission bei der HSCT (n=20) – (MolMed S.p.A. intern, übersetzt).....	181
Abbildung 39: Patientenfluss TK007 - eigene Darstellung	250

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AE	Adverse Event / unerwünschtes Ereignis
ANC	Absolute neutrophil count (Gesamtneutrophilenzahl)
ATMP	Advanced Therapy Medicinal Products (Arzneimittel für neuartige Therapien)
aGvHD	Acute-Graft-versus-Host-Disease (akute Spender-gegen-Wirt-Erkrankung)
ALL	Akute Lymphatische Leukämie
ALWP	Acute Leukemia Working Party (Arbeitsgruppe für akute Leukämie)
Am12	Amphotropische GP + env Am12 Verpackungszelllinie (patentiert)
AML	Akute Myeloische Leukämie
BAnz	Bundesanzeiger
BSC	Best Supportive Care (bestmögliche unterstützende Behandlung)
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CENTRAL	Cochrane Library Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials
cGvHD	Chronic Graft-versus-Host-Disease (chronische Spender-gegen-Wirt-Erkrankung)
CD	Cluster of differentiation
CIBMTR	Center for International Blood and Marrow Transplant Research
CML	Chronische Myeloische Leukämie
CMV	Cytomegalovirus
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Complete remission (komplette Remission)
CR1	Erste komplette Remission
CR2	Zweite komplette Remission
CR3	Dritte komplette Remission
CRF	Case Report Form (Fallberichtsformular)
CS	Corticosteroid (Kortikosteroide)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
Cy	Cyclophosphamid

DFS	Disease-free-survival (krankheitsfreies Überleben)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DLCO	Diffusion Capacity for Carbon Monoxide (Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid)
DLI	Donor lymphocyte infusion (Spender-Lymphozyten-Infusion)
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation (Europäische Gruppe für Blutstammzell- und Knochenmarktransplantation)
EBV	Epstein-Barr Virus
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelagentur)
EMBASE	Excerpta Medica Database
ESF	Eignungs-Screening Formular
EU	Europäische Union
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials (Europäische Vereinigung der Medikamenten Regulierungsbehörden für klinische Studien)
FACS	Durchflusszytometrie
FDA	Food and Drug Administration (Nahrungs- und Medikamentenverwaltung)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCV	Ganciclovir
GvHD	Graft-versus-Host-Disease (Spender-gegen-Wirt-Krankheit)
GvL	Graft-versus-Leukämie-Effekt (Transplantat-gegen-Leukämie-Effekt)
HD	Hodgkin-Disease (Hodgkin Krankheit)
HIV	Humane Immundefizienz-Virus (human immunodeficiency virus)
HLA	Human Leukocyte Antigen (Humanes Leukozytenantigen)
HBV	Hepatitis B Virus
HCV	Hepatitis C Virus
HR	Hazard Ratio
HSCT	Hematopoietic Stem Cell Transplantation (Hämatopoetische Stammzelltransplantation)
HSV	Herpes-simplex-Virus

HSV-1	Herpes-simplex-Virus-Typ I
HSV-TK	Herpes-simplex-Virus Thymidinkinase
HSV-TK Mut2	Herpes-simplex-Virus-Typ-I-Thymidinkinase Mutation 2, Suizidgen
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IL-2	Interleukin-2
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IR	Immunrekonstitution
ITT	Intention-To-Treat
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
Δ LNGFR	Low Affinity Nerve Growth Factor Receptor (humaner Nervenwachstumsfaktor-Rezeptor mit niedriger Affinität)
LFS	Leukämiefreies Überleben
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MED-A	Minimum Essential Data-A (minimale essentielle Daten – A)
MedDRA	Medical Dictionary of Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mg	Milligramm
MM-TK Zellen	MM-TK Zellen, Zalmoxis®
mRNA	messenger RNA
MTC	Mixed Treatment Comparison
NCI-CTC	National Cancer Institute Common Toxicity Criteria
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NIH	National Institute for Health (Nationales Gesundheitsinstitut)
NK Zellen	Natural-Killer-Zellen / Immunzellen
NRM	Non-relapse mortality (Nicht-Rückfalls-Mortalität)
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
PB	Peripheres Blut
PCR	Polymerase chain reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
PFS	Progressionsfreies Überleben
PS	Performance Status (Perfomanz Status)
PT-Cy	Post-Transplantation Cyclophosphamid

PT-Cy Kohorte	Transplantation gefolgt von einer post-graft Infusion mit Cyclophosphamid und Immunsuppression mit einem Calcineurininhibitor und Mycophenolat Mofetil
QTc	Cardio Contraction Time (Kardio Kontraktionszeit)
RAEB	Refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss
RCR	Replication Competent Retrovirus (replikationskompetente Retrovirus-Suche)
RCT	Randomised controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SAE	Serious adverse event (schwerwiegendes unerwünschte Ereignis)
sAML	Sekundäre Akute Myeloische Leukämie
SGB V	Sozialgesetzbuch Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (Identifizierte, unerwartete, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)
TCD	T cell depletion (T-Zelldepletion)
TCR	T cell replat (T-Zell Anreicherung)
TK	Thymidinkinase
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
ULN	Upper Limit Normal (obere Normalgrenze)
VCV	Valganciclovir
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
ZNS	Zentrales Nervensystem
µl	Mikroliter

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 4.3)
- 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

Ist für Zalmoxis[®] als Begleittherapie bei haploidentischer hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSCT) bei Erwachsenen mit hämatologischen Malignitäten mit hohem Risiko insbesondere hinsichtlich der qualitativen oder quantitativen Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung der Lebensdauer, oder der Verringerung von Nebenwirkungen bei Heranziehen der jeweils bestverfügbaren klinischen Evidenz gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care (BSC) ein Zusatznutzen nachweisbar und, wenn ja, wie lässt sich dieser gemäß § 5 AM-NutzenV (Bundesministerium für Gesundheit (BmG), 2017) quantifizieren?

Datenquellen

Dompé farmaceutici S.p.A. ist der Lizenznehmer für das Inverkehrbringen von Zalmoxis[®] in Deutschland, wohingegen die MolMed S.p.A. der Hersteller von Zalmoxis[®] ist.

Die Bewertung wurde auf Grundlage klinischer Studien vorgenommen. Hierzu wurden alle Studien zu Zalmoxis[®] im vorliegenden Anwendungsgebiet gelistet, die an die Zulassungsbehörden übermittelt wurden bzw. für die MolMed S.p.A. finanziell beteiligt war. Des Weiteren wurden alle klinischen Studien, in welchen Zalmoxis[®] Anwendung fand basierend auf einer systematischen Literatursuche identifiziert und aufgenommen. Ferner wurde eine Suche in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov/) (<http://www.clinicaltrials.gov/>), Europäische Union (EU) [clinical trials](https://www.clinicaltrialsregister.eu/) (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der Weltgesundheitsorganisation (WHO), <http://apps.who.int/trialsearch/>), sowie der Studienergebnisdatenbank [clinicalstudyresults.org](http://www.clinicalstudyresults.org/) (<http://www.clinicalstudyresults.org/>) durchgeführt. Die Selektion der für diese Untersuchung relevanten Studien entsprechend der aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Beim Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung von Zalmoxis[®] wurden folgende Kriterien berücksichtigt:

- Studienpopulation: Erwachsene Patienten mit hämatologischen Malignitäten mit hohem Risiko, welche sich einer HSCT unterziehen.
- Intervention: Zalmoxis[®]
- Zweckmäßige Vergleichstherapie: In Deutschland gilt der medizinische Zusatznutzen für Zalmoxis[®] nach den gesetzlichen Vorgaben (vgl. § 35a Abs. 1 Satz 10 Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) (Sozialgesetzbuch V, 2017)) bereits durch die Zulassung, die durch die Europäische Kommission am 18.08.2016 vergeben wurde, als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im

Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen deshalb nicht vorgelegt werden (vgl. Beratungsprotokoll (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017a), Verfahrensordnung (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017b), (Sozialgesetzbuch V, 2017)). Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen (vgl. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfahrensordnung des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017b).

- Erhebung patientenrelevanter Endpunkte
- Studientyp: Alle Studientypen bis zur besten gefundenen Evidenzstufe
- Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar

Hinsichtlich der Studiendauer wurde keine Einschränkung vorgenommen. Der Studienbericht oder die Vollpublikation mussten in deutscher oder englischer Sprache vorliegen. Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation wurden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen. Zusätzlich zu den oben genannten Ausschlusskriterien, wurden laufende Studien ausgeschlossen, für welche noch keine Ergebnisse verfügbar sind. Des Weiteren mussten die Studien einer Reihe von Prüfkriterien genügen, um nicht ausgeschlossen zu werden.

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

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise erfolgte nach den Vorgaben zur Bewertung des Verzerrungspotenzials in den entsprechenden Dossierabschnitten.

Verschiedene Datenschnitte in der pivotalen Phase I-II Studie TK007 machten eine Bewertung notwendig, welcher Datenschnitt am geeignetsten zur (Zusatz-)Nutzendarstellung ist.

Zur Darstellung der Konsistenz der Therapieeffekte wurde auf Sensitivitätsanalysen und Subgruppenanalysen auf Basis der Einzelstudie sowie der durchgeführten pair-matched Analyse zurückgegriffen.

Grundlage der Bewertung von Zalmoxis[®] im vorliegenden Dossier ist eine einarmige Studie (Studie TK007) zusammen mit einer pair-matched Analyse.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Zalmoxis[®], zugelassen als Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP) für seltene Erkrankungen (orphan drug), ist ein innovativer therapeutischer Ansatz, der die Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit bei Patienten mit hämatologischen Malignitäten und einer allogenen Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen aus dem haploidentischen Spender nachträglich unter Beweis gestellt hat.

Da Spender-Lymphozyten genetisch modifiziert sind, um ein Suizid-Gen (HSV-TK, Herpes-simplex-Virus-Typ-I-Thymidinkinase (TK)) zu exprimieren, kann Zalmoxis[®] die Graft-versus-Host-Krankheit (GvHD), eine potentiell tödliche Komplikation der Stammzelltransplantation, durch die Verwendung eines antiviralen Therapeutikums (Ganciclovir (GCV) oder Valganciclovir (VCV)) kontrollieren, welches die durch das Suizid-Genetisch veränderten Lymphozyten, die gegenüber GCV oder VCV ansprechend sind, eliminiert. Dies ist ein einzigartiger Wirkmechanismus, der durch 20-jährige Erfahrung in der allogenen Transplantation (Bonini et al., 1997) validiert wurde und für die es keine vergleichbaren Therapien im Hinblick auf eine experimentelle oder klinische Erfahrungen gibt.

Zalmoxis[®] zeigte signifikant verbesserte klinische Ergebnisse bei Patienten, die sich einer haploidentischen Transplantation unterzogen haben (Ciceri et al., 2008, European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), 2015a). Eine randomisierte Phase-III-Studie ist derzeit im Gange, um Zalmoxis[®], Wirksamkeit im Vergleich zu haploidentischen Transplantationen zu evaluieren (TK008: European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials (EudraCT) Nummer: 2009-012973- 37; FDA IND 14367 (MolMed S.p.A., 2010). Die Einzigartigkeit von Zalmoxis[®] liegt in seiner Fähigkeit, eine adäquate und beschleunigte Immunrekonstitution (IR) nach HSCT hervorzurufen und gleichzeitig eine optimale Kontrolle der eventuellen GvHD ohne Notwendigkeit einer immunsuppressiven Therapie zu ermöglichen. Tatsächlich ist der Mangel an adäquater IR, welche zu einem erhöhten Infektionsrisiko und einer erhöhten Inzidenz von GvHD (akut und/oder chronisch), welche die Hauptursachen für die Sterblichkeit im Zusammenhang mit der haploidentischen Transplantation ist (de Koning et al., 2016, Kim et al., 2015, Ogonek et al., 2016, Tischer et al., 2015). Historisch haben diese beiden Ursachen die Verwendung dieser Art von Transplantation eingeschränkt, wodurch der Zugang zu einer haploidentischen Transplantation für einen signifikanten Anteil der Patienten nicht möglich war, d.h. für alle Patienten, für die ein kompatibler Spender nicht in geeigneter Zeit für das Transplantationsverfahren identifiziert wurde. Die Anzahl dieser Patienten kann je nach Zeit im Zusammenhang mit der Spendersuche und der Ethnizität des Patienten variieren (Gragert et al., 2014). Aus diesem Grund und angesichts der stetigen Zunahme an Patienten mit einer Indikation für eine allogene Transplantation besteht dringend die Notwendigkeit, die post-haploidentischen Transplantationsergebnisse zu verbessern (Passweg et al., 2016). Die Abwesenheit eines kompatiblen Spenders führt zwangsläufig zu einer Unfähigkeit der Durchführung einer Transplantationschirurgie und folglich zu einer schlechteren Prognose in Abwesenheit einer gültigen therapeutischen Alternative (Cornelissen et al., 2007, Koreth et al., 2009).

Die steigende Inzidenz der GvHD ist ein wachsendes Problem in Bezug auf die Lebensqualität der Patienten und ihrer Familien, aber auch unter Berücksichtigung der direkten und indirekten Kosten der Gesellschaft. Zalmoxis[®] ist eine mögliche Lösung, da dessen nachweisbare Fähigkeit zur vollständigen Kontrolle der akuten Spender-gegen-Wirt-Erkrankung (Acute-Graft-versus-Host-Disease)(aGvHD) sowie sehr geringen Inzidenz von chronischen Spender-gegen-Wirt-Erkrankung (Graft-versus-Host-Disease) (cGvHD) in klinischen Studien zeigen konnte. Angesichts der geringen Fortschritte bei der Behandlung von GvHD ist die Vermeidung dieser Komplikation äußerst dringend (Bacigalupo et al., 2016).

Die Daten zur Verwendung von Zalmoxis® bei haploidentischen Transplantationen basieren auf zwei klinischen Studien, TK007 (MolMed S.p.A., 2002) und TK008 (MolMed S.p.A., 2010). Die klinischen Vorteile von Zalmoxis® wurden in einer pair-matched Analyse (European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), 2015a) unter Verwendung von Daten aus dem EBMT Register nachgewiesen. In diesen Analysen demonstrierte Zalmoxis® im Vergleich zur historischen Kontrolle, die mit haploidentischer Stammzelltransplantation behandelt wurden, eine signifikante Erhöhung des Gesamtüberlebens (OS) und eine signifikante Reduktion der Nicht-Rückfalls-Mortalität (NRM) sowie eine signifikante Reduktion an cGvHD und eine beinahe völlige Abwesenheit von akuten Toxizitäten oder langfristiger Toxizitäten (European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), 2015a).

Die Einzigartigkeit von Zalmoxis® liegt in seiner Fähigkeit, eine adäquate und beschleunigte IR nach haploidentischer Transplantation hervorzurufen und gleichzeitig eine optimale Kontrolle der eventuellen GvHD ohne Notwendigkeit einer immunsuppressiven Therapie zu ermöglichen bei gleichzeitiger Verringerung der NRM und Verlängerung des Gesamtüberlebens. Ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis zugunsten von Zalmoxis® wurde in der TK007 Studie sowie der pair-matched Analyse vor allem bei Daten 1 Jahr nach der Transplantation demonstriert:

- Patienten unter einer haploidentischen Stammzelltransplantation hatten:
 - 23% cGvHD
 - 46% starben an transplantationsbedingten Komplikationen
 - 66% starben (aus irgendeiner Ursache)
- Patienten mit einer Zalmoxis® Behandlung hatten im Vergleich:
 - Komplette Heilung der aGvHD (100% aller Fälle)
 - Signifikante Verringerung der cGvHD (6% Inzidenz)
 - Signifikante Reduktion (50%) der post-Transplantationsmortalität (hauptsächlich durch Infektionen und GvHD)
 - Langfristiges Überleben
 - Akzeptables Tolerabilitätsprofil mit Abwesenheit von frühen und späten Toxizitäten

Ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis zugunsten von Zalmoxis® wurde in der TK007 Studie sowie der pair-matched Analyse vor allem bei Daten 1 Jahr nach der Transplantation demonstriert:

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der klinischen Ergebnisse für Zalmoxis® basierend auf der pair-matched Analyse

Klinischer Endpunkt	1-Jahresergebnis Zalmoxis® (95% Konfidenzintervall)	1-Jahresergebnis Kontrollarm (95% Konfidenzintervall)	Signifikanzniveau (p-Wert stratifiziert)
OS	49% (32%-67%)	37% (28%-46%)	0.01
Rückfallsinzidenz	41% (23%-57%)	22% (15%-31%)	0.30
NRM	22% (14%-31%)	43% (34%-52%)	0.014
cGvHD	6% (1%-19%)	25% (17%-33%)	0.04

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Der Zusatznutzen beim OS sowie der NRM und auch bei der cGvHD ist beträchtlich. Der Zusatznutzen bei den anderen Wirksamkeitsendpunkten (IR, Zeit bis zur IR, Rückfall, aGvHD, Infektionen, Adverse Event (unerwünschtes Ereignis)(AE)) ist nicht quantifizierbar. In der synoptischen Betrachtung überwiegen die nicht quantifizierbaren Wirksamkeitsendpunkte. Das Nutzen-Risiko Profil ist positiv. Tödliche im Zusammenhang mit der Therapie stehende unerwünschte Ereignisse traten nicht auf. Die unerwünschten Ereignisse waren bis auf wenige Einzelfälle therapierbar und reversibel.

Die pair-matched Analyse stellt die dritte Ebene der Evidenzstufen dar. Deshalb wird der Zusatznutzen wie folgt beschrieben:

Es gibt für Zalmoxis® einen Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, der jedoch vom Ausmaß her mindestens beträchtlich ist.

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).

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.

Ist für Zalmoxis[®] als Begleittherapie bei haploidentischer (SCT bei Erwachsenen mit hämatologischen Malignitäten mit hohem Risiko insbesondere hinsichtlich der qualitativen oder quantitativen Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung der Lebensdauer oder der Verringerung von Nebenwirkungen bei Heranziehen der jeweils bestverfügbaren klinischen Evidenz gegenüber der Best Supportive Care (BSC) im Rahmen einer haploidentischen HSCT ein Zusatznutzen nachweisbar und, wenn ja, wie lässt sich dieser gemäß § 5 AM-NutzenV quantifizieren?

Patientenpopulation:

Erwachsene Patienten mit hämatologischen Malignitäten mit hohem Risiko, welche sich einer haploidentischen HSCT unterziehen.

Intervention:

Zalmoxis[®] enthält gefrorene haploidente Spender T-Lymphozyten, welche genetisch modifiziert wurden, um das HSV-TK-Gen mit dem retroviralen Vektor SFCMM-3 Mut2 # 48 (SFCMM-3 Mut2 # 48 transduziert Lymphozyten) zu exprimieren, welche die Kodierung für die Δ LNGFR (humaner Nervenwachstumsfaktor-Rezeptor mit niedriger Affinität) und HSV-TK Mut2 Gene in die endgültige Formulierung und damit dem Behälterverschlussystem

überführen, welche dann für die beabsichtigte medizinische Verwendung bereit sind. Es ist ein patientenspezifisches Medikament, wobei die Herstellung mit einer Lymphozytenapherese eines geeigneten Spenders beginnt.

Das HSV-TK-Gen kodiert das Enzym Thymidinkinase des Herpes-simplex-Virus I. Das abgeleitete Enzym ist funktionell und wird sowohl *in vitro* als auch *in vivo* verwendet, um selektiv die transduzierten Zellen in Anwesenheit von GCV zu beseitigen.

Δ LNGFR ist das Gen, das für die intrazellulär verkürzte Form des niederaffinen Rezeptors des Nervenwachstumsfaktors verschlüsselt ist.

Der Verlust der intrazellulären Domäne macht das Molekül träge aus funktionaler Sicht, während dies eine korrekte Zelloberflächenexpression ermöglicht. Solch eine Lokalisierung ermöglicht die Erkennung von Zellen, welche das Δ LNGFR, basierend auf der Durchflusszytometrie (FACS) mit einem spezifischen Antikörper, exprimieren.

Der retrovirale Vektor SFCMM-3 Mut2 #48 wird vom SFCMM-3 #35 Vektor durch ortsgerichtete Mutagenese mit der Einführung eines stillen T→C Übergangs am Spleißpunkt der Spenderstelle generiert (Vektor für eine Phase I-II TK007-Studie (Ciceri et al., 2009)).

Bei der in den SFCMM-3 Mut2 #48 Vektor eingeführten Mutation ist es erwiesen, die Erzeugung der HSV-TK-Gen gespleißten Form zu vermeiden, wodurch die Sicherheit des Wirkstoffes verbessert wird.

Ein mögliches Problem, welches mit dem Thymidinkinase / GCV-System verbunden ist, ist die Entstehung der GCV Resistenz in HSV-TK transduzierten Zellen. Dies ist von besonderer Bedeutung, da der relative Anteil der Zellen, die gegenüber GCV resistent sind, durch den Verlauf der Behandlung rasch erhöht werden kann.

Der für die GCV Resistenz verantwortliche, molekulare Mechanismus besteht aus einer 227 Basenpaar-Deletion im HSV-TK-Gen. Diese Streichung wurde *in vitro* sowohl in primären humanen T-Zellen transduziert mit SFCMM-3-Vektor als auch mit einem anderen Retrovirus-Vektor (G1TkSvNa) dokumentiert und *in vivo* in Blutproben von 12 Patienten, die mit HSV-Tk transduzierten Spender-T-Zellen behandelt wurden (Garin et al., 2001).

Die Ursache dieser Deletion ist die Anwesenheit von Nukleotidsequenzen in der HSV-TK-messengerRNA (mRNA), die als Spleiß-Stellen wirken, um die Produktion von einer Menge von Viruspartikeln mit einer aberranten Form des Gens, die restlichen viralen Partikel mit dem Gen voller Länge, zu veranlassen.

Der SFCMM-3 Mut2 Vektor wurde aus dem Eltern SFCMM-3-Vektor durch positionsgerichtete Mutagenese, mit der Einführung eines stillen T→C Übergangs an der Spleißdonorstelle generiert. Das Vorhandensein dieser Mutation verhindert im Wesentlichen das Spleiß-Phänomen.

Das SFCMM-3 Mut2 Konstrukt wurde verwendet, um die ekotropischen GP + E86 Verpackungszellenlinien (ATCC Nr CRL-9642) zu transfizieren. Der aus der transienten Transfektion gewonnene Überstand wurde verwendet, um die Verpackung amphotroper GP + env Am12 Verpackungszelllinien zu infizieren (ATCC Nr CRL 9641) (Am12), welche im Folgenden als Am12 bezeichnet wird. Die Integration des Konstrukts in die Verpackungszelllinien- Desoxyribonukleinsäure ermöglicht die Herstellung von retroviralen Vektoren mit einem amphotropen Spektrum, die ein breites Spektrum von Säugerzellen, einschließlich menschlicher Zellen, infizieren können. Die Am12 Massenzellpopulation wurde nach Transduktion auf der Grundlage der Expression von Δ LNGFR unter Verwendung spezifischer Antikörper selektiert, welche an magnetische Kügelchen konjugiert wurden, um wieder zu positiv transduzierten Zellen zu regenerieren.

Die resultierende Zellpopulation wurde dann in begrenzte Verdünnung gestellt, um einzelne Erzeuger-Zellklone zu erhalten.

Die Klone wurden auf die Expression von Δ LNGFR, Empfindlichkeit gegenüber GCV, gute Kulturwachstumsfähigkeit, Effizienz der Transduktion von T-Lymphozyten, Stabilität und auf Abwesenheit von verunreinigenden Fremdviolen und von replikations-kompetenten Formen getestet.

Vergleichstherapie:

In Deutschland gilt der medizinische Zusatznutzen für den Wirkstoff Zalmoxis[®] nach den gesetzlichen Vorgaben (vgl. § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V (Sozialgesetzbuch V, 2017)) bereits durch die Zulassung, die durch die Kommission am 18.08.2016 vergeben wurde, als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen deshalb nicht vorgelegt werden (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017b, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017a, Sozialgesetzbuch V, 2017). Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen (vgl. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfahrensordnung des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017b).

Endpunkte:

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis folgender patientenrelevanter Endpunkte:

Mortalität

- OS
- NRM

Morbidität

- Zeit bis zur Immunrekonstitution (IR)

- Inzidenz einer (aGvHD)
- Inzidenz einer (cGvHD)
- Rückfallinzidenz

Sicherheit

- Unerwünschte Ereignisse (AE)
- Infektionen
- schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis / Serious adverse event (SAE)

Studientypen:

Für Zalmoxis® soll zur Ermittlung der Wirksamkeit und Sicherheit die bestverfügbare klinische Evidenz herangezogen werden. Sobald die jeweils bestverfügbare klinische Evidenz als gesichert identifiziert gilt, werden Quellen und Daten niedrigerer Evidenzstufen aus der Bewertung ausgeschlossen.

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 erfolgen, während ein Kongressabstract 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.

Tabelle 4-2: Ein und Ausschlusskriterien

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Population	E1	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit hämatologischen Malignitäten mit hohem Risiko, welche sich einer haploidentischen HSCT unterziehen ^a	A1 A2	Kinder und Jugendliche Andere Indikationen

Intervention	E2	<p>Zalmoxis® 5 – 20 x 10⁶ Zellen / ml Infusionsdispersion als Begleittherapie bei haploidentischer HSCT.</p> <p>Die zelluläre Zusammensetzung und die endgültige Anzahl der Zellen ist je nach Gewicht des Patienten unterschiedlich.</p> <p>Die empfohlene Dosis und Dosierungsabfolge ist folgendermaßen: 1 ± 0,2 x 10⁷ Zellen / kg als intravenöse Infusion in einem Zeitintervall von 21 – 49 Tagen nach der Transplantation, bei Nichtvorliegen einer spontanen IR und / oder Entwicklung einer GvHD. Weitere Infusionen werden im Abstand von ca. einem Monat maximal vier Mal verabreicht, bis die Anzahl der zirkulierenden T-Lymphozyten mindestens 100 pro µl beträgt.</p>	A3	Behandlung mit anderen Therapeutika sowie abweichenden Dosierungen und Formulierungen von Zalmoxis®
Kontrollgruppe	E3	Keine Einschränkungen	-	Keine Einschränkungen
Endpunkte	E4	<p>Mortalität</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS • NRM <p>Morbidität</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur IR • Inzidenz einer aGvHD • Inzidenz einer cGvHD • Rückfallsinzidenz <p>Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • AE • SAE 	A4	Keine Angaben zu therapeutisch relevanten Resultaten

		• Infektionen		
Studientyp	E5	Alle Studientypen bis zur besten gefundenen Evidenzstufe	A5	Alle niedrigeren Evidenzstufen als die beste verfügbare Evidenzstufe
Studiendauer	E6	Keine Einschränkungen	-	Keine Einschränkungen
Publikationstyp	E7	Vollpublikationen mit Primärdaten oder Studienberichte ^b	A6	Poster und Abstracts
Sprache	E8	Englisch, Deutsch, Italienisch	A7	Andere Sprachen

^a Tierexperimentelle Studien und Studien an gesunden Probanden gelten mit dieser Definition der Patientenpopulation als ausgeschlossen. Es wird kein gesondertes Ausschlusskriterium formuliert.

^b Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation werden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen.

**Begründung der oben aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien:
Population**

Die oben beschriebene Population entspricht der zugelassenen Population des Wirkstoffes Zalmoxis®.

Intervention

Zalmoxis®, auf den sich die Bewertung in diesem Dossier bezieht, besteht aus 5 – 20 x 10⁶ Zellen / ml Infusionsdispersion als Begleittherapie bei HSCT. Die zelluläre Zusammensetzung und die endgültige Anzahl der Zellen ist je nach Gewicht des Patienten unterschiedlich.

Vergleichstherapie

Da in Deutschland der medizinische Zusatznutzen für den Wirkstoff Zalmoxis® nach den gesetzlichen Vorgaben (vgl. § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V (Sozialgesetzbuch V, 2017)) bereits durch die Zulassung, die durch die Europäische Kommission am 18.08.2016 vergeben wurde und als belegt gilt, wurden keine Einschränkungen vorgenommen. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen deshalb nicht vorgelegt werden (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017b, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017a, Sozialgesetzbuch V, 2017).

Endpunkte

Zur Darstellung des Zusatznutzens soll nach § 35 Abs. 1b Satz 5 SGB V (Sozialgesetzbuch V, 2017), § 5 Abs. 2 Satz 3 Am-NutzenV und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 7 Abs. 2 Satz 3 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA (Bundesministerium für Gesundheit (BmG), 2017, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017b) auf patientenrelevante Zielgrößen in den Dimensionen Mortalität und Morbidität Bezug genommen werden.

Studiendauer

Durch die große Diversität der relevanten klinischen Endpunkte und deren unterschiedlicher zeitlicher Relevanz wurde keine Einschränkung bezüglich der Studiendauer vorgenommen.

Studientyp

Um in der seltenen Indikation der HSCT bei Patienten mit einem hohen Risiko für hämatologische Malignitäten alle verfügbare Evidenz zu finden, wurde hinsichtlich des Studientyps keine Einschränkung vorgenommen.

Publikationstyp, Publikationsjahr und Sprache

Für die Nutzenbewertung werden Studienberichte und Vollpublikationen in deutscher, englischer und italienischer Sprache berücksichtigt.

Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials einer Studie und damit der Festlegung der Ergebnissicherheit sind umfassende Informationen über die klinische Studie erforderlich. Dies ist nur durch einen Studienbericht oder eine Vollpublikation gewährleistet.

Um die gesamte verfügbare Evidenz zu finden, wurde hinsichtlich des Publikationsjahres keine Einschränkung vorgenommen.

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 4.2.1 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 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.

Die bibliographische Literaturrecherche wurde am 04. bzw. 10.08.2017 in den Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medica Database (EMBASE) sowie in der Cochrane Library Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) durchgeführt. Nochmals wurde die bibliographische Literaturrecherche am 23.10.2017 durchgeführt. Bei der Updatesuche konnten keine zusätzlichen Artikel identifiziert werden. Bei den zusätzlich gefundenen Treffern handelt es sich ausschließlich um Doppeleintragungen.

Für jede der Datenbanken wurde die verwendete Suchstrategie individuell angepasst. Dabei wurde die Suche getrennt für jede Datenbank durchgeführt. Es wurden keinerlei Einschränkungen hinsichtlich Studientypus vorgenommen. Bei der Sprache wurden englische, deutsche und italienische Artikel berücksichtigt. Die Treffer wurden von zwei unabhängigen Gutachtern bewertet und diskutiert.

Die Suche erfolgte anhand des Mechanismus von Zalmoxis[®] - herpes simplex virus thymidine kinase (in verschiedenen Variationen) - und der Anwendung in einer Stammzelltransplantation - HSCT (in verschiedenen Variationen). Zur Identifizierung von randomisierten kontrollierten Studien (RCT) (Abschnitt 4.3.1.1.2) wurde für die Ergebnisse in MEDLINE und EMBASE validierte RCT-Suchfilter (Wong et al., 2006) eingesetzt. Für CENTRAL wurde kein Filter verwendet. Nicht randomisierte vergleichende Studien werden im Dossier nicht verwendet. Für die Identifizierung weiterer Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) wurde eine weitere systematische Literatursuche mit der gleichen Strategie, aber ohne RCT-Suchfilter (Wong et al., 2006) durchgeführt. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist in Anhang 4-A dokumentiert.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche werden ab Kapitel 4.3 beschrieben.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten

vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern 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 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 [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmen ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern 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 Hinweisen auf klinische Studien in via Internet öffentlich zugänglichen allgemeinen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken erfolgt separat in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (<http://www.clinicaltrials.gov/>), EU clinical trials (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO, <http://apps.who.int/trialsearch/>), sowie Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) am zuletzt 14.11.2017 durchgeführt.

Sprach- oder Jahreseinschränkungen wurden nicht vorgenommen. Gesucht wurde mit dem Handels- / bzw. Wirkstoffnamen sowie weiteren Bezeichnungen während der Wirkstoffentwicklung (Zalmoxis[®], HSV-TK bzw. HSV TK, herpes simplex thymidine kinase)

ohne Einschränkung auf die Indikation. Die detaillierte Suchstrategie findet sich in Anhang 4-B.

Ausgangspunkt der Suche ist das Studienregister clinicaltrials.gov. Es wurde nach den oben genannten Wirkstoffbezeichnungen gesucht. Die Treffer wurden von zwei unabhängigen Gutachtern bewertet und bei Nichtübereinstimmung gegebenenfalls durch Diskussion gelöst. Die als Resultat dargestellten Studien wurden per Hand geprüft, ob sie bei hämatologischen Malignitäten durchgeführt wurden. Mehrfachnennungen bei der Suche nach den verschiedenen Wirkstoffnamen wurden zu einem Ergebnis zusammengefasst (Dublettenprüfung). Die Studien, die durch die Suche in anderen oben genannten Studienregistern identifiziert wurden, wurden mit den in clinicaltrials.gov identifizierten Studien abgeglichen. Abweichungen wurden dem sich aus der Suche im Studienregister clinicaltrials.gov ergebenden Studienpool hinzugefügt.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 0 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Der Studienpool, der sich aus den Studien des pharmazeutischen Unternehmers und der Suche in den Studienregistern gemäß 4.2.3.3 ergibt, wird anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Etwaige Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst.

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 der eingeschlossenen Studien erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Studienberichte und Vollpublikationen der Studien. Weitere Dokumente im Zulassungsprozess (z.B. Assessment Reports der Zulassungsbehörden) werden bei der Bewertung ebenfalls berücksichtigt.

Die Bewertung erfolgt in zwei Schritten: Datenextraktion und Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in den Studien (studienbezogen und endpunktspezifisch). Beide Schritte werden von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen und das Resultat anschließend verglichen. Etwaige Diskrepanzen bezüglich der Extraktion werden durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst.

Bewertung des Verzerrungspotentials

Das Verzerrungspotential der eingeschlossenen Studien wird bewertet. Sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte werden untersucht. Bei

Verzerrungen auf Endpunktebene wird jeder Endpunkt getrennt betrachtet. Dabei werden folgende Aspekte bewertet:

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat (ITT) Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Die Ergebnisse der Bewertung des Verzerrungspotentials werden tabellarisch zusammengefasst. Gemäß der Allgemeinen Methoden des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Version 5.0 wird das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2017). 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.

Abschließend wird unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte das Verzerrungspotenzial endpunktspezifisch als „hoch“ oder „niedrig“ eingestuft.

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)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ 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.

Design und Methodik von RCTs werden analog der Vorgaben mittels Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) berichtet; nicht randomisierter Studien mittels Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design (TREND)-Statement.

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.

Die Studienpopulation der eingeschlossenen Studien zu Zalmoxis[®] wird anhand folgender demographischer und krankheitsspezifischer Daten beschrieben.

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

² 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.

³ 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.

Patientencharakteristika

- Alter
- Geschlecht
- Karnofsky Perfomanz Status
- Zeit von Diagnose bis zur Stammzelltransplantation
- zugrundeliegende hämatologische Erkrankung
- vollständige Remission nach der Stammzelltransplantation
- Alter des Spenders
- Geschlecht des Spenders
- Geschlecht des Spenders / Patienten
- Cytomegalovirus (CMV) Serostatus des Spenders / Patienten
- Epstein-Barr Virus (EBV) Serostatus des Spenders / Patienten
- Alloreaktivität des Spenders / Patienten

Die Suche nach relevanten Studien in der relevanten Indikation der hämatologischen Malignitäten ergab nur einarmige Studien. Die nachfolgende Darstellung bezieht sich deshalb ausschließlich auf diese spezielle Situation.

Folgende Studienendpunkte werden als patientenrelevant für diese Nutzenbewertung eingestuft:

Gesamtüberleben und Nicht-Rückfalls-Mortalität als Mortalitätskriterien

Das OS wird als Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache operationalisiert. Des Weiteren stellt die NRM gerade in den hämatologischen Erkrankungen ein weiteres Mortalitätskriterium, welches als Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Tod vor einer Krankheitsprogression operationalisiert wird, dar. Somit stellen diese beiden Endpunkte eine direkte Übertragung der Mortalität auf den Zeitraum klinischer Studien dar.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen ausschließlich einarmige Studien zur Bestimmung des Zusatznutzens von Zalmoxis[®] vor..

Des Weiteren wurden die klinischen Vorteile von Zalmoxis[®] in einer Pair-Matched-Analyse (European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), 2015a) unter Verwendung von Daten aus dem EBMT Register nachgewiesen. Die Darstellung der Pair-Matched-Analyse wurde in 4.3.2.3 dargestellt.

Zeit bis zur Immunrekonstitution (IR) als Morbiditätsendpunkt

Infektiöse Komplikationen gelten als eine der Haupttodesursachen nach Stammzelltransplantationen (Kanakry et al., 2016). Dabei bestimmt die IR die Infektanfälligkeit eines Patienten, welche durch die Erfassung des Grades dieser Rekonstitution als individuelles Infektionsrisiko definiert werden kann.

Die IR wird im Wesentlichen bestimmt durch folgende Faktoren (Bartsch, 2001):

- Transplantationsmodalität (autolog vs allogene)
- Humanes Leukozytenantigen (HLA) Kompatibilität zwischen Spender und Empfänger
- Alter des Patienten (Thymusfunktion)
- GvHD Prophylaxe
- T-Zell Depletion (TCD)
- Stammzell dosis
- Infektion (Humane Immundefizienz-Virus (HIV), CMV)

Durch den direkten Zusammenhang der IR und dem OS stellt diese einen patientenrelevanten Endpunkt dar (de Koning et al., 2016, Kim et al., 2015, Ogonek et al., 2016, Tischer et al., 2015). Die IR hat einen direkten Einfluss auf mögliche Infektionskrankheiten und dem damit erhöhten Todesrisiko und stellt somit für den Patienten eine relevante Zielgröße im Behandlungsalltag dar und ist nach Auffassung von Dompé farmaceutici S.p.A. im Zusammenhang mit der Morbidität zu diskutieren (de Koning et al., 2016, Kim et al., 2015, Ogonek et al., 2016, Tischer et al., 2015).

Graft-versus-Host Disease

In jedem Transplantat von Stammzellen sind auch aktive Immunzellen (insbesondere T- Zellen) enthalten. Werden allogene Transplantate genutzt, so können diese Zellen des körperfremden Immunsystems eventuell noch vorhandene Leukämiezellen zerstören („antileukämischer Effekt“). Gleichzeitig kann es jedoch dazu kommen, dass sie die körpereigenen Zellen des Empfängers immunologisch angreifen. Diese GvHD ist abhängig von dem Ausmaß der Übereinstimmung bestimmter Gewebemerkmale zwischen Spender und Empfänger. Eine GvHD kann in akuter oder in chronischer Form auftreten (European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), 2017). Die aGvHD ist die Folge der Aktivierung von T-Zellen des Spenders durch Antigene des Empfängers und betrifft in seiner klassischen Ausprägung Haut, Darm und Leber. Sie tritt per Definition innerhalb der ersten 100 Tage auf, während später auftretende Symptome als separate Entitäten bezeichnet werden. Bei bis zu 35% der allogene transplantierten Patienten tritt die cGvHD de-novo auf. Insbesondere eine ausgeprägte cGvHD hat massive Auswirkungen auf die Lebensqualität von transplantierten

Patientinnen und Patienten, ist nur sehr schwer behandelbar und mit einem erhöhten Risiko für tödliche Komplikationen, meist Infektionen, verbunden, was wiederum als unmittelbar patientenrelevant anzusehen ist und wäre nach Auffassung von Dompé farmaceutici S.p.A. im Zusammenhang mit der Morbidität zu diskutieren.

Mit der Auswertung mittels Raten ist eine weniger verzerrungsanfällige Analyse in einem einarmigen Studiendesign gewählt worden (anders als z. B. Time-to-event).

Des Weiteren wurden die klinischen Vorteile von Zalmoxis® in einer Pair-Matched-Analyse (European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), 2015a) unter Verwendung von Daten aus dem European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Register nachgewiesen. Die Darstellung der Pair-Matched-Analyse wurde in 4.3.2.3 dargestellt.

Sicherheit

Gesamtraten aller berichteten AEs werden in diesem Dossier dargestellt mit einem speziellen Fokus auf Infektionen.

AEs sind ein patientenrelevanter Endpunkt im Sinne der therapiebedingten Morbidität.

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 Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt 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

⁴ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ 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 des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. 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.

Da für die Beurteilung des Zusatznutzens von Zalmoxis[®] gegenüber der klinischen Vergleichstherapie HSCT nur einarmige Studien herangezogen werden, ist eine vergleichende Meta-Analyse zum Behandlungseffekt im herkömmlichen Sinn nicht möglich. Allerdings wurden die klinischen Vorteile von Zalmoxis[®] in einer Pair-Matched-Analyse (European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), 2015a) unter Verwendung von Daten aus dem EBMT Register nachgewiesen. Die Darstellung der Pair-Matched-Analyse wurde in 4.3.2.3 dargestellt.

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.

⁵ 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.

⁶ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Auf die Durchführung studienübergreifender Sensitivitätsanalysen wird verzichtet, wenn die Anzahl der randomisierten kontrollierten Studien, die in diese Nutzenbewertung eingehen, kleiner als zwei ist. Die Konsistenz der Ergebnisse der pair-matched Analyse wird mittels Subgruppenanalysen auf Einzelstudienbene untersucht (siehe folgender Abschnitt).

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.

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 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.

Um Anhaltspunkte für die Konsistenz des Therapieeffektes hinsichtlich des Zusatznutzens von Zalmoxis[®] zu erhalten, werden folgende in der TK007 Studie prä-spezifizierte Subgruppen bzw. Effektmodifikatoren analysiert:

- Standard- (oder behandelte) Patientenpopulation, welche alle Patienten beinhaltet, welche mindestens eine Zalmoxis® Infusion erhielten,
- Subgruppe von behandelten Patienten, welche eine Immunantwort entwickelten

Univariate und multivariate logistische und Cox-Regressionsmodelle wurden genutzt, um den Zusammenhang zwischen den Outcomes Immunrestitution bzw. Gesamtüberleben mit Patienten / Spender und den folgenden krankheitsbedingten Variablen zu testen:

- Patientenalter
 - Gleich oder größer als der Median gegenüber kleiner als der Median
- Patientengeschlecht
 - Männlich gegenüber weiblich
- Patientenperformanzstatus
 - Gleich oder größer als 90 gegenüber geringer als 90
- Zeit von Diagnose bis zur Stammzelltransplantation
 - Gleich oder größer als 12 Monate gegenüber weniger als 12 Monate
- Spender / Patienten Geschlechtskombination
 - Weiblich / männlich gegenüber anderen Kombinationen
- Spender / Patienten Immunzellen Alloreaktivität
 - Ja gegenüber Nein
- Diagnose
 - Akute Myeloische Leukämie (AML) gegenüber anderen Diagnosen
- Krankheitsstatus bei der Stammzelltransplantation
 - Komplette Remission (CR) gegenüber Rückfall

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz 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 ist¹¹.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. (Gartlehner and Moore, 2008, Sutton et al., 2008, Song et al., 2009, Salanti et al., 2009) Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008; 17(3): 279-301.

¹¹ B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹² 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.

- *Genauere Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms 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.*

Da nur einarmige Studien in der Indikation vorliegen, können keine indirekten Vergleiche durchgeführt werden.

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)

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 und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
NCT00914628 – TK008	Ja	Ja	Laufend	n.a.	n.a.

Stand 14.11.2017

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Ergebnisse von Zalmoxis® zu den im Dossier beschriebenen patientenrelevanten Endpunkten werden aus den Studien TK007 (MolMed S.p.A., 2002) und der TK008 (MolMed S.p.A., 2010) entnommen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die TK007 eine einarmige Phase I/II Studie ist und Daten aus der momentan noch laufenden randomisierten, kontrollierten Phase III Studie TK008 nur für die Anwendung in der pair-matched Analyse (European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), 2015a) extrahiert wurden.

Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) akzeptierte die pair-matched Analyse, unter Verwendung des EBMT-Registers als Eckpfeiler der Zulassungsentscheidung von Zalmoxis® (European Medicine Agency (EMA), 2016a, European Medicine Agency (EMA), 2016b). Insgesamt wurden 37 Zalmoxis® Patienten (23 aus der Studie TK007 und 14 aus der Studie TK008) mit 140 Kontrollpatienten (71 aus der Post-Transplantation Cyclophosphamide (PT-Cy) Kohorte und 69 aus der TCD Kohorte) gematched. Für drei Zalmoxis® Patienten konnte kein adequates Matchingpaar gebildet werden.

Es wurden sonst keine weiteren RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Indikation bei haploidentischer HSCT bei Erwachsenen mit hämatologischen Malignitäten mit hohem Risiko identifiziert. Die Suche wurde zuletzt am 14. November 2017 durchgeführt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-3 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
n.a.	n.a.

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 0.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.1 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.

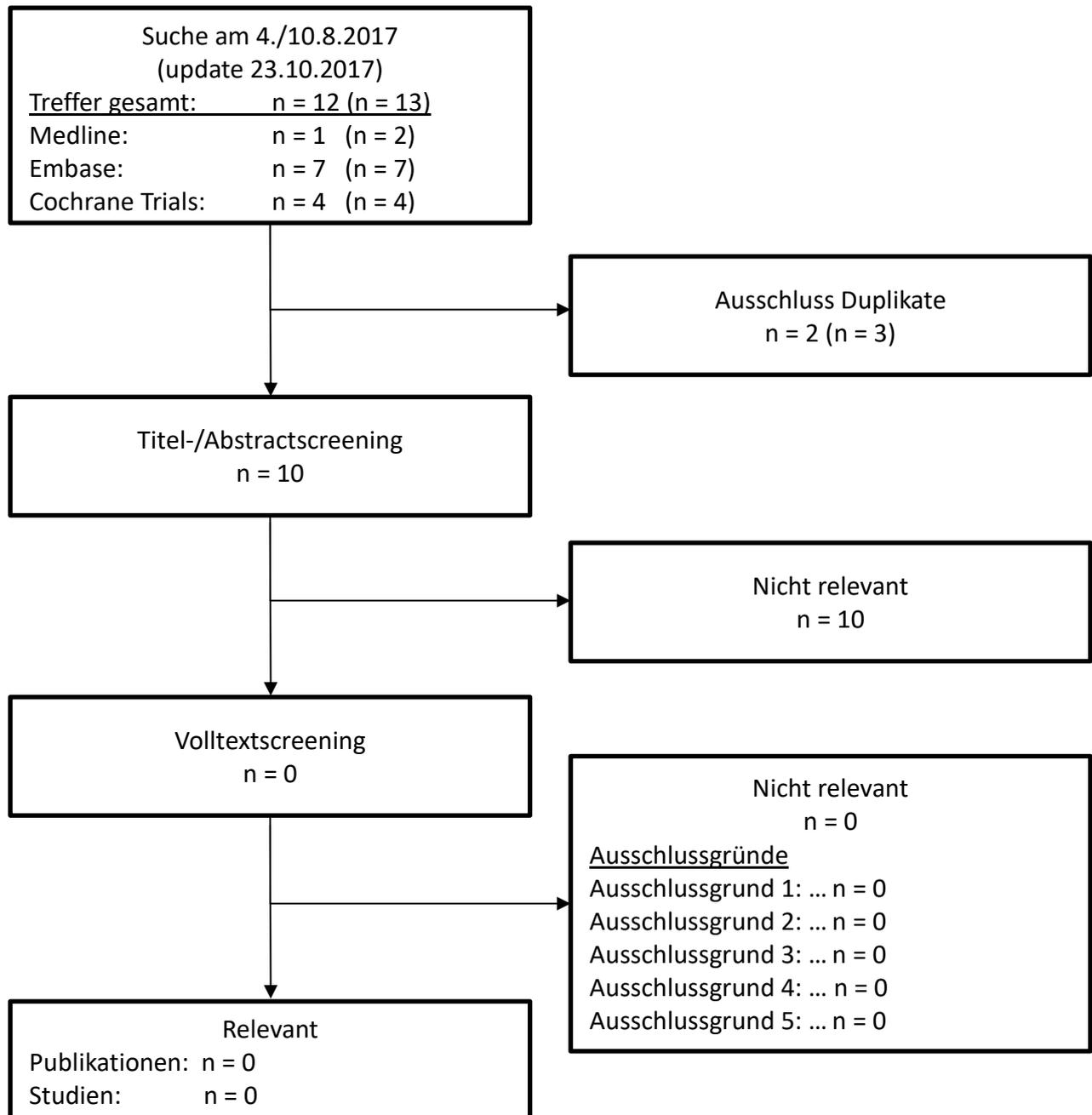


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel
n = Anzahl der Publikationen

Stand 23.10.2017 (in Klammern sind die Angaben der Resultate des Updates der bibliografischen Literaturrecherche, nur dargestellt bei unterschiedlicher Anzahl)

Die Systematische Literaturrecherche ergab in den drei Datenbanken 12 in der ersten Suche bzw. 13 Treffer beim Update. Nach der Entfernung von identischen Treffern verblieben 10 Treffer zur weiteren Prüfung. Durch Titel- und Abstractprüfung wurden alle 10 Treffer als nicht relevant ausgeschlossen.

Die Treffer beinhalten die abgeschlossene Phase I/II Studie TK007, sowie die derzeit laufende Studie TK008. TK007 wird an dieser Stelle als nicht relevant angesehen durch das Fehlen einer Vergleichsgruppe (Ciceri et al., 2009). Die Publikationen zu TK008 (Bordignon et al., 2012, Ciceri et al., 2014, Bonini et al., 2014, Ciceri et al., 2015, Ciceri et al., 2016) wurden an dieser Stelle als nicht relevant betrachtet, da es sich zum einen um ein Konferenzabstracts handelt und zum anderen nur ein kleiner Teil der mit Zalmoxis® behandelten Patienten berücksichtigt haben.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister 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 4-3) 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 4.2.1 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

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

Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
NCT00914628 – TK008	<p>clinicaltrials.gov (https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00914628) (clinicaltrials.gov, 2017b)</p> <p>EU Clinical Trials Register (https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-012973-37) (EU Clinical Trials Register, 2017b)</p> <p>Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments#_DEFANCHOR_) (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), 2017)</p> <p>ICTRP Search Portal of the WHO (http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00914628/) (ICTRP Search Portal of the WHO, 2017b)</p>	ja	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Stand 14.11.2017

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 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 Suche wurde zuletzt am 14. November 2017 durchgeführt.

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 und 4.3.1.1.3) 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 der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 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 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebokontrolliert						
n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
NCT00914628 – TK008	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja [clinicaltrials.gov (https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00914628) (clinicaltrials.gov, 2017b) EU Clinical Trials Register (https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	Ja [Bordignon et al. (2012), Ciceri et al. (2014), Bonini et al. (2014), Ciceri et al. (2015), Ciceri et al. (2016)]

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
					search/search?query=2009-012973-37 (EU Clinical Trials Register, 2017b) Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments#_DEFANCHOR) (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), 2017) ICTRP Search Portal of the WHO (http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00914628/) (ICTRP Search Portal of the WHO, 2017b)]	
<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 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (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>						

Stand 14.11.2017

Die Ergebnisse von Zalmoxis[®] zu den im Dossier beschriebenen patientenrelevanten Endpunkten werden aus den Studien TK007 (MolMed S.p.A., 2002) und der TK008 (MolMed S.p.A., 2010) entnommen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die TK007 eine einarmige Phase I/II Studie ist und Daten aus der momentan noch laufenden randomisierten, kontrollierten Phase III Studie TK008 nur für die Anwendung in der pair-matched Analyse (European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), 2015a) extrahiert wurden.

Es wurden sonst keine weiteren RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Indikation bei haploidentischer HSCT bei Erwachsenen mit hämatologischen Malignitäten mit hohem Risiko identifiziert. Die Suche wurde zuletzt am 14. November 2017 durchgeführt.

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. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
NCT00914628 – TK008	RCT, offene, kontrollierte Studie, Phase III	Studie fortlaufend	Planung (Studie fortlaufend): 127 Patienten in den experimentellen Arm und 43 Patienten in den Kontrollarm.	Studie fortlaufend	Studie fortlaufend Studienbeginn: Februar 2010 Erwartetes Studienende: März 2021 Studienzentren: Belgien, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Israel, Italien, Spanien, USA	Primärer Endpunkt: Krankheitsfreies Überleben (DFS) Progressionsfreies Überleben (PFS) Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: OS Kumulative Inzidenz der non-relapse Mortalität Zeit bis zur T-Zellen IR Engraftment rate Kumulative Inzidenz der Grad 2 bis 4 aGvHD Kumulative Inzidenz der Grad 2 bis 4 cGvHD Zeit bis zur GvHD Heilung und Nutzung

	von Immunosuppressiva Kumulative Rückfallinzidenz Inzidenz und Dauer von Infektionsepisoden und Infektionsmortalität Akute und Langzeittoxizitäten Zalmoxis® zuordenbar Lebensqualität und Medical care Utilization AE und Laborabnormalitäten (bewertet nach Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.02) Identifizierte, unerwartete, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE) Langzeitbetrachtung der Tolerabilität (15 Jahre)
--	--

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	< Infusion mit CD34+ -Zellen in Kombination mit einer fixen Dosis von T-Zellen (1x10 ⁴ Zellen/kg) gefolgt von einer Zalmoxis®>	<Infusion mit CD34+ -Zellen in Kombination mit einer fixen Dosis von T-Zellen (1x10 ⁴ Zellen/kg) oder eine unmanipulierte haploidentische HSCT, gefolgt von hochdosiertem Cy>	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
NCT00914628 – TK008	Studie fortlaufend	Studie fortlaufend	Studie fortlaufend

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig
NCT00914628 – TK008	Studie fortlaufend	Studie fortlaufend	Studie fortlaufend	n.a.

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. 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.

Die Ergebnisse von Zalmoxis® zu den im Dossier beschriebenen patientenrelevanten Endpunkten werden aus den Studien TK007 (MolMed S.p.A., 2002) und der TK008 (MolMed S.p.A., 2010) entnommen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die TK007 eine einarmige Phase I/II Studie ist und Daten aus der momentan noch laufenden randomisierten, kontrollierten Phase

III Studie TK008 nur für die Anwendung in der pair-matched Analyse (European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), 2015a) extrahiert wurden. Dementsprechend können nur die bereits vorhandenen Informationen zur Studie TK008 in dieser Einreichung Verwendung finden, welche im dafür geeigneten Dossierabschnitt 4.3.2.3 zur pair-matched Analyse erfolgt.

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 4-10: 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			
NCT00914628 – TK008	Studie fortlaufend	Studie fortlaufend	Studie fortlaufend	Studie fortlaufend	Studie fortlaufend	Studie fortlaufend	Studie fortlaufend

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Ergebnisse von Zalmoxis® zu den im Dossier beschriebenen patientenrelevanten Endpunkten werden aus den Studien TK007 (MolMed S.p.A., 2002) und der TK008 (MolMed S.p.A., 2010) entnommen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die TK007 eine einarmige Phase I/II Studie ist und Daten aus der momentan noch laufenden randomisierten, kontrollierten Phase III Studie TK008 nur für die Anwendung in der pair-matched Analyse (European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), 2015a) extrahiert wurden. Dementsprechend können nur die bereits vorhandenen Informationen zur Studie TK008 in dieser Einreichung Verwendung finden, welche im dafür geeigneten Dossierabschnitt 4.3.2.3 zur pair-matched Analyse erfolgt.

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 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
NCT00914 628 – TK008	Studie fortlaufend	Studie fortlaufend	Studie fortlaufend	Studie fortlaufend	Studie fortlaufend

Die Ergebnisse von Zalmoxis® zu den im Dossier beschriebenen patientenrelevanten Endpunkten werden aus den Studien TK007 (MolMed S.p.A., 2002) und der TK008 (MolMed S.p.A., 2010) entnommen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die TK007 eine einarmige Phase I/II Studie ist und Daten aus der momentan noch laufenden randomisierten, kontrollierten Phase III Studie TK008 nur für die Anwendung in der pair-matched Analyse (European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), 2015a) extrahiert wurden. Dementsprechend können nur die bereits vorhandenen Informationen zur Studie TK008 in dieser Einreichung Verwendung finden, welche im dafür geeigneten Dossierabschnitt 4.3.2.3 zur pair-matched Analyse erfolgt.

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
- 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

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-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 4-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
NCT00914 628 – TK008	Studie fortlaufend

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 4-13: 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
NCT00914628 – TK008	Studie fortlaufend	Studie fortlaufend	Studie fortlaufend	Studie fortlaufend	Studie fortlaufend	Studie fortlaufend

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Ergebnisse von Zalmoxis® zu den im Dossier beschriebenen patientenrelevanten Endpunkten werden aus den Studien TK007 (MolMed S.p.A., 2002) und der TK008 (MolMed S.p.A., 2010) entnommen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die TK007 eine einarmige Phase I/II Studie ist und Daten aus der momentan noch laufenden randomisierten, kontrollierten Phase III Studie TK008 nur für die Anwendung in der pair-matched Analyse (European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), 2015a) extrahiert wurden. Dementsprechend können nur die bereits vorhandenen Informationen zur Studie TK008 in dieser Einreichung Verwendung finden, welche im dafür geeigneten Dossierabschnitt 4.3.2.3 zur pair-matched Analyse erfolgt.

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 4-14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)					
NCT00914628 – TK008	Studie fortlaufend	Studie fortlaufend	Studie fortlaufend	Studie fortlaufend	Studie fortlaufend	Studie fortlaufend

Die Ergebnisse von Zalmoxis® zu den im Dossier beschriebenen patientenrelevanten Endpunkten werden aus den Studien TK007 (MolMed S.p.A., 2002) und der TK008 (MolMed S.p.A., 2010) entnommen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die TK007 eine einarmige Phase I/II Studie ist und Daten aus der momentan noch laufenden randomisierten, kontrollierten Phase III Studie TK008 nur für die Anwendung in der pair-matched Analyse (European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), 2015a) extrahiert wurden. Dementsprechend können nur die bereits vorhandenen Informationen zur Studie TK008 in dieser Einreichung

Verwendung finden, welche im dafür geeigneten Dossierabschnitt 4.3.2.3 zur pair-matched Analyse erfolgt.

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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> - entfällt

Die Ergebnisse von Zalmoxis® zu den im Dossier beschriebenen patientenrelevanten Endpunkten werden aus den Studien TK007 (MolMed S.p.A., 2002) und der TK008 (MolMed S.p.A., 2010) entnommen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die TK007 eine einarmige Phase I/II Studie ist und Daten aus der momentan noch laufenden randomisierten, kontrollierten Phase III Studie TK008 nur für die Anwendung in der pair-matched Analyse (European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), 2015a) extrahiert wurden. Dementsprechend können nur die bereits vorhandenen Informationen zur Studie TK008 in dieser Einreichung Verwendung finden, welche im dafür geeigneten Dossierabschnitt 4.3.2.3 zur pair-matched Analyse erfolgt.

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 tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. 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. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

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.

Die Ergebnisse von Zalmoxis® zu den im Dossier beschriebenen patientenrelevanten Endpunkten werden aus den Studien TK007 (MolMed S.p.A., 2002) und der TK008 (MolMed S.p.A., 2010) entnommen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die TK007 eine einarmige Phase I/II Studie ist und Daten aus der momentan noch laufenden randomisierten, kontrollierten Phase III Studie TK008 nur für die Anwendung in der pair-matched Analyse (European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), 2015a) extrahiert wurden. Dementsprechend können nur die bereits vorhandenen Informationen zur Studie TK008 in dieser Einreichung Verwendung finden, welche im dafür geeigneten Dossierabschnitt 4.3.2.3 zur pair-matched Analyse erfolgt.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Die Ergebnisse von Zalmoxis® zu den im Dossier beschriebenen patientenrelevanten Endpunkten werden aus den Studien TK007 (MolMed S.p.A., 2002) und der TK008 (MolMed S.p.A., 2010) entnommen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die TK007 eine einarmige Phase I/II Studie ist und Daten aus der momentan noch laufenden randomisierten, kontrollierten Phase III Studie TK008 nur für die Anwendung in der pair-matched Analyse (European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), 2015a) extrahiert wurden. Dementsprechend können nur die bereits vorhandenen Informationen zur Studie TK008 in dieser Einreichung Verwendung finden, welche im dafür geeigneten Dossierabschnitt 4.3.2.3 zur pair-matched Analyse erfolgt.

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 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
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend. Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. 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 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

4.3.2.1.3.1 Endpunkte – 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 3 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 4-16: 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>
n.a.	n.a.				

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 4-17: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
n.a.	

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 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

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 4-19: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
n.a.	

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: 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 Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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.

4.3.2.2 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
- 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 4-20: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
n.a.	

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 4-22: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

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.

4.3.2.3 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.

Es konnten keine vergleichenden Studien identifiziert werden, die den in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 spezifizierten Kriterien entsprechen. Da es derzeit keine zugelassene adjunktive HSCT-Therapie in Deutschland (und keine andere medizinische Intervention) gibt, wird die HSCT selbst als die entsprechende Vergleichstherapie betrachtet, wie diese auch im vorliegenden Dossier in der pair-matched Analyse (European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), 2015a) sowie in der noch laufenden Studie TK008 (MolMed S.p.A., 2010) Anwendung findet. Sämtliche Aussagen zum Zusatznutzen von Zalmoxis® gegenüber

der klinischen Vergleichstherapie basieren auf den im folgenden Abschnitt dargestellten weiteren Untersuchungen.

4.3.2.3.1 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 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*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.3.2 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien, 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 Studien, 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 Studien, 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 Studien, 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 und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-23: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
IPR/01 EudraCT No. 2005-003587-34 TK007	Ja	Ja	abgeschlossen	Studienbeginn: Juli 2002 Datenschnitte Dezember 2011 Studienende: November 2013	Infusion von genetisch modifizierten Lymphozyten (1×10^6 - 1×10^7 Zellen/kg): zunächst bei + 21 bis + 49 Tagen nach HSCT; In Abwesenheit von IR und GvHD werden bis zu 4 weiteren Infusionen monatlich verabreicht.
IPR/21 EudraCT No. 2009-012973-37 IND 14367 TK008	Ja	Ja	laufend	Studienbeginn: Februar 2010 Datenschnitte November 2013 (zur Datennutzung in der pair-matched Analyse) Geplantes Studienende: März 2021	Arm A: Infusion von genetisch modifizierten Lymphozyten (1×10^7 Zellen/kg): zunächst bei + 21 bis + 49 Tagen nach HSCT; In Abwesenheit von IR und GvHD werden bis zu 4 weiteren Infusionen monatlich verabreicht. Arm B: Haploidentische HSCT mit der Infusion von CD34 + -Zellen plus einer festen T-Zelldosis (1×10^4 Zellen/kg) oder unmanipulierter haploidentischer HSCT gefolgt von hochdosiertem Cy als Teil der GvHD-Prophylaxe

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Pair-matched Analyse Zalmoxis® versus EBMT Register	Ja	Ja	abgeschlossen	Analyse in Q2-Q3 2015 November 2015 (Datum des Berichts)	<p>Arm A: Haploidentische HSCT gemäß der beiden am häufigsten angewendeten Prozeduren zur GvHD Prävention: Abgereicherte T-Zell Transplantation ohne add-back Strategie (TCD Kohorte) und angereicherte T-Zellen (unmanipulierte) Transplantation gefolgt von einer post-graft Infusion mit Cy und Immunsuppression mit einem PT-Cy (PT-Cy Kohorte)</p> <p>Arm B: Patienten aus TK007: Infusion von genetisch modifizierten Lymphozyten (1×10^6-1×10^7 Zellen/kg): zunächst bei + 21 bis + 49 Tagen nach HSCT; In Abwesenheit von IR und GvHD werden bis zu 4 weiteren Infusionen monatlich verabreicht.</p> <p>Patienten aus TK008: Infusion von genetisch modifizierten Lymphozyten (1×10^7 Zellen/kg): zunächst bei + 21 bis + 49 Tagen nach HSCT; In Abwesenheit von IR und GvHD werden bis zu 4 weiteren Infusionen monatlich verabreicht.</p>
JPRN-UMIN000002502	Nein	Nein	laufend	laufend	Spender-Lymphozyten-Infusion (DLI) von TK-Zellen mit einer Dosierung von von 1×10^7 oder 5×10^7 TK-Zellen / kg

Stand 14.11.2017

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-23: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 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 in Tabelle 4-23 eingefügten Informationen bilden den Studienstatus vom 14. November 2017 ab und liegen somit weniger als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt.

Die Ergebnisse von Zalmoxis® zu den im Dossier beschriebenen patientenrelevanten Endpunkten werden aus den Studien TK007 (MolMed S.p.A., 2002) und der TK008 (MolMed S.p.A., 2010) entnommen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die TK007 eine einarmige Phase I/II Studie ist und Daten aus der momentan noch laufenden randomisierten, kontrollierten Phase III Studie TK008 nur für die Anwendung in der pair-matched Analyse (European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), 2015a) extrahiert wurden. Dementsprechend können nur die bereits vorhandenen Informationen zur Studie TK008 in dieser Einreichung Verwendung finden, welche im dafür geeigneten Dossierabschnitt 4.3.2.3 zur pair-matched Analyse erfolgt.

Zusätzlich wurde die Studie JPRN-UMIN000002502 (National Cancer Center Hospital Tokyo, 2009) identifiziert, welche momentan noch in Japan laufend ist. JPRN-UMIN000002502 ist eine Phase I Studie für welche Ergebnisse von bisher drei Patienten vorliegen (Hashimoto et al., 2015a, Hashimoto et al., 2015b, Hashimoto et al., 2015c). Durch die Vorlage höherer Evidenz, sprich der TK007 Studie, welche eine Phase I/II Studie darstellt sowie der pair-matched Analyse, welche ebenfalls über einer einarmigen Phase I Studie angesehen wird, wird diese Studie im weiteren nicht berücksichtigt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-23 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-24: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
JPRN-UMIN000002502	Durch die Vorlage höherer Evidenz, sprich der TK007 Studie, welche eine Phase I/II Studie darstellt sowie der pair-matched Analyse, welche ebenfalls über einer einarmigen Phase I Studie angesehen wird, wird diese Studie im weiteren nicht berücksichtigt.

Stand: 14.11.2017

4.3.2.3.3 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 0.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.1 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.

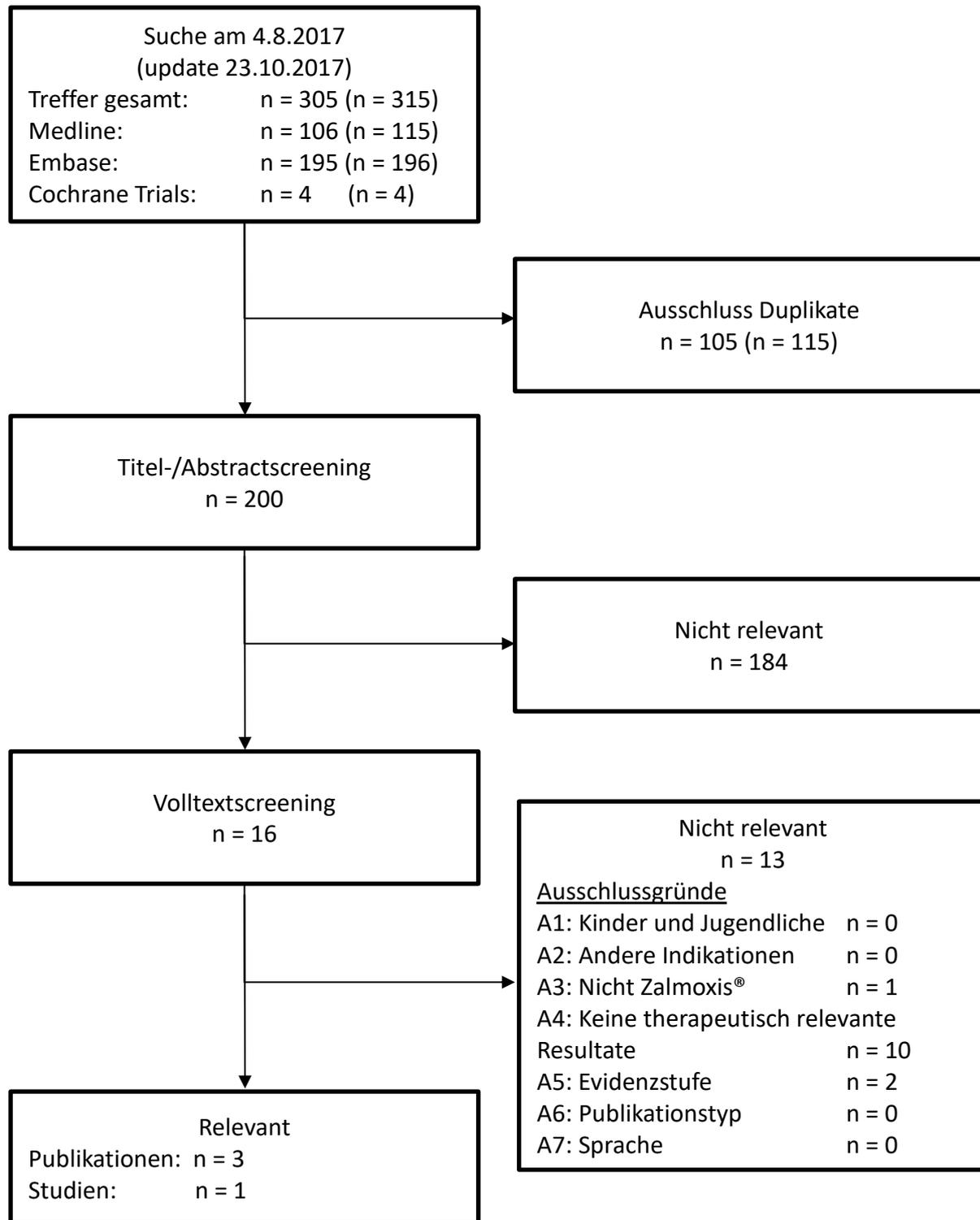


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel
n = Anzahl der Publikation(en)

Stand 23.10.2017 - (in Klammern sind die Angaben der Resultate des Updates der bibliografischen Literaturrecherche, nur dargestellt bei unterschiedlicher Anzahl)

Die Systematische Literaturrecherche für weitere Untersuchungen ergab ohne RCT-Filter in den drei Datenbanken 305 bei der ersten Suche bzw. nach dem Update 315 Treffer. Nach der Entfernung von identischen Treffern verblieben 200 Treffer zur weiteren Prüfung. Durch Titel- und Abstractprüfung wurden 184 Treffer als nicht relevant ausgeschlossen. Bei den verbleibenden 16 Treffern wurde ein Volltextreview durchgeführt. Hierbei wurden 13 weitere Treffer als nicht relevant eingestuft, mehrheitlich aufgrund fehlender patientenrelevanter Ergebnisse. Die verbleibenden 3 Treffer (Ciceri et al., 2007, Ciceri et al., 2009, Vago et al., 2012) beinhalten lediglich die abgeschlossene Phase I/II Studie TK007 (MolMed S.p.A., 2002).

Die zur noch laufenden Studie TK008 (MolMed S.p.A., 2010) gefundenen Publikationen (Bordignon et al., 2012, Ciceri et al., 2014, Bonini et al., 2014, Ciceri et al., 2015, Ciceri et al., 2016) in den systematischen Literaturrecherche an dieser Stelle auch im Volltext nicht berücksichtigt, da es sich hierbei um Konferenzabstracts handelt. Jedoch wird nachfolgend die Studie TK008 (MolMed S.p.A., 2010) als relevant angesehen.

Ebenfalls wurden drei Artikel zu einer in Japan laufenden Studie identifiziert (Hashimoto et al., 2015a, Hashimoto et al., 2015b, Hashimoto et al., 2015c)¹³. Diese gehören zur Studie JPRN-UMIN000002502 (National Cancer Center Hospital Tokyo, 2009), welche momentan in Japan laufend und in Tabelle 4-22 angegeben ist. JPRN-UMIN000002502 ist eine Phase I Studie für welche Ergebnisse von bisher drei Patienten vorliegen. Durch die Vorlage höherer Evidenz, spricht der TK007 Studie, welche eine Phase I/II Studie darstellt sowie der pair-matched Analyse, welche ebenfalls über einer einarmigen Phase I Studie angesehen wird, wird diese Studie im weiteren nicht berücksichtigt.

4.3.2.3.4 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister 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 4-23) 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 4.2.1 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

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

¹³ Die Artikel Hashimoto et al., 2015a, und Hashimoto et al., 2015b wurden auf Volltext-Ebene ausgeschlossen. Der Artikel Hashimoto et al., 2015c wurde bereits auf Abstractebene ausgeschlossen, da nur 1-Patienten-Studie.

Tabelle 4-25: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
IPR/01 EudraCT No. 2005-003587- 34 TK007	<p>clinicaltrials.gov (https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00423124) (clinicaltrials.gov, 2017a)</p> <p>EU Clinical Trials Register (https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2005-003587-34) (EU Clinical Trials Register, 2017a)</p> <p>ICTRP Search Portal of the WHO (http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00423124) (ICTRP Search Portal of the WHO, 2017a)</p>	ja	ja	abgeschlossen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
IPR/21 EudraCT No. 2009- 012973-37 IND 14367 TK008	<p>clinicaltrials.gov (https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00914628) (clinicaltrials.gov, 2017b)</p> <p>EU Clinical Trials Register (https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-012973-37) (EU Clinical Trials Register, 2017b)</p> <p>Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments#_DEFANCHOR_) (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), 2017)</p> <p>ICTRP Search Portal of the WHO (http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCCT00914628/) (ICTRP Search Portal of the WHO, 2017b)</p>	ja	Ja	laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Stand 14.11.2017

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 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 in Tabelle 4-25 eingefügten Informationen bilden den Studienstatus vom 14. November 2017 ab und liegen somit weniger als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt.

Die Studie JPRN-UMIN000002502 (National Cancer Center Hospital Tokyo, 2009), welche momentan in Japan laufend ist und in Tabelle 4-22 angegeben wurde, wird als nicht relevant angesehen, da es sich bei JPRN-UMIN000002502 um eine Phase I Studie handelt, für welche Ergebnisse von bisher drei Patienten vorliegen (Hashimoto et al., 2015a, Hashimoto et al., 2015b, Hashimoto et al., 2015c). Durch die Vorlage höherer Evidenz, sprich der TK007 Studie, welche eine Phase I/II Studie darstellt sowie der pair-matched Analyse, welche ebenfalls über einer einarmigen Phase I Studie angesehen wird, wird diese Studie im weiteren nicht berücksichtigt.

Weiterhin wurden die französische Studie NCT01086735 (Assistance Publique - Hôpitaux de Paris et al., 2010) sowie die deutsche Studie DRKS00000211 (Medizinische Hochschule Hannover Hämatologie - Hämostaseologie Onkologie und Stammzelltransplantation, 2010) identifiziert. Allerdings können keine weiteren Informationen zu diesen Studien gefunden werden, ausser den jeweiligen Einträgen in den Studienregistern. Diese Studien werden deshalb im Weiteren nicht betrachtet. Auch dem Lizenznehmer MolMed S.p.A. und auch der Dompé farmaceutici S.p.A. liegen keine weiteren Informationen zu diesen Studien vor. Durch die Vorlage höherer Evidenz, sprich der TK007 Studie, welche eine Phase I/II Studie darstellt sowie der pair-matched Analyse, welche ebenfalls über einer einarmigen Phase I Studie angesehen wird, werden diese Studien im weiteren nicht berücksichtigt.

4.3.2.3.5 Resultierender Studienpool: Studien 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 und 4.3.1.1.3) 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 der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 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 4-26: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Studien, die bei der Nutzen- und Sicherheitsbewertung berücksichtigt wurden						

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
IPR/01 EudraCT No. 2005- 003587- 34 TK007	ja	Ja	nein	Ja [MolMed S.p.A. (2013)]	ja [clinicaltrials.gov (https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00423124) (clinicaltrials.gov, 2017a) EU Clinical Trials Register (https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2005-003587-34) (EU Clinical Trials Register, 2017a) ICTRP Search Portal of the WHO (http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T00423124) (ICTRP Search Portal of the WHO, 2017a)]	ja [Ciceri et al. (2007), Ciceri et al. (2009), Vago et al. (2012)]

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
IPR/21 EudraCT No. 2009- 012973- 37 IND 14367 TK008	ja	Ja	nein	nein	<p>ja [clinicaltrials.gov (https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00914628) (clinicaltrials.gov, 2017b) EU Clinical Trials Register (https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-012973-37) (EU Clinical Trials Register, 2017b) Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments#_DE_FANCHOR_) (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), 2017) ICTRP Search Portal of the WHO (http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T00914628/) (ICTRP Search Portal of the WHO, 2017b)]</p>	ja [Bordignon et al. (2012), Ciceri et al. (2014), Bonini et al. (2014), Ciceri et al. (2015), Ciceri et al. (2016)]

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Pair-matched Analyse Zalmoxis [®] versus EBMT Register	ja	Ja	ja	ja [European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) (2015a)]	nein	nein
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (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>						

Stand 14.11.2017

4.3.2.3.6 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 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Tabelle 4-27: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

IPR/01 EudraCT No. 2005-003587- 34 TK007	Einarmige, internationale, multizentrische, offene, nicht- randomisierte Phase I/II Studie	Medianes Alter: 49 Jahre; 26 Patienten mit de novo AML; 10 sekundäre AML; 31 Patienten mit kompletter Remission bei der Stammzelltherapie. Mediane Anzahl an vorherigen Behandlungslinien: 2. 22 männliche Patienten (30 weiblich). 37 Patienten mit Karnofsky Status 100 bei Baseline- Messung. Mediane Zeit von Diagnose bis zur Stammzelltherapie: 10,6 Monate	57 Patienten mit hämatologischen Malignitäten mit hohem Risiko. 30 Patienten erhielten eine Stammzelltransplanta- tion und wurden mit Zalmoxis® behandelt. Davon konnten 13 Patienten die Follow- Up Phase abschließen; 17 Patienten schlossen die Follow-Up Phase nicht ab (8 Todesfälle, 8 Krankheitsrückfälle, 1 „lost to follow up“)	Mediane Nachbeobachtungs- zeit: 7,2 Jahre	Studiendauer von August 2002 bis Juni 2008 Studienzentren: Deutschland, England, Griechenland, Israel, Italien	Primäre Endpunkte: Klinische Aktivität im Sinne der Immunrekonstitution (IR) nach haploidentischer Stammzelltransplanta- tion Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: Zeit bis zur Immunrekonstitution Kumulative Inzidenz der akuten Grad 2 bis 4 GvHD Kumulative Inzidenz der chronischen Grad 2 bis 4 GvHD OS Kumulative Inzidenz der Nicht-Rückfalls- Mortalität Kumulative Inzidenz des Rückfalls / der Progression Akute und Langzeittoxizitäten Zalmoxis® zugehörig mit Nebenwirkungen (bewertet nach NCI- CTC Version 3.0)
--	---	---	--	---	---	---

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

<p>IPR/21 EudraCT No. 2009-012973- 37 IND 14367 TK008</p>	<p>Randomisierte, offene, kontrollierte Studie, Phase III</p>	<p>Cut-off Datum November 2013 (nur Daten für 17 Patienten im experimentellen Arm zur Nutzung in der pair-matched Analyse): Medianes Alter: 37 Jahre; 13 Patienten mit AML, 4 Patienten mit akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL); 10 Patienten mit erster kompletten Remission bei der Stammzelltherapie (first, CR1), 5 bei der zweiten (CR2). 2 Rückfälle bei der HSCT. 11 männliche Patienten (6 weiblich). 16 Patienten mit Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Status 0, 1 Patient mit ECOG Status 1 bei Baseline- Messung. Mediane Zeit von Diagnose bis zur Stammzelltherapie: 8.6 Monate Bisher keine Informationen vorhanden für den</p>	<p>Planung (Studie fortlaufend): 127 Patienten in den experimentellen Arm und 43 Patienten in den Kontrollarm.</p>	<p>laufende Studie</p>	<p>Studie fortlaufend Studienbeginn: Februar 2010 Erwartetes Studienende: März 2021 Studienzentren: Belgien, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Israel, Italien, Spanien, USA</p>	<p>Primärer Endpunkt: DFS /PFS Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: OS Kumulative Inzidenz der NRM Zeit bis zur T-Zellen Immunkonstruktion Engraftment rate Kumulative Inzidenz der akuten Grad 2 bis 4 GvHD Kumulative Inzidenz der chronischen Grad 2 bis 4 GvHD Zeit bis zur GvHD Heilung und Nutzung von Immunsuppressiva Kumulative Rückfallinzidenz Inzidenz und Dauer von Infektionsepisoden und Infektionsmortalität Akute und Langzeittoxizitäten Zalmoxis® zuordenbar Lebensqualität und Medical care Utilization</p>
---	---	--	--	------------------------	---	--

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

Vergleichsarm (Studie fortlaufend)	Nebenwirkungen und Laborabnormalitäten (bewertet nach CTCAE v4.02) Schwere unerwünschte Ereignisse SUSAR Langzeitbetrachtung der Tolerabilität (15 Jahre)
---------------------------------------	---

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

Pair-matched Analyse Zalmoxis® versus EBMT Register	Pair-matched Analyse	Daten aus TK007 und TK008 (siehe oben) EBMT Register: Medianes Alter: 43 Jahre; 73% AML (102) Patienten, 13% ALL (18) Patienten, 14% sAML (20) Patienten; 64 (46%) Patienten mit erster kompletten Remission bei der Stammzelltherapie (first, CR1), 36 (26%) bei der zweiten (CR2), 2 (1%) bei CR3. 38 (27%) Rückfälle bei der HSCT. 72 (52%) männliche Patienten (68 weiblich). Mediane Zeit von Diagnose bis zur Stammzelltherapie: 7.4 Monate	EBMT: 140 Patienten Zalmoxis®: 37	nicht zutreffend	Analyse in Q2-Q3 2015 November 2015 (Datum des Berichts)	OS nach 1 Jahr Rückfallsinzidenz nach 1 Jahr NRM nach 1 Jahr Inzidenz der cGvHD nach 1 Jahr
---	----------------------	--	--------------------------------------	------------------	--	--

NCI-CTC: National Cancer Institute Common Toxicity Criteria

Stand: 14.11.2017

Tabelle 4-28: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen 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>
IPR/01 EudraCT No. 2005- 003587-34 TK007	<p>Infusion mit CD34+ -Zellen in Kombination mit einer fixen Dosis von T-Zellen (1×10^4 Zellen/kg) gefolgt von einer Zalmoxis®</p> <p>Behandlung als intravenöse Gabe. Bei Nicht-Vorliegen einer IR (zirkulierende CD3⁺ Zellanzahl $\geq 100 \mu\text{l}$) und/oder GvHD, Gabe von bis zu vier Infusionen alle 30 Tage:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Infusion: 1×10^6 oder 1×10^7 Zellen/kg zwischen Tag +21 und +49 nach HSCT 2. Infusion: 1×10^7 Zellen/kg 3. Infusion: 1×10^6 Zellen/kg plus Interleukin-2 (1×10^6 IU/m², subkutan, für 5 Tage) 4. Infusion: 1×10^7 Zellen/kg plus Interleukin-2 (1×10^6 IU/m², subkutan, für 5 Tage) <p>Bei Patienten mit einer GCV Behandlung gegen eine Zytomegalovirusinfektion wurde die Zalmoxis®-behandlung spätestens 24 Stunden nach GCV-behandlungsende verabreicht.</p>	n.a.	

IPR/21 EudraCT No. 2009- 012973-37 IND 14367 TK008	Infusion mit CD34+ -Zellen in Kombination mit einer fixen Dosis von T-Zellen (1×10^4 Zellen/kg) gefolgt von einer Zalmoxis® Behandlung als intravenöse Gabe. Bei Nicht-Vorliegen einer IR (zirkulierende CD3+ Zellanzahl $\geq 100 \mu\text{l}$ bei zwei aufeinanderfolgenden Untersuchungen) und/oder GvHD, Gabe von bis zu vier Infusionen alle 30 Tage: 1. Infusion: 1×10^7 Zellen/kg zwischen Tag +21 und +49 nach HSCT 2. Infusion: 1×10^7 Zellen/kg 3. Infusion: 1×10^7 Zellen/kg 4. Infusion: 1×10^7 Zellen/kg	Arztwahl: Infusion mit CD34+ -Zellen in Kombination mit einer fixen Dosis von T-Zellen (1×10^4 Zellen/kg) <u>oder</u> eine unmanipulierte haploidentische Knochenmarktransplantation, gefolgt von hochdosiertem Cy
---	---	--

<p>Pair-matched Analyse Zalmoxis® versus EBMT Register</p>	<p>HSCT gemäß der beiden am häufigsten angewendeten Prozeduren zur GvHD Prävention: Abgereicherte T-Zell Transplantation ohne add-back Strategie (TCD Kohorte) und angereicherte T-Zellen (unmanipulierte) Transplantation gefolgt von einer post-graft Infusion mit Cy und Immunsuppression mit einem PT-CY (PT-Cy Kohorte)</p>	<p>Patienten aus TK007: Infusion mit CD34+ -Zellen in Kombination mit einer fixen Dosis von T-Zellen (1×10^4 Zellen/kg) gefolgt von einer Zalmoxis® Behandlung als intravenöse Gabe. Bei Nicht-Vorliegen einer IR (zirkulierende CD3⁺ Zellanzahl $\geq 100 \mu\text{l}$) und/oder GvHD, Gabe von bis zu vier Infusionen alle 30 Tage:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Infusion: 1×10^6 oder 1×10^7 Zellen/kg zwischen Tag +21 und +49 nach HSCT 2. Infusion: 1×10^7 Zellen/kg 3. Infusion: 1×10^6 Zellen/kg plus Interleukin-2 (1×10^6 IU/m², subkutan, für 5 Tage) 4. Infusion: 1×10^7 Zellen/kg plus Interleukin-2 (1×10^6 IU/m², subkutan, für 5 Tage) <p>Bei Patienten mit einer GCV Behandlung gegen eine Zytomegalovirusinfektion wurde die Zalmoxis®-behandlung spätestens 24 Stunden nach Ende der GCV-behandlung verabreicht.</p>
		<p>Patienten aus TK008: Infusion mit CD34+ -Zellen in Kombination mit einer fixen Dosis von T-Zellen (1×10^4 Zellen/kg) gefolgt von einer Zalmoxis® Behandlung als intravenöse Gabe. Bei Nicht-Vorliegen einer IR (zirkulierende CD3⁺ Zellanzahl $\geq 100 \mu\text{l}$ bei zwei aufeinanderfolgenden Untersuchungen) und/oder GvHD, Gabe von bis zu vier Infusionen alle 30 Tage:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Infusion: 1×10^7 Zellen/kg zwischen Tag +21 und +49 nach HSCT 2. Infusion: 1×10^7 Zellen/kg 3. Infusion: 1×10^7 Zellen/kg 4. Infusion: 1×10^7 Zellen/kg

Tabelle 4-29: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Patientengeschlecht w/m (%)	Zeit von der Diagnose bis zur HSCT (median, Monate)	Diagnosen (%)	Komplette Remission bei HSCT (%)
IPR/01 EudraCT No. 2005-003587-34 TK007	30	49	33/67	9,8 ≥12 Monate: 40% <12 Monate: 60%	AML: 50 Sekundär AML: 24 MDS: 13 NHL: 3 ALL: 10	CR1: 60 CR2: 35 CR3: 5
IPR/21 EudraCT No. 2009-012973-37 IND 14367 TK008 (Arm A / Zalmoxis® only)	17 (Studie laufend)	37	65/35	8,6 ≥12 Monate: 35% <12 Monate: 59% Information nicht verfügbar: 6%	AML: 76 ALL: 24	CR1: 67 CR2: 33
Pair-matched Analyse: EBMT Registerdaten-Population	140	43	51/49	7,4	AML: 73 ALL: 13 sAML: 14	CR1: 46 CR2: 26 CR3: 1
Pair-matched Analyse: Zalmoxis® Daten-Population	37	43	46/54	7,9	AML: 73 ALL: 13 sAML: 13	CR1: 43 CR2: 27 CR3: 3

Stand 14.11.2017

AML: Akute Myeloische Leukämie; sAML: sekundäre Akute Myeloische Leukämie; MDS: Myelodysplastisches Syndrom; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; ALL: Akute Lymphatische Leukämie

Tabelle 4-30: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Rückfall (%)	ECOG Status (%)	Karnofsky Status (%)
IPR/01 EudraCT No. 2005-003587- 34 TK007	33	nicht berichtet	100: 77 (23 Patienten) 90: 7 (2 Patienten) 80: 17 (17 Patienten) 70: -- nicht verfügbar: --
IPR/21 EudraCT No. 2009-012973- 37 IND 14367 TK008	12	0: 94% 1: 6%	nicht berichtet
Pair-matched Analyse: EBMT Registerdaten- Population	27	nicht berichtet	nicht berichtet
Pair-matched Analyse: Zalmoxis® Daten- Population	27	nicht berichtet	nicht berichtet

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. 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.

Patienten mit hämatologischen Malignitäten mit hohem Risiko, die sich einer haploidentischen HSCT unterziehen, haben eine ernste und lebensbedrohliche Erkrankung. Die relative 5-Jahres-Sterberate liegt für 2013 bei 38% für Frauen (5-Jahres-Prävalenz 55.590) und Männer (5-Jahres-Prävalenz 67.440) und die relative 10-Jahres-Sterberate bei 46% bei Frauen (10-Jahres-Prävalenz 90.080) und bei 51% bei den Männern (10-Jahres-Prävalenz 107.150) (Robert Koch-Institut, 2016).

Die Hauptursachen für die Sterblichkeit im Zusammenhang mit der haploidentischen Transplantation liegen im Mangel einer adäquaten IR, welche zu einem erhöhten Infektionsrisiko und einer erhöhten Inzidenz einer GvHD (akut und/oder chronisch), führen. Derzeit gibt es keine allgemein akzeptierten Standards für die Behandlung der Infektionen und der GvHD, die weiterhin für die meisten der Nicht-Rückfall-Todesfälle nach haploidentischer

HSCT bei hämatologischen Malignitäten verantwortlich sind und gleichzeitig aber auch das Rückfall-Freie Überleben verbessern.

Der Suizid-Gen-Ansatz basiert auf der Beobachtung, dass die Wirksamkeit einer allogenen HSCT stark auf der IR beruht, der von den Spender-T-Zellen übertragen wird, welche in der Lage sind, einen potenten Graft-versus-Leukämie-Effekt (GvL)-Effekt zu vermitteln und effektiv Infektionen und die NRM zu kontrollieren. Bei diesem Ansatz kann die Einführung eines Gens, das einen Suszeptibilitätsfaktor (Suizid Gen) entschlüsselt, die Zielzellen empfindlich für ein therapeutisches Mittel machen, das gewöhnlich nicht toxisch ist.

Das TK Enzym aus dem Herpes-simplex-Virus-Typ-1 gehört zu den am meisten etablierten Genen unter den Suizidgenen. Im Gegensatz zu Säugetier-Thymidin-Kinasen, ist das HSV-TK in der Lage, spezifische Nukleosid-Analoga, wie GCV, zu Nukleosidmonophosphat zu phosphorylieren. Diese wird dann durch eine zelluläre Kinase zu Nukleosidtriphosphat phosphoryliert und in die DNA eingebaut, was zu einer Hemmung der DNA-Synthese und zum Tod von sich teilenden Zellen führt.

Frühe klinische Erfahrungen bestätigten die Hypothese, dass die IR nach haploidentischer HSCT durch Infusion von Spender-T-Zellen verbessert werden könnte, die mit einem retroviralen Vektor transduziert wurden, der ein Suizid-Gen exprimiert, bestehend aus HSV-TK und einem Zelloberflächenmarker, der trunkierten (nicht funktionalen) Form des Δ LNGFR, der bei der Verwendung von Ganciclovir aktiviert werden kann (Bonini et al., 1997, Bonini et al., 2003, Bordignon and Bonini, 1995, Ciceri et al., 2007).

Bei Patienten, die sich einer haploidentischen HSCT unterziehen, zielt Zalmoxis[®] darauf ab, die Überlebensergebnisse durch die Beschleunigung der IR zu verbessern und damit drei relevante klinische Endpunkte zu reduzieren – NRM- und Krankheitsrückfall sowie die cGvHD – während die aGvHD in Abwesenheit von post-HSCT-Immunsuppression und in vivo-Immunabreicherung kontrolliert werden kann.

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist durch die klinische Realität, welche zwischen den Ländern gegeben ist, sprich es gibt keine momentane Standardtherapie, gewährleistet.

Studie IPR/01 EudraCT No. 2005-003587-34 / TK007 - (MolMed S.p.A., 2002, MolMed S.p.A., 2013)

Zwischen August 2002 und Juni 2008 wurden insgesamt 57 Patienten in die Studie TK007 eingeschlossen. Fünf Patienten erhielten keine HSCT und wurden aus der Studie ausgeschlossen. Dreißig Patienten wurden mit Zalmoxis[®] behandelt, während 22 Patienten keine Zalmoxis[®] Infusion erhielten. Gründe hierfür waren vorzeitiger Tod (n=12), Transplantatabstoßung / -versagen (n=7) und verlängerte Gabe von GCV oder einer Immunsuppressionstherapie (n=3).

Das Alter der Patienten lag im Median bei 49 Jahren, 15 Patienten (50%) hatten eine de novo AML, 7 Patienten (24%) eine sekundäre Akute Myeloische Leukämie (sAML) und 20 Patienten (67%) hatten eine komplette Remission bei der hämatopoetischen Stammzelltherapie.

Insgesamt erhielten die 30 Patienten 49 Zalmoxis® Infusionen: 17 Patienten erhielten eine Infusion, 10 Patienten erhielten zwei Infusionen, kein Patient erhielt drei Infusionen und drei Patienten hatten vier Infusionen. Nach der frühen Erkenntnis, dass nur einer von vier Patienten bei einem Dosisbeginn von 1×10^6 Zellen/kg eine IR erfuhr, wurde beim größten Anteil an nachfolgenden Patienten eine Dosis von 1×10^7 Zellen/kg bereits mit der ersten Infusion genutzt. Insgesamt begannen 40% der Patienten mit einer Dosis von 1×10^6 Zellen/kg und 60% mit einer Dosis von 1×10^7 Zellen/kg; 35% aller Infusionen waren eine 1×10^6 Zellen/kg Dosierung und 65% eine 1×10^7 Zellen/kg.

Über alle Patienten lag die mediane Anzahl an Zalmoxis® Infusionen bei 1 und die mediane kumulative Zelldosierung bei $1,1 \times 10^7$ Zellen/kg.

Die verschiedenen Datenanalysen, welche mit der Studie TK007 durchgeführt wurden, sind in Tabelle 4-31 dargestellt.

Tabelle 4-31: Hauptanalysen der Studie TK007

Population	Anzahl Patienten
Eingeschlossene Patienten	57
Patienten, die nicht in der ITT Population enthalten sind	5
ITT Population	52
Patienten, die nicht in “treated patient population” enthalten sind	22
“Treated patient population”	30
Behandelte Patienten, die keine Immunrekonstitution erfuhren	7
Behandelte Patienten, die eine Immunrekonstitution erfuhren	23
Patienten in der Safety Population	52

IPR/21 EudraCT No. 2009-012973-37 IND 14367 - TK008 - (MolMed S.p.A., 2010, MolMed S.p.A., 2016)

Eine randomisierte Phase-III-Studie ist derzeit im Gange, um Zalmoxis[®] Wirksamkeit im Vergleich zu haploidentischen Transplantationen zu evaluieren (TK008: EudraCT Nummer: 2009-012973- 37; FDA IND 14367 (MolMed S.p.A., 2010). Basierend auf dem cut-off Datum vom November 2013 wurde eine vorläufige Wirksamkeits- und Sicherheitsanalyse der Studie TK008 durchgeführt, welche nacheinander in den Zalmoxis[®] Arm randomisiert wurden. Die nachgehend näher beschriebenen Analysen wurden nur im Zalmoxis[®] Arm durchgeführt. Informationen aus der Analyse für den Kontrollarm wurden nicht durchgeführt, um die Studienintegrität nicht zu gefährden. Diese Analyse wurde auf Anfrage der Rapporture der EMA durchgeführt (European Medicine Agency (EMA), 2016b, European Medicine Agency (EMA), 2016a).

Das Alter der Patienten lag im Median bei 37 Jahren, 13 Patienten (76%) litten unter AML während 4 Patienten (24%) eine ALL hatten. 15 Patienten (88%) hatten eine komplette Remission bei der hämatopoetischen Stammzelltherapie.

Bei den 17 analysierten Patienten im experimentellen Zalmoxis[®] Arm erhielten 15 Patienten Zalmoxis[®] während 2 Patienten die Therapie nicht erhielten. Diese Patienten erhielten eine angereicherte T-Zellen Transplantation, da sie eine schlechte Spendermobilisierung aufwiesen und einen vorzeitigen Rückfall erlitten. Während der Behandlungsphase erhielten die 15 Patienten insgesamt 31 Zalmoxis[®] Infusionen: 5 Patienten erhielten eine Infusion, 5 Patienten erhielten zwei Infusionen, 4 Patienten bekamen drei Infusionen und ein Patient erhielt vier Infusionen.

Die mediane Anzahl an Infusionen und die kumulative Zalmoxis[®] Dosis lag bei 2 bzw. $2,4 \times 10^7$ Zellen/kg. Alle Zellgaben wurden mit einem Median von 28 Tagen nach der Transplantation administriert und mit einem medianen Intervall zwischen den Infusionen von 32 Tagen. Insgesamt erreichten 11 von 15 Patienten (73%) eine IR. Ein Patient erreichte keine IR, da dieser eine akute GvHD entwickelte, welche allerdings erfolgreich mit GCV behandelt werden konnte. Drei Patienten erhielten zum cut-off Zeitpunkt weiterhin die Zalmoxis[®] Behandlung.

Pair-matched Analyse (European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), 2015a)

Durch die geringe Anzahl an Patienten mit hämatologischen Malignitäten mit hohem Risiko bei denen die Stammzelltransplantation durchgeführt werden kann, hat die Krankheit den Status der „seltenen Krankheit“ erhalten (Committee for orphan medicinal products of the European Medicine Agency (EMA), 2006). Daher ist auch die Evidenzgenerierung beeinträchtigt und folgerichtig müssen auch pragmatische Studiendesigns und deren Interpretation zum Nachweis des Zusatznutzens einer Therapie berücksichtigt werden. In §4(7) der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017b), muss der pharmazeutische Hersteller die beste verfügbare Evidenz zum Nutznachweis einreichen. Für den Fall, dass keine direkte Evidenz (klinische Studie) für den Vergleich der neu eingeführten

Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt, können auch adjustierte, indirekte Vergleiche eingereicht werden. Wie in §5(6) der G-BA Verfahrensordnung dargelegt, kann der Evidenzgrad einer pair-matched Analyse im Sinne eines adjustierten, indirekten Vergleichs das Niveau III, retrospektiv vergleichender Studie erhalten. Eine pair-matched Analyse ist eine Vergleichsmethode, bei der einzelne Objekte paarweise verglichen werden.

Zur Bestimmung des adjunktiven Behandlungseffektes von Zalmoxis[®] nach einer haploidentischen T-Zell-Transplantation im Vergleich zu einer zweckmäßigen historischen Kontrollgruppe, wurde eine pair-matched Analyse von der EBMT durchgeführt (European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), 2015a). Das EBMT-Register stellt ein Archiv der wichtigsten Daten zur Epidemiologie und der klinischen Ergebnisse aller in Europa durchgeführten Stammzelltransplantationen dar und berichtet diese auch der Arbeitsgruppe für akute Leukämie (ALWP). Aus diesen Gründen ist das EBMT-Register eine bzw. die einzige die ideale, unverzerrte Datenquelle für Stammzelltransplantationen in ganz Europa ohne eine a priori-Selektion. Die EBMT ist eine gemeinnützige, wissenschaftliche Gesellschaft, die mehr als 600 Transplantationszentren vor allem in Europa vertritt. Das EBMT fördert alle Aktivitäten zur Verbesserung der Stammzelltransplantation oder Zelltherapie, einschließlich der Registrierung aller Aktivitäten im Zusammenhang mit Stammzelltransplantationen. Daten werden in einer zentralen Datenbank mit gesichertem Internetzugang erfasst, verwaltet und gepflegt. Jedes EBMT-Zentrum wird in dieser Datenbank dargestellt. Es gibt keine Beschränkungen für Zentren, welche Daten berichten, mit Ausnahme der gesetzlichen Regelungen zur Zustimmung des Patienten („patient consent“), des Datenschutzes und der Richtigkeit („accuracy“). Zu den Qualitätssicherungsmaßnahmen gehören mehrere unabhängige Systeme: Validitätsbestätigung der eingegebenen Daten durch das Berichterstattungsteam, selektiver Vergleich der Daten mit MED-A (Minimum Essential Data-A)-Datensätze in der EBMT-Register Datenbank, Gegencheck mit den korrespondierenden Nationalen Registern und regelmäßige interne und externe Datenaudits. Seit 1990 haben die Patienten eine Patienteneinwilligung erteilt, die die Nutzung ihrer personenbezogenen Daten zu Forschungszwecken erlaubt (European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), 2015b).

Die EMA akzeptierte die pair-matched Analyse, unter Verwendung des EBMT-Registers als Eckpfeiler der Zulassungsentscheidung von Zalmoxis[®] (European Medicine Agency (EMA), 2016a, European Medicine Agency (EMA), 2016b).

Für die Zalmoxis[®] Gruppen, wurden die Patientendaten aus der Phase I/II Studie TK007 (n=30) und die für diesen Zweck extrahierten Daten aus dem experimentellen Arm der noch laufenden Phase III Studie TK008 (n=15) eingeschlossen. In beiden Studien bestand die Zielpopulation aus Patienten älter als 18 Jahre, welche Kandidaten für eine haploidentische Transplantation aufgrund des Mangels an vollständig HLA-übereinstimmender oder einem passenden nicht verwandten Spender waren. Der Behandlungsplan in beiden Studien bestand aus einer abgereicherten T-Zell Transplantation (positiv gewählte CD34+ Zellen plus einer fixen Dosis von CD3+ Zellen von 1×10^4 Zellen / kg), gefolgt von bis zu vier monatlichen Infusionen von

Zalmoxis® bei 1×10^7 Zellen / kg (beginnend 21 bis 49 Tage nach der Transplantation) bis zur IR (definiert als CD3+ Zellzahl von 100/ μ l oder mehr).

Für die Kontrollgruppe wurden Daten retrospektiv von Patienten gesammelt, die sich einer haploidentischen Transplantation unterzogen, die nach den beiden am häufigsten verwendeten Modalitäten der GvHD-Prävention durchgeführt wurde: abgereicherte T-Zell Transplantation ohne add-back Strategie (TCD Kohorte) und angereicherte T-Zellen (unmanipulierte) (PT-Cy Kohorte). Beide Optionen sind auch als Vergleichstherapie in der laufenden Phase III Studie TK008 enthalten.

Um für die pair-matched Analyse geeignet zu sein, mussten Patienten für die Kontrollgruppe die folgenden Kriterien komplett erfüllen:

- Durchgeführte haploidentische Transplantation zwischen den Jahren 2000 und 2013
- Familienspender mit einer Empfängerspenderanzahl von HLA-Mismatches ≥ 2 (haploidentisch)
- Patientenalter ≥ 18 Jahre
- Diagnose von AML, ALL oder sAML
- Krankheitsstatus bei Transplantation verfügbar für die erste (CR1), zweite (CR2), dritte komplette Remission (CR3) oder fortschreitender Krankheit
- Als Ursprung der Stammzellen: Peripheres Blut (PB) oder Knochenmarkblut oder beides
- Myeloablatives Konditionierungsschemata
- Keine DLI
- Erste allogene Transplantation (vorherige autologe HSCT erlaubt)

Alle Patienten erhielten eine haploidentische Transplantation zwischen Januar 2000 und Dezember 2013. Die Kontrollgruppe wurde des Weiteren noch unterteilt nach HSCT vor und nach Januar 2005. Für die Kontrollgruppe wurden die folgenden Patientenzahlen gemäß den Einschlusskriterien in der Datenbank der EBMT identifiziert:

- 453 Patienten erhielten PT-Cy
- 138 Patienten erhielten TCD < 2005
- 262 Patienten erhielten TCD > 2005

Für die Zalmoxis® Gruppe konnten 40 Patienten aus den Studien TK007 und TK008 eingeschlossen werden. Fünf Patienten aus der Studie TK007 konnten allerdings nicht für die

pair-matched Analyse aufgenommen werden, da sie entweder mit einem myelodysplastischen Syndrom (MDS) (n=4) oder mit dem NHL (n=1) diagnostiziert wurden. Alle extrahierten Patienten aus dem experimentellen Arm der laufenden Studie TK008 konnten eingeschlossen werden.

Um die Verteilung der Baseline Charakteristika zwischen der EBMT und Zalmoxis® Gruppe auszugleichen, und damit einen möglichen Verzerrungsaspekt zu minimieren, wurde eine Pair-matched Analyse durchgeführt. Zur Durchführung dieser Analyse wurden Patienten aus den beiden „Armen“ paarweise auf ähnlichen Baseline Charakteristika gematched. Dafür wurden folgenden Parameter als Matching-Faktoren genutzt:

- Patientenalter (± 3 Jahre)
- Diagnose (AML, ALL, sAML)
- Krankheitsstatus bei der HSCT (CR1, CR2, CR3 oder Rückfall)
- Zeit von der Diagnose bis zur HSCT (± 3 Monate)

Die Auswahl der Matching-Kriterien ist basierend auf deren anerkannter prognostischer Relevanz im Bereich der Transplantationen für die akute Leukämie. Jüngere Patienten haben generell eine bessere Prognose als ältere Patienten, AML Fälle ein besseres Ergebnis („Outcome“) als ALL und sAML, Patienten mit einer CR1 bei der Transplantation eine bessere Prognose als andere und Patienten mit einer kurzen Zeit zwischen Diagnose und HSCT ein besseres Outcome als diejenigen mit einer langen Zeit zwischen Diagnose und HSCT (Cornelissen et al., 2012). Das geplante Verhältnis bezüglich der Anzahl der Patienten zwischen Zalmoxis® und EBMT Patienten lag bei eins zu vier.

Insgesamt wurden 37 Zalmoxis® Patienten (23 aus der Studie TK007 und 14 aus der Studie TK008) mit 140 Kontrollpatienten (71 aus der PT-Cy Kohorte und 69 aus der TCD Kohorte) gematched. Für drei Zalmoxis® Patienten konnte kein adequates Matchingpaar gebildet werden.

Die Baselinecharakteristika der Patienten in der EBMT und Zalmoxis® Gruppe waren insgesamt recht ausgeglichen. Ungleichheiten waren vor allem in den Parametern zu sehen, welche nicht als Matchingkriterium identifiziert wurden (medianes Jahr bei der Transplantation, Geschlecht, Stammzellspenderquelle, Behandlung, Art der in vivo T-Zell Abreicherung).

Die Kontrollgruppe wurde dabei nicht basierend auf den angefallenen Ereignissen, welche kurz nach der HSCT durch die Nichtgabe von Zalmoxis® auftreten konnten, gematched. Diese Ereignisse können dabei früher Rückfall, Tod oder Transplantatsabstoßung sein. In der Studie TK007 erhielten 22 von 52 eingeschlossenen und transplantierten Patienten (42,3%) keine Zalmoxis® Behandlung. Die Hauptgründe waren dabei: Früher Tod (n=12) innerhalb der ersten 55 Tage nach der HSCT, Transplantatsversagen / -abstoßung (n=7) und verlängerte Gabe von GCV oder Immunosuppressiva (n=3).

Um die Kontrollgruppe für Zalmoxis® für die frühen post-Transplantationsereignisse effizient durchzuführen, wurde eine 21-Tage post-Transplantations „landmark“ Analyse durchgeführt. In dieser Analyse wurden die Patienten nicht nur gemäß ihrer prognostischen Baseline Charakteristika gematched (wie in der pair-matched Analyse), sondern wurden, bis zu einem gewissen Grad, auch gemäß der frühen post-Transplantationsereignisse gematched, welche zu einem Zalmoxis® Behandlungsausschluss von Patienten, welche bereits eine haploidentische HSCT erhielten, geführt hätte. Patienten, welche entweder gestorben sind oder einen Rückfall erlitten vor Tag 21, wurden aus beiden Populationen ausgeschlossen. Die ausgeschlossenen Patienten waren 13 in der Kontrollgruppe (11 Todesfälle, 2 Rückfälle) und ein Patient in der Zalmoxis® Gruppe (Rückfall). Es gab 4 Fälle mit einem frühen Transplantatsversagen (Mangel an myeloischen Engraftment) in der Kontrollgruppe, allerdings wurden diese Patienten bereits vorher ausgeschlossen, da diese innerhalb der ersten 21 Tage nach der HSCT verstarben. Das Matching der Zalmoxis® Patientenkontrollgruppe wurde beibehalten, was auch aus den berichteten Baseline Charakteristika der Landmarkanalyse hervorgeht.

In einer alternativen Analyse zur Reduktion der Analyseunsicherheit bezüglich des adäquaten Matching der Patienten zu den frühen post-Transplantationsereignissen, wurden Zalmoxis® und Kontrollpatienten gematched, welche noch lebten und 21 Tage nach der HSCT rückfallsfrei waren. Die gleichen Matching Parameter wurden angewendet wie bei der initialen Analyse. In dieser Analyse wurden 139 Patienten der Kontrollgruppe (70 angereicherte T-Zellen und 69 abgereicherte T-Zellen Grafts) mit 36 Zalmoxis® Patienten gematched. Zusätzlich wurde drei weitere Analysen zur Verringerung des Verzerrungspotentials durch das Timing der Zalmoxis® Gabe durchgeführt, in dem Patienten die gestorben waren oder einen Rückfall vor der Woche 4, 6 oder 8 nach der HSCT erlitten, ausgeschlossen.

Raten zu einem bestimmten Zeitpunkt mit dessen 95% Konfidenzintervallen (KI) für das leukämiefreie Überleben und Gesamtüberleben wurden über die Product-Limit Methode der Kaplan Meier Kurve bestimmt. Kumulative Inzidenzfunktionen wurden genutzt um die geschätzten Raten zum bestimmten Zeitpunkt mit dem 95%-KI für die NRM, Rückfallsinzidenz und der cGvHD zu schätzen. Kurven wurden verglichen in dem der log-rank Test bei Überlebensdaten angewendet wurde. Bei kumulativen Inzidenzkurven wurde der Gray Test verwendet (Gray, 1988). Kompetitive Risiken waren der Tod bei der Rückfallsinzidenz, Rückfall bei der NRM, Rückfall oder Tod bei der cGvHD. Im ersten Teil der Analyse wurden die Baseline Charakteristika der vier Gruppen bei kategorialen Variablen anhand der Chi-Quadrat Statistik verglichen, bei kontinuierlichen Variablen anhand des Kruskal-Wallis Test. Die paarweisen Vergleiche zwischen der Zalmoxis® und Kontrollgruppe wurden anhand der Matching Gruppen stratifiziert unter Berücksichtigung der Verknüpfungen mittels des Mixed Effects Cox Modells. Alle Tests wurden zweiseitig durchgeführt unter der Annahme eines Typ I Fehlers von 0,05. Die statistischen Analysen wurden mit Hilfe der IBM SPS Statistik Version 22 und R 3.1.0 durchgeführt.

4.3.2.3.7 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 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 4-32: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Immunrekonstitution>	<Zeit bis zur Immunrekonstitution>	<Rückfall>	<Nicht-Rückfalls-Mortalität>	<Graft-versus-Host-Disease>	<Infektionen>	<Adverse Ereignisse>
IPR/01 EudraCT No. 2005-003587-34 TK007	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
IPR/21 EudraCT No. 2009-012973-37 IND 14367 TK008	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja	nein	nein
Pair-matched Analyse	ja	nein	nein	nein	ja	ja	ja	nein	nein

4.3.2.3.7.1 Immunrekonstitution (IR) – 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 4-33: Operationalisierung von Immunrekonstitution – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
IPR/01 EudraCT No. 2005- 003587-34 TK007	IR wurde bewertet durch die zirkulierenden T-Lymphozyten (CD3+ und/oder CD4+ und/oder CD8+). Ein Wert von CD3+ $\geq 100/\mu\text{l}$ (und/oder CD4+ und/oder CD8+ Zellenanzahl $\geq 50/\mu\text{l}$) wurde als Schwellenwert genutzt, um eine IR zu bestimmen.
IPR/21 EudraCT No. 2009- 012973-37 IND 14367 TK008	Die IR muss bei zwei aufeinanderfolgenden Analysen wie folgt bestätigt werden: CD3+ Zellen $\geq 100/\mu\text{l}$.
Pair- matched Analyse	Es wurde keine pair-matched Analyse mit diesem Endpunkt durchgeführt, durch die Unmöglichkeit der Patientenidentifikation im EBMT Register.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.

Durch den direkten Zusammenhang der IR und dem OS stellt diese einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Die IR hat einen direkten Einfluss auf mögliche Infektionskrankheiten und dem damit erhöhten Todesrisiko und stellt somit für den Patienten eine relevante Zielgröße im Behandlungsalltag dar (de Koning et al., 2016, Kim et al., 2015, Ogonek et al., 2016, Tischer et al., 2015). Die zugrundegelegte Studie TK007 (MolMed S.p.A., 2002) ist eine einarmige Studie, weshalb diese als möglicherweise verzerrt gilt. Daten aus der noch laufenden randomisierten, kontrollierten TK008 Studie (MolMed S.p.A., 2010) wurden per früherem Daten-Cut nur aus dem Zalmoxis[®] Arm entnommen und in der pair-matched Analyse (European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), 2015a) zusammen mit den TK007 Daten analysiert. Dementsprechend können auch diese Daten eher als möglicherweise verzerrt betrachtet werden.

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.

Versorgungskontext

Unter dem Begriff der „Immunrekonstitution“ versteht man den Reifungsprozess transplantierte hämatopoetischer Stammzellen und determinierter Progenitorzellen zu Zellen der spezifischen und der unspezifischen Abwehr. Eine erfolgreiche und möglichst rasche Wiederherstellung der Immunität ist ein entscheidender prognostischer Faktor für Patienten nach HSCT. Aufgrund der unterschiedlichen Herkunft und Entwicklungswege der einzelnen Zellen des Immunsystems, divergiert der jeweilige zeitliche Ablauf der funktionellen und quantitativen Rekonstruktion. Der vorausgegangenen Konditionierung und folgenden HSCT schließt sich bei komplikationslosem Verlauf eine rasche Rekonstitution des hämatopoetischen Systems und der unspezifischen, zellulären Immunität an. Im Gegensatz zu diesem relativ schnell abgeschlossenen Vorgang (meist innerhalb eines Monats), bedarf die Rekonstitution der spezifischen, zellulären Immunität deutlich mehr Zeit. Die peripheren Lymphozytenzahlen erreichen zwar schon nach ungefähr 3 Monaten Normalwerte, jedoch findet die vollständige Repopulation der lymphatischen Organe erst in den folgenden Monaten statt. Bis dann wieder eine ausreichende Funktionalität der einzelnen Zellen vorliegt, kann es mitunter bis zu 6 Monaten dauern. In der Zeit der frühen IR, was den ersten 6 Monaten nach HSCT entspricht, ist die Anfälligkeit für opportunistische Infektionen besonders hoch. Gefürchtet sind besonders Infektionen, ausgelöst durch CMV, da hier gehäuft lebensbedrohliche Verläufe beobachtet werden. Auch Lungenentzündungen, verursacht durch eine Pilzinfektion stellen ein großes Problem dar.

Diese Darstellung zeigt die Wichtigkeit der IR und damit auch die damitzusammenhängende Umsetzung im deutschen Versorgungskontext. Bei Patienten, die sich einer haploidentischen HSCT unterziehen, zielt Zalmoxis® darauf ab, die Überlebensergebnisse durch die Beschleunigung der IR zu verbessern und damit drei relevante klinische Endpunkte zu reduzieren – NRM- und Krankheitsrückfall sowie die cGvHD – während die aGvHD in Abwesenheit von post-HSCT-Immunsuppression und in vivo-Immunabreicherung kontrolliert werden kann.

TK007

Insgesamt erreichten 23 von 30 Zalmoxis®-behandelten Patienten (77%; 95% Konfidenzintervall: 59%-88%) eine IR gemäß der Protokolldefinition. Das Ergebnis kann als recht beeindruckend gewertet werden, da dies mit der medianen Anzahl von einer Infusion pro Patient bei einer kumulativen Dosis von 1×10^7 Zellen/kg erreicht wurde. Es gab keine Unterschiede in der Initialdosierung (1×10^6 Zellen/kg oder 1×10^7 Zellen/kg) und Patientencharakteristika waren ausbalanciert zwischen den Patienten, die eine IR erreichten und denen, die keine erreichten. Des Weiteren bestand kein Unterschied zwischen diesen Patienten bei der kumulativen Zelldosierung (Median, $1,3 \times 10^7$ Zellen/kg versus $1,0 \times 10^7$ Zellen/kg), Anzahl der Infusionen (im Median eine Infusion) oder frisches gegenüber gefrorenem Zalmoxis®.

Nur drei Patienten erhielten die dritte und vierte Zalmoxis® Infusion und nur ein Patient bekam Interleukin-2 (IL-2), was mit Toxizitäten verknüpft war. Keiner der Patienten, welche die dritte und vierte Zalmoxis® Infusion erhielten, entwickelten eine IR. Zwei Patienten erhielten eine nicht-Protokollkonforme IL-2 Behandlung. Der Einfluss einer zusätzlichen IL-2 Behandlung

nach den ersten beiden Zalmoxis® Infusionen wurde als vernachlässigbar betrachtet, weshalb IL-2 nicht in den Behandlungsplan für die randomisierte, kontrollierte Phase III Studie TK008 aufgenommen wurde.

TK008

Die Studie IPR/21 EudraCT No. 2009-012973-37 IND 14367 TK008 (MolMed S.p.A., 2010) ist noch laufend wobei für die pair-matched Analyse ein Datenschnitt von 15 Zalmoxis® Patienten durchgeführt wurde.

Die mediane Anzahl an Infusionen mit Zalmoxis® lag bei zwei; die kumulative Dosis bei $2,4 \times 10^7$ Zellen/kg (n=15 Patienten). Alle Zelldosierungen wurden im Median 28 Tage nach der Transplantation und mit einem medianen Intervall von 32 Tagen verabreicht. Insgesamt erreichten 11 von 15 Patienten (73%) eine IR. Ein Patient erzielte keine IR wegen einer aGvHD, welche erfolgreich mit GCV behandelt werden konnte. Drei Patienten wurden beim Datenschnitt noch immer mit Zalmoxis® behandelt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.7.2 Endpunkt Zeit bis zur Immunrekonstitution (IR) – 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 4-34: Operationalisierung von Endpunkt Zeit bis zur Immunrekonstitution – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
IPR/01 EudraCT No. 2005- 003587-34 TK007	IR wurde bewertet durch die zirkulierenden T-Lymphozyten (CD3+ und/oder CD4+ und/oder CD8+). Ein Wert von CD3+ $\geq 100/\mu\text{l}$ (und/oder CD4+ und/oder CD8+ Zellenanzahl $\geq 50/\mu\text{l}$) wurde als Schwellenwert genutzt, um eine IR zu bestimmen. Die Zeit bis zur IR wurde gemessen ab dem Zeitpunkt der Stammzelltransplantation, ersten Infusion von Zalmoxis® und ab Tag 21 nach der letzten Zalmoxis® Infusion.
IPR/21 EudraCT No. 2009- 012973-37 IND 14367 TK008	Die IR muss bei zwei aufeinanderfolgenden Analysen wie folgt bestätigt werden: CD3+ Zellen $\geq 100/\mu\text{l}$. Die Zeit bis zur IR wurde gemessen ab der Stammzelltransplantation, ersten Infusion von Zalmoxis® und ab Tag 21 nach der letzten Zalmoxis® Infusion.
Pair- matched Analyse	Es wurde keine pair-matched Analyse mit diesem Endpunkt durchgeführt, durch die Unmöglichkeit der Patientenidentifikation im EBMT Register.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.

Durch den direkten Zusammenhang der IR und dem OS stellt diese einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Die IR hat einen direkten Einfluss auf mögliche Infektionskrankheiten und dem damit erhöhten Todesrisiko und stellt somit für den Patienten eine relevante Zielgröße im Behandlungsalltag dar (de Koning et al., 2016, Kim et al., 2015, Ogonek et al., 2016, Tischer et al., 2015). Die zugrundegelegte Studie TK007 (MolMed S.p.A., 2002) ist eine einarmige Studie, weshalb diese per Definition als möglicherweise verzerrt gilt. Daten aus der noch laufenden randomisierten, kontrollierten TK008 Studie (MolMed S.p.A., 2010) wurden per früherem Daten-Cut nur aus dem Zalmoxis® Arm entnommen und in der pair-matched Analyse zusammen mit den TK007 Daten analysiert. Dementsprechend können auch diese Daten eher als möglicherweise verzerrt betrachtet werden.

Gemäß Protokoll war die Zalmoxis® Infusion zwischen Tag 21 und 49 nach der Stammzelltransplantation und ohne Vorliegen einer IR sowie GvHD vorgesehen. Die Patienten erhielten die initiale Infusion im Median nach 43 Tagen mit einer Spanne von 16 Tagen bis 75 Tagen nach der Stammzelltransplantation. Die Verzögerung der initialen Gabe wurde durch die Entscheidung des behandelnden Arztes ausgelöst und waren teils durch die Einschlusskriterien ausgelöst worden (z.B. Verzögerung bei einer CMV Infektion mit notwendiger Ganciclovir Behandlung). Die Konsequenzen dieser Protokollabweichung kann in einer größeren Heterogenität bezüglich der Baseline Parameter liegen. Allerdings ist deren Einfluss unklar und gemäß den Erläuterungen der Einzelergebnisse eher gering einzuschätzen.

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.

Versorgungskontext

Infektiöse Komplikationen gelten als eine der Haupttodesursachen nach Stammzelltransplantationen (Kanakry et al., 2016). Dabei bestimmt die IR die Infektanfälligkeit eines Patienten, welche durch die Erfassung des Grades dieser Rekonstitution als individuelles Infektionsrisiko definiert werden kann.

Die IR wird im Wesentlichen bestimmt durch folgende Faktoren (Bartsch, 2001):

- Transplantationsmodalität (autolog vs allogene)
- HLA Kompatibilität zwischen Spender und Empfänger
- Alter des Patienten
- GvHD-Prophylaxe

- T-Zellen-Abreicherung
- Stammzell dosis
- Infektion (HIV, CMV)

Durch den direkten Zusammenhang der IR und dem OS stellt diese einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Die IR hat einen direkten Einfluss auf mögliche Infektionskrankheiten und dem damit erhöhten Todesrisiko und stellt somit für den Patienten eine relevante Zielgröße im Behandlungsalltag dar.

TK007

Behandelte Patienten erhielten deren erste Zalmoxis[®] Infusion im Median 43 Tage nach der Stammzelltransplantation ohne Unterschied zwischen Patienten, welche eine IR erzielten (n=23; Median 45 Tage; 95% KI: 41-48) und Patienten, die keine erzielten (n=7; Median 38 Tage; 95% KI: 27-53). Die mediane Intervallzeit zwischen der ersten und letzten Infusion von Zalmoxis[®] waren 30 Tage (Spanne von 27 bis 39 Tage; 95% KI: 28 bis 38) (siehe Abbildung 4).

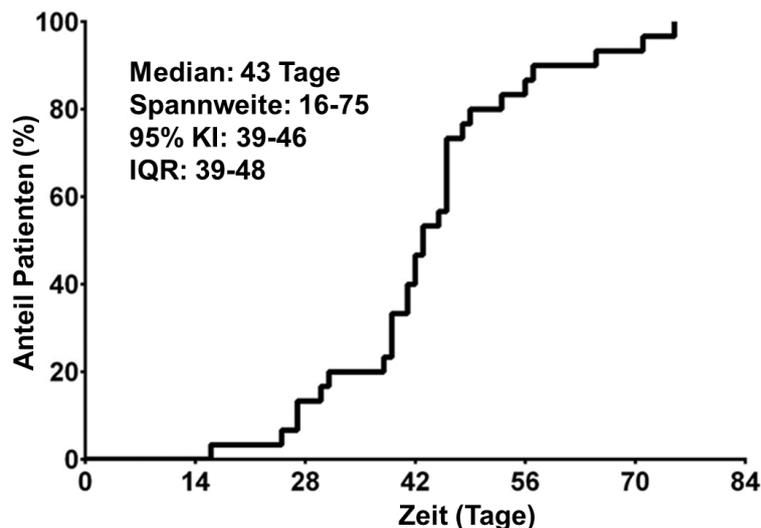


Abbildung 4: Zeit bis zur ersten Infusion von Zalmoxis[®] (n=30), (MolMed S.p.A., 2013), übersetzt - (European Medicine Agency (EMA) (2016a), übersetzt)

Patienten mit einer IR erreichten eine CD3+ Zellenanzahl von $\geq 100/\mu\text{l}$ im Median nach 77 Tagen (95% KI: 66 bis 88) ab dem Tag der Stammzelltransplantation, nach 31 Tagen (95% KI: 21 bis 45) ab dem Tag der ersten Infusion und nach 21 Tagen (95% KI: 14 bis 28) ab dem Tag der letzten Infusion mit Zalmoxis[®] (siehe Abbildung 5). Zusätzlich gab es eine Tendenz, dass die CD4+ Zellen sich etwas langsamer erholten als die CD8+ Zellen.

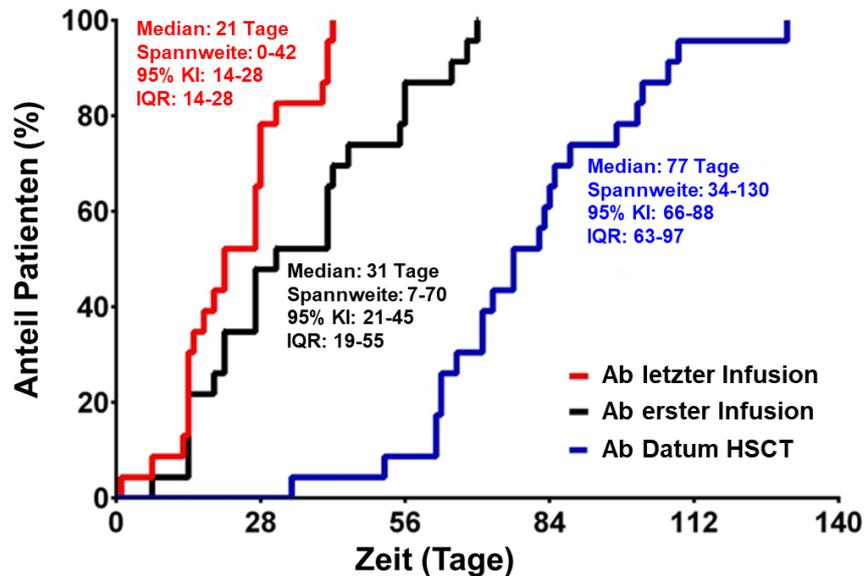


Abbildung 5: Zeit bis zur Immunrekonstitution für die CD3+ Zellenanzahl (n=23) - (European Medicine Agency (EMA) (2016a), übersetzt)

Des Weiteren war die Zeit zur ersten Zalmoxis® Verabreichung und der IR zwischen den verschiedenen Patienten nicht unterschiedlich:

- Patienten mit einer meloablative versus einer „reduced-intensity preparative“ Regime
- Frischem oder kryopräserviertem Zalmoxis®
- Erste Dosis von 1×10^6 Zellen/kg oder 1×10^7 Zellen/kg

Die Zeit bis zum CD3+ Peak wurde nicht durch die Initialdosis beeinflusst, allerdings war diese schneller, wenn Zalmoxis® gefroren war im Gegensatz zur frischen Variante.

TK008

Die mediane Anzahl an Infusionen mit Zalmoxis® lag bei zwei; die kumulative Dosis bei $2,4 \times 10^7$ Zellen/kg. Alle Zelldosierungen wurden im Median 28 Tage nach der Transplantation und mit einem Medianintervall von 32 Tagen verabreicht. Insgesamt erreichten 11 von 15 Patienten (73%) eine IR. Ein Patient erzielte keine IR wegen einer aGvHD welche erfolgreich mit GCV behandelt werden konnte. Drei Patienten wurden beim Datenschnitt noch immer mit Zalmoxis® behandelt. Die mediane Zeit bis zur IR lag bei 113 Tagen nach der Transplantation (95% KI: 81 bis 160), 85 Tage nach der ersten Infusion mit Zalmoxis® (95% KI: 54 bis 113) und 26 Tage nach der letzten Infusion mit Zalmoxis® (95% KI: 14 bis 34 Tage).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.7.3 Endpunkt Rückfall – 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 4-35: Operationalisierung von Endpunkt Rückfall – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
IPR/01 EudraCT No. 2005- 003587-34 TK007	Basierend auf der hämatologischen, morphologischen, zytogenetischen oder radiologischen Evidenz eines Rückfalls oder Progression. Die Ereignisse waren Rückfall (für Patienten mit kompletter Remission bei HSCT) oder Progression (für Patienten mit aktiver Krankheit bei HSCT). Lebende Patienten ohne Krankheitsfortschreiten oder –rückfall wurden zum letzten bekannten Lebenstag zensiert. Tod ohne Vorliegen eines Rückfalls oder Progression wurde als kompetitiver Grund für einen Rückfall betrachtet.
IPR/21 EudraCT No. 2009- 012973-37 IND 14367 TK008	Kumulative Inzidenz eines Rückfalls wurde auf der Basis morphologischer Evidenz der Leukämie in den Stammzellen oder anderen Teilen des Körpers definiert. Diese Ereignisse sind ein Rückfall (oder Progression). Lebende Patienten ohne Krankheitsfortschreiten oder –rückfall wurden zum letzten bekannten Lebenstag zensiert. Tod ohne Vorliegen eines Rückfalls oder Progression wurde als kompetitiver Grund für einen Rückfall betrachtet.
Pair- matched Analyse	Die Daten für die Zalmoxis® Gruppe wurde aus den Studien TK007 und TK008 extrahiert. Rückfall ist in der EBMT Datenbank wie folgt definiert: Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls zum einem definierten Zeitpunkt (hier: 1 Jahr). Als methodischer Ansatz um die Daten zu extrahieren, wurde die Schätzung der kumulativen Inzidenzkurve genutzt, welche vergleichbar ist mit dem Gray Test. Bei einer multivariaten Analyse wird ein proportionales Hazard Model zur Umverteilung der kompetitiven Risiken, wie in Fine und Gray, verwendet.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.

Durch den direkten Zusammenhang eines Krankheitsrückfalls und dem Gesamtüberleben stellt diese einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Ein Krankheitsrückfall hat einen direkten Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit und stellt somit für den Patienten eine relevante Zielgröße im Behandlungsalltag dar. Die zugrundegelegte Studie TK007 ist eine einarmige Studie, weshalb diese per Definition als möglicherweise verzerrt gilt. Daten aus der noch laufenden randomisierten, kontrollierten TK008 Studie wurden per früherem Daten-Cut nur aus dem Zalmoxis® Arm entnommen und in der pair-matched Analyse zusammen mit den TK007 Daten analysiert. Dementsprechend können auch diese Daten eher als möglicherweise verzerrt betrachtet werden.

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.

Versorgungskontext:

Auch wenn die Stammzelltransplantation bei bestimmten Krankheiten oder Krankheitsstadien die bestmögliche oder unter Umständen auch die einzige erfolgversprechende Behandlungsform darstellt, ist sie keine Garantie für eine dauerhafte Heilung des Patienten von seiner Erkrankung. Denn auch nach einer Stammzelltransplantation kann ein Krankheitsrückfall (Rezidiv) auftreten. Wie hoch das Rückfallrisiko ist, hängt unter anderem von der Art der Grunderkrankung und dem Stadium der Erkrankung zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation ab. Jeder Rückfall, der nach einer Stammzelltransplantation auftritt, stellt eine lebensbedrohliche Komplikation dar.

Diese Darstellung zeigt die Wichtigkeit der Vermeidung eines Krankheitsrückfalls und damit auch die damit zusammenhängende Umsetzung im deutschen Versorgungskontext. Bei Patienten, die sich einer haploidentischen HSCT unterziehen, zielt Zalmoxis[®] darauf ab, die Überlebensergebnisse durch die Beschleunigung der IR zu verbessern und damit drei relevante klinische Endpunkte zu reduzieren – NRM- und Krankheitsrückfall sowie die cGvHD – während die aGvHD in Abwesenheit von post-HSCT-Immunsuppression und in vivo-Immunabreicherung kontrolliert werden kann.

TK007

Die kumulative Inzidenz des Krankheitsrückfalls oder Progression für alle transplantierten Patienten (n=52) (vgl. Abbildung 6) lag bei 29% im ersten Jahr und 33% im 5. Jahr. Die kumulative Inzidenz der Progression im Jahr 1 lag bei transplantierten Patienten mit einer aktiven Krankheit bei 48% (n=21) und nach 5 Jahren bei 23% bei den transplantierten Patienten in einer Remission (n=31).

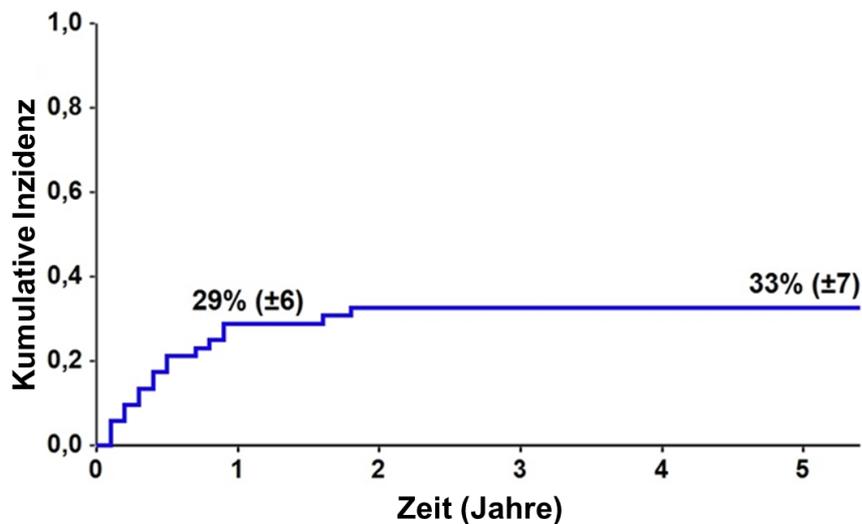


Abbildung 6: Kumulative Inzidenz des Krankheitsrückfalls oder Progression für alle transplantierten Patienten (n=52) - (European Medicine Agency (EMA) (2016a), MolMed S.p.A. (2013), übersetzt)

Zalmoxis[®]-behandelte Patienten in einer Remission hatten dabei eine kumulative Inzidenz eines Rückfalls von 25% (Standardfehler: $\pm 10\%$) nach 5 Jahren (n=20) (vgl. Abbildung 7).

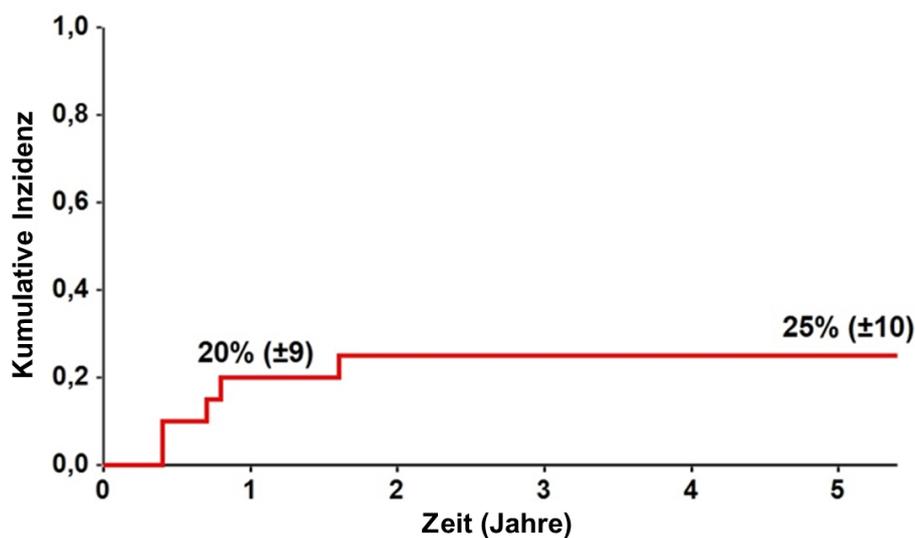


Abbildung 7: Kumulative Inzidenz des Krankheitsrückfalls für Patienten in kompletter Remission bei HSCT, die Zalmoxis[®] erhielten (n=20) - (European Medicine Agency (EMA) (2016a), MolMed S.p.A. (2013), übersetzt)

Für die Gesamtpopulation, die mit Zalmoxis® behandelt wurde (n=30), gab es keinen Unterschied zwischen Patienten mit oder ohne Rückfall oder Progression bezüglich der medianen kumulativen Zelldosis (d.h. $1,3 \times 10^7$ Zellen/kg gegenüber $1,0 \times 10^7$ Zellen/kg) (siehe Abbildung 8, links). Dementsprechend hatten Patienten, die eine höhere Zalmoxis® Dosis als der Median erhielten ($1,1 \times 10^7$ Zellen/kg), eine kumulative Inzidenz für einen Rückfall oder Progression von 19% gegenüber 71% für Patienten, die eine geringere Dosis als der Median erhielten (p=0,007) (siehe Abbildung 8, rechts).

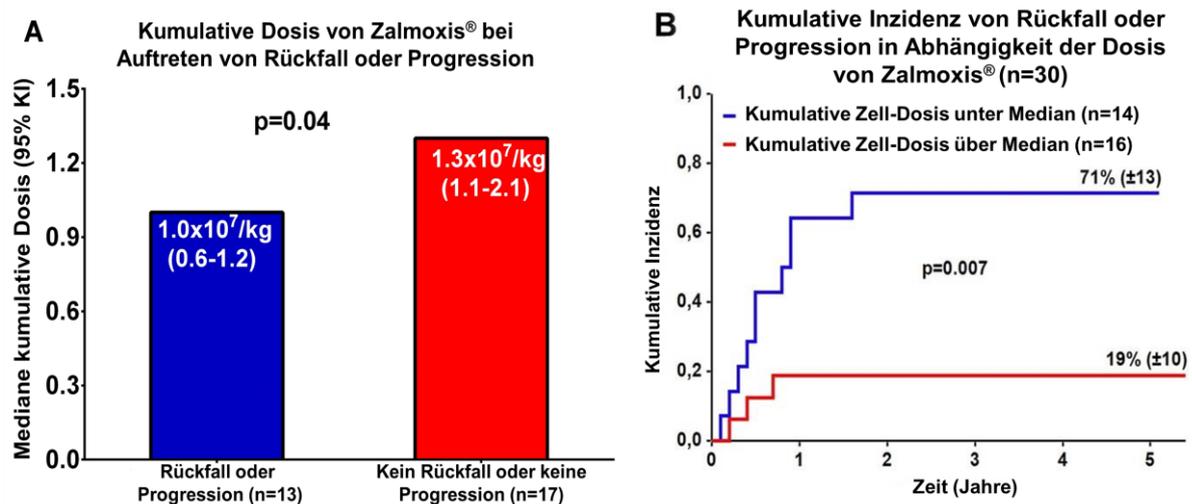


Abbildung 8: Verhältnis zwischen der kumulativen Zelldosis mit Zalmoxis® und dem Auftreten eines Rückfalls oder Progression - (European Medicine Agency (EMA) (2016a), übersetzt)

Das Verhältnis zwischen der kumulativen Zalmoxis® Dosis (Median, $1,1 \times 10^7$ Zellen/kg) und das Auftreten eines Rückfalls wurde auch bei den 20 Patienten mit einer kompletten Remission bei der HSCT evaluiert (siehe Abbildung 9A). Verglichen mit den fünf Patienten, die nach der HSCT einen Rückfall erlitten, erhielten die 15 Patienten, die keinen Rückfall erlitten eine geringere zusätzliche Dosis (Median, $1,3 \times 10^7$ Zellen/kg versus $1,0 \times 10^7$ Zellen/kg; p=0,29) und häufiger eine höhere Dosis als $1,0 \times 10^7$ Zellen/kg (11 von 15 Patienten (73%) versus 2 von 5 Patienten (40%)). Die Rückfallinzidenz bei Patienten, die eine höhere Dosis als der Median erhielten lag um 2/3 geringer als in Patienten, die eine Dosis erhielten, welche geringer war als der Median (15% versus 43%; p=0,21) (siehe Abbildung 9B).

Ähnliche Verhältnisse bestanden zwischen Dosis und Rückfall bei 10 Rückfallfällen bei der HSCT (siehe Abbildung 9C u. D). Im Vergleich mit den acht Patienten, welche nach der HSCT einen Rückfall erlitten, erhielten die beiden Patienten, die keinen Rückfall hatten eine höhere Dosis (Median, $3,1 \times 10^7$ Zellen/kg versus $0,7 \times 10^7$ Zellen/kg; p=0,06). Durch die geringen Fallzahlen in dieser Analyse können lediglich Hypothesen generiert werden, welche allerdings dahin deuten, dass Patienten mit einer höheren Zalmoxis® Dosis ein besseres Ergebnis in Bezug auf die Rückfallraten aufzeigen.

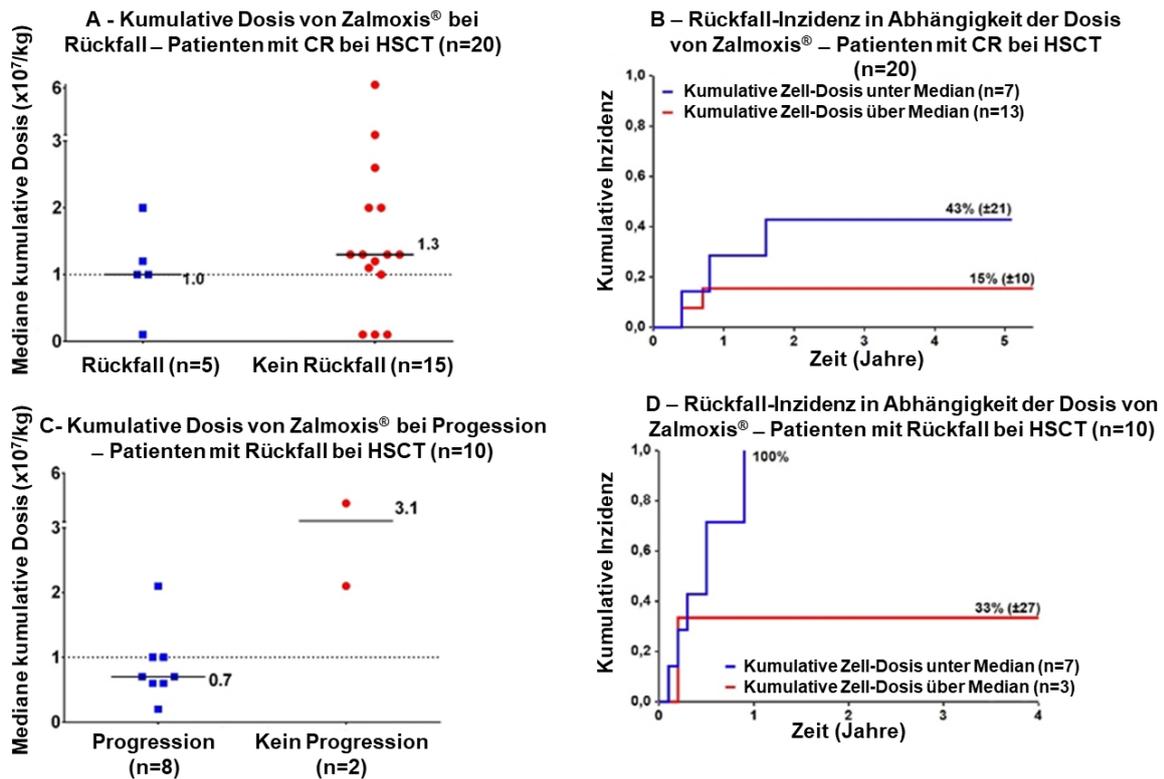


Abbildung 9: Verhältnis zwischen der kumulativen Zelldosis mit Zalmoxis® und dem Auftreten eines Rückfalls anhand des Krankheitsstatus bei der Stammzelltransplantation (HSCT) - (European Medicine Agency (EMA) (2016a), übersetzt)

TK008

Nach einer medianen Follow-Up Zeit von 1,2 Jahren (95% KI: 0,7 bis 1,7 Jahren) waren 13 Patienten noch immer ohne Rückfall (siehe Abbildung 10).

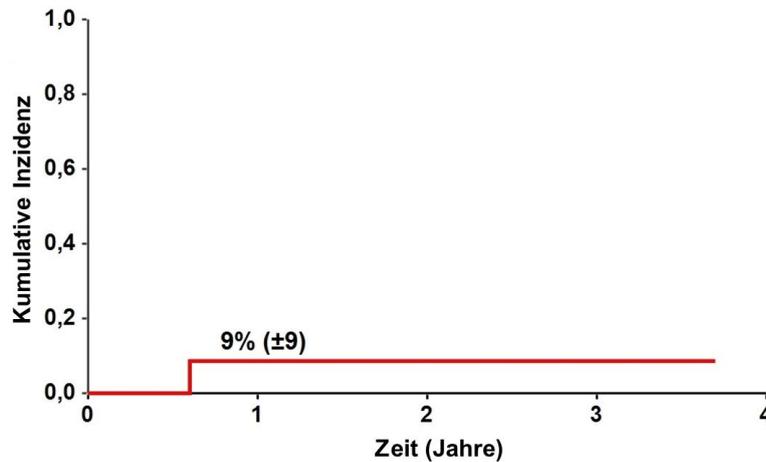


Abbildung 10: Kumulative Rückfalls- oder Progressionsinzidenz - Zalmoxis® Arm beim Daten Cut-Off (n=17) – (MolMed S.p.A. intern, übersetzt)

Pair-matched Analyse

Die Methodik der pair-matched Analyse ist in 4.3.2.3.6 dargestellt. In der Basisfallanalyse gab es eine Rückfallinzidenzrate von 22% (95% KI: 15%-31%) in der EBMT Kontrollgruppe und 41% (95% KI: 23%-57%) in der Zalmoxis® Gruppe. Die Differenz der beiden Gruppen war statistisch nicht signifikant (p=0,30). Die im Vergleich zur Zalmoxis® Gruppe geringere kumulative Rückfallinzidenz in der EBMT Kontrollgruppe hatte einen Einfluss auf das leukämiefreie Überleben (LFS), welche wiederum wahrscheinlich durch die hohe Inzidenzrate der NRM in der Kontrollgruppe (43%) hervorgerufen wurde.

Tabelle 4-36: Rückfallinzidenz nach einem Jahr basierend auf der pair-matched Analyse zwischen Zalmoxis® behandelten Patienten und einer EBMT Kontrollgruppe

Pair-matched Analyse 1 Jahresergebnisse	Rückfallsinzidenz
Kontrollgruppe (n=140) (95% KI)	22% (15-31)
Zalmoxis® (n=37) (95% KI)	41% (23-57)
p-Wert (stratifiziert)	0.30

In einer alternativen Analyse zur Reduktion der Analyseunsicherheit bezüglich des adäquaten Matching der Patienten zu den frühen post-Transplantationsereignissen, wurden Zalmoxis® und Kontrollpatienten gematched, welche noch lebten und 21 Tage nach der HSCT rückfallfrei

waren. Die gleichen Matching Parameter wurden angewendet wie bei der initialen Analyse. In dieser Analyse wurden 139 Patienten der EBMT Kontrollgruppe (70 angereicherte T-Zellen und 69 abgereicherte T-Zellen Grafts) mit 36 Zalmoxis[®] Patienten gematched. Dabei bestätigte sich das Ergebnis aus der Initialanalyse.

Tabelle 4-37: Sensitivitätsanalyse 21 Tage nach HSCT Rückfallsfrei - Rückfallsinzidenz nach einem Jahr basierend auf der pair-matched Analyse zwischen Zalmoxis[®] behandelten Patienten und einer EBMT Kontrollgruppe

Subgruppenanalyse 21 Tage nach HSCT Rückfallsfrei – 1 Jahresergebnisse der pair-matched Analyse	Rückfallsinzidenz
Kontrollgruppe (n=127) (95% KI)	21% (14-30)
Zalmoxis[®] (n=36) (95% KI)	39% (22-56)
p-Wert (stratifiziert)	0,28

Zusätzlich wurden drei weitere Analysen zur Verringerung des Verzerrungspotentials durch das Timing der Zalmoxis[®] Gabe durchgeführt, in dem Patienten die gestorben waren oder einen Rückfall vor der Woche 4, 6 oder 8 nach der HSCT erlitten, ausgeschlossen. Die Sensitivitätsanalysen bestätigten die Ergebnisse der beiden vorangegangenen Analysen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.7.4 Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – 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 4-38: Operationalisierung von Endpunkt Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
IPR/01 EudraCT No. 2005- 003587-34 TK007	Überleben ab der HSCT unabhängig vom Krankheitszustand zu jedem Zeitpunkt. Patienten, die bei ihrem letzten Follow-up leben, werden gecensored.
IPR/21 EudraCT No. 2009- 012973-37 IND 14367 TK008	Überleben ab der Randomisierung unabhängig vom Krankheitszustand zu jedem Zeitpunkt. Patienten, die bei ihrem letzten Follow-up leben, werden gecensored.
Pair- matched Analyse	Überleben unabhängig vom Krankheitszustand zu jedem Zeitpunkt. Patienten, die bei ihrem letzten Follow-up leben, werden gecensored.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.

Das Gesamtüberleben ist per se patientenrelevant und auch in der Bewertung des individuellen Ereignisses nicht verzerrt. Der Endpunkt lässt keine Interpretationsspielräume zu. Allerdings ist die zugrundegelegte Studie TK007 eine einarmige Studie, weshalb die Ergebnisse dieser Studie per Definition als möglicherweise verzerrt gelten. Daten aus der noch laufenden randomisierten, kontrollierten TK008 Studie wurden per früherem Daten-Cut nur aus dem Zalmoxis® Arm entnommen und in der pair-matched Analyse zusammen mit den TK007 Daten analysiert. Dementsprechend können auch diese Daten eher als möglicherweise verzerrt betrachtet werden. Allerdings bleibt zu beachten, dass der Endpunkt Gesamtüberleben nicht verzerrt berichtet werden kann. Grundsätzlich bleibt zu beachten, dass die Gesamtüberlebenszeiten in der Studie TK008 ab dem Zeitpunkt der Randomisierung erhoben wurden, in der Studie TK007 erst ab dem Zeitpunkt der HSCT. Dies könnte eine Verzerrung zugunsten der Überlebensdaten aus der TK008 bedeuten, welche allerdings proportional in viel geringerem Ausmaß in der pair-matched-Analyse einfließen als Patienten aus der Studie TK007.

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.

Versorgungskontext:

Das Gesamtüberleben ist per Definition patientenrelevant und somit auch die damit zusammenhängende Umsetzung im deutschen Versorgungskontext. Bei Patienten, die sich einer haploidentischen HSCT unterziehen, zielt Zalmoxis® darauf ab, die Überlebensergebnisse durch die Beschleunigung der IR zu verbessern und damit drei relevante klinische Endpunkte zu reduzieren – NRM- und Krankheitsrückfall sowie die cGvHD – während die aGvHD in Abwesenheit von post-HSCT-Immunsuppression und in vivo-Immunabreicherung kontrolliert werden kann.

TK007

Die Gesamtüberlebensdaten wurden nach den mit Zalmoxis® behandelten Patienten (n=30) gegenüber den unbehandelten Patienten mit Zalmoxis® (n=22) und Patienten mit einer IR (n=23) gegenüber Patienten ohne einer IR (n = 29) analysiert.

Das Gesamtüberleben mit einer HSCT und Zalmoxis® (n=30) Behandlung lag nach einem Jahr 40%, nach 2 Jahren 30% und nach 5 Jahren 27%.

Um die Rolle der IR bei der Zalmoxis® Verabreichung als Surrogat für das Langzeitergebnis auch bei Patienten, die HSCT in vollständiger Remission unterzogen haben, zu adressieren, wurden die Raten der Hauptendpunkte (OS, Infektionen, NRM und Rückfall) von den 15 Patienten mit CR bei HSCT, die IR erreicht wurden, mit denen der 5 Patienten mit CR bei HSCT verglichen, die die IR nicht erreichten. Im Vergleich zu Patienten ohne IR hatten Patienten mit IR ein um 86% geringeres Todesrisiko (nicht stratifiziertes Hazard Ratio (HR) = 0,14 für OS). Somit ist auch in dieser Population IR mit einem erhöhten Gesamtüberleben assoziiert. Allerdings müssen diese Ergebnisse durch die kleinen Patientenzahlen mit Vorsicht interpretiert werden.

TK008

Die positiven klinischen Ergebnisse für die 15 behandelten Patienten in der laufenden Phase-III-Studie TK008 mit einem erwarteten 1-Jahres Gesamtüberleben von 92% gegenüber 40% in der Phase I / II TK007- bestätigen den potenziellen klinischen Nutzen von Zalmoxis®.

Dieses Gesamtüberlebensergebnis in der noch laufenden TK008 Studie könnte durch die höheren Proportionen der Patienten bei der Leukämie-Remission bei HSCT in dieser Studie und durch die signifikant höhere kumulative Zalmoxis® Dosis von Patienten in der TK008-Studie (Median: $2,4 \times 10^7$ Zellen/kg in TK008 versus $1,1 \times 10^7$ Zellen/kg in der TK007-Studie, $p = 0,0005$) erklärt werden. Diese Ergebnisse stimmen mit der inversen Beziehung zwischen einer höheren kumulativen Zalmoxis®-Dosis und einer geringeren Rezidivrate in der TK007-Studie überein und bestätigen somit die Behandlungsexposition / -effekt von Zalmoxis®.

Pair-matched Analyse

Das 1-Jahresgesamtüberleben (OS) war in der Zalmoxis® Gruppe signifikant verbessert, verglichen mit der Kontrollgruppe ($p=0,01$). Die Überlebensraten betragen 49% für die Zalmoxis® Gruppe und 37% für die Kontrollgruppe (siehe Abbildung 11).

Der verwendete Cut-off von 21 Tagen für frühe Nach-Transplantationsereignisse, die die Verabreichung von Zalmoxis® verbieten, wurde auf der Grundlage der TK007-Studie ausgewählt, bei der Patienten die erste Zalmoxis® Verabreichung im Augenblick der myeloiden engraftment erhalten sollten. Dies wurde 21 Tage nach der HSCT antizipiert. Bei Zalmoxis® Patienten variierte jedoch der Zeitrahmen zwischen HSCT und der ersten Zalmoxis® Infusion je nach dem Zeitpunkt des myeloiden engraftments und / oder der Notwendigkeit einer GCV-Therapie zur Behandlung einer aktiven CMV-Infektion. In der TK007-Studie erhielten Zalmoxis®-behandelte Patienten die erste Zalmoxis® Infusion im Median nach 43 Tagen ab dem Tag der HSCT mit einer Spanne zwischen 16 bis 75 Tagen nach HSCT (diese Daten sind nicht für die TK008-Patienten vorhanden). Um diese Unsicherheit zu beheben, wurde eine zusätzliche Analyse durch Anpassung der Berechnung der Überlebenszeit durchgeführt. Für die EBMT Kontrollpatienten begann die Berechnung der Überlebenszeit am 21. Tag nach der HSCT, so dass angenommen wurde, dass diese Patienten zu diesem Zeitpunkt Zalmoxis® erhalten hätten, wenn sie an einer Zalmoxis® Studie teilgenommen hätten. Für die Zalmoxis® Patienten begann die Berechnung am tatsächlichen Tag der ersten Zalmoxis® Infusion. In dieser Analyse wurde eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens (stratifiziert $p=0,045$; 1-Jahres-Rate, 49% vs. 37%) zugunsten von Zalmoxis® im Vergleich zur Kontrollgruppe berechnet. Jedoch wurde in einer weiteren Cox-Regressionsanalyse, die die Zalmoxis® Infusion als zeitabhängige Kovariate enthielt, kein signifikanter Unterschied mehr festgestellt (HR 0,59; 95% CI, 0,32-1,09, $p = 0,09$). Diese Analyse kann als eine Form der Sensitivitätsanalyse betrachtet werden. Allerdings ist der Beginn der Berechnung der Überlebenszeit (relativ zu HSCT) zwischen den Behandlungsarmen unterschiedlich, und es ist somit nicht klar, ob dies ein konservativerer Ansatz ist oder nicht.

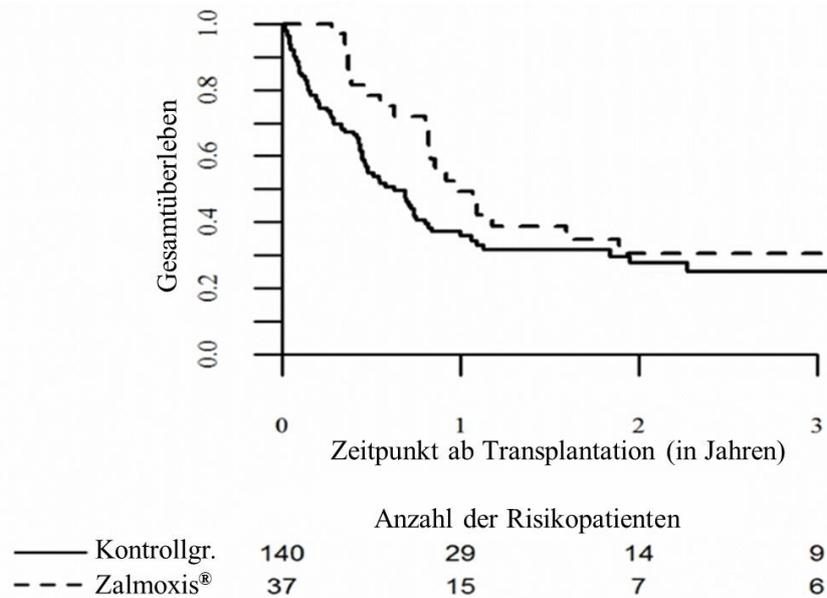


Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurve der Gesamtüberlebenszeit basierend auf der pair-matched Analyse – (European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) (2015a), übersetzt)

Tabelle 4-39: 1-Jahresergebnisse zum Gesamtüberleben basierend auf der pair-matched Analyse zwischen Zalmoxis®-behandelten Patienten und einer EBMT Kontrollgruppe

1 Jahresergebnisse der pair-matched Analyse	Gesamtüberleben (OS)
Kontrollgruppe (n=140) (95% KI)	37% (28-46)
Zalmoxis® (n=37) (95% KI)	49% (32-67)
p-Wert (stratifiziert)	0,01
HR (95% KI)	0,48 (0,26-0,86)

Um die Unsicherheit hinsichtlich der Auswirkungen von frühen Nach-Transplantations-Ereignissen zu analysieren, wurden die EBMT Kontrollpatienten und die Zalmoxis® Patienten für den 21. Tag nach der HSCT gematched. Diese Analyse zeigte im Vergleich zur Kontrollgruppe (51% gegenüber 34%, $p = 0,007$) einen absoluten Anstieg von 17% in der 1-Jahresgesamtüberlebensrate für die Zalmoxis® Patienten.

Tabelle 4-40: Sensitivitätsanalyse 21 Tage nach HSCT - 1-Jahres Gesamtüberleben basierend auf der pair-matched Analyse zwischen Zalmoxis[®]-behandelten Patienten und einer EBMT Kontrollgruppe

1 Jahresergebnisse der pair-matched Analyse	Gesamtüberleben (OS)
Kontrollgruppe (n=140) (95% KI)	34% (25-44)
Zalmoxis[®] (n=37) (95% KI)	51% (33-69)
p-Wert (stratifiziert)	0,0007

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.7.5 Endpunkt Nicht-Rückfalls-Mortalität (NRM) – 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 4-41: Operationalisierung von Endpunkt Nicht-Rückfalls-Mortalität (NRM) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
IPR/01 EudraCT No. 2005- 003587-34 TK007	NRM ist definiert als Tod, dem kein Krankheitsrückfall / Progression vorausging, der als konkurrierendes Ereignis angesehen wurde. Patienten, die ohne Krankheitsrückfall / Progression leben, wurden am letzten Tag, an dem sie lebten, zensiert.
IPR/21 EudraCT No. 2009- 012973-37 IND 14367 TK008	Die Nicht-Rezidiv-Mortalität (NRM) wird für alle Patienten als jeglicher Tod definiert, ohne dass zuvor ein dokumentierter Rückfall (oder Progression) aufgetreten ist, was ein konkurrierendes Ereignis ist. Patienten ohne Rezidiv (oder Progression) werden beim letzten Kontakt zensiert.
Pair- matched Analyse	Wahrscheinlichkeit des Sterbens ohne vorheriges Auftreten eines Rückfalls, der ein konkurrierendes Ereignis ist. Die richtige Analysemethode ist daher die Schätzung der kumulativen Inzidenzkurve, vergleichbar mit dem Gray-Test und für die multivariate Analyse der Anwendung des Proportional-Hazard Modells für die Sub-Verteilung der konkurrierenden Risiken, von Fine und Grey

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

Die Ergebnisse dieses Vergleichs sind mit Vorsicht zu interpretieren, da die Patienten, die tatsächlich mit Zalmoxis® behandelt wurden, jene Patienten sind, die nicht gestorben waren und keine myeloiden Eingriffe hatten, keine GvHD entwickelten (trotz keiner IR) und dies bis zum Zeitpunkt der Infusion mit Zalmoxis®. Dies würde bedeuten, dass die verbleibenden Patienten eine ausgewählte Population repräsentieren, die ohnehin eine bessere Prognose haben könnte als Patienten, die nach der HSCT keine Möglichkeit mehr für eine Zalmoxis® Behandlung hatten. Eine ähnliche Argumentation könnte für den Vergleich in Bezug auf NRM (aufgrund der Infektionen) in der IR vs. Nicht-IR-Patienten angewendet werden. Um die Wirkung der Kombination des HSCT und der Infusion der Zalmoxis® zu bestimmen, müssten die Ergebnisse aller mit Zalmoxis® behandelten Patienten (n = 30) mit dem NRM verglichen werden, wie es bei historischen Kontrollpatienten beobachtet wurde.

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.

Versorgungskontext:

Das Überleben, inklusive des Nicht-Rückfalls-Überlebens, ist per Definition patientenrelevant und somit auch die damitzusammenhängende Umsetzung im deutschen Versorgungskontext. Bei Patienten, die sich einer haploidentischen HSCT unterziehen, zielt Zalmoxis® darauf ab, die Überlebensergebnisse durch die Beschleunigung der IR zu verbessern und damit drei relevante klinische Endpunkte zu reduzieren – NRM- und Krankheitsrückfall sowie die cGvHD – während die aGvHD in Abwesenheit von post-HSCT-Immunsuppression und in vivo-Immunabreicherung kontrolliert werden kann.

TK007

Trotz des Potentials nahezu allen Patientenkandidaten einen Spender zur Verfügung zu stellen, hat die haploidentische HSCT keine extrem große Nutzung bisher erfahren, dies vor allem auch durch die verzögerten IR, die mit der T-Zell-Abreicherung, die zur Verhinderung von GvHD angewendet wird, verbunden ist und damit eine hohe NRM hervorrufen kann.

Konsequenterweise, war der bedingte Nutzen der IR, die durch die Zalmoxis® Infusion in der TK007-Studie vermittelt wurde, mit einer deutlichen Reduktion der frühen NRM verbunden. Nach der ITT-Populationsanalyse (n = 52) betrug die kumulative Inzidenz der NRM nach 1 Jahr und nach 5 Jahren 50% (Standardfehler ± 7%). Die kumulative Inzidenz der NRM betrug 17% bei den 23 immunrekonstituierten Patienten, mit 4% (Standardfehler ± 4) wegen Infektionen und 75% der 29 nicht immunrekonstituierten Patienten mit 38% (Standardfehler ± 9) hervorgerufen durch Infektion.

Tabelle 4-42: Kumulative Inzidenzrate der Nicht-Rückfalls-Mortalität (\pm Standardfehler) basierend auf der Studie TK007

Patienten	N	100 Tage	6 Monate	1 Jahr	5 Jahre	p-Wert
Alle	52	27 (+/-9)	40 (+/-8)	50 (+/-7)	50 (+/-7)	-
Zalmoxis [®] unbehandelt	22	64 (+/-10)	73 (+/-9)	77 (+/-9)	77 (+/-9)	<0,0001
Zalmoxis [®] behandelt	30	0	17 (+/-7)	30 (+/-8)	30 (+/-8)	
Nicht- Immunrekonstituiert	29	48 (+/-9)	66 (+/-9)	76 (+/-8)	76 (+/-8)	<0,0001
Immunrekonstituiert	23	0	9 (+/-6)	17 (+/-8)	17 (+/-8)	

Die kumulative Inzidenz der NRM war bei immunrekonstituierten Patienten (n=23, 17%) gegenüber nicht immunrekonstituierten Patienten signifikant reduziert (n=29; 76%; $p < 0,0001$) (vgl. Abbildung 12).

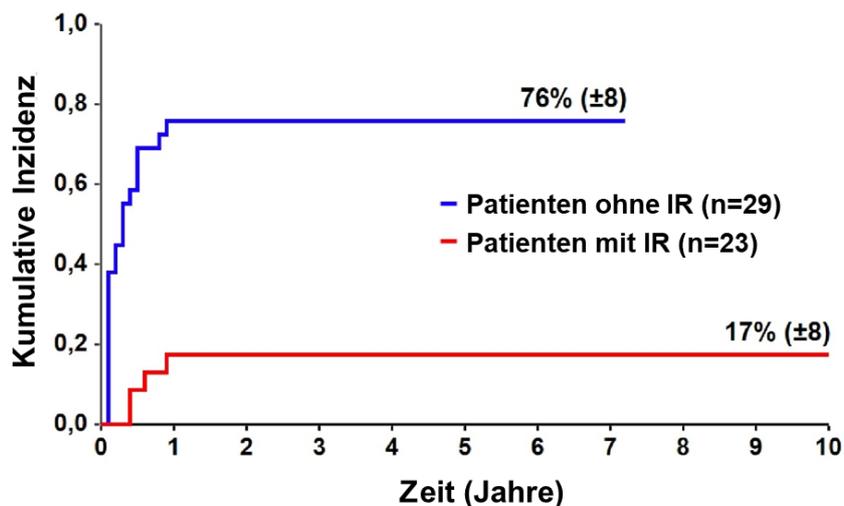


Abbildung 12: Kumulative Inzidenz der Nicht-Rückfalls-Mortalität nach Erreichen der Immunrekonstitution (n=52) - MolMed S.p.A. (2013), übersetzt

Insbesondere, starben 4 von 23 Patienten, die eine IR erreichten eines Todes unabhängig vom Krankheitsrückfall oder einer Progression, im Vergleich zu 22 von 29 Patienten, die keine IR erreichten, mit signifikant verringerten tödlichen Infektionen (1 von 23 gegenüber 11 von 29 Patienten; $p=0,005$) (vgl. Abbildung 13).

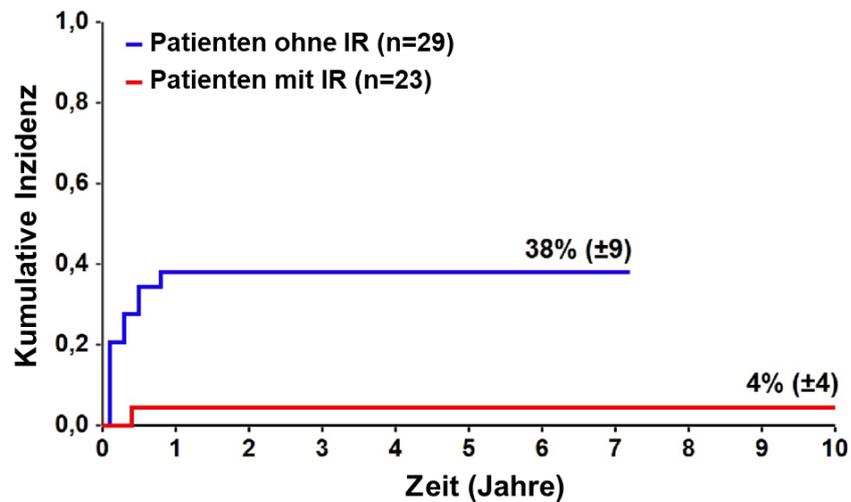


Abbildung 13: Kumulative Inzidenz der Nicht-Rückfalls-Mortalität nach Infektionen (n=52) aus der Studie TK 007 – (MolMed S.p.A. (2013), übersetzt)

Darüber hinaus wurden bei immunrekonstituierten Patienten unabhängig von der Diagnose und dem Krankheitsstatus bei der Transplantation verringerte NRM-Werte berichtet. Unter den Patienten mit IR lag die NRM bei 20% für 15 Patienten bei Remission und 12% bei 8 Patienten mit aktiver Erkrankung bei HSCT, während es 18% für 11 Patienten mit de-novo AML und 17% für 12 Patienten mit anderen zugrundeliegenden Erkrankungen war.

Unter den 30 Patienten, die mit Zalmoxis® behandelt wurden, führte die schnelle und breite IR zu einer deutlichen Verringerung des 1-Jahres-NRM, was 17% bei den 23 Patienten mit IR und 71% bei den 7 Patienten ohne IR waren, mit 5 nicht-IR Patienten, die sehr schnell innerhalb der ersten 3 bis 10 Monate nach HSCT, ohne Hinweise auf einen Krankheitsrückfall oder Progression verstarben (siehe Abbildung 14).

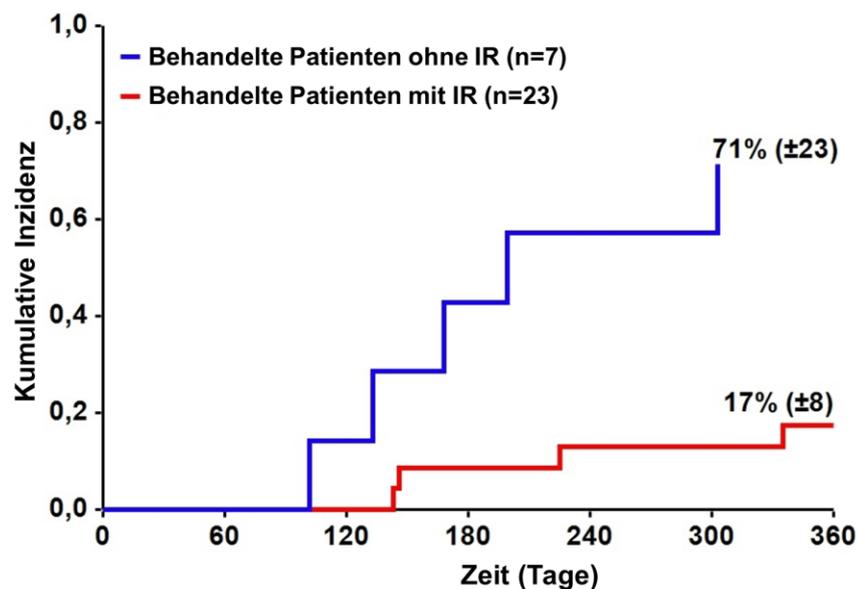


Abbildung 14: Frühe Nicht-Rückfalls-Mortalität nach Immunrestitution (IR) bei Zalmoxis® behandelten Patienten (n=30) - (European Medicine Agency (EMA) (2016a), übersetzt)

Ebenso führte unter den 20 behandelten Patienten in der CR bei HSCT die Erreichung der IR zu einer signifikanten Reduktion der 1-Jahres-NRM, nämlich 20% für die 15 Patienten mit IR und 100% für die 5 Patienten ohne IR, welche innerhalb der ersten 3 bis 10 Monate nach HSCT, ohne Anzeichen eines früheren Rezidivs, verstarben (vgl. Abbildung 15).

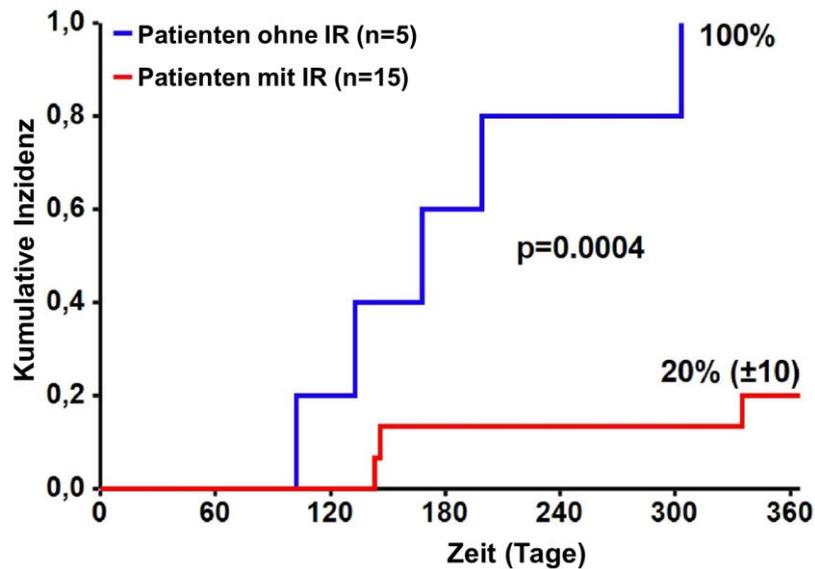


Abbildung 15: Nicht-Rückfalls-Mortalität nach Immunrekonstitution bei Zalmoxis® behandelten Patienten in kompletter Remission bei der Stammzelltransplantation (HSCT) (n=20) – (MolMed S.p.A. intern, übersetzt)

Die Daten zeigen, dass die mit Zalmoxis® behandelten Patienten ein niedrigeres NRM im Vergleich zu den Patienten hatten, die nicht behandelt wurden. Allerdings sind die Ergebnisse dieses Vergleichs mit Vorsicht zu interpretieren, da die Patienten, die tatsächlich mit Zalmoxis® behandelt wurden, jene Patienten sind, die nicht gestorben waren und keine myeloiden Eingriffe hatten, keine GvHD entwickelten (trotz keiner IR) und dies bis zum Zeitpunkt der Infusion mit Zalmoxis®.

TK008

Nach einer ITT-Populationsanalyse (n=17) betrug die kumulative Inzidenz der NRM nach 1 Jahr 13% (± 9). Das 1-Jahres-NRM betrug 8% (Standardfehler $\pm 8\%$) für die 15 Patienten, die Zalmoxis[®] erhielten, ohne den Tod aufgrund einer Infektion und 0% für die 11 Patienten, die eine IR erreichten (siehe Abbildung 16).

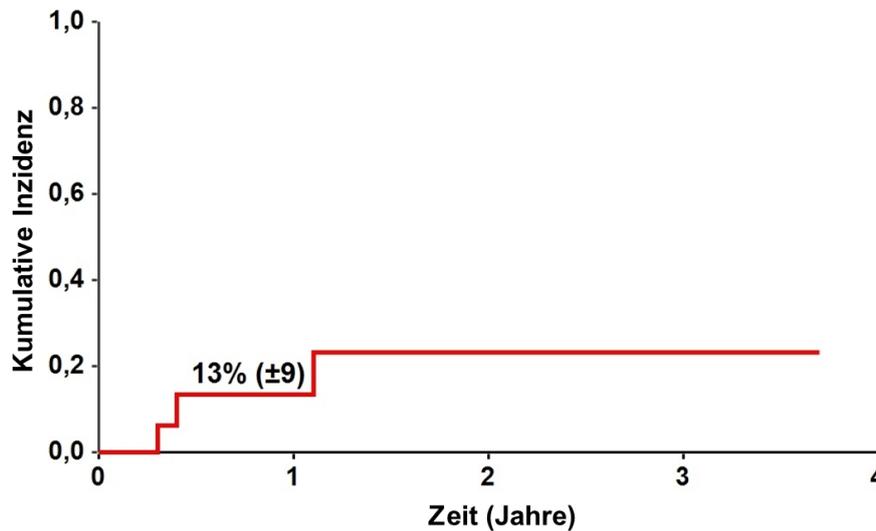


Abbildung 16: Kumulative Inzidenz der Nicht-Rückfalls-Mortalität bei den im ersten Datenschnitt extrahierten Patienten in Studie TK008 (n=17) – (MolMed S.p.A. intern, übersetzt)

Pair-matched Analyse

Die NRM nach einem Jahr lag in der EBMT Kontrollgruppe bei 43% und 22% für die Zalmoxis® Gruppe ($p=0,014$), wie in Abbildung 17 dargestellt.

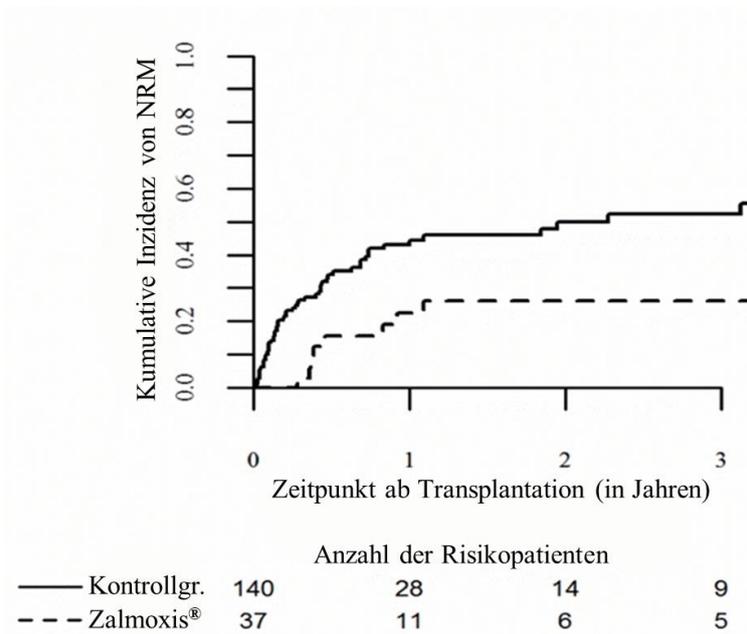


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve der Nicht-Rückfalls-Mortalität basierend auf der Pair-matched Analyse – (European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) (2015a), übersetzt)

Das leukämiefreie Überleben und die Rückfallinzidenz waren nicht unterschiedlich zwischen den Gruppen, da die NRM und Rückfall konkurrierende Risikoereignisse sind und Rückfallereignisse später als NRM Ereignisse auftreten. Zusammengefasst deuten die Daten darauf hin, dass der Zusatznutzen, welcher im Gesamtüberleben auftritt, hauptsächlich durch eine Verringerung des NRM bedingt ist.

Eine weitere Analyse der NRM-Daten in der pair-matched Analyse ergab, dass in der Kontrollgruppe 34 von 140 (24%) Patienten aufgrund einer Infektion starben und 8 von 140 (6%) starben an einer GvHD. In der Zalmoxis® Population starben 4 (11%) Patienten aufgrund einer Infektion und kein Patient starb aufgrund von GvHD. Dies deutet darauf hin, dass die Verminderung der NRM-Mortalität in der Zalmoxis® Population sowohl durch eine Verminderung des Todes aufgrund einer Infektion als auch durch GvHD verursacht wird.

Die Daten aus dieser Analyse zeigen, dass die mit Zalmoxis® behandelten Patienten in Bezug auf die 1-Jahres-NRM (42% vs 23% ($p = 0,04$)) eine signifikante Verbesserung gegenüber der EBMT Kontrollgruppe vorzeigen.

Der verwendete Cut-off von 21 Tagen für frühe Nach-Transplantationsereignisse, die die Verabreichung von Zalmoxis® verbieten, wurde auf der Grundlage der TK007-Studie ausgewählt, bei der Patienten die erste Zalmoxis® Verabreichung im Augenblick der myeloiden engraftment erhalten sollten. Dies wurde 21 Tage nach der HSCT antizipiert. Bei Zalmoxis® Patienten variierte jedoch der Zeitrahmen zwischen HSCT und der ersten Zalmoxis® Infusion je nach dem Zeitpunkt des myeloiden engraftments und / oder der Notwendigkeit einer Ganciclovir-Therapie zur Behandlung einer aktiven CMV-Infektion. In der TK007-Studie erhielten Zalmoxis®-behandelte Patienten die erste Zalmoxis® Infusion im Median nach 43 Tagen ab dem Tag der HSCT mit einer Spanne zwischen 16 bis 75 Tagen nach HSCT (diese Daten sind nicht für die TK008-Patienten vorhanden). Um diese Unsicherheit zu beheben, wurde eine zusätzliche Analyse durch Anpassung der Berechnung der Überlebenszeit durchgeführt. Für die EBMT Kontrollpatienten begann die Berechnung der Überlebenszeit am 21. Tag nach der HSCT, so dass angenommen wurde, dass diese Patienten zu diesem Zeitpunkt Zalmoxis® erhalten hätten, wenn sie an einer Zalmoxis® Studie teilgenommen hätten. Für die Zalmoxis® Patienten begann die Berechnung am tatsächlichen Tag der ersten Zalmoxis® Infusion. In dieser Analyse wurde eine signifikante Verbesserung der NRM (p=0,045; 1-Jahres-Rate, 26% vs. 42%) zugunsten von Zalmoxis® im Vergleich zur Kontrollgruppe berechnet. Jedoch wurde in einer weiteren Cox-Regressionsanalyse, die die Zalmoxis® Infusion als zeitabhängige Kovariate enthielt, kein signifikanter Unterschied mehr festgestellt (HR 0,48; 95% KI, 0,19-1,17, p=0,11). Diese Analyse kann als eine Form der Sensitivitätsanalyse betrachtet werden. Allerdings ist der Beginn der Berechnung der NRM Überlebenszeit (relativ zu HSCT) zwischen den Behandlungsarmen unterschiedlich, und es ist somit nicht klar, ob dies ein konservativer Ansatz ist oder nicht.

Um die Unsicherheit hinsichtlich der Auswirkungen von frühen Nach-Transplantationsereignissen zu analysieren, wurden die EBMT Kontrollpatienten und die Zalmoxis® Patienten für den 21. Tag nach der HSCT gematched. Diese Analyse zeigte im Vergleich zur Kontrollgruppe (20% gegenüber 46%, p = 0,003) eine absolute Verbesserung von 26% in der 1-Jahres Nicht-Rückfall-Mortalitätsrate für die Zalmoxis® Patienten.

Tabelle 4-43: Sensitivitätsanalyse 21 Tage nach HSCT - 1-Jahres Nicht-Rückfalls-Mortalität basierend auf der pair-matched Analyse zwischen Zalmoxis® behandelten Patienten und einer EBMT Kontrollgruppe

1 Jahresergebnisse der pair-matched Analyse – 21 Tage nach HSCT Sensitivitätsanalyse	Nicht-Rückfall-Mortalität (NRM)
Kontrollgruppe (n=139) (95% KI)	46% (36-55)
Zalmoxis® (n=36) (95% KI)	20% (8-36)
p-Wert (stratifiziert)	0,003

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.7.6 Endpunkt Graft-versus-Host-Disease (GvHD) – 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 4-44: Operationalisierung von Endpunkt GvHD – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
IPR/01 EudraCT No. 2005- 003587-34 TK007	Patienten, die in dieser Studie eingeschrieben wurden, wurden für GvHD monatlich und jederzeit klinisch indiziert bewertet. Die Auswertung der GvHD erfolgte durch physikalische und klinische Untersuchungen zur Erkennung von Hautausschlag, Intensität und Häufigkeit von Durchfallerkrankungen sowie Laborparametern wie Bilirubin und Leberenzyme. Die Einstufung der GvHD wurde nach veröffentlichten Richtlinien definiert (Filipovich et al., 2005).
IPR/21 EudraCT No. 2009- 012973-37 IND 14367 TK008	Patienten, die in dieser Studie eingeschrieben wurden, wurden für GvHD monatlich und jederzeit klinisch indiziert bewertet. Die Auswertung der GvHD erfolgte durch physikalische und klinische Untersuchungen zur Erkennung von Hautausschlag, Intensität und Häufigkeit von Durchfallerkrankungen sowie Laborparametern wie Bilirubin und Leberenzyme. Die Einstufung der GvHD wurde nach veröffentlichten Richtlinien definiert (Filipovich et al., 2005).
Pair- matched Analyse	Im EBMT Register wurden für den Endpunkt GvHD folgende Definitionen nach dem Handbuch der EBMT genutzt (European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), 2017) Akute GvHD ist eine Konsequenz der Spender T-Zellen, welche diese als fremde Zellen erkennen. Der Grad der GvHD wird in der Datenbank gespeichert (Grad 1 bis 4) und richtet sich nach dem Schweregrad der GvHD auf der Haut, in der Leber und dem Darm. Eine aGvHD tritt meist innerhalb der ersten 100 Tage nach der HSCT auf.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.

Durch den direkten Zusammenhang einer GvHD und dem Gesamtüberleben stellt diese einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Eine GvHD hat einen direkten Einfluss auf die Überlebenschancen und stellt somit für den Patienten eine relevante Zielgröße im Behandlungsalltag dar. Die zugrundegelegte Studie TK007 ist eine einarmige Studie, weshalb diese per Definition als möglicherweise verzerrt gilt. Daten aus der noch laufenden randomisierten, kontrollierten TK008 Studie wurden per früherem Daten-Cut nur aus dem Zalmoxis® Arm entnommen und in der pair-matched Analyse zusammen mit den TK007 Daten analysiert. Dementsprechend können auch diese Daten eher als möglicherweise verzerrt betrachtet werden.

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.

Versorgungskontext

Die cGvHD ist definiert als eine in der Regel protrahiert einsetzende Reaktion des Spenderimmunsystems gegen Gewebe des Empfängers in Folge gestörter Toleranzmechanismen nach allogener Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation. Die cGvHD tritt in der Regel zwischen 2 und 18 Monaten nach einer allogenen HSCT erstmalig auf (DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., 2017).

Zwei miteinander verflochtene Probleme sind nach wie vor verantwortlich für die meisten Nicht-Rückfall-Todesfälle bei transplantierten Patienten, GvHD und Infektionen, wobei die damit zusammenhängende Letalität bei HLA-nicht übereinstimmenden abgereicherten T-Zell HSCT besonders hoch ist.

Bei Patienten, die sich einer haploidentischen HSCT unterziehen, zielt Zalmoxis[®] darauf ab, die Überlebensergebnisse durch die Beschleunigung der IR zu verbessern und damit drei relevante klinische Endpunkte zu reduzieren – NRM- und Krankheitsrückfall sowie die cGvHD – während die aGvHD in Abwesenheit von post-HSCT-Immunsuppression und in vivo-Immunabreicherung kontrolliert werden kann.

TK007

Bei 30 behandelten Patienten zeigten 19 (63%) keine Anzeichen oder Symptome einer akuten oder chronischen GvHD im Zusammenhang mit Zalmoxis[®], die entweder während der Behandlungsphase oder nach einem Rezidiv oder einer Progression mit Zalmoxis[®], die als DLI gegeben wurden, verabreicht wurden. Akute GvHD Episoden wurden in 10 Patienten (33%) beobachtet mit einer medianen Zeit bis zum Ausbruch von 90 Tagen (Intervall von 20 bis 162 Tagen) nach der HSCT und 42 Tagen (Intervall 8 bis 91 Tage) nach der letzten Zalmoxis[®] Infusion. Der Schweregrad der aGvHD betrug in einem Fall Grad 1 (3%), Grad 2 in sieben (23%), Grad 3 in einem Fall (3%) und Grad 4 in einem weiteren Fall (3%). Alle aGvHD-Ereignisse wurden nach einer mittleren Dauer von 12 Tagen (95% KI, 9 bis 44, Bereich 7 bis 53) vollständig aufgelöst. Nur ein Patient (3%) entwickelte eine umfangreiche cGvHD, die 159 Tage nach HSCT bzw. 129 Tage nach der letzten Zalmoxis[®] Infusion auftrat und nach 107 Tagen vollständig aufgelöst wurde. Es gab keine GvHD-Todesfälle oder langfristige Komplikationen. Sowohl akute als auch cGvHD-Ereignisse entwickelten sich nur bei Patienten, die eine IR erreicht hatten.

Nach dem Zeitpunkt des GvHD Auftretens, entwickelten 6 von 30 Patienten (20%) eine aGvHD, welche zunächst Zalmoxis[®] während der Behandlungsphase erhalten haben bei einer medianen Zeit von 94 Tagen (95% KI, 63 bis 131) nach Transplantation, 48 Tagen (95% KI, 19 bis 83) nach der ersten Infusion von Zalmoxis[®] und 17 Tagen (95% KI, 3 bis 69) nach der IR. Es wurde kein Unterschied in der GvHD-Inzidenz nach der Art von Zalmoxis[®] (frisch oder gefroren), der Anfangsdosis (1×10^6 Zellen/kg oder 1×10^7 Zellen/kg) und der mittleren Anzahl der Dosen (einer oder mehr als einer) nachgewiesen.

Darüber hinaus kam es bei 4 von 8 Patienten (50%) zu einer aGvHD, die eine weitere Infusion von Zalmoxis® als DLI Therapie zur Behandlung von Rezidiven / Progression erhielten mit einer medianen Zeit von 21 Tagen nach der letzten HSCT und 32 Tage nach der ersten Infusion. Keiner dieser vier Patienten hatte zuvor Erfahrungen mit Zalmoxis® assoziierter GvHD und keiner der vier erneut behandelten Patienten entwickelte eine de novo GvHD.

Die Rate der aGvHD mit Grad 2 bis 4, bezogen auf MM-TK-Zellen, betrug bei 100 Tagen 20% (Standardfehler $\pm 7\%$) und bei 1 Jahr 30% (Standardfehler $\pm 8\%$) (vgl. Abbildung 18 links), während die Rate der cGvHD nach einem und 10 Jahren jeweils 3% (Standardfehler $\pm 3\%$) (vgl. Abbildung 18 rechts) betrug.

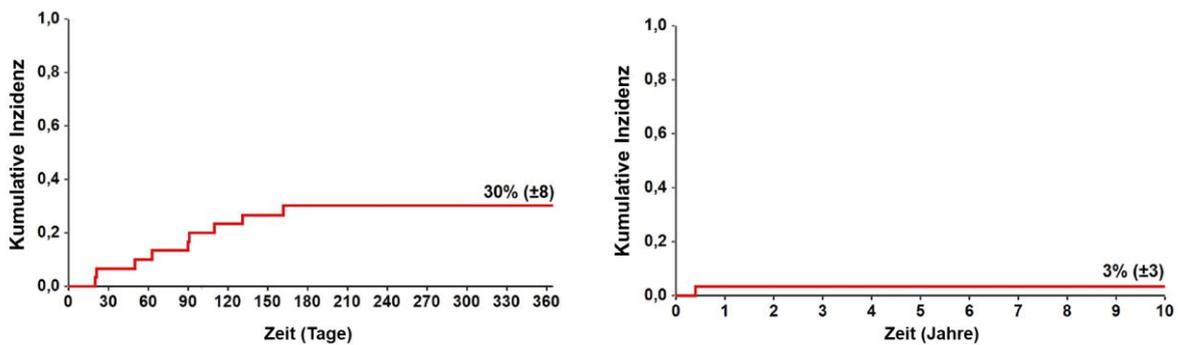


Abbildung 18: Kumulative Inzidenzrate der Grad 2 und 4 der akuten und chronischen GvHD bezogen auf Zalmoxis®. Akute GvHD (links) und chronische GvHD (rechts), jeweils n=30 – (MolMed S.p.A. (2013), übersetzt)

Für die Behandlung von Zalmoxis® assoziierten GvHD durch Aktivierung des Suizid-Gens, erhielten vier Patienten GCV intravenös und sechs Patienten VCV oral, für eine bessere Patienten Convenience. Alle Anzeichen und Symptome der akuten und umfangreichen cGvHD der Grade 2 bis 4 wurden nach einer medianen Behandlungsdauer mit GCV oder VCV von 15 Tagen (95% KI, 14 bis 18) vollständig gelöst. Ein Patient mit akuter GvHD Grad 1 erhielt keine Behandlung. Sieben Patienten mussten eine immunsuppressive Behandlung, bestehend aus Steroiden, Mycophenolat und / oder Cyclosporin durchführen. Die Verwendung von zusätzlichen Mitteln zusammen mit GCV bei sieben Patienten war im Allgemeinen nicht auf die GvHD-Progression nach drei Tagen GCV-Therapie zurückzuführen, und darüber hinaus wurden Kortikosteroide (CS) gegeben:

- in einer Dosis von 50% bis 75% niedriger als die für die Grad 2 bis 4 aGvHD (Prednison-Äquivalentdosis von 0,5 mg / kg / Tag gegenüber 1 bis 2 mg / kg / Tag)
- für Kurzgaben (Median 37 Tage; Intervall 4 bis 56 Tage) und
- Weitgehend zur Kontrolle der Entzündung, die mit der GvHD verbunden ist und nicht als Immunsuppression

Insbesondere wurden für fünf dieser sieben Patienten die anderen Therapeutika nicht in dem Zeitrahmen von drei Tagen nach dem Start von GCV aufgrund der GvHD-Progression initiiert.

Die beiden anderen Therapeutika (Mycophenolat und Cyclosporin) wurden später zu GCV zugegeben, um die beiden lebensbedrohlichen Ereignisse adäquat zu behandeln: Grad 4 GvHD und eine extensive cGvHD.

Alle Anzeichen und Symptome einer Grad 2 bis 4 GvHD (akute und chronische GvHD) waren im Median nach 12 Tagen vollständig gelöst, wie in Abbildung 19 (blaue Linie der Kaplan-Meier-Kurve zeigt). Nach 28 Tagen waren 78% der Patienten und nach 56 Tagen waren alle Patienten GvHD frei (rosa Balken).

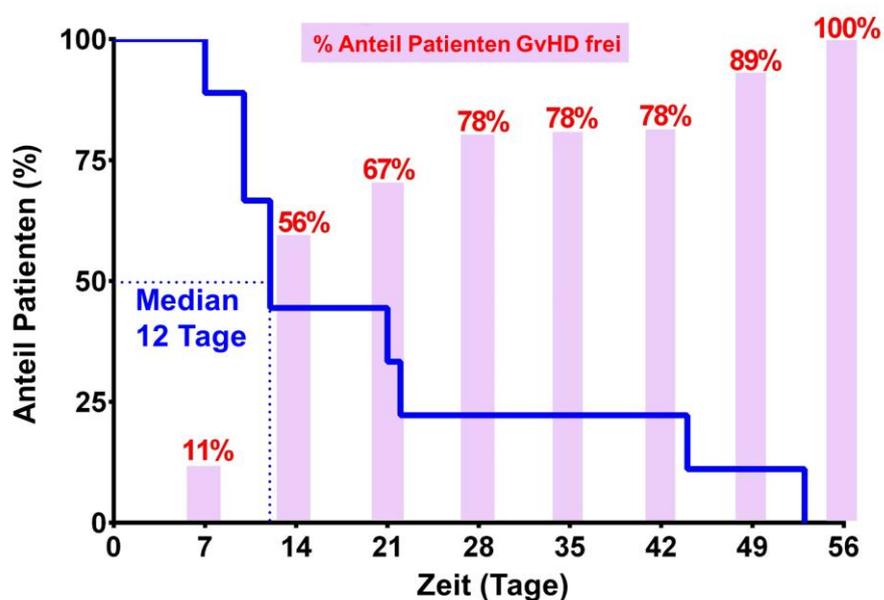


Abbildung 19: Zeit bis zur Heilung von Grad 2 bis 4 akuter GvHD und prozentuale Anzahl an GvHD-freien Patienten über die Zeit – (MolMed S.p.A. intern, übersetzt)

In Übereinstimmung mit einer zellreplikationsabhängigen Aktivität war GCV in hohem Maße wirksam bei der Verringerung um etwa ein Log der Zalmoxis® transduzierten Zellen in Gegenwart einer GvHD.

Bei GCV-behandelten Patienten ging die absolute Anzahl an LNGFR+ Zellanzahl, gemessen über die Flow Cymetric Analyse, signifikant zurück von im Median 160 Zellen / μl vor der GCV-Behandlung auf 27 Zellen / μl nach GCV (siehe Abbildung 20 links). In ähnlicher Weise sank der Prozentsatz der MM-TK positiven Zellen, wie durch Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase chain reaction PCR)-Analyse quantifiziert, signifikant von einem medianen Wert vor der Ganciclovirbehandlung von 10,8% auf einen medianen Wert von 1,3% nach Ganciclovirbehandlung (siehe Abbildung 20 rechts).

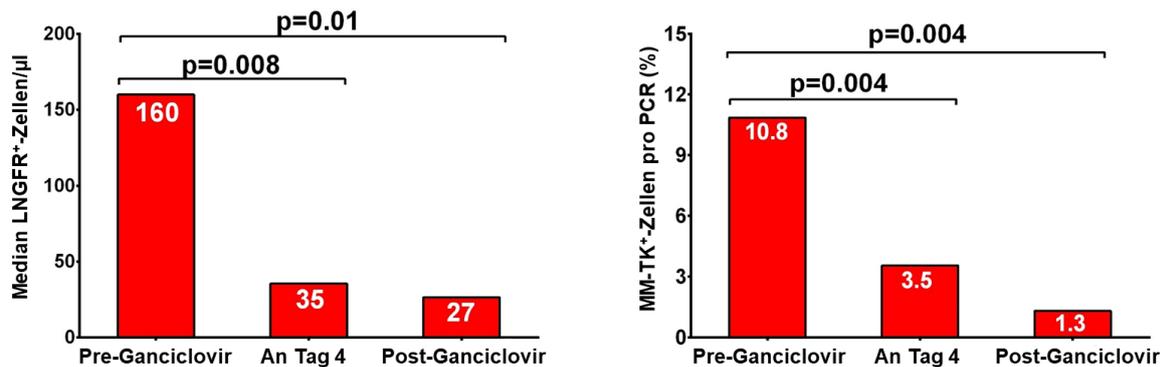


Abbildung 20: Selektive Reduzierung der LNGFR⁺ Zellen (links) und der MM-TK⁺ Zellen (rechts) bei Patienten mit GvHD unter einer Ganciclovirbehandlung – (MolMed S.p.A. (2013), übersetzt)

Die Behandlung einer aGvHD mit GCV führte zu keiner Wirkung auf die langfristige IR, wie das stabile Konzentrations-Zeit-Profil der CD3⁺-Zellen und das reduzierte Konzentrations-Zeit-Profil der LNFR⁺-Zelle für sechs Patienten zeigten, die anfänglich GvHD nach der Infusion von Zalmoxis[®] während der Behandlungsphase erlebten, wobei fünf Patienten mit einem GCV-basierten Schema behandelt wurden (vgl. Abbildung 21).

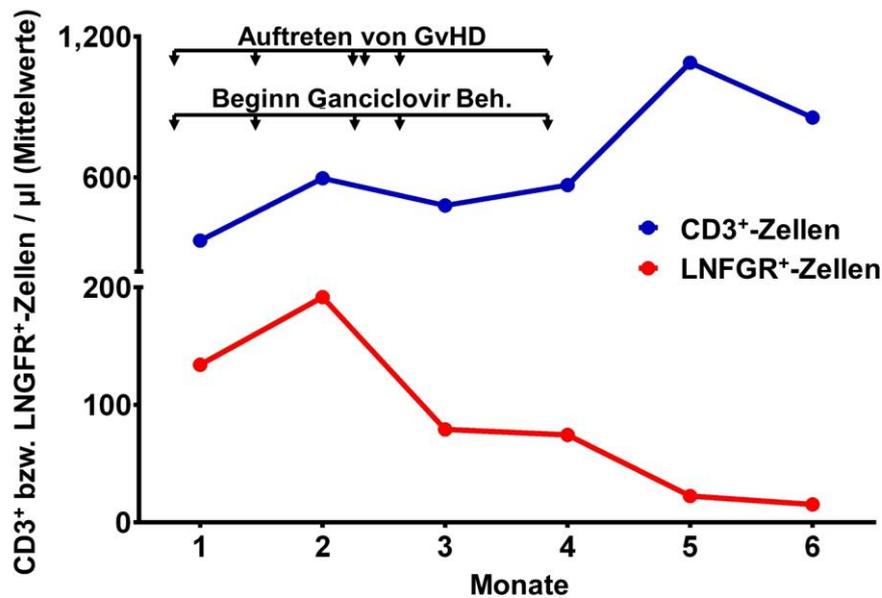


Abbildung 21: Konzentrations-Zeit Profil der CD3⁺ bzw. LNFR⁺ Zellen in Ganciclovirbehandelten Patienten mit akuter GvHD – (MolMed S.p.A. (2013), übersetzt)

Die MM-TK-negativen Zellen (untransduziert) wurden stabil über die Behandlung gehalten, wie in Abbildung 22A (links) dargestellt, und zeigten damit die selektive Fähigkeit von GCV, den Suizid der transduzierten Zellen schnell zu induzieren. Zusätzlich stieg in diesen Patienten nach dem Abbruch der GCV-Behandlung die Anzahl an MM-TK positiven Zellen über die Zeit weiter an (vgl. Abbildung 22B (rechts)).

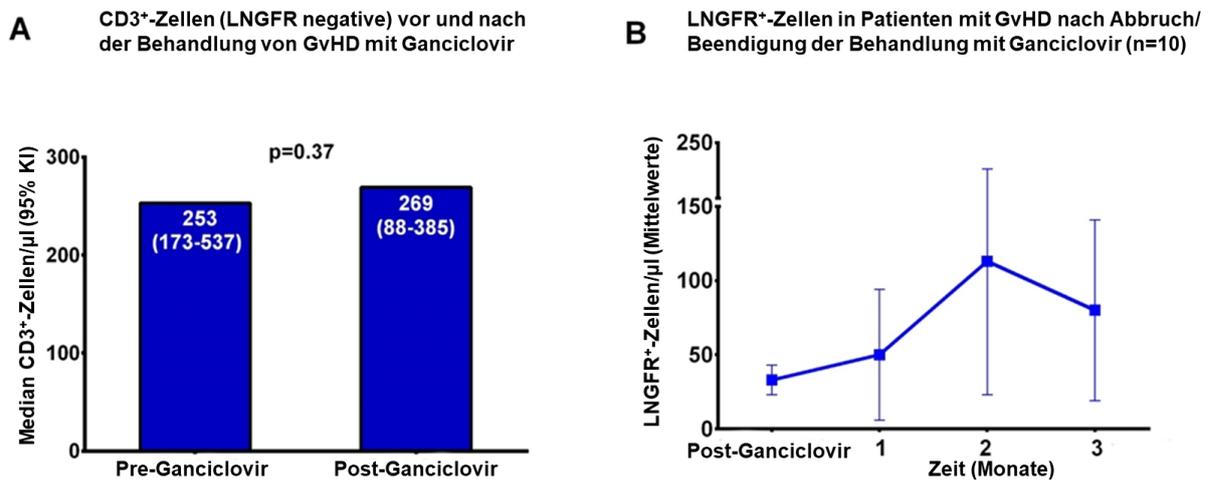


Abbildung 22: Selektive Reduktion von MM-TK Zellen bei Patienten mit GvHD unter Ganciclovirbehandlung (n=10) – (MolMed S.p.A. intern, übersetzt)

Direkte Beziehungen zwischen LNGFR⁺-Zellen und GvHD wurden durch vektorkodierte Protein-Immundefärbung von Lymphozyten, die die betroffenen Hautläsionen infiltrierten (Ciceri et al., 2009), bestätigt, wobei das Auftreten von GvHD stark mit absoluten LNGFR⁺-Zellzahlen zum Zeitpunkt der IR zusammenhängt (Spearman $r = 0,52$, $p = 0,01$).

Unter Verwendung des Medianwerts der absoluten LNGFR⁺-Zellzahlen zu diesem Zeitpunkt (32 Zellen/µl) als Cut-Off Punkt, erhöhte sich signifikant die Wahrscheinlichkeit für eine anschließende akute oder cGvHD für Patienten mit Werten über dem Median (9 von 12 Patienten, 75%), verglichen mit Patienten mit Werten unterhalb des Medians (2 von 11 Patienten, 18%, Odds Ratio: 13,5, $p = 0,01$) (siehe Abbildung 23 links).

Dementsprechend wurden für 11 Patienten, die akute oder chronische GvHD erlitten hatten, signifikant größere absolute LNGFR⁺ Zellzahlen festgestellt, verglichen mit 12 Patienten, die keine GvHD entwickelten.

Ähnliche Ergebnisse wurden berichtet, als die Prozentsätze der PCR-gemessenen MM-TK⁺-Zellen sowohl zum Zeitpunkt der IR (6,5% vs 0,4%, $p = 0,03$) als auch zu Peakwerten (16% vs 2%; $P = 0,04$) verglichen wurden.

Umgekehrt gab es keinen signifikanten Unterschied in der absoluten CD3⁺ Zellzahl bei Patienten mit oder ohne GvHD, sowohl zum Zeitpunkt der IR als auch als Peakwert (siehe Abbildung 23 rechts).

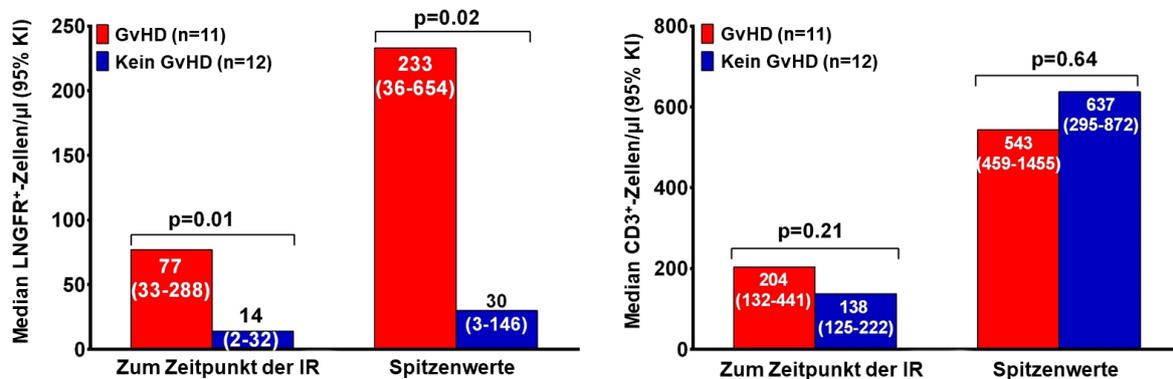


Abbildung 23: LNGFR⁺-Zellzahlen (links) und CD3⁺-Zellzahlen (rechts) nach dem Auftreten von GvHD – (MolMed S.p.A. (2013), übersetzt)

Zusätzliche drei Patienten entwickelten eine aGvHD, welche allerdings nicht Zalmoxis[®] bedingt eingestuft wurde. Ein Patient hatte eine Grad 2 Episode 1,5 Jahre nach der Verabreichung von Zalmoxis[®] und zehn Tage nach dem Erhalt von 1x10⁷ Zellen/kg unmanipulierten Donor-Lymphozyten zur Behandlung eines Krankheitsrückfalls. Die anderen beiden Patienten wurden nicht mit Zalmoxis[®] behandelt: Ein Patient hatte ein Grad 3 Ereignis 25 Tage nach einer zweiten haploidentischen HSCT vom gleichen Spender, während ein weiterer Patient eine Grad 2 Episode 48 Tage nach der Transplantation hatte.

TK008

Unter den bisher analysierten 15 behandelten Patienten entwickelte sich bei acht Patienten (53%) eine akute GvHD mit einer medianen Zeit bis zum Beginn von 115 Tagen (Intervall 15 bis 181) nach HSCT und 31 Tagen (Intervall 10 bis 89) nach der letzten Infusion von Zalmoxis[®]. Die Schwere der akuten GvHD war Grad 1 in zwei Fällen (13%), Grad 2 in fünf (33%) und Grad 3 in einem Fall (7%). Alle aGvHD-Ereignisse wurden nach einer medianen Dauer von 17 Tagen (95% KI, 7 bis 29, Intervall 6 bis 29) vollständig geheilt.

Es gab keine Grad 4 GvHD Ereignisse oder GvHD-bedingte Todesfälle oder langfristige Komplikationen.

Die kumulativen Inzidenzraten von Grad 2 bis 4 akuten GvHD bezogen auf MM-TK-Zellen betragen 20% ($\pm 11\%$) bei 100 Tagen und 46% ($\pm 15\%$) bei 1 Jahr (siehe Abbildung 24).

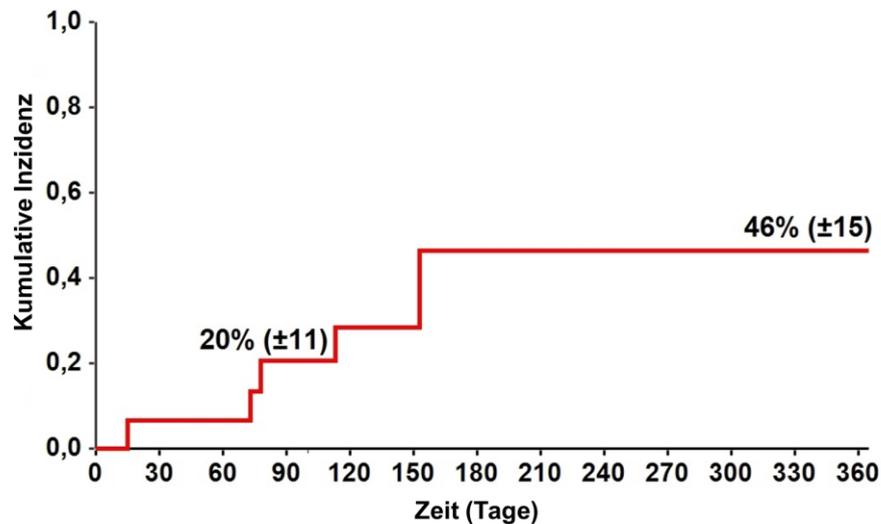


Abbildung 24: Kumulative Inzidenz der Grad 2 bis 4 akuten GvHD im Bezug auf MM-TK Zellen (n=15), TK008 - - (MolMed S.p.A. intern, übersetzt)

Zur Behandlung von MM-TK-bezogener GvHD erhielten die Patienten intravenös GCV oder VCV oral. Zwei Patienten mit einer akuten Grad 1 GvHD erhielten keine Behandlung. Alle Anzeichen und Symptome von Grad 2 bis 4 aGvHD waren nach einer medianen Behandlungsdauer mit GCV oder VCV von 14 Tagen (95% KI, 9 bis 34) vollständig geheilt.

CS wurden bei vier Patienten mit einer Dosis von 50% bis 75% niedriger als für die Grade 2 bis 4 aGvHD empfohlen (Prednison-Äquivalentdosis von 0,5 mg / kg / Tag), verabreicht für eine kurze Behandlungsphase (Median, 25 Tage, Intervall 5 bis 43) und weitgehend um die mit GvHD verbundene Entzündung unter Kontrolle zu bringen und nicht als Immunsuppression. Es wurden keine zusätzlichen Therapeutika zur Kontrolle von GvHD gegeben.

In fünf von sechs GCV-behandelten Patienten in TK008 mit verfügbaren Daten über zirkulierende MM-TK+ -Zellen (siehe Abbildung 25) verringerten sich die positiven LNGFR-Zellen nach der GCV-Behandlung, während die LNGFR-negativen Zellzahlen nicht betroffen waren, wodurch der selektive GCV-Effekt auf TK-positive Zellen weiter unterstützt wurde.

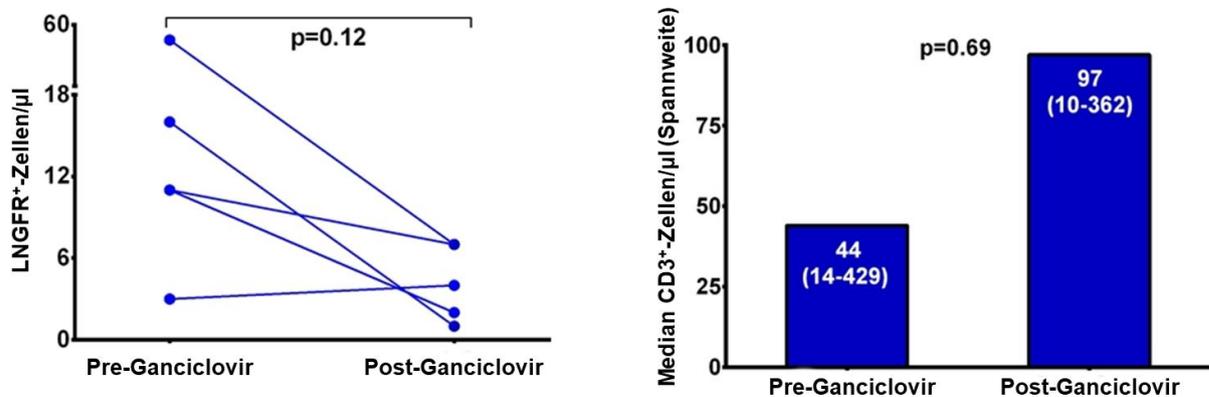


Abbildung 25: Selektive Reduktion der MM-TK Zellen in Patienten mit GvHD unter Ganciclovir-Behandlung (n=5), TK008 – (MolMed S.p.A. intern, übersetzt)

Pair-matched Analyse

Es ist bemerkenswert, dass trotz der Verwendung von in vivo abgereicherten T-Zellen durch monoklonale Antikörper in der T-Zell abgereicherten Kohorte (TCD) oder die Verwendung von Cyclophosphamid und Immunsuppression in der angereicherten T-Zellen PT-Cy Kohorte, die kumulative Inzidenz von cGvHD in der Kontrollgruppe immer noch hoch war: 15% (95% KI, 6 bis 27) für TCD und 33% (95% KI, 22 bis 44) für PT-Cy.

Diese kumulative Inzidenz der cGvHD stimmt mit einer Inzidenzrate von 13% nach TCD überein, die zuvor in einem EBMT Survey bei 266 haploidentischen Transplantaten bei AML / ALL-Patienten berichtet wurde (Ciceri et al., 2008) mit einer Inzidenzrate von 34% nach PT-Cy, das kürzlich in einem Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR)-Survey bei 192 haploidentischen Transplantaten bei AML / sAML-Patienten (Ciurea et al., 2015) sowie mit einer Inzidenzrate von 31% nach in-vivo abgereicherten T-Zellen bei 229 unmanipulierten haploidentischen Transplantationen bei AML / ALL-Patienten (Piemontese et al., 2015), berichtet wurde.

Die positiven Effekte von Zalmoxis® im Hinblick auf die cGvHD-Prävention sind im Hinblick auf die Auswirkungen, die die cGvHD auf die späte Sterblichkeit und die Veränderung der Lebensqualität hat, von größter Bedeutung.

Tatsächlich wurde das Auftreten der cGvHD mit einer signifikant erhöhten späten NRM ($p < 0,0001$) und einer späten Gesamtmortalität ($p < 0,0001$) für alle untersuchten Krankheiten bei 7.489 Patienten, die ein Jahr nach der allogeneischen HSCT rückfallsfrei waren. Die bisher berichtete protektive Wirkung von cGvHD auf ein späteres Rezidiv war nur bei Patienten mit

Chronischer Myeloischer Leukämie (CML), aber nicht bei Patienten mit AML, ALL oder MDS (Boyiadzis et al., 2015), vorhanden. Darüber hinaus hat auch die Schwere der cGvHD einen Einfluss auf die Mortalität, wobei Patienten mit einem moderaten bis schweren Ereignis ein 3 bis 11-fach erhöhtes Nicht-Rückfall-Sterblichkeitsrisiko und ein 4 bis 13-fach erhöhtes Gesamtmortalitätsrisiko im Vergleich zu Patienten mit einem milden Ereignis haben (Arai et al., 2011).

Die positiven Effekte von Zalmoxis® im Hinblick auf die cGvHD-Prävention sind im Hinblick auf die Auswirkungen, die die cGvHD auf die späte Sterblichkeit und die Veränderung der Lebensqualität hat, von größter Bedeutung (siehe Abbildung 26). Die 1-Jahresraten lagen bei 25% in der EBMT Kontrollgruppe und lediglich 6% in der Zalmoxis® Gruppe ($p=0,04$).

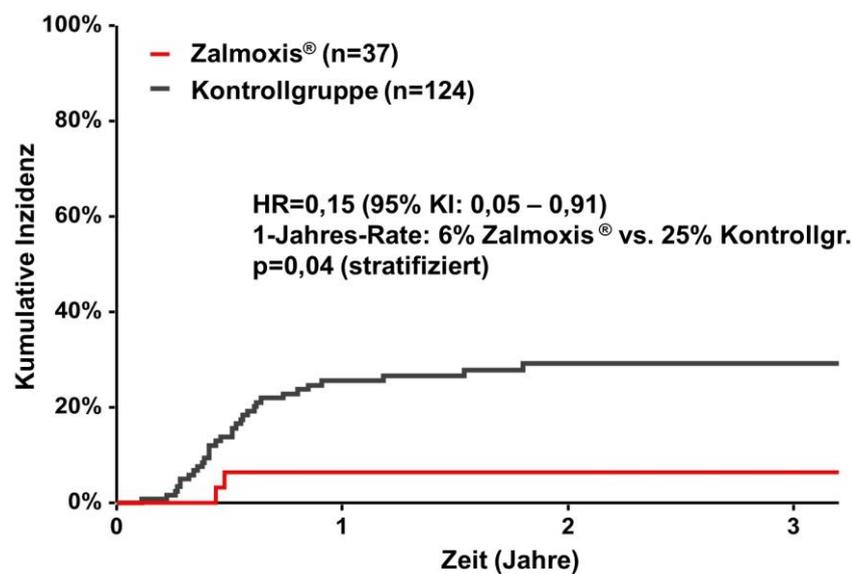


Abbildung 26: Chronische GvHD im Vergleich in der pair-matched Analyse, – (MolMed S.p.A. intern, übersetzt)

Um die in der Analyse genutzte Annahme der „Garantiezeit-Verzerrung“ zu analysieren, welche potenziell mit der Tatsache in Zusammenhang steht, dass alle Zalmoxis[®]-behandelten Patienten mindestens 21 Tage nach der HSCT überlebt hatten um die erste Infusion von Zalmoxis[®] zu erhalten, wurden die Ergebnisse durch eine bedingte Landmark Sensitivitätsanalyse 21 Tage nach der HSCT durchgeführt. Diese Analyse exkludierte Patienten, die gestorben sind oder progredierte zeigten oder kein Engraftment vor Tag 21 nach der HSCT erhielt. Insgesamt wurden 13 Patienten in der Kontrollgruppe (11 Todesfälle und 2 Rückfälle) und ein Patient in der Zalmoxis[®] Gruppe (Rückfall) ausgeschlossen. Diese Landmark Sensitivitätsanalyse bestätigte die signifikanten Unterschiede bei der cGvHD ($p=0,038$) zugunsten von Zalmoxis[®] im Vergleich zu Kontrollpatienten (vgl. Abbildung 27).

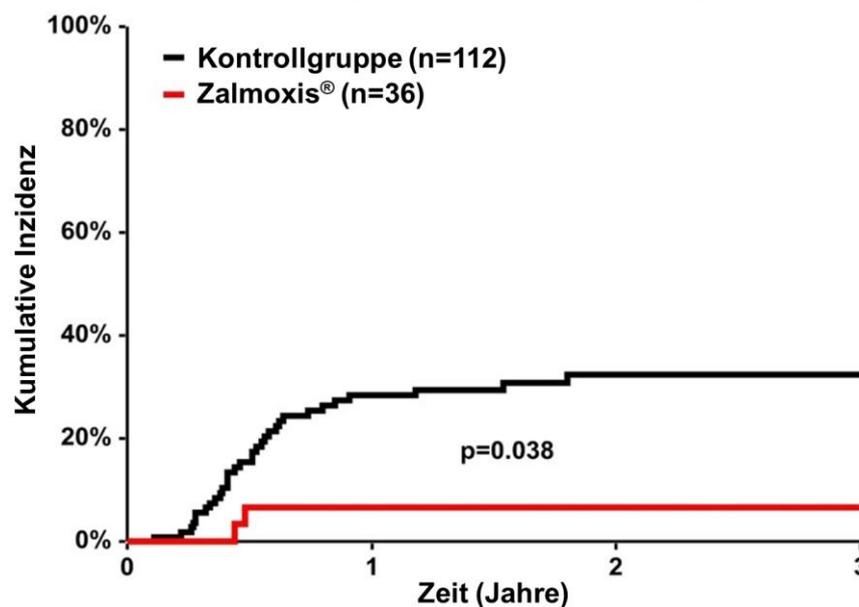


Abbildung 27: Landmark Sensitivitätsanalyse bei der chronischen GvHD in der EBMT pair-matched Analyse – (MolMed S.p.A. intern, übersetzt)

Darüber hinaus wurde auch die Inzidenz der akuten GvHD in den beiden Gruppen der Pair-Matched-Analyse beurteilt. Es gab eine ähnliche Inzidenz der Grad 3 zu 4 akuten GvHD in den beiden Gruppen. Es ist zu beachten, dass bei den Zalmoxis[®]-behandelten Patienten alle Anzeichen und Symptome von Grad 2 bis 4 akuter GvHD nach einer medianen Behandlungsdauer mit Ganciclovir / Valganciclovir von etwa zwei Wochen vollständig geheilt wurden, während die Daten über den Anteil der vollständigen GvHD-Auflösung und Behandlungsdauer bei den Kontrollpatienten im EBMT-Register nicht erhoben werden.

Tabelle 4-45: Akute GvHD Ereignisse in der pair-matched Analyse

Akute GvHD Inzidenz an Tag 100	Grad 2 bis 4 akute GvHD	Grad 3 bis 4 akute GvHD
Kontrollgruppe (n=136)		
Ja	29 (21%)	12 (9%)
Nein	107 (78%)	124 (91%)
Zalmoxis® (n=37)		
Ja	13 (35%)	3 (8%)
Nein	24 (65%)	34 (92%)
p-Wert (stratifiziert)	0,082	0,89

In einer zusätzlichen GvHD Subgruppenanalyse (dargestellt in Abbildung 28), hatten Zalmoxis® Patienten, die wegen einer Grad 2 bis 4 GvHD mit GCV behandelt wurden, höhere Überlebensraten als die Kontrollgruppe, so dass es auch hier einen Hinweis für eine langanhaltende und immunsuppressiv-freie Überlebenszeiten durch die GvHD Kontrolle des Suizid-Gensystems gibt.

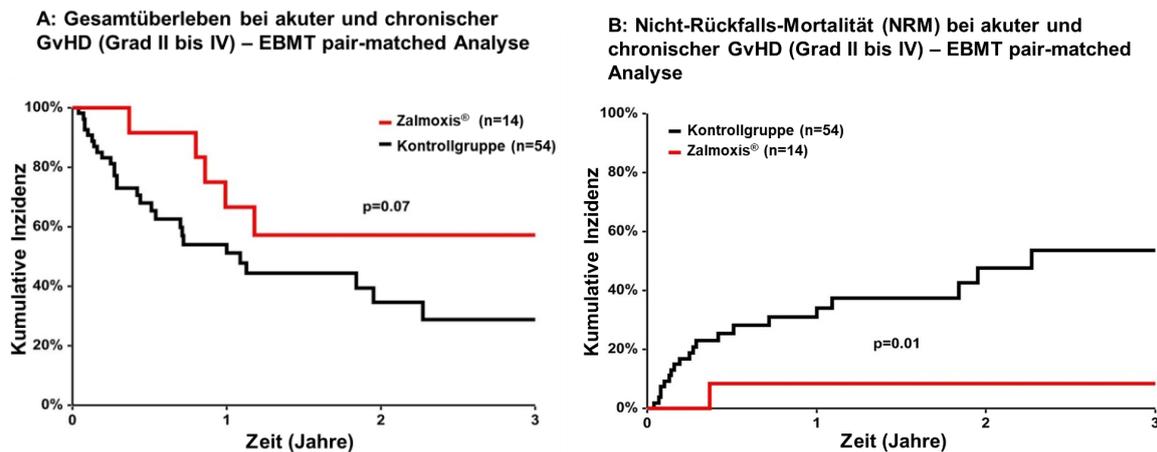


Abbildung 28: Gesamtüberleben (A) und Nicht-Rückfalls-Mortalität (B) bei akuter und chronischer GvHD (Grad 2 bis 4) in der pair-matched Analyse – (MolMed S.p.A. intern, übersetzt)

Zur weiteren Beurteilung der Robustheit und Konsistenz der Ergebnisse, die in der Kontrollgruppe der Pair-Matched-Analyse berichtet wurden, wurde ein EBMT-Survey zum kürzlich durchgeführten haploidentischer HSCT (von 2007 bis 2013) und einer größeren Population (n=632 Fälle) durchgeführt um ein aktuelles und globales Bild der aktuellen klinischen Praxis zu erhalten.

Um in den Survey einbezogen zu werden, mussten Patienten alle der folgenden Kriterien erfüllen: Haploidentische HSCT (TCD oder PT-Cy) durchgeführt zwischen 2007 und 2013; Patientenalter ≥ 18 Jahre; Diagnose: AML oder ALL (sAML ausgeschlossen); Krankheitsstatus bei HSCT: CR1, CR2, CR3 oder Rückfall; Familienspender mit Empfänger-Spender Anzahl HLA-Mismatches ≥ 2 ; PB oder Knochenmarkblut oder beide als Quelle von Stammzellen;

myeloablative oder reduzierte Intensitätskonditionierung; keine DLI; erste allogene HSCT (vorherige autologe HSCT erlaubt).

Überlebenszeiten und cGvHD Raten, die in diesem großen EBMT Survey gemeldet wurden (n=632; Jahr 2007 bis 2013), stimmten mit den für die Kontrollgruppe erhaltenen Ergebnissen in der pair-matched Analyse überein (n=140; Jahr 2000 bis 2013) und bestätigten damit die Robustheit und Konsistenz der Ergebnisse über die Zeit für die Kontrollgruppe.

Tabelle 4-46: Vergleich der chronischen GvHD Inzidenzraten in der EBMT Pair-matched Analyse und im EBMT Survey

2 Jahresergebnisse	Chronische GvHD
Kontrollgruppe (von 2000 bis 2013) Pair-matched Analyse (n=140) (95% KI)	29% (20-37)
Kontrollgruppe (von 2007 bis 2013) Survey (n=632) (95% KI)	25% (21-29)

4.3.2.3.7.7 Endpunkt Infektionen – 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 4-47: Operationalisierung von Endpunkt Infektionen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
IPR/01 EudraCT No. 2005- 003587-34 TK007	Infektionen, wie auch andere AEs, wurden nach dem National Cancer Institute Common Toxicity Criteria Version 3.0 (NCI-CTC v. 3.0) eingestuft. Das Medical Dictionary of Regulatory Activities (MedDRA) Version 16.0 wurde für die Kodierung von AEs verwendet.
IPR/21 EudraCT No. 2009- 012973-37 IND 14367 TK008	Infektionen, wie auch andere AEs, wurden nach dem National Cancer Institute Common Toxicity Criteria Version 3.0 (NCI-CTC v. 3.0) eingestuft. Das MedDRA Version 16.0 wurde für die Kodierung von AEs verwendet.
Pair- matched Analyse	Es werden keine Infektionsdaten im EBMT Register erfasst, weshalb keine pair-matched Analyse mit diesem Endpunkt durchgeführt werden konnte.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.

Infektionen sind per se patientenrelevant und auch in der Bewertung des individuellen Ereignisses nicht verzerrt. Der Endpunkt lässt keine Interpretationsspielräume zu, da diese klar

definiert sind. Allerdings ist die zugrundegelegte Studie TK007 eine einarmige Studie, weshalb die Ergebnisse dieser Studie per Definition als möglicherweise verzerrt gelten. Daten aus der noch laufenden randomisierten, kontrollierten TK008 Studie wurden per früherem Daten-Cut nur aus dem Zalmoxis® Arm entnommen und in der pair-matched Analyse zusammen mit den TK007 Daten analysiert. Dementsprechend können auch diese Daten eher als möglicherweise verzerrt betrachtet werden. Allerdings bleibt zu beachten, dass der Endpunkt Infektionen nicht verzerrt berichtet werden kann.

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.

TK007

Die häufigsten Nebenwirkungen, die in der Studie TK007 aufgezeichnet wurden, waren Infektionen. Bei einer medianen Beobachtungszeit von 3,8 Monaten (Intervall 0,1 bis 13,4 Monaten) (die vom HSCT bis zum Zeitpunkt der Auflösung der letzten Infektion berechnet wurde) wurden für 47 Patienten insgesamt 249 infektiöse AEs berichtet. Für fünf Patienten wurden keine Infektionen registriert.

Die mediane Zahl pro Patient und pro Monat der infektiösen AEs betrug 1,5 (95% KI, 1,2 bis 1,8) und im Vergleich zu nicht immunrekonstituierten Patienten (n=24) wurde es bei immunrekonstituierten Patienten signifikant reduziert (n=23) (vgl. Abbildung 29 linker Teil). Bei Patienten, die eine GvHD (n=11) entwickelten, blieb die mediane Anzahl der infektiösen AEs pro Patient pro Monat im Vergleich zwischen immunrekonstituierten Patienten und nicht-immunrekonstituierten Patienten gleich (n=12) (vgl. Abbildung 29 rechter Teil).

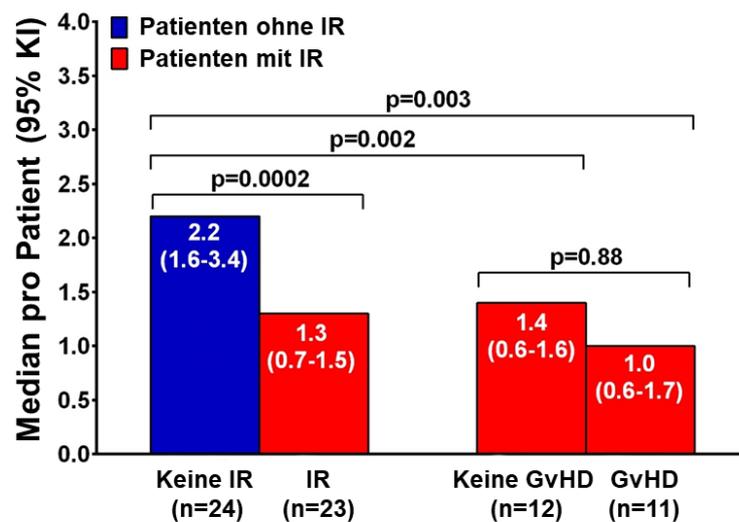


Abbildung 29: Inzidenzrate für infektiöse adverse Ereignisse nach der Immunrekonstitution und GvHD – (MolMed S.p.A. (2013), übersetzt)

Darüber hinaus war die fortschreitende Normalisierung der Immunantworten, wie in Abbildung 30 dargestellt, mit einem Rückgang der Inzidenzrate von infektiösen AEs bei immunrekonstituierten Patienten verbunden, während Patienten, die keine IR erreichten, weiterhin häufiger infektiöse Komplikationen hatten.

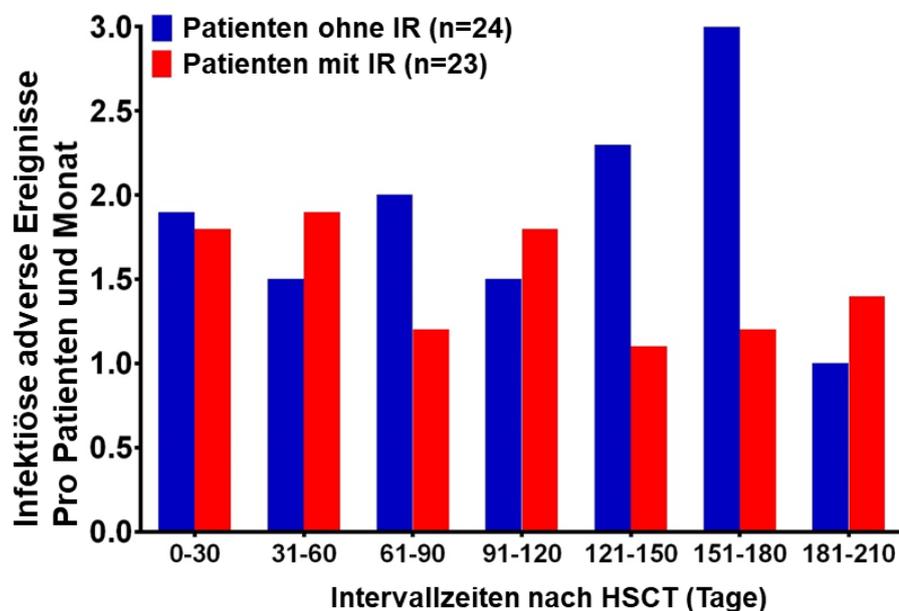


Abbildung 30: Inzidenzrate für infektiöse adverse Ereignisse nach der Immunrekonstitution – (MolMed S.p.A. (2013), übersetzt)

In der TK007-Studie wurden über eine Beobachtungszeit von der Transplantation bis zur Auflösung des letzten infektiösen Ereignisses (Median 3,8 Monate; Spanne 0,1 bis 13,4) insgesamt 479 infektiöse Ereignisse bei 47 Patienten berichtet. Bei fünf von 52 transplantierten Patienten wurden keine infektiösen Komplikationen registriert. Insgesamt betrug die mediane Anzahl infektiöser Ereignisse pro Patient fünf (Intervall: 1 bis 20) mit einer medianen Dauer pro infektiösem Ereignis von 11 Tagen (Intervall: 1 bis 84). Die Kaplan-Meier Kurve ist in Abbildung 31 dargestellt.

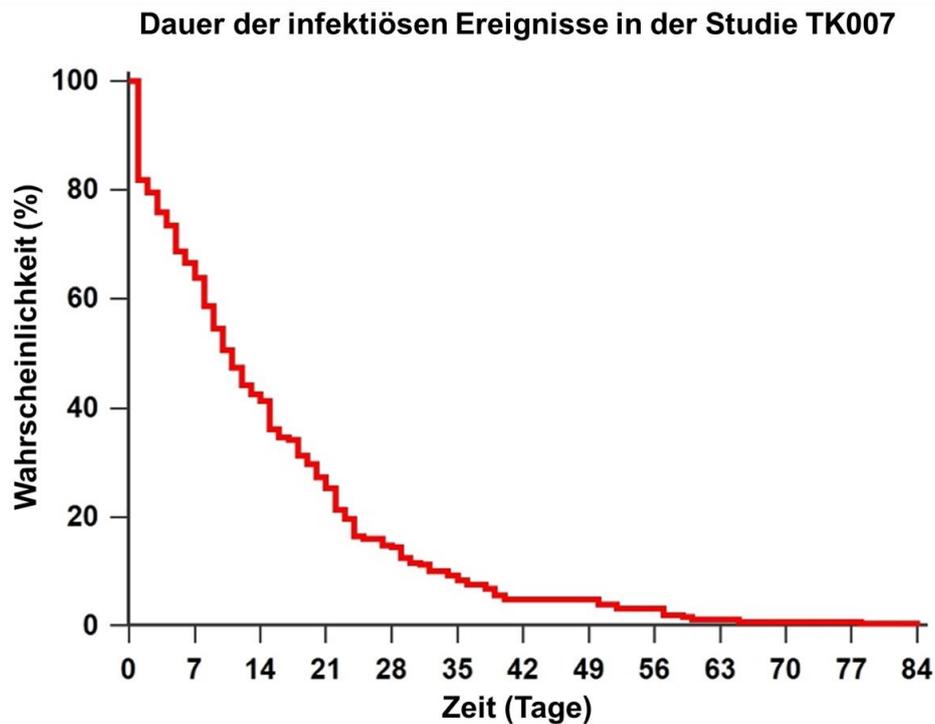


Abbildung 31: Kaplan-Meier Kurve zur Dauer der infektiösen Ereignisse in TK007 – (MolMed S.p.A. intern, übersetzt)

Insgesamt wurden 87 (35%) CMV Reaktivierungen in 32 Hochrisiko seropositiven Patienten registriert (Median pro Patient: 3, mediane Dauer: 46 Tage). Bei Patienten, die mit Zalmoxis® behandelt wurden, traten bei 21 immunrekonstituierten Patienten (Median: 3) und 19 bei fünf nicht immunrekonstituierten Patienten (Median: 5) 58 Ereignisse auf, während sich 10 Ereignisse bei sechs unbehandelten Patienten (Median: 1) entwickelte.

Im Vergleich zu nicht immunrekonstituierten Patienten gab es einen Trend bei der Verringerung der Häufigkeit und Länge dieser Ereignisse sowie der Dauer der Foscavir- und / oder GCV-Behandlung bei immunrekonstituierten Patienten.

Tabelle 4-48: Häufigkeit, Dauer und Behandlung von CMV Infektionen in Zalmoxis®-behandelten Patienten aufgeteilt nach Immunrekonstitution

CMV Infektionen	Patienten mit IR (n=21)	Patienten ohne IR (n=5)	p-Wert
Mediane Anzahl an Infektionen pro Patient (95% KI), n	3 (2 von 3)	5 (1 von 6)	0,26
Mediane Dauer der Infektionen (95% KI), Tage	47 (22 von 66)	84 (36 von 125)	0,12
Mediane Dauer der Foscavir und/oder Ganciclovir Behandlung (95% KI), Tage	22 (15 von 35)	42 (8 von 78)	0,37

Bei 10 Patienten (Median: 1, mediane Dauer: 19 Tage) wurden insgesamt 12 (5%) EBV Infektionen bestätigt. Bei Patienten, die mit MM-TK-Zellen behandelt wurden, traten acht EBV-Infektionen bei sieben Patienten mit IR und vier (in drei) Patienten ohne IR auf, während kein unbehandelter Patient ein Ereignis entwickelte.

Unter den Patienten, die eine IR erreichten, waren sowohl die Häufigkeit als auch die Dauer der Virusinfektionen nicht unterschiedlich zwischen Patienten, die eine GvHD entwickelten (n=11, median Anzahl: 4, mediane Dauer: 14 Tage) und Patienten, die keine GvHD entwickelten (n=12; mediane Anzahl: 3, median Dauer: 17 Tage). Diese Ergebnisse geben einen weiteren Hinweis, dass die Aktivierung des Suizidgens eine GvHD Entwicklung aufheben kann, ohne die physiologische Immunität gegen Pathogene zu beeinträchtigen. Dies deutet letztlich darauf hin, dass nach der Aktivierung der IR durch MM-TK-positive Zellen die Patienten auf neu generierte MM-TK-negative Zellen als langfristiger Schutz gegen Infektionen ansprechen.

TK008

Infektionen (und andere adverse Ereignisse) wurden für die 15 Patienten aus der TK008 Studie nicht extrahiert.

Pair-matched Analyse

Es werden keine Infektionsdaten im EBMT Register erfasst, weshalb keine pair-matched Analyse mit diesem Endpunkt durchgeführt werden konnte.

4.3.2.3.7.8 Endpunkt Adverse Ereignisse (AE) – 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 4-49: Operationalisierung von Endpunkt Adverse Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
IPR/01 EudraCT No. 2005- 003587-34 TK007	Die AEs wurden nach National Cancer Institute Common Toxicity Criteria Version 3.0 (NCI-CTC v. 3.0) eingestuft. Das MedDRA Version 16.0 wurde für die Kodierung von AEs verwendet.
IPR/21 EudraCT No. 2009- 012973-37 IND 14367 TK008	Die AEs wurden nach National Cancer Institute Common Toxicity Criteria Version 3.0 (NCI-CTC v. 3.0) eingestuft. Das MedDRA Version 16.0 wurde für die Kodierung von AEs verwendet.
Pair- matched Analyse	Es werden keine Adverse Ereignisse / Sicherheitsdaten im EBMT Register erfasst, weshalb keine pair-matched Analyse mit diesem Endpunkt durchgeführt werden konnte.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.

AE sind per se patientenrelevant und auch in der Bewertung des individuellen Ereignisses nicht verzerrt. Der Endpunkt lässt keine Interpretationsspielräume zu, da diese klar definiert sind. Allerdings ist die zugrundegelegte Studie TK007 eine einarmige Studie, weshalb die Ergebnisse dieser Studie per Definition als möglicherweise verzerrt gelten. Daten aus der noch laufenden randomisierten, kontrollierten TK008 Studie wurden per früherem Daten-Cut nur aus dem Zalmoxis® Arm entnommen und in der pair-matched Analyse zusammen mit den TK007 Daten analysiert. Dementsprechend können auch diese Daten eher als möglicherweise verzerrt betrachtet werden. Allerdings bleibt zu beachten, dass der Endpunkt AE nicht verzerrt berichtet werden kann.

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.

TK007

Die Erhebung von Sicherheitsdaten war studienphasenspezifisch. Speziell wurden nur infektiöse AEs aus der Screeningphase bis zur ersten Infusion von Zalmoxis® gesammelt, um die Sicherheit während der Peri-HSCT-Phase zu definieren. Alle AEs wurden unabhängig von ihrer Beziehung zu Zalmoxis® während der Behandlungsphase gesammelt (die sowohl die

Infusionen von bis zu vier monatlichen Infusionen von 21 bis 49 Tagen nach HSCT und die 6 Monate der Folgephasen umfasst). Nur AEs, die möglicherweise mit Zalmoxis[®] zusammenhängen, wurden separat erfasst. Die AEs wurden nach National Cancer Institute Common Toxicity Criteria Version 3.0 (NCI-CTC v. 3.0) eingestuft.

Nach jeder Infusion von Zalmoxis[®] wurden die Patienten streng auf die IR und bezüglich der Entwicklung einer GvHD überwacht. Nach der Erreichung von IR wurden die Patienten monatlich für fünf Monate für immunologische Untersuchungen (einschließlich Immunphänotypisierung, Genmarkierung und Funktionsstudien), Monitoring für GvHD, Laboruntersuchungen und Sicherheitsbeurteilungen überwacht, die eine replikationskompetente Retrovirus-Suche (RCR) beinhalteten.

Die Überwachung von GvHD erfolgte durch physikalische und klinische Untersuchungen (z. B. Hautausschlag, Intensität und Anzahl von Diarrhö) und Laborparametern (z. B. Bilirubin und Leberenzym). Die akute und cGvHD wurden nach veröffentlichten Leitlinien eingestuft (Filipovich et al., 2005).

Die RCR-Suche wurde unter Verwendung von molekularen Tests (Q-PCR env) in Übereinstimmung mit der EMA-Richtlinie durchgeführt (siehe Leitfaden zur Nachuntersuchung von Patienten, die mit Gentherapie-Arzneimitteln verabreicht wurden (Committee for medicinal products for human use (CHMP) of the European Medicine Agency (EMA), 2009)), wobei folgender Zeitplan eingehalten wurde: Zu Baseline (d.h. unmittelbar vor der ersten Zalmoxis[®] Infusion), bei 3 Monaten, 6 Monaten, 1 Jahr nach der ersten Zalmoxis[®] Infusion und jährlich für mindestens 5 Jahre. Falls die im ersten Jahr gesammelten Proben immer negativ waren, wurden die folgenden Jahresproben entnommen, aber nicht analysiert; im Falle einer oder mehrerer positiver Proben wurde der Kulturtest zur Bestätigung durchgeführt. Insgesamt wurden 176 Proben gesammelt (62 vor Infusionen, 65 nach Infusionen und 49 während der Nachuntersuchung) für im Durchschnitt 6 Proben pro Patient (Intervall 1 bis 15) über eine durchschnittliche Nachbeobachtungszeit von 9,3 Monaten (Intervall 0,1 bis 66). Insgesamt wurden 160 analysiert, da 13 nicht genügend Material und 3 nach einem Jahr entnommen und nicht analysiert wurden. Alle Tests für die 30 Patienten, die 49 Dosen Zalmoxis[®] und 16 Infusionen von Zalmoxis[®] DLI erhielten, waren für RCR negativ.

Analysen von AEs der Studie TK007 umfasste alle unerwünschten Ereignisse in der Sicherheitspopulation (n=52), die alle Patienten einschließt, die mindestens eine haploidentische HSCT erhielten. Das MedDRA Version 16.0 wurde für die Kodierung von AEs verwendet.

Insgesamt wurden 603 AEs gemeldet und nach Schweregrad als mild (8,6%), moderat (23,9%), schwer (34,5%), lebensbedrohlich (14,3%) eingestuft, hinzu kamen noch kein anwendbares Grading durchführbar (18,6%) und fehlende Informationen (0,2 %).

Lediglich 24 AEs (3,9%) wurden in Zusammenhang mit Zalmoxis[®] eingestuft und traten bei 11 von 30 behandelten Patienten (36,7%) auf. Die meisten der damit verbundenen AEs wurden sofort mit einer entsprechenden medizinischen Intervention behandelt und gelöst.

Tabelle 4-50: Unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit Zalmoxis® nach Preferred Term und als Worst Grade pro Patient

Preferred Term	Grad 1		Grad 2		Grad 3		Grad 4		NA		Gesamtanzahl an Patienten	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Akute Graft vs. Host Disease Pyrexie	1 1	3,3 3,3	7 0	23,3 0,0	1 0	3,3 0,0	1 1	3,3 3,3	0 0	0,0 0,0	10 2	33,3 6,7
Febrile Neutropenie	0	0,0	0	0,0	1*	3,3	0	0,0	0	0,0	1	3,3
Darmblutung	1*	3,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	3,3
Leberversagen	0	0,0	0	0,0	1*	3,3	0	0,0	0	0,0	1	3,3
Chronische Graft vs. Host Disease	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	3,3	1	3,3
Bronchitis	0	0,0	1	3,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	3,3
Verringerte Hämoglobinwerte	0	0,0	1*	3,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	3,3
Verringerte Thrombozytenzahlen	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1*	3,3	0	0,0	1	3,3
Post-Transplantations Lymphoproliferative Störung	0	0,0	0	0,0	1*	3,3	0	0,0	0	0,0	1	3,3
NA: unzutreffend; * Gleicher Patient TK8												

Die häufigsten Nebenwirkungen, die in der Studie TK007 aufgezeichnet wurden, waren Infektionen (siehe 4.3.2.3.7.7).

Die häufigste Nebenwirkung, die mit Zalmoxis® zusammenhängt, wird durch die GvHD repräsentiert (siehe 4.3.2.3.7.6).

Schwerwiegendes unerwünschte Ereignis / Serious adverse event (SAE)

In der Studie TK007 wurden insgesamt 118 SAE in 46 von 52 (88%) Probanden in der Safety Population registriert. Unter diesen traten 88 (75%) bei 27/30 (90%) Patienten auf, die mit Zalmoxis® behandelt wurden.

Lediglich zwei SAE (aGvHD bei 2 Patienten) wurden mit Zalmoxis® in Verbindung gebracht.

Häufig vorkommende SAEs wurden durch Cytomegalovirusinfektion (42%), rezidivierende Leukämie (21%) und Pneumonie (12%) repräsentiert. Andere häufige SAEs waren Pyrexie und Atemversagen (10% für beide), aGvHD und Transplantatversagen (8%), akutes Atemnotsyndrom und Transplantatabstoßung (6% für jedes Ereignis), akutes Nierenversagen und septischer Schock (4% für jedes Ereignis), Infektionsschmerzen, akuter Atemstillstand, Knochenmarkversagen, bronchopulmonale Aspergillose, Herzstillstand, Herzinsuffizienz, zerebrale Blutung, zerebrale Ischämie, Chimärismus, Cholestase, Craniozerebrale Verletzung, Enzephalitis, Enzephalitis Cytomegalievirus, EBV-Infektion, hämatopoetische Stammzellmobilisierung, hämolytische Anämie, Leberinsuffizienz, hypovolämischer Schock, Lymphadenopathie, gutartiges Meningiom, Panzytopenie, Pneumonie klebsiella, posttransplantierte lymphoproliferative Störung, Prerenalversagen, Sepsis, thrombotische Mikroangiopathie, Harnwegsinfektion und Erbrechen (2% für jedes Ereignis).

Es wurden keine SAE mit seltener oder sehr seltener Häufigkeit aufgezeichnet.

Sechs Patienten (20%) erlebten insgesamt acht AEs, die zu einer Dosisänderung von Zalmoxis® bei sechs Patienten (20%) führten. Insgesamt acht AEs führten in sechs Fällen (20%) zur Dosisänderung von Zalmoxis®. Fünf Patienten hatten eine Verzögerung der Zalmoxis®-Infusion, während ein Patient eine Verzögerung hatte und eine höhere Dosis an Zalmoxis® (3×10^7 Zellen/kg) erhielt, wobei die Verzögerung der Behandlungsentscheidung des Arztes bezüglich der CMV- und EBV-Infektionen geschuldet war.

Fünf Patienten erhielten kein Zalmoxis® aufgrund von AEs, einschließlich des frühen Todes (n=2; zerebrale Ischämie bzw. akutes Atemversagen), Transplantatversagen (n = 2) und Transplantatabstoßung (n=1).

Zusätzliche fünf AEs führten zu einer Dosisänderung bei fünf Patienten, die DLI erhielten, die zur Behandlung von Krankheitsrückfällen gegeben wurden.

Tabelle 4-51: Zusammenfassung der AEs, die zur Untersuchung der Zalmoxis® Gabe durch System Organ Class (SOC) und Preferred Term führten

System Organ Class (SOC)	Preferred Term	Pts n (%)
Infektionen und Befall	Cytomegalovirus Infektion	4 (7,7%)
	Anwendungsbezogene Infektion	3 (5,8%)
	Epstein-Barr Virus Infektion	1 (1,9%)
		1 (1,9%)
Neubildung gutartig, bösartig und unspezifiziert (inkl. Zysten und Polypen)	Leukämia Rückfall	6 (11,5%) 6 (11,5%)
Störung des Immunsystems	Transplantationsabstoßung	2 (3,8%) 2 (3,8%)
Störung des Blut- und lymphatischen Systems	Panzytopenie	1 (1,9%) 1 (1,9%)
Angeborene, familiäre und genetische Störungen	Chimärismus	1 (1,9%) 1 (1,9%)
Gastrointestinale Störungen	Diarrhö	1 (1,9%) 1 (1,9%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort Verletzung, Vergiftung und verfahrensbedingte Komplikationen		1 (1,9%)
		1 (1,9%)
		1 (1,9%)
	Pyrexie	1 (1,9%)
	Transplantationsversagen	1 (1,9%)
Zerebrale Ischämie	1 (1,9%)	
Nieren- und Harnwege		1 (1,9%)
	Nephropathische Vergiftung	1 (1,9%)
Atem-, Thorax- und Mediastinumsstörungen Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		1 (1,9%)
		1 (1,9%)
	Akutes Atemnotsyndrom	1 (1,9%)
	Pruritus	1 (1,9%)
	Hautausschlag Makula	1 (1,9%)

Adverse Event (unerwünschtes Ereignis) nach System Organ Class (SOC) oder Syndromen

Ein Patient entwickelte eine fiebrige Neutropenie, Darmblutung, Leberversagen, aGvHD, sinkende Hämoglobinwerte, sinkende Thrombozytenzahlen und nach der Transplantation eine lymphoproliferative Störung.

Ein Patient entwickelte Pyrexie, Bronchitis und eine aGvHD.

Ein weiterer Patient entwickelte eine Pyrexie und eine aGvHD.

- Blut und lymphatisches System: Einen Fall einer fieberhaften Neutropenie, die mit Zalmoxis® zusammenhängt, wurde in der Studie TK007 berichtet. Der Fall hatte einen schweren Verlauf, begann 13 Tage nach der letzten DLI, dauerte sieben Tage und wurde durch die Gabe von Antibiotika und Steroiden medizinisch gelöst.
- Gastrointestinale Störungen: Eine intestinale Hämorrhagie, die mit Zalmoxis® zusammenhängt, wurde in der Studie TK007 berichtet. Der Fall war mild in der Intensität, begann 39 Tage nach der letzten DLI, dauerte 3 Tage und wurde durch die Gabe von Tranexamsäure medizinisch gelöst.
- Allgemeine Störungen: In der Studie wurden zwei Fälle von Pyrexien berichtet, welche mit der Gabe von Zalmoxis® zusammenhängen. Der erste Patient hatte eine lebensbedrohliche Pyrexie, die 9 Tage nach der zweiten DLI und 154 Tage vor der letzten DLI begann. Der Fall dauerte fünf Tage und wurde mit der Verabreichung von Antibiotika und Steroiden medizinisch gelöst. Der zweite Patient erlebte eine milde Pyrexie, die 19 Tage nach der letzten DLI begann, dauerte 5 Tage und löste sich mit der Verabreichung von Amoxicillin auf.
- Leber- und Gallenerkrankungen: Ein Leberversagen im Zusammenhang mit der Zalmoxis® Gabe wurde in der Studie TK007 berichtet. Der Fall war schwer in der Intensität, begann 54 Tage nach der letzten DLI und dauerte 25 Tage. Das Ereignis war tödlich.
- Immunsystemstörung: In der TK007-Studie wurde eine aGvHD für 10 von 30 (33%) Patienten berichtet, die entweder Zalmoxis® erhielten, die während der Behandlungsphase oder als DLI zur Behandlung von Krankheitsrückfällen gegeben wurden. Darüber hinaus entwickelte ein Patient eine cGvHD. Die Behandlung und das Ergebnis der Patienten, die GvHD erlebten, war wie folgt:
 - 1 Patient mit Grad 1 (Haut), keine Behandlung erforderlich
 - 7 Patienten mit Grad 2 (Haut): 1 mit GCV Monotherapie, 1 mit VCV Monotherapie, 3 mit VCV plus CS und 2 mit GCV plus CS.
 - 1 Patient mit Grad 3 (Haut), mit VCV Monotherapie

- 1 Patient mit Grad 4 (Darm und Leber), behandelt mit GCV, CS, PT-Cy, Cy
- 1 Patient mit umfangreicher cGvHD (Haut, Mund und Augen), behandelt mit VCV, CS und PT-Cy

Eine aGvHD wurde bei den 10 Patienten durch GCV / VCV Monotherapie oder in Kombination mit CS oder in Kombination mit CS und Mycophenolatmofetil oder in Kombination mit CS, Mycophenolatmofetil und Cy vollständig unter Kontrolle gebracht. Der Patient mit Grad 4 GvHD erhielt eine sehr hohe Dosis von Zalmoxis® (10 x 10⁷ Zellen / kg), die als DLI verabreicht wurden, um den Leukämie-Rückfall im Zusammenhang zu behandeln und welcher eine Vorgeschichte einer schweren chronischen Cholestase hatte.

In dieser Studie traten keine GvHD-bedingten Todesfälle auf.

Einzelheiten zum Zeitpunkt des Beginns und der Dauer der GvHD Ereignisse sind in 4.3.2.3.7.6 im Detail dargestellt.

- Infektionen und Befall: Eine Bronchitis im Zusammenhang mit Zalmoxis® wurde in der Studie TK007 berichtet. Das Ereignis war moderat in der Intensität, begann 60 Tage nach der letzten DLI, dauerte 16 Tage und wurde mit der Verabreichung von Amoxicillin medizinisch vollständig gelöst.
- Investigation: Zwei AEs (verringertes Hämoglobin und Absenkung der Thrombozytenzahlen) bezogen auf Zalmoxis® wurden für einen Patienten in der Studie TK007 berichtet. Die Hämoglobinsenkung war in der Intensität moderat, begann 30 Tage nach der letzten DLI und dauerte 49 Tage bis zum Tod des Patienten wegen Leberversagen.

Die Plättchenzahlverringeringung hatte eine starke Intensität, begann 41 Tage nach der letzten DLI und dauerte 38 Tage bis zum Tod des Patienten wegen Leberversagen. Der Patient wurde mit roten Blutzellinfusionen, Blutplättcheninfusionen, Folsäure und B12 Vitamin behandelt, aber diese Ereignisse konnten nicht rückgängig gemacht werden.

- Neubildungen gutartig, bösartig und unspezifiziert (einschließlich Zysten und Polypen): Eine nachtransplantierte lymphoproliferative Störung im Zusammenhang mit Zalmoxis® wurde in der Studie TK007 berichtet. Der Fall war schwer in der Intensität, begann 33 Tage nach der letzten DLI, dauerte 16 Tage und wurde medizinisch vollständig mit der Gabe von Rituximab gelöst.

Klinische Laboruntersuchungen

In den Laboruntersuchungen wurden keine klinisch signifikanten Veränderungen in Bezug auf Zalmoxis[®] festgestellt. Nur ein Patient hatte begleitende fiebrige Neutropenie, Hämoglobinabnahme und Thrombozytenzahlabnahme in Bezug auf Zalmoxis[®].

Vitalzeichen, physikalische Ergebnisse und andere Beobachtungen zur Sicherheit

Es wurden keine klinisch signifikanten Veränderungen von Vitalzeichen oder physikalischen Befunden im Zusammenhang mit Zalmoxis[®] berichtet, außer für Pyrexie, die zwei Patienten während der Studie entwickelten. Insbesondere war Pyrexie bei einem Patienten mild und beim anderen lebensbedrohlich, dauerte 5 Tage bei beiden Patienten und trat 19 bzw. 9 Tage nach der letzten DLI auf. Beide Patienten wurden erfolgreich mit Antibiotika (Levofloxacin, Trimethoprim und Sulfamethoxazol, Ceftazidim, Clarithromycin) und Steroide (Methylprednisolon) in einem Fall und Antibiotika (Amoxicillin) Monotherapie im zweiten Fall behandelt.

TK008

Keine AEs wurden für die 15 Patienten aus der TK008 Studie extrahiert, welche für die pair-matched Analyse genutzt wurden.

Pair-matched Analyse

Es wurde keine pair-matched Analyse in Bezug auf AE durchgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.7.9 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.

TK007

Durch eine univariate Risikofaktoranalyse der Endpunkte konnte gezeigt werden, dass die meisten Baseline-Variablen (Alter, Geschlecht, Diagnose, Zeit von der Diagnose bis HSCT, Verhältnis Spender / Patienten Geschlecht und NK-Alloreaktivitätskombination) keine Auswirkungen auf das Gesamtüberleben (OS) hatten, während eine gute Performanzstatus und eine Remission bei der HSCT mit einem signifikant verminderten Todesrisiko verbunden war.

Die Mehrheit dieser Ausgangsvariablen hatte keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben, mit Ausnahme von zwei Faktoren: einem guten Performanzstatus (Wald Test p-Wert = 0,009) und einem vollständigen Remissionsstatus an der HSCT (Wald Test p-Wert = 0,03), die mit einer

verbesserten Überlebenszeit assoziiert waren. Diese Cox-Regressionsanalysen bewerteten die Auswirkungen auf das Überleben einer einzelnen Variablen, die in Untergruppen mit gutem oder schlechtem Risiko kategorisiert waren (z. B. Leistungsstatus ≥ 90 vs <90), ohne dass ein Interaktionsterm im Cox-Modell enthalten war. Diese Ergebnisse stimmen mit den erwarteten Auswirkungen dieser beiden prognostischen Faktoren auf das Überleben überein.

Tabelle 4-52: Univariate Cox-Analyse für den Endpunkt OS

Variable	Gesamtüberleben		
	HR	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Patientenalter \leq Median versus $<$ median	1,05	0,58 bis 1,92	0,86
Patientengeschlecht Männlich versus weiblich	1,00	0,54 bis 1,84	0,99
Karnofsky Perfomanzstatus ≥ 90 versus < 90	0,39	0,19 bis 0,79	0,009
Diagnose AML versus andere Diagnosen	1,12	0,61 bis 2,04	0,71
Zeit von der Diagnose bis HSCT ≥ 12 versus < 12 Monate	0,83	0,45 bis 1,53	0,54
Spender/Patienten Geschlechtskombination Weiblich/Männlich versus andere	0,87	0,39 bis 1,96	0,74
Spender/Patient NK Alloreaktivität Ja versus Nein	0,70	0,38 bis 1,30	0,26
Krankheitsstatus bei HSCT Remission versus Rückfall	0,51	0,28 bis 0,94	0,03

Wenn beide Kovariaten (Perfomanzstatus 90 und Remission bei HSCT) in einer multivariaten Analysen getestet werden, konnte kein Zusammenhang zum Gesamtüberleben aufgezeigt werden (HR: 0,49, 95% KI, 0,19 bis 1,26, $p=0,14$ und HR: 0,76; 95% KI, 0,35 bis 1,68, $p=0,50$).

Eine erweiterte multivariate Cox-Analyse wurde für die Prüfung von Zusammenhängen zwischen Zalmoxis[®] Behandlungen und einer IR durchgeführt, die als zeitabhängige Kovariaten genutzt wurden, und dem Gesamtüberleben durch die Adjustierung der oben aufgeführten fixen Kovariaten (Alter, Geschlecht, Perfomanzstatus, Diagnose, Zeit von Diagnose bis HSCT, Spender / Patient Geschlechtskombination, NK-Alloreaktivitätskombination und Krankheitstatus bei HSCT). Sowohl die Behandlung mit Zalmoxis[®] als auch die IR, die als zeitabhängige Variablen getestet wurden, resultierten unabhängig mit einem verbesserten Gesamtüberleben.

Tabelle 4-53: Multivariate Analyse für den Zusammenhang einer Zalmoxis[®]-behandlung und Immunrestitution mit dem Gesamtüberleben basierend auf einem Cox zeitabhängigen Modell

Variable	Gesamtüberleben		
	HR	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Behandlung mit Zalmoxis [®]	0,97	0,95 bis 0,98	0,0003

Ja versus nein			
Erreichen einer Immunrekonstitution Ja versus nein	0,98	0,97 bis 0,99	<0,0001

TK008

Für die bisher extrahierten Patienten aus der Studie TK008 konnten bisher noch keine Subgruppenanalysen durchgeführt werden. Diese werden bei Vorlage aller Patientendaten in der Studie durchgeführt.

Pair-matched Analyse

Rückfallinzidenz

In einer alternativen Analyse zur Reduktion der Analyseunsicherheit bezüglich des adäquaten Matching der Patienten zu den frühen post-Transplantationsereignissen, wurden Zalmoxis® und Kontrollpatienten gematched, welche noch lebten und 21 Tage nach der HSCT rückfallsfrei waren. Die gleichen Matching Parameter wurden angewendet wie bei der initialen Analyse. In dieser Analyse wurden 139 Patienten der EBMT Kontrollgruppe (70 abgereicherte T-Zellen und 69 angereicherte T-Zellen Grafts) mit 36 Zalmoxis® Patienten gematched. Dabei bestätigte sich das Ergebnis aus der Initialanalyse.

Tabelle 4-54: Sensitivitätsanalyse 21 Tage nach HSCT Rückfallsfrei - Rückfallinzidenz nach einem Jahr basierend auf der pair-matched Analyse zwischen Zalmoxis® behandelten Patienten und einer EBMT Kontrollgruppe

Subgruppenanalyse 21 Tage nach HSCT Rückfallsfrei – 1 Jahresergebnisse der pair-matched Analyse	Rückfallinzidenz
Kontrollgruppe (n=127) (95% KI)	21% (14-30)
Zalmoxis® (n=36) (95% KI)	39% (22-56)
p-Wert (stratifiziert)	0.28

Zusätzlich wurde drei weitere Analysen zur Verringerung des Verzerrungspotentials durch das Timing der Zalmoxis® Gabe durchgeführt, in dem Patienten die gestorben waren oder einen Rückfall vor der Woche 4, 6 oder 8 nach der HSCT erlitten, ausgeschlossen. Die Sensitivitätsanalysen bestätigten die Ergebnisse der beiden vorangegangenen Analysen.

Gesamtüberleben (OS)

Um die Unsicherheit hinsichtlich der Auswirkungen von frühen Nach-Transplantations-Ereignissen zu analysieren, wurden die EBMT Kontrollpatienten und die Zalmoxis® Patienten für den 21. Tag nach der HSCT gematched. Diese Analyse zeigte im Vergleich zur Kontrollgruppe (51% gegenüber 34%, p = 0,007) einen absoluten Anstieg von 17% in der 1-Jahresgesamtüberlebensrate für die Zalmoxis® Patienten.

Tabelle 4-55: Sensitivitätsanalyse 21 Tage nach HSCT - 1-Jahres Gesamtüberleben basierend auf der pair-matched Analyse zwischen Zalmoxis® behandelten Patienten und einer EBMT Kontrollgruppe

1 Jahresergebnisse der pair-matched Analyse	OS
Kontrollgruppe (n=140) (95% KI)	34% (25-44)
Zalmoxis® (n=37) (95% KI)	51% (33-69)
<i>p-Wert (stratifiziert)</i>	<i>0,0007</i>

Nicht-Rückfall-Mortalität (NRM)

Das leukämiefreie Überleben und die Rückfallsinzidenz waren nicht unterschiedlich zwischen den Gruppen, da die NRM und Rückfall konkurrierende Risikoereignisse sind und Rückfallereignisse später als NRM Ereignisse auftreten. Zusammengenommen deuten die Daten darauf hin, dass der Zusatznutzen, welcher im Gesamtüberleben auftritt, hauptsächlich durch eine Verringerung des NRM bedingt ist.

Eine weitere Analyse der NRM-Daten in der pair-matched Analyse ergab, dass in der Kontrollgruppe 34 von 140 (24%) Patienten aufgrund einer Infektion starben und 8 von 140 (6%) starben an einer GvHD. In der Zalmoxis® Population starben 4 (11%) Patienten aufgrund einer Infektion und kein Patient starb aufgrund von GvHD. Dies deutet darauf hin, dass die Verminderung der NRM-Mortalität in der Zalmoxis® Population sowohl durch eine Verminderung des Todes aufgrund einer Infektion als auch durch GvHD verursacht wird.

Die Daten aus dieser Analyse zeigen, dass die mit Zalmoxis® behandelten Patienten in Bezug auf die 1-Jahres-NRM (42% vs 23% ($p = 0,04$)) eine signifikante Verbesserung gegenüber der EBMT Kontrollgruppe vorzeigen.

Der verwendete Cut-off von 21 Tagen für frühe Nach-Transplantationsereignisse, die die Verabreichung von Zalmoxis® verbieten, wurde auf der Grundlage der TK007-Studie ausgewählt, bei der Patienten die erste Zalmoxis® Verabreichung im Augenblick der myeloiden engraftment erhalten sollten. Dies wurde 21 Tage nach der HSCT antizipiert. Bei Zalmoxis® Patienten variierte jedoch der Zeitrahmen zwischen HSCT und der ersten Zalmoxis® Infusion je nach dem Zeitpunkt des myeloiden engraftments und / oder der Notwendigkeit einer Ganciclovir-Therapie zur Behandlung einer aktiven CMV-Infektion. In der TK007-Studie erhielten Zalmoxis®-behandelte Patienten die erste Zalmoxis® Infusion im Median nach 43 Tagen ab dem Tag der HSCT mit einer Spanne zwischen 16 bis 75 Tagen nach HSCT (diese Daten sind nicht für die TK008-Patienten vorhanden). Um diese Unsicherheit zu beheben, wurde eine zusätzliche Analyse durch Anpassung der Berechnung der Überlebenszeit durchgeführt. Für die EBMT Kontrollpatienten begann die Berechnung der Überlebenszeit am 21. Tag nach der HSCT, so dass angenommen wurde, dass diese Patienten zu diesem Zeitpunkt Zalmoxis® erhalten hätten, wenn sie an einer Zalmoxis® Studie teilgenommen hätten. Für die Zalmoxis® Patienten begann die Berechnung am tatsächlichen Tag der ersten Zalmoxis® Infusion. In dieser Analyse wurde eine signifikante Verbesserung der NRM ($p=0,045$; 1-Jahres-

Rate, 26% vs. 42%) zugunsten von Zalmoxis[®] im Vergleich zur Kontrollgruppe berechnet. Jedoch wurde in einer weiteren Cox-Regressionsanalyse, die die Zalmoxis[®] Infusion als zeitabhängige Kovariate enthielt, kein signifikanter Unterschied mehr festgestellt (HR 0,48; 95% KI, 0,19-1,17, p=0,11). Diese Analyse kann als eine Form der Sensitivitätsanalyse betrachtet werden. Allerdings ist der Beginn der Berechnung der (NRM) Überlebenszeit (relativ zu HSCT) zwischen den Behandlungsarmen unterschiedlich, und es ist somit nicht klar, ob dies ein konservativer Ansatz ist oder nicht.

Um die Unsicherheit hinsichtlich der Auswirkungen von frühen Nach-Transplantations-Ereignissen zu analysieren, wurden die EBMT Kontrollpatienten und die Zalmoxis[®] Patienten für den 21. Tag nach der HSCT gematched. Diese Analyse zeigte im Vergleich zur Kontrollgruppe (20% gegenüber 46%, p = 0,003) eine absolute Verbesserung von 26% in der 1-Jahres NRM für die Zalmoxis[®] Patienten.

Tabelle 4-56: Sensitivitätsanalyse 21 Tage nach HSCT - 1-Jahres Nicht-Rückfalls-Mortalität basierend auf der pair-matched Analyse zwischen Zalmoxis[®] behandelten Patienten und einer EBMT Kontrollgruppe

1 Jahresergebnisse der pair-matched Analyse – 21 Tage nach HSCT Sensitivitätsanalyse	NRM
Kontrollgruppe (n=139) (95% KI)	46% (36-55)
Zalmoxis[®] (n=36) (95% KI)	20% (8-36)
p-Wert (stratifiziert)	0,003

Graft-versus-Host-Disease (GvHD)

Um die Garantiezeit-Verzerrung, welche potenziell mit der Tatsache in Zusammenhang steht, dass alle Zalmoxis[®]-behandelten Patienten mindestens 21 Tage nach der HSCT überlebt hatten um die erste Infusion von Zalmoxis[®] zu erhalten, wurden die Ergebnisse durch eine bedingte Landmark Sensitivitätsanalyse 21 Tage nach der HSCT durchgeführt. Diese Analyse exkludierte Patienten, die gestorben sind oder progredierte oder keine Engraftment vor Tag 21 nach der HSCT zeigten. Insgesamt wurden 13 Patienten in der Kontrollgruppe (11 Todesfälle und 2 Rückfälle) und ein Patient in der Zalmoxis[®] Gruppe (Rückfall) ausgeschlossen. Diese Landmark Sensitivitätsanalyse, wie in Abbildung 32 dargestellt, bestätigte die signifikanten Unterschiede bei der cGvHD (p=0,038) zugunsten von Zalmoxis[®] Patienten im Vergleich zu Kontrollpatienten.

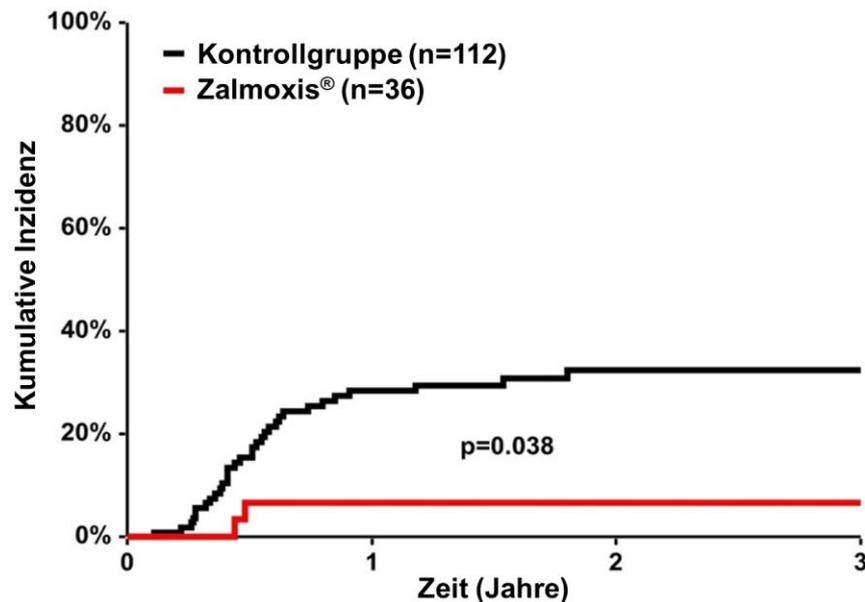


Abbildung 32: Landmark Sensitivitätsanalyse bei der chronischen GvHD in der EBMT pair-matched Analyse – (MolMed S.p.A. intern, übersetzt)

Darüber hinaus wurde auch die Inzidenz der aGvHD in den beiden Gruppen der pair-matched-Analyse beurteilt. Es gab eine ähnliche Inzidenz der Grad 3 zu 4 aGvHD in den beiden Gruppen. Es ist zu beachten, dass bei den Zalmoxis®-behandelten Patienten alle Anzeichen und Symptome von Grad 2 bis 4 akuter GvHD nach einer medianen Behandlungsdauer mit GCV / VCV von etwa zwei Wochen vollständig geheilt wurden, während die Daten über den Anteil der vollständigen GvHD-Auflösung und Behandlungsdauer bei den Kontrollpatienten im EBMT-Register nicht erhoben werden.

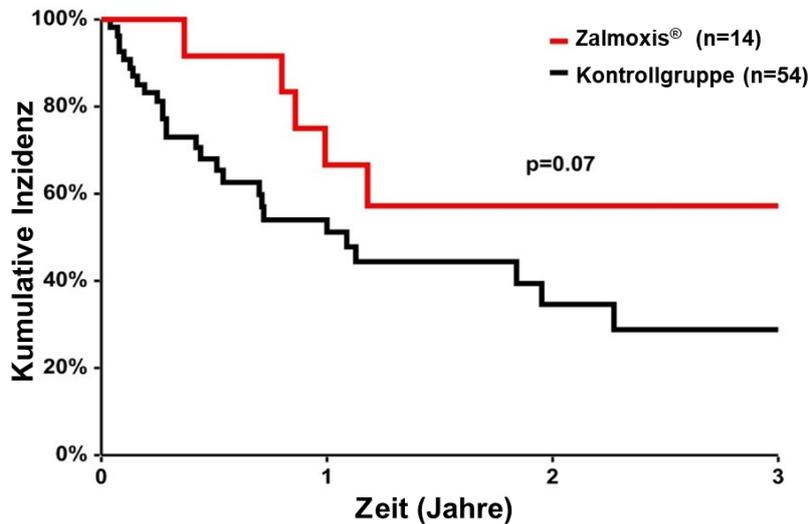
Tabelle 4-57: Akute GvHD Ereignisse in der pair-matched Analyse

Akute GvHD Inzidenz an Tag 100	Grad 2 bis 4 akute GvHD	Grad 3 bis 4 akute GvHD
Kontrollgruppe (n=136)		
Ja	29 (21%)	12 (9%)
Nein	107 (78%)	124 (91%)
Zalmoxis® (n=37)		
Ja	13 (35%)	3 (8%)
Nein	24 (65%)	34 (92%)
<i>p-Wert (stratifiziert)</i>	0,082	0,89

In einer zusätzlichen GvHD Subgruppenanalyse, wie in Abbildung 33 dargestellt, hatten Zalmoxis® Patienten, die wegen einer Grad 2 bis 4 GvHD mit GCV behandelt wurden, höhere Überlebensraten als die Kontrollgruppe, so dass es auch hier einen Hinweis für eine

langanhaltende und immunsuppressiv-freie Überlebenszeiten durch die GvHD Kontrolle des Suizid-Gensystems gibt.

A: Gesamtüberleben bei akuter und chronischer GvHD (Grad II bis IV) – EBMT pair-matched Analyse



B: Nicht-Rückfalls-Mortalität (NRM) bei akuter und chronischer GvHD (Grad II bis IV) – EBMT pair-matched Analyse

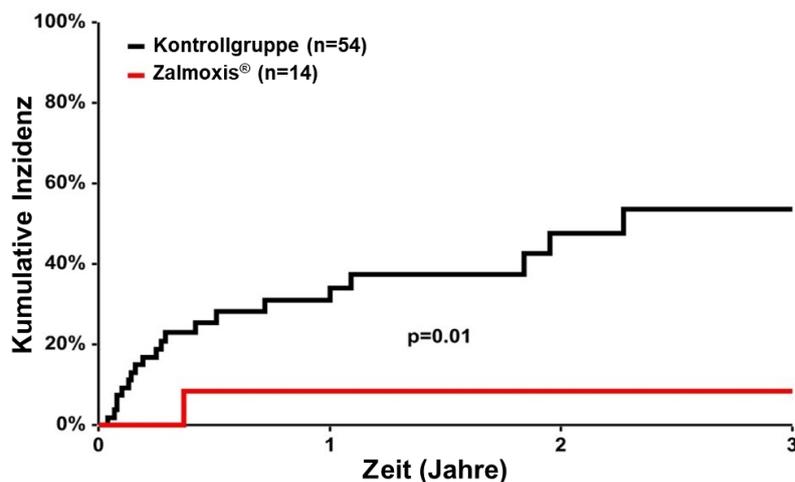


Abbildung 33: Gesamtüberleben (A)(oben) und Nicht-Rückfalls-Mortalität (B)(unten) bei akuter und chronischer GvHD (Grad 2 bis 4) in der pair-matched Analyse – (MolMed S.p.A. intern, übersetzt)

Zur weiteren Beurteilung der Robustheit und Konsistenz der Ergebnisse, die in der Kontrollgruppe der Pair-Matched-Analyse berichtet wurden, wurde ein EBMT-Survey zum kürzlich durchgeführten haploidentischer HSCT (von 2007 bis 2013) und einer größeren

Population (n=632 Fälle) durchgeführt um ein aktuelles und globales Bild der aktuellen klinischen Praxis zu erhalten.

Um in den Survey einbezogen zu werden, mussten Patienten alle der folgenden Kriterien erfüllen: Haploidentische HSCT (TCD oder PT-Cy) durchgeführt zwischen 2007 und 2013; Patientenalter ≥ 18 Jahre; Diagnose: AML oder ALL (sAML ausgeschlossen); Krankheitsstatus bei HSCT: CR1, CR2, CR3 oder Rückfall; Familienspender mit Empfänger-Spender Anzahl HLA-Mismatches ≥ 2 ; PB oder Knochenmark oder beide als Quelle von Stammzellen; Myeloablative oder reduzierte Intensitätskonditionierung; keine DLI; erste allogene HSCT (vorherige autologe HSCT erlaubt).

Überlebens- und cGvHD-Raten, die in diesem großen EBMT Survey gemeldet wurden (n=632; Jahr 2007 bis 2013), stimmten mit den für die Kontrollgruppe erhaltenen Ergebnissen in der pair-matched Analyse überein (n=140; Jahr 2000 bis 2013) und bestätigten damit die Robustheit und Konsistenz der Ergebnisse über die Zeit für die Kontrollgruppe.

Tabelle 4-58: Vergleich der chronischen GvHD Inzidenzraten in der EBMT Pair-matched Analyse und im EBMT Survey

2 Jahresergebnisse	Chronische CvHD
Kontrollgruppe (von 2000 bis 2013) Pair-matched Analyse (n=140) (95% KI)	29% (20-37)
Kontrollgruppe (von 2007 bis 2013) Survey (n=632) (95% KI)	25% (21-29)

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Zalmoxis[®] ist ein innovativer therapeutischer Ansatz, der die Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit bei Patienten mit hämatologischen Malignitäten und einer allogenen Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen aus dem haploidentischen Spender nachträglich unter Beweis gestellt hat.

Da Spender-Lymphozyten genetisch modifiziert sind, um ein Suizid-Gen (HSV-TK) zu exprimieren, kann Zalmoxis[®] die GvHD, eine potentiell tödliche Komplikation der Stammzelltransplantation, durch die Verwendung eines antiviralen Therapeutikums (GCV oder VCV) kontrollieren, welches die durch das Suizid-Gen genetisch veränderten Lymphozyten, die gegenüber GCV oder VCV ansprechend sind, eliminiert. Dies ist ein einzigartiger

Wirkmechanismus, der durch 20-jährige Erfahrung in der allogenen Transplantation (Bonini et al., 1997) validiert wurde und für die es keine vergleichbaren Therapien im Hinblick auf eine experimentelle oder klinische Erfahrungen gibt.

Zalmoxis® zeigte signifikant verbesserte klinische Ergebnisse bei Patienten, die sich einer haploidentischen Transplantation (Ciceri et al., 2008, European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), 2015a) unterzogen haben. Eine randomisierte Phase-III-Studie ist derzeit im Gange, um Zalmoxis® Wirksamkeit im Vergleich zu haploidentischen Transplantationen zu evaluieren (TK008: EudraCT Nummer: 2009-012973- 37; FDA IND 14367 (MolMed S.p.A., 2010)). Die Einzigartigkeit von Zalmoxis® liegt in seiner Fähigkeit, eine adäquate und beschleunigte IR nach haploidentischer Transplantation hervorzurufen und gleichzeitig eine optimale Kontrolle der eventuellen GvHD ohne Notwendigkeit einer immunsuppressiven Therapie zu ermöglichen. Tatsächlich ist der Mangel an adäquater IR, welche zu einem erhöhten Infektionsrisiko und einer erhöhten Inzidenz von GvHD (akut und/oder chronisch), welche die Hauptursachen für die Sterblichkeit im Zusammenhang mit der haploidentischen Transplantation ist. Historisch haben diese beiden Ursachen die Verwendung dieser Art von Transplantation eingeschränkt, wodurch der Zugang zu einer haploidentischen Transplantation für einen signifikanten Anteil der Patienten nicht möglich war, d.h. für alle Patienten, für die ein kompatibler Spender nicht in geeigneter Zeit für das Transplantationsverfahren identifiziert wurde. Die Anzahl dieser Patienten kann je nach Zeit im Zusammenhang mit der Spendersuche und der Ethnizität des Patienten variieren (Gragert et al., 2014). Aus diesem Grund und angesichts der stetigen Zunahme an Patienten mit einer Indikation für eine allogene Transplantation besteht dringend die Notwendigkeit, die post-haploidentischen Transplantationsergebnisse zu verbessern (Passweg et al., 2016). Die Abwesenheit eines kompatiblen Spenders führt zwangsläufig zu einer Unfähigkeit der Durchführung einer Transplantationschirurgie und folglich zu einer schlechteren Prognose in Abwesenheit einer gültigen therapeutischen Alternative (Cornelissen et al., 2007, Koreth et al., 2009).

Die Inzidenz der GvHD ist ein wachsendes Problem in Bezug auf die Lebensqualität der Patienten und ihrer Familien, aber auch unter Berücksichtigung der direkten und indirekten Kosten der Gesellschaft. Zalmoxis® ist eine mögliche Lösung, da dessen nachweisbare Fähigkeit zur vollständigen Kontrolle der aGvHD sowie sehr geringen Inzidenz von cGvHD in klinischen Studien zeigen konnte. Angesichts der geringen Fortschritte bei der Behandlung von GvHD ist die Vermeidung dieser Komplikation äußerst dringend (Bacigalupo et al., 2016).

Die Daten zur Verwendung von Zalmoxis® bei haploidentischen Transplantationen basieren auf zwei klinischen Studien, TK007 (MolMed S.p.A., 2002) und TK008 (MolMed S.p.A., 2010). Die klinischen Vorteile von Zalmoxis® wurden in einer Pair-Matched-Analyse (European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), 2015a) unter Verwendung von Daten aus dem EBMT-Register nachgewiesen. In diesen Analysen demonstrierte Zalmoxis® im Vergleich zur historischen Kontrolle, die mit haploidentischer Stammzellentransplantation behandelt wurden, eine signifikante Erhöhung des Gesamtüberlebens (OS) und eine signifikante Reduktion der NRM sowie eine signifikante

Reduktion an cGvHD und eine beinahe völlige Abwesenheit von akuten Toxizitäten oder langfristiger Toxizitäten (European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), 2015a).

Die Einzigartigkeit von Zalmoxis[®] liegt in seiner Fähigkeit, eine adäquate und beschleunigte IR nach haploidentischer Transplantation hervorzurufen und gleichzeitig eine optimale Kontrolle der eventuellen GvHD ohne Notwendigkeit einer immunsuppressiven Therapie zu ermöglichen bei gleichzeitiger Verringerung der NRM und Verlängerung des Gesamtüberlebens. Ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis zugunsten von Zalmoxis[®] wurde in der TK007 Studie sowie der pair-matched Analyse vor allem bei Daten 1 Jahr nach der Transplantation demonstriert:

- Patienten unter einer haploidentischen Stammzelltransplantation hatten:
 - 23% cGvHD
 - 46% starben an transplantationsbedingten Komplikationen
 - 66% starben (aus irgendeiner Ursache)

- Patienten mit einer Zalmoxis[®] Behandlung hatten im Vergleich:
 - Komplette Heilung der aGvHD (100% aller Fälle)
 - Signifikante Verringerung der cGvHD (6% Inzidenz)
 - Signifikante Reduktion (50%) der post-Transplantationsmortalität (hauptsächlich durch Infektionen und GvHD)
 - Langfristiges Überleben
 - Akzeptables Tolerabilitätsprofil mit Abwesenheit von frühen und späten Toxizitäten

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.

Evidenzstufe

Die Ergebnisse von Zalmoxis® zu den im Dossier beschriebenen patientenrelevanten Endpunkten werden aus den Studien TK007 (MolMed S.p.A., 2002) und TK008 (MolMed S.p.A., 2010) entnommen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die TK007 eine einarmige Phase I/II Studie ist und Daten aus der momentan noch laufenden randomisierten, kontrollierten Phase III Studie TK008 nur für die Anwendung in der pair-matched Analyse (European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), 2015a) extrahiert wurden.

Bei der Zalmoxis® Studie TK007 sowie den extrahierten Daten aus der Studie TK008 handelt es sich gemäß den Vorgaben der VerfO des G-BA (5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a SGB V (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017b)) um den Evidenzgrad IV „Fallserien und andere nicht vergleichende Studien“. Zur Einstufung einer Studie als ‚nicht vergleichende Studie‘ gelten folgende Kriterien:

- Konsekutiver Patienteneinschluss
- A priori definiertes Studienziel
- Adäquates statistisches Design
- Unabhängige Bewertung von Endpunkten
- Durchgängiges Behandlungsschema und fixe Studienvisiten

Für den historischen Vergleich von Zalmoxis® mit der Stammzelltransplantation wurde die Evidenz entsprechend qualitativ aufbereitet. Durch den historischen Vergleich der haploidentischen Stammzelltransplantation mit der als ‚nicht vergleichenden Studie‘ eingestuften Studie TK007 sowie der extrahierten Daten aus der Studie TK008 für Zalmoxis®, verändert sich der Evidenzgrad im Dossier. Die historischen Vergleiche im vorliegenden Dossier ergeben gemäß den Vorgaben der VerfO des G-BA (5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a SGB V (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017b)) einen Evidenzgrad III (retrospektiv vergleichende Studie).

Studienqualität

Bei den in das Dossier eingeschlossenen Studien handelt es sich um einarmige Studien. Aufgrund mehrerer grundlegender Aspekte des Studiendesigns (keine Verblindung, kein

Kontrollarm) kann eine potenziell hohe Verzerrung dieser Studien nicht ausgeschlossen werden.

Innerhalb dieser Evidenzkategorie gibt es trotz potentiell hohem Verzerrungspotential dennoch verschiedene Kriterien, welche die Qualität einer Studie beeinflussen. Die eingeschlossenen Studien wurden daher anhand nachfolgender Kriterien zur Beurteilung der Qualität von nicht-vergleichenden Studien bewertet:

- Konsekutiver Patienteneinschluss
- A priori definiertes Studienziel
- Adäquates statistisches Design
- Unabhängige Bewertung von Endpunkten
- Durchgängiges Behandlungsschema und fixe Studienvisiten

Betrachtet man die Studien mittels dieser Prüfkriterien, so wird deutlich, dass es sich bei der TK007 Studie um eine einarmige Studie von hoher Qualität handelt.

Zusätzlich zu den Einzelstudien ergibt sich durch die im Dossier durchgeführte pair-Matched Analyse von Zalmoxis® mit oder ohne einer haploidentischen Stammzelltransplantation eine Evidenzstufe entsprechend einer retrospektiv vergleichenden Studie. Allerdings kann aufgrund des hohen Verzerrungspotentials der in die pair-matched Analyse einfließenden Studie TK007, auch eine hohe Verzerrung der pair-Matched Analyse nicht ausgeschlossen werden.

Validität der herangezogenen Endpunkte

Sowohl in der TK007 Studie als auch bei den extrahierten Daten aus der TK008 Studie und der daran angeschlossenen pair-matched Analyse, wurden die patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte OS, NRM, IR, Zeit bis zur IR und die GvHD zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogen. Der patientenrelevante Endpunkt unerwünschte Ereignisse wurde lediglich in der Studie TK007 untersucht und im entsprechend Dossier dargestellt.

Gesamtüberleben (OS) und Nicht-Rückfalls-Mortalität (NRM) als Mortalitätskriterien

Das Gesamtüberleben wird in randomisierten klinischen Studien als Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Tod aus jeglicher Ursache operationalisiert. Des Weiteren stellt die NRM, gerade in den hämatologischen Erkrankungen, ein weiteres Mortalitätskriterium dar, welches als Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Tod vor einer Krankheitsprogression operationalisiert wird. Somit stellen diese beiden Endpunkte eine direkte Übertragung der Mortalität auf den Zeitraum klinischer Studien dar.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen ausschließlich einarmige Studien zur Bestimmung des Zusatznutzens von Zalmoxis® vor. Time-to-event-Endpunkte wie Gesamtüberleben oder

die NRM sind in einarmigen Studien nicht adäquat interpretierbar. Der natürliche Verlauf der Erkrankung ist bei vielen Krebsarten zu variabel, so dass ohne einen mitlaufenden Kontrollarm keine belastbar interpretierbaren Ergebnisse erzeugt werden können (U.S. Department of Health and Human Services - Food and Drug Administration (FDA), 2007).

Zeit bis zur Immunrekonstitution (IR) als Morbiditätsendpunkt

Infektiöse Komplikationen gelten als eine der Haupttodesursachen nach Stammzelltransplantationen (Kanakry et al., 2016). Dabei bestimmt der Grad der IR die Infektanfälligkeit eines Patienten, welche als individuelles Infektionsrisiko definiert ist und erfasst wird.

Die IR wird im Wesentlichen durch folgende Faktoren bestimmt (Bartsch, 2001):

- Transplantationsmodalität (autolog vs allogene)
- HLA Kompatibilität zwischen Spender und Empfänger
- Alter des Patienten
- GvHD Prophylaxe
- T-Zell Abreicherung
- Stammzell dosis
- Infektion (HIV, CMV)

Durch den direkten Einfluss der Immunrekonstitution auf das Gesamtüberleben stellt diese einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Dabei hat die IR einen direkten Einfluss auf mögliche Infektionskrankheiten und dem damit erhöhten Todesrisiko und stellt somit für den Patienten eine relevante Zielgröße im Behandlungsalltag dar und wäre nach Auffassung von Dompé farmaceutici S.p.A. im Zusammenhang mit der Morbidität zu diskutieren (de Koning et al., 2016, Kim et al., 2015, Ogonek et al., 2016, Tischer et al., 2015).

Graft-versus-Host Disease (GvHD)

In jedem Transplantat von Stammzellen sind auch aktive Immunzellen (insbesondere T- Zellen) enthalten. Werden allogene Transplantate genutzt, so können diese Zellen des körperfremden Immunsystems eventuell noch vorhandene Leukämiezellen zerstören („antileukämischer Effekt“). Gleichzeitig kann es jedoch dazu kommen, dass sie die körpereigenen Zellen des Empfängers immunologisch angreifen. Diese GvHD ist abhängig vom Ausmaß der Übereinstimmung bestimmter Gewebemerkmale (HLA) zwischen Spender und Empfänger. Eine GvHD kann in akuter oder in chronischer Form auftreten. Die aGvHD ist die Folge der Aktivierung von T-Zellen des Spenders durch Antigene des Empfängers und betrifft Haut, Darm und Leber. Sie tritt per Definition innerhalb der ersten 100 Tage auf, während später

auftretende Symptome als cGvHD bezeichnet werden (European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), 2017). Bei bis zu 35% der allogenen transplantierten Patienten tritt die cGvHD de-novo auf. Insbesondere eine ausgeprägte cGvHD hat massive Auswirkungen auf die Lebensqualität von transplantierten Patienten. Diese ist häufig nur sehr schwer behandelbar und mit einem erhöhten Risiko für tödliche Komplikationen, meist Infektionen, verbunden. Dieses Risiko und die Auswirkungen auf die Lebensqualität ist, nach Auffassung von Dompé farmaceutici S.p.A., wiederum als unmittelbar patientenrelevant anzusehen und wäre im Zusammenhang mit der Morbidität zu diskutieren. Mit der Auswertung mittels Raten ist zudem eine weniger verzerrungsanfällige Analysemethodik in einem einarmigen Studiendesign gewählt worden (im Gegensatz zur bspw. Time to event Methodik).

Unerwünschte Ereignisse (AE)

Gesamtraten aller aufgetretenen AE wurden im Dossier dargestellt.

AE sind ein patientenrelevanter Endpunkt im Sinne der therapiebedingten Morbidität.

Sicherheitsendpunkte in einer Studie sind per se wenig verzerrt. Mit der Auswertung mittels Raten ist zudem eine weniger verzerrungsanfällige Analysemethodik in einem einarmigen Studiendesign gewählt worden (im Gegensatz zur bspw. Time to event Methodik).

Zusatznutzen – Zusammenfassung

Zalmoxis[®] ist die erste zugelassene Therapie, welche zusammen mit einer haploidentischen Stammzelltransplantation verabreicht werden kann, um das Überleben zu erhöhen und die Inzidenz einer lebensbedrohlichen GvHD zu minimieren. Zalmoxis[®] ist eine neuartige Zelltherapie und wird als größter je gesehener Fortschritt in der Stammzelltherapie von Patienten mit malignen Tumoren angesehen. Der innovative therapeutische Ansatz mit Zalmoxis[®] hat die Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit bei Patienten mit hämatologischen Malignitäten und einer allogenen Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen aus dem haploidentischen Spender nachträglich unter Beweis gestellt.

Bei Zalmoxis[®] werden Spender-Lymphozyten genetisch modifiziert um ein Suizid-Gen (HSV-TK) zu exprimieren, mit welchem Zalmoxis[®] die GvHD, eine potentiell tödliche Komplikation der Stammzelltransplantation, durch die Verwendung eines antiviralen Therapeutikums (GCV oder VCV) kontrollieren kann. Die durch das Suizid-Gen genetisch veränderten Lymphozyten, die gegenüber GCV oder VCV ansprechend sind, werden dabei eliminiert. Dies ist ein einzigartiger Wirkmechanismus, der durch 20 jährige Erfahrung in der allogenen Transplantation (Bonini et al., 1997) validiert wurde und für die es keine vergleichbaren Therapien mit Hinblick auf eine experimentelle oder klinische Erfahrungen gibt.

Die Einzigartigkeit von Zalmoxis[®] liegt in seiner Fähigkeit, eine adäquate und beschleunigte IR nach haploidentischer Transplantation hervorzurufen und gleichzeitig eine optimale Kontrolle der eventuellen GvHD ohne Notwendigkeit einer immunsuppressiven Therapie zu ermöglichen. Tatsächlich ist der Mangel an adäquater IR, welche zu einem erhöhten Infektionsrisiko und einer erhöhten Inzidenz von GvHD (akut und/oder chronisch), welche die

Hauptursachen für die Sterblichkeit im Zusammenhang mit der haploidentischen Transplantation ist. Historisch haben diese beiden Ursachen die Verwendung dieser Art von Transplantation eingeschränkt, wodurch der Zugang zu einer haploidentischen Transplantation für einen signifikanten Anteil der Patienten nicht möglich war. Die Abwesenheit eines kompatiblen Spenders führt zwangsläufig zu einer Unfähigkeit der Durchführung einer Transplantationschirurgie und folglich zu einer schlechteren Prognose in Abwesenheit einer gültigen therapeutischen Alternative (Cornelissen et al., 2007, Koreth et al., 2009).

Die Daten zur Verwendung von Zalmoxis® bei haploidentischen Transplantationen basieren auf zwei klinischen Studien, TK007 (MolMed S.p.A., 2002) und TK008 (MolMed S.p.A., 2010). Die klinischen Vorteile von Zalmoxis® wurden in einer pair-matched Analyse (European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), 2015a) unter Verwendung von Daten aus dem EBMT-Register nachgewiesen. In diesen Analysen (European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), 2015a) zeigte Zalmoxis® im Vergleich zur historischen Kontrolle, die mit haploidentischer Stammzelltransplantation behandelt wurden, eine signifikante Erhöhung des OS und eine signifikante Reduktion der NRM sowie eine signifikante Reduktion an cGvHD. Die Inzidenz der GvHD ist ein wachsendes Problem in Bezug auf die Lebensqualität der Patienten und ihrer Familien. Zalmoxis® ist eine mögliche Lösung, da dessen nachweisbare Fähigkeit zur vollständigen Kontrolle der aGvHD sowie sehr geringen Inzidenz von cGvHD in klinischen Studien zeigen konnte. Angesichts der geringen Fortschritte bei der Behandlung von GvHD ist die Vermeidung dieser Komplikation äußerst dringend (Bacigalupo et al., 2016).

Ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis zugunsten von Zalmoxis® wurde in der TK007 Studie sowie der pair-matched Analyse vor allem unter Berücksichtigung der 1-Jahresdaten nach der Transplantation gezeigt:

- Patienten, die mit einer haploidentischen Stammzelltransplantation (HSCT) behandelt wurden, hatten:
 - 23% cGvHD
 - 46% starben an transplantationsbedingten Komplikationen
 - 66% starben (aus irgendeiner Ursache)
- Patienten, die zusätzlich zu einer HSCT mit Zalmoxis® behandelt wurden, hatten im Vergleich:
 - Komplette Heilung der aGvHD (100% aller Fälle)
 - Signifikante Verringerung der cGvHD (6% Inzidenz)
 - Signifikante Reduktion (50%) der post-Transplantationsmortalität (hauptsächlich durch Infektionen und GvHD)

- Langfristiges Überleben
- Akzeptables Tolerabilitätsprofil mit Abwesenheit von frühen und späten Toxizitäten

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 Bewertung des Zusatznutzens von Zalmoxis® beruht auf einer in dem vorliegenden Dossier durchgeführten pair-Matched Analyse. Zur Bewertung der hierfür herangezogenen Wirksamkeitsendpunkte für Zalmoxis® wurde die TK007 Studie herangezogen sowie Patienten aus der laufenden TK008 Studie, welche für die pair-matched Analyse gegen EBMT Registerdaten genutzt wurden.

Immunrestitution (IR)

In der Studie TK007, erreichten insgesamt 23 von 30 Zalmoxis[®]-behandelte Patienten (77%; 95% Konfidenzintervall: 59%-88%) eine IR gemäß der Protokolldefinition. Das Ergebnis kann als sehr positiv gewertet werden, da dies mit der medianen Anzahl von einer Infusion pro Patient bei einer kumulativen Dosis von 1×10^7 Zellen/kg erreicht wurde.

Die Studie TK008 ist noch laufend wobei für die pair-matched Analyse ein Datenschnitt durchgeführt wurde. Für die IR konnte keine pair-matched Analyse durchgeführt werden, da diese Daten nicht im EBMT Register erhoben werden.

Das Ausmaß des Zusatznutzens auf Basis der IR kann aufgrund der nicht durchführbaren pair-matched Analyse nicht quantifiziert werden.

Zeit bis zur Immunrestitution (IR)

In der Studie TK007, erreichten Patienten mit einer IR eine CD3+ Zellenanzahl von $\geq 100/\mu\text{L}$ im Median nach 77 Tagen (95% KI: 66 bis 88) ab dem Tag der Stammzelltransplantation, 31 Tagen (95% KI: 21 bis 45) ab dem Tag der ersten Infusion und 21 Tagen (95% KI: 14 bis 28) ab dem Tag der letzten Infusion mit Zalmoxis[®]. Dazu gab es eine Tendenz, dass die CD4+ Zellen sich etwas langsamer erholten als die CD8+ Zellen.

Die Studie TK008 ist noch laufend wobei für die pair-matched Analyse ein Datenschnitt durchgeführt wurde. Für die Zeit bis zur IR konnte keine pair-matched Analyse durchgeführt werden, da diese Daten nicht im EBMT-Register erhoben werden.

Das Ausmaß des Zusatznutzens auf Basis der Zeit bis zur IR kann aufgrund der nicht durchführbaren pair-matched Analyse nicht quantifiziert werden.

Rückfall

In der Studie TK007 lag die kumulative Inzidenz des Krankheitsrückfalls oder -progression für alle transplantierten Patienten (n=52) bei 29% im ersten Jahr und 33% im 5. Jahr. Die kumulative Inzidenz der Progression im ersten Jahr lag bei transplantierten Patienten mit einer aktiven Krankheit bei 48% (n=21) und nach 5 Jahren bei 23% bei den transplantierten Patienten in einer Remission (n=31). Zalmoxis[®]-behandelte Patienten in einer Remission hatten dabei eine kumulative Inzidenz eines Rückfalls von 25% ($\pm 10\%$) nach 5 Jahren (n=20).

Bei den extrahierten Patienten aus der Studie TK008 waren nach einer medianen Follow-Up Zeit von 1,2 Jahren (95% KI: 0,7 bis 1,7 Jahren) 13 Patienten noch immer ohne Rückfall.

In der Basisfallanalyse der pair-matched Analyse gab es eine Rückfallsinzidenzrate von 22% (95% KI: 15%-31%) in der EBMT Kontrollgruppe und 41% (95% KI: 23%-57%) in der Zalmoxis[®] Gruppe. Die Differenz der beiden Gruppen war statistisch nicht signifikant (p=0,30). Die im Vergleich zur Zalmoxis[®] Gruppe geringere kumulative Rückfallinzidenz in der EBMT Kontrollgruppe hatte einen Einfluss auf die Leukämie-freie Zeit, welche wiederum

wahrscheinlich hervorgerufen wurde, durch die hohe Inzidenzrate der NRM in der Kontrollgruppe (43%).

Auf Basis der pair-matched Analyse kann bei der Rückfallrate (bisher) kein Zusatznutzen proklamiert werden. Jedoch bleibt auch hier zu betonen, dass eine endgültige Bewertung dieses Endpunktes basierend auf der noch laufenden randomisierten, kontrollierten TK008 Studie erfolgen sollte.

Gesamtüberleben (OS)

In der Studie TK007 zeigten die Gesamtüberlebensdaten mit einer HSCT und Zalmoxis[®] (n=30) ein Gesamtüberleben nach einem Jahr von 40%, nach 2 Jahren von 30% und nach 5 Jahren von 27%.

Diese positiven klinischen Ergebnisse konnten auch für die 15 behandelten Patienten in der laufenden Phase-III-Studie TK008 mit einem erwarteten 1-Jahres Gesamtüberleben von 92% bestätigt werden.

In der pair-matched Analyse war das 1-Jahresgesamtüberleben (OS) in der Zalmoxis[®] Gruppe signifikant verbessert, verglichen mit der Kontrollgruppe (p=0,01). Die Überlebensraten betragen 49% für die Zalmoxis[®] Gruppe und 37% für die Kontrollgruppe.

Die Bewertung des Ausmaßes des Effektes auf das Gesamtüberleben wird damit als beträchtlich eingestuft.

Nicht-Rückfalls-Mortalität (NRM)

In der Studie TK007 betrug die kumulative Inzidenz der NRM (n=52) nach einem Jahr und auch nach 5 Jahren jeweils 50% ($\pm 7\%$).

In der Studie TK008 betrug, nach einer ITT-Populationsanalyse (n=17), die kumulative Inzidenz der Nicht-Rückfalls-Mortalität nach 1 Jahr 13% ($\pm 9\%$).

Basierend auf der pair-matched Analyse lag das NRM nach einem Jahr in der EBMT Kontrollgruppe bei 43% und bei 22% in der Zalmoxis[®] Gruppe (p=0,014).

Die Bewertung des Ausmaßes des Effektes auf die NRM wird damit als beträchtlich eingestuft.

Graft-versus-Host-Disease (GvHD)

In Studie TK007 betrug die Rate der aGvHD mit Grad 2 bis 4, bezogen auf Zalmoxis[®], nach 100 Tagen 20% ($\pm 7\%$) und nach einem Jahr 30% ($\pm 8\%$), während die Rate der cGvHD nach einem Jahr 3% ($\pm 3\%$) betrug.

Unter den bisher analysierten 15 behandelten Patienten in der TK008 Studie entwickelte sich bei acht Patienten (53%) eine aGvHD mit einer medianen Zeit bis zum Beginn von 115 Tagen (Intervall 15 bis 181) nach HSCT und 31 Tagen (Intervall 10 bis 89) nach der letzten Infusion

von Zalmoxis®. Die Schwere der aGvHD wurde in zwei Fällen mit Grad 1 festgestellt (13%), mit Grad 2 in fünf (33%) und Grad 3 in einem Fall (7%). Alle aGvHD-Ereignisse wurden nach einer medianen Dauer von 17 Tagen (95% KI, 7 bis 29 Tage, Intervall 6 bis 29 Tage) vollständig geheilt. Es gab keine Grad 4 GvHD Ereignisse, GvHD-bedingte Todesfälle oder langfristige Komplikationen. Die kumulativen Inzidenzraten von akuten GvHD Grad 2 bis 4, bezogen auf Zalmoxis®, betragen 20% ($\pm 11\%$) bei 100 Tagen und 46% ($\pm 15\%$) bei 1 Jahr.

Ein bemerkenswertes Ergebnis aus der pair-matched Analyse ergab, dass trotz der Verwendung von in vivo T-Zell-Abreicherung durch monoklonale Antikörper in der T-Zell-abgereicherten Kohorte (TCD) oder die Verwendung von Cyclophosphamid und Immunsuppression in der T-Zell-angereicherten PT-Cy Kohorte, die kumulative Inzidenz von cGvHD in der Kontrollgruppe immer noch hoch war: 15% (95% KI, 6 bis 27) für TCD und 33% (95% KI, 22 bis 44) für PT-Cy. Diese kumulative Inzidenz der cGvHD stimmt mit einer Inzidenzrate von 13% nach TCD überein, die zuvor in einem EBMT Survey bei 266 haploidentischen Transplantaten bei AML / ALL-Patienten berichtet wurde (Ciceri et al., 2008) mit einer Inzidenzrate von 34% nach PT-Cy, das kürzlich in einem CIBMTR-Survey bei 192 haploidentischen Transplantaten bei AML / sAML-Patienten (Ciurea et al., 2015) sowie mit einer Inzidenzrate von 31% nach In-vivo-TCD bei 229 nichtmanipulierten haploidentischen Transplantationen bei AML / ALL-Patienten (Piemontese et al., 2015), berichtet wurde.

Die positiven Effekte von Zalmoxis® im Hinblick auf die cGvHD-Prävention sind im Hinblick auf die Auswirkungen, die die cGvHD auf die späte Sterblichkeit und die Veränderung der Lebensqualität hat, von größter Bedeutung (siehe Abbildung 34). Die 1-Jahresraten lagen bei 25% in der EBMT Kontrollgruppe und lediglich 6% in der Zalmoxis® Gruppe ($p=0,04$).

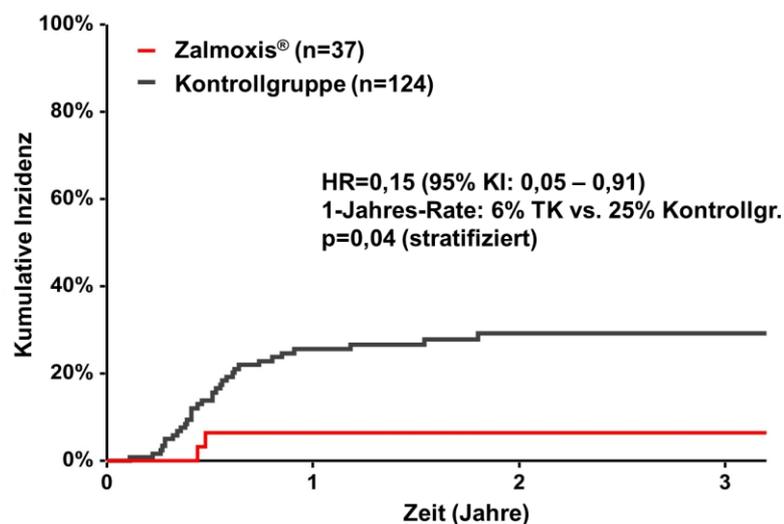


Abbildung 34: Chronische GvHD im Vergleich in der pair-matched Analyse – (MolMed S.p.A. intern, übersetzt)

Die Bewertung des Ausmaßes des Effektes auf die cGvHD wird damit als beträchtlich eingestuft.

Darüber hinaus wurde auch die Inzidenz der aGvHD in den beiden Gruppen der pair-matched Analyse beurteilt. Es gab eine ähnliche Inzidenz der aGvHD Grad 3 bis 4 in den beiden Gruppen. Es ist zu beachten, dass bei den Zalmoxis[®]-behandelten Patienten alle Anzeichen und Symptome von aGvHD Grad 2 bis 4 nach einer medianen Behandlungsdauer mit GCV / VCV von etwa zwei Wochen vollständig geheilt wurden, während die Daten über den Anteil der vollständigen GvHD-Auflösung und Behandlungsdauer bei den Kontrollpatienten im EBMT-Register nicht erhoben werden.

Das Ausmaß des Zusatznutzens auf Basis der aGvHD kann aufgrund der nicht vollständig erhobenen GvHD Auflösung in der EBMT Kontrollgruppe der pair-matched Analyse nicht quantifiziert werden. Jedoch bleibt auch hier zu betonen, dass eine endgültige Bewertung dieses Endpunktes basierend auf der noch laufenden randomisierten, kontrollierten TK008 Studie erfolgen sollte.

Infektionen

Die häufigsten Nebenwirkungen, welche in der Studie TK007 dokumentiert wurden, waren Infektionen. Bei einer medianen Beobachtungszeit von 3,8 Monaten (Bereich 0,1 bis 13,4 Monate) (die vom HSCT bis zum Zeitpunkt der Auflösung der letzten Infektion berechnet wurde) wurden für 47 Patienten insgesamt 249 infektiöse AEs berichtet. Für fünf Patienten wurden keine Infektionen dokumentiert.

Keine Infektionsdaten wurden für die 15 Patienten aus der TK008 Studie extrahiert, welche für die pair-matched Analyse genutzt wurden.

Das Ausmaß des Zusatznutzens auf Basis der Infektionen kann aufgrund der nicht durchführbaren pair-matched Analyse nicht quantifiziert werden.

Unerwünschte Ereignisse (AEs)

Analysen von AEs der Studie TK007 umfasste alle unerwünschten Ereignisse in der Safety-Population (n=52), die alle Patienten einschließt, die mindestens eine haploidentische HSCT erhielten. Die MedDRA-Version 16.0 wurde für die Kodierung von AEs verwendet. Insgesamt wurden 603 AEs gemeldet und nach Schweregrad als mild (8,6%), moderat (23,9%), schwer (34,5%) und lebensbedrohlich (14,3%) eingestuft, hinzu kamen noch kein anwendbares Grading durchführbar (18,6%) und fehlende Informationen (0,2 %). Lediglich 24 AEs (3,9%) wurden in Zusammenhang mit Zalmoxis[®] eingestuft und traten bei 11 von 30 behandelten Patienten (36,7%) auf. Die meisten der damit verbundenen AEs wurden sofort mit einer entsprechenden medizinischen Intervention behandelt und gelöst. Die häufigsten Nebenwirkungen, die in der Studie TK007 dokumentiert wurden, waren Infektionen (siehe 4.3.2.3.7.7). Die häufigste Nebenwirkung, die mit Zalmoxis[®] zusammenhängt, wird durch die aGvHD repräsentiert (siehe 4.3.2.3.7.6).

In der Studie TK007 wurden insgesamt 118 SAE in 46 von 52 (88%) Patienten in der Safety Population dokumentiert. Unter diesen traten 88 SAEs (75%) bei 27 (90%) Patienten auf, die mit Zalmoxis® behandelt wurden.

Lediglich zwei SAE (aGvHD bei 2 Patienten) wurden mit Zalmoxis® in Verbindung gebracht.

Häufig vorkommende SAE wurden durch CMV-Infektion (42%), rezidivierende Leukämie (21%) und Pneumonie (12%) repräsentiert. Andere häufige SAE waren Pyrexie und Atemversagen (10% für beide), aGvHD und Transplantatversagen (8%), akutes Atemnotsyndrom und Transplantatabstoßung (6% für jedes Ereignis), akutes Nierenversagen und septischer Schock (4% für jedes Ereignis), Infektionsschmerzen, akuter Atemstillstand, Knochenmarkversagen, bronchopulmonale Aspergillose, Herzstillstand, Herzinsuffizienz, zerebrale Blutung, zerebrale Ischämie, Chimärismus, Cholestase, Craniocerebrale Verletzung, Enzephalitis, Enzephalitis Cytomegalievirus, EBV-Infektion, Hämatopoetische Stammzellmobilisierung, hämolytische Anämie, Leberinsuffizienz, hypovolämischer Schock, Lymphadenopathie, gutartiges Meningiom, Panzytopenie, Pneumonie klebsiella, posttransplantierte lymphoproliferative Störung, Prerenalversagen, Sepsis, thrombotische Mikroangiopathie, Harnwegsinfektion und Erbrechen (2% für jedes Ereignis).

Es wurden keine SAE mit seltener oder sehr seltener Häufigkeit dokumentiert.

Keine AE wurden für die 15 Patienten aus der TK008 Studie extrahiert.

Das Ausmaß des Zusatznutzens auf Basis der AE kann aufgrund der nicht durchführbaren pair-matched Analyse nicht quantifiziert werden.

Zusatznutzen - Zusammenfassung

Zalmoxis® ist ein, innovativer therapeutischer Ansatz, der die Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit bei Patienten mit hämatologischen Malignitäten, welche durch allogene Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen eines haploidentischen Spenders behandelt werden, nachweislich verbessert.

Die Einzigartigkeit von Zalmoxis® liegt in seiner Fähigkeit, eine adäquate und beschleunigte Immunrestitution nach haploidentischer Transplantation hervorzurufen und gleichzeitig eine optimale Kontrolle der eventuellen GvHD ohne Notwendigkeit einer immunsuppressiven Therapie zu ermöglichen bei gleichzeitiger Verringerung der NRM und Verlängerung des Gesamtüberlebens.

Der Zusatznutzen beim Gesamtüberleben sowie der NRM und auch bei der chronischen GvHD ist beträchtlich. Der Zusatznutzen bei den anderen Wirksamkeitsendpunkten (Immunrestitution, Zeit bis zur Immunrestitution, Rückfall, akute GvHD, Infektionen, Adverse Ereignisse) ist nicht quantifizierbar. In der synoptischen Betrachtung überwiegen die nicht quantifizierbaren Wirksamkeitsendpunkte. Das Nutzen-Risiko Profil ist positiv. Tödliche im Zusammenhang mit der Therapie stehende unerwünschte Ereignisse traten nicht auf. Die unerwünschten Ereignisse waren bis auf wenige Einzelfälle therapierbar und reversibel.

Die pair-matched Analyse stellt die dritte Ebene der Evidenzstufen dar. Deshalb wird der Zusatznutzen wie folgt beschrieben:

Es gibt für Zalmoxis® einen Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, der jedoch vom Ausmaß her mindestens beträchtlich ist.

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 4-59: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Zalmoxis® als Begleittherapie bei haploidentischer hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSCT) bei Erwachsenen mit hämatologischen Malignitäten mit hohem Risiko.	Nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich

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 keine indirekten Vergleiche vorgelegt.

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.

Durch die geringe Anzahl an hämatologischen Hochrisikopatienten bei denen die Stammzelltransplantation durchgeführt werden kann, hat die Krankheit den Status der „seltenen Krankheit“ erhalten (Committee for orphan medicinal products of the European Medicine Agency (EMA), 2006). Daher ist auch die Evidenzgenerierung beeinträchtigt und folgerichtig müssen auch pragmatische Studiendesigns und deren Interpretation zum Nachweis des Zusatznutzens einer Therapie berücksichtigt werden. In §4(7) der VerFO des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017b), muss der pharmazeutische Hersteller die beste verfügbare Evidenz zum Nutznachweis einreichen. Für den Fall, dass keine direkte Evidenz (klinische Studie) für den Vergleich der neu eingeführten Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt, können auch adjustierte, indirekte Vergleiche eingereicht werden. Wie in §5(6) der G-BA VerFO dargelegt, kann der Evidenzgrad einer pair-matched Analyse im Sinne eines adjustierten, indirekten Vergleichs das Niveau III, einer retrospektiv vergleichenden Studie erhalten.

Der G-BA hat im Beschluss BAnz AT 31.08.2016 B3, zu Vismodegib, mit der Roche Pharma AG vereinbart, dass ein historischer Vergleich bei Dossier Einreichungen akzeptabel ist, vor allem dann, wenn eine randomisierte, kontrollierte Phase III Studie derzeit läuft und für eine erneute Einreichung, im Falle eines befristeten Beschlusses, genutzt werden kann (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016). Der G-BA hat in der Beratungsanforderung 2016-B-200 dieses Vorgehen, die bestmögliche Evidenz vorzulegen, bestätigt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017a).

Konsequenz für die Evidenzgenerierung: Die Prävalenz der zugrundeliegenden Indikation zusammen mit den Vergabekriterien der EMA bezüglich eines orphan drug Status ergab die Voraussetzung, dass Zalmoxis® eine Orphan-Indikation erhalten hat. Dadurch ist die Evidenzgenerierung stark erschwert und Denkmodelle zu Studiendesigns und zur Erkenntnisgewinnung aus (anderen) Orphan-Indikationen müssen in Betracht gezogen werden.

Eine Möglichkeit mit diesen kleinen Populationen umzugehen, vor allem auch bis zur Vorlage einer randomisierten, kontrollierten Studie, wurde in der Studie TK007 gewählt. Es handelt sich dabei um eine einarmige Studie. Sie ist dennoch nicht ‚unkontrolliert‘, da sie im vorliegenden Dossier mit einer externen historischen Kontrolle über eine pair-matched Analyse vorgelegt wird (European Medicine Agency (EMA), 2001). Damit eine solche Kontrollgruppe als überzeugend gelten kann, müssen verschiedene Rahmenbedingungen erfüllt sein (European Medicine Agency (EMA), 2001), da verzerrungsminimierende Aspekte wie Randomisierung und Verblindung in diesem Fall nicht möglich sind:

- i. Objektive Endpunkte, deren Ergebnis sehr verlässlich für jeden Patienten vorhergesagt werden können
- ii. Sehr großer Behandlungseffekt
- iii. Mögliche Einflussfaktoren, wie zum Beispiel Baseline-Charakteristika sind berücksichtigt
- iv. Wenige oder keine geeigneten Vergleichstherapien vorhanden

Ad (i) Für diese Erkrankung wurden in der pair-matched Analyse die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, Nicht-Rückfalls-Mortalität und die chronische GvHD gewählt, welche alle sehr verlässlich vorhergesagt werden können.

Ad (ii) Die Annahme der großen Behandlungseffekte konnten in der pair-matched Analyse bei allen drei Endpunkten bestätigt werden:

- In der pair-matched Analyse war das 1-Jahresgesamtüberleben in der Zalmoxis® Gruppe signifikant verbessert, verglichen mit der Kontrollgruppe ($p=0,01$). Die Überlebensraten betragen 49% für die Zalmoxis® Gruppe und 37% für die Kontrollgruppe.
- Basierend auf der pair-matched Analyse lag das NRM nach einem Jahr in der EBMT Kontrollgruppe bei 43% und bei 22% in der Zalmoxis® Gruppe ($p=0,014$).
- Die positiven Effekte von Zalmoxis® im Hinblick auf die cGvHD-Prävention sind im Hinblick auf die Auswirkungen, die die cGvHD auf die späte Sterblichkeit und die Veränderung der Lebensqualität hat, von größter Bedeutung (siehe Abbildung 34). Die 1-Jahresraten lagen bei 25% in der EBMT Kontrollgruppe und lediglich 6% in der Zalmoxis® Gruppe ($p=0,04$).

Ad (iii) Mit den in Abschnitt 4.3.2.3.7.9 genannten Subgruppen- bzw. Effektmodifikatoren wurden die wichtigsten Einflussfaktoren identifiziert und im Design bzw. in der statistischen Analyse berücksichtigt, d. h. es wurden die Subgruppen ausgewertet.

Ad (iv) Das bestimmende Merkmal dieser Patientengruppe ist die Stammzellentherapie als letzte Therapieoption wobei keine zugelassene Prophylaxe gegen eine GvHD Erkrankung in Deutschland verfügbar ist.

Die im Dossier vorliegende Evidenz ist die höchstmögliche Evidenz für Zalmoxis® zum momentanen Zeitpunkt. Die randomisierte, kontrollierte Studie TK008 welche gegen eine Standardtherapie ohne Zalmoxis® durchgeführt wird, ist noch fortlaufend. Ergebnisse werden im Jahr 2021 erwartet.

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.

Die im Dossier vorliegende Evidenz ist die höchstmögliche Evidenz für Zalmoxis® zum momentanen Zeitpunkt. Die randomisierte, kontrollierte Studie TK008 welche gegen die gegenwärtige Standardtherapie einer Stammzelltransplantation ohne Zalmoxis® durchgeführt wird, ist noch fortlaufend. Ergebnisse werden im Jahr 2021 erwartet.

Durch die geringe Anzahl an hämatologischen Hochrisikopatienten bei denen die Stammzelltransplantation durchgeführt werden kann, hat die Krankheit den Status der „seltenen Krankheit“ erhalten. Daher ist auch die Evidenzgenerierung beeinträchtigt und folgerichtig müssen zum momentanen Zeitpunkt auch pragmatische Studiendesigns und deren Interpretation zum Nachweis des Zusatznutzens einer Therapie berücksichtigt werden. In §4(7) der VerFO des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017b), muss der pharmazeutische Hersteller die beste verfügbare Evidenz zum Nutznachweis einreichen. Für den Fall, dass keine direkte Evidenz (klinische Studie) für den Vergleich der neu eingeführten Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt, können auch adjustierte, indirekte Vergleiche eingereicht werden. Wie in §5(6) die VerFO des G-BA dargelegt, kann der Evidenzgrad einer pair-matched Analyse im Sinne eines adjustierten, indirekten Vergleichs das Niveau III, einer retrospektiv vergleichenden Studie erhalten.

Der G-BA hat im Beschluss BAnz AT 31.08.2016 B3, zu Vismodegib, der Roche Pharma AG zugestimmt, dass ein historischer Vergleich bei Dossier Einreichungen akzeptabel ist, vor allem dann, wenn eine randomisierte, kontrollierte Phase III Studie derzeit läuft und für eine erneute Einreichung, im Falle eines befristeten Beschlusses, genutzt werden kann (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016). Der G-BA hat in der Beratungsanforderung 2016-B-200 dieses Vorgehen, die bestmögliche Evidenz vorzulegen, bestätigt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017a).

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 2005¹⁴, Molenberghs 2010¹⁵). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende 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 2006¹⁶) 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 2006¹⁷) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

¹⁴ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁵ 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.

¹⁶ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁷ Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Neben den Daten zu patientenrelevanten Endpunkten des Gesamtüberlebens, der Nicht-Rückfall-Mortalität und der (chronischen und akuten) GvHD, sowie der adversen Ereignisse und Infektionen wurden auch Surrogatendpunkte wie die Immunrekonstitution und Zeit bis zur Immunrekonstitution vorgelegt.

Der IR kommt eine besondere Rolle bei der Verabreichung von Zalmoxis® zu. Diese ist als Surrogat für das Langzeitergebnis auch bei Patienten, welche sich einer Stammzelltransplantation in CR unterzogen haben, zu adressieren. Dazu wurden die Raten der Hauptendpunkte (OS, Infektionen, NRM und Rückfall) von 15 Patienten mit CR bei HSCT, bei denen eine IR erreicht wurde verglichen, mit den 5 Patienten mit CR bei HSCT, welche die IR nicht erreichten. Im Vergleich zu Patienten ohne einer IR, hatten die Patienten mit IR ein um 75% geringeres Risiko eines Rückfalls oder ein um 86% geringeres Todesrisiko (nicht stratifiziertes HR = 0,14 für OS). Somit ist auch diese IR-Population mit einem erhöhten Gesamtüberleben, weniger infektiösen Ereignissen und einem reduzierten NRM assoziiert. Allerdings müssen diese Ergebnisse durch die kleinen Patientenzahlen mit Vorsicht interpretiert werden.

Infektiöse Komplikationen gelten als eine der Haupttodesursachen nach Stammzelltransplantationen (Kanakry et al., 2016). Dabei bestimmt die IR die Infektanfälligkeit eines Patienten, welche durch die Erfassung des Grades dieser Rekonstitution als individuelles Infektionsrisiko definiert werden kann.

Durch den direkten Zusammenhang der Immunrekonstitution und der Nicht-Rückfalls-Mortalität sowie dem Gesamtüberleben stellt diese einen patientenrelevanten Endpunkt dar (de Koning et al., 2016, Kim et al., 2015, Ogonek et al., 2016, Tischer et al., 2015). Die IR hat einen direkten Einfluss auf mögliche Infektionskrankheiten und dem damit erhöhten Todesrisiko und stellt somit für den Patienten eine relevante Zielgröße im Behandlungsalltag dar und ist nach Auffassung von Dompé farmaceutici S.p.A. im Zusammenhang mit der Morbidität zu diskutieren.

Die kumulative Inzidenz der NRM betrug 17% bei den 23 immunrekonstituierten Patienten, mit 4% (± 4) wegen Infektionen und 76% der 29 nicht immunrekonstituierten Patienten mit 38% (± 9) hervorgerufen durch Infektion.

Tabelle 4-60: Kumulative Inzidenzrate der Nicht-Rückfalls-Mortalität (+ Standardfehler) basierend auf der Studie TK007

Patienten	N	100 Tage	6 Monate	1 Jahr	5 Jahre	p-Wert
Alle	52	27 (+/-9)	40 (+/-8)	50 (+/-7)	50 (+/-7)	-
Nicht-Immunrekonstituiert	29	48 (+/-9)	66 (+/-9)	76 (+/-8)	76 (+/-8)	<0,0001
Immunrekonstituiert	23	0	9 (+/-6)	17 (+/-8)	17 (+/-8)	

Die kumulative Inzidenz von NRM, wie in Abbildung 35 dargestellt, war bei immunrekonstituierten Patienten (n=23, 17%) gegenüber nicht immunrekonstituierten Patienten signifikant reduziert (n=29; 76%; $p<0,0001$).

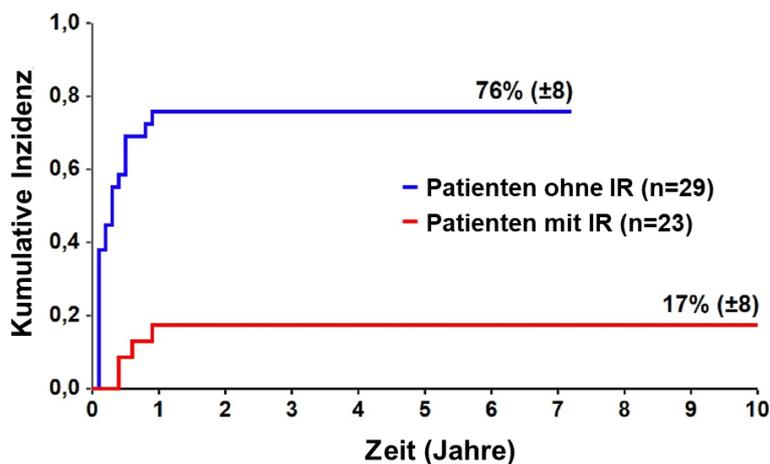


Abbildung 35: Kumulative Inzidenz der Nicht-Rückfalls-Mortalität nach Erreichen der Immunrekonstitution (n=52) – (MolMed S.p.A. (2013), übersetzt)

Insbesondere, starben 4 von 23 Patienten, die eine IR erreichten eines Todes unabhängig vom Krankheitsrückfall oder einer Progression, im Vergleich zu 22 von 29 Patienten, die keine IR erreichten, mit signifikant verringerten tödlichen Infektionen (1 von 23 gegenüber 11 von 29 Patienten; $p=0,005$) (vgl. Abbildung 36).

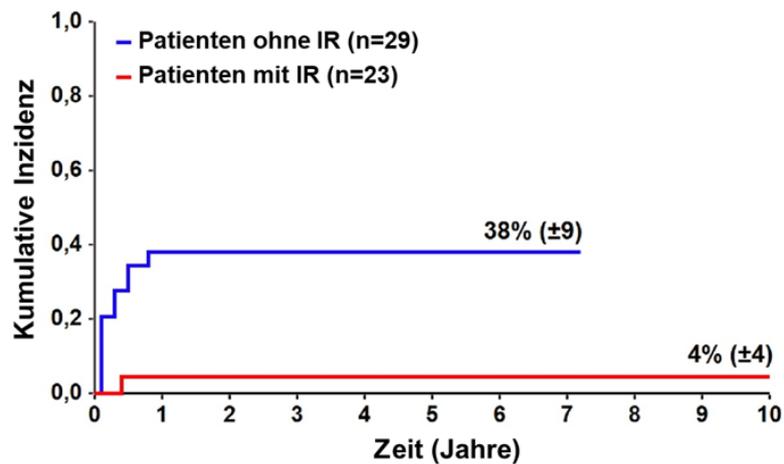


Abbildung 36: Kumulative Inzidenz der Nicht-Rückfalls-Mortalität nach Infektionen (n=52) – (MolMed S.p.A. (2013), übersetzt)

Darüber hinaus wurden bei immunrekonstituierten Patienten unabhängig von der Diagnose und dem Krankheitsstatus bei der Transplantation verringerte NRM-Werte berichtet. Unter den Patienten mit IR lag die NRM bei 20% für 15 Patienten bei Remission und 12% bei 8 Patienten mit aktiver Erkrankung bei HSCT, während es 18% für 11 Patienten mit de-novo AML und 17% für 12 Patienten mit anderen zugrundeliegenden Erkrankungen war.

Unter den 30 Patienten, die mit Zalmoxis® behandelt wurden, führte die schnelle und breite IR zu einer deutlichen Verringerung des 1-Jahres-NRM, was 17% bei den 23 Patienten mit IR und 71% bei den 7 Patienten ohne IR waren, mit 5 nicht-IR Patienten, die sehr schnell innerhalb der ersten 3 bis 10 Monate nach HSCT, ohne Hinweise auf einen Krankheitsrückfall oder Progression verstarben (siehe Abbildung 37).

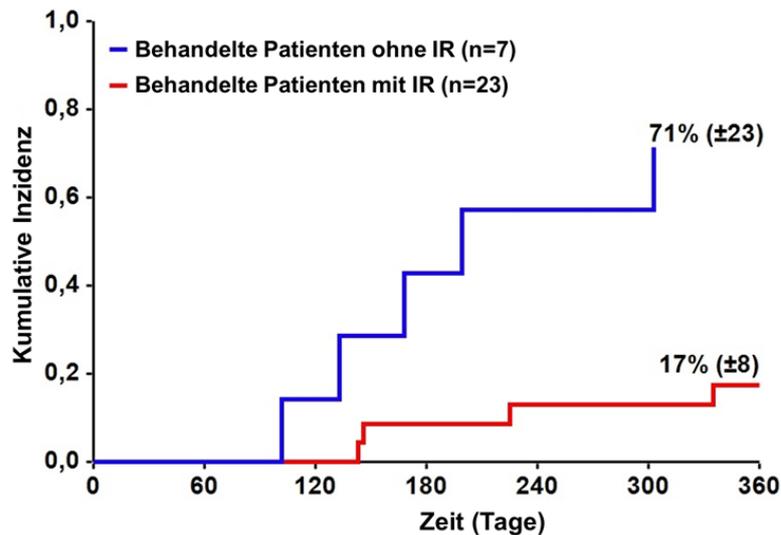


Abbildung 37: Nicht-Rückfalls-Mortalität nach Immunrekonstitution bei Zalmoxis® behandelten Patienten (n=30) - (European Medicine Agency (EMA) (2016a), übersetzt)

Ebenso führte unter den 20 behandelten Patienten in der CR bei HSCT die Erreichung der IR zu einer signifikanten Reduktion der 1-Jahres-NRM, nämlich 20% für die 15 Patienten mit IR und 100% für die 5 Patienten ohne IR, welche innerhalb der ersten 3 bis 10 Monate nach HSCT, ohne Anzeichen eines früheren Rezidivs, verstarben (Abbildung 38.)

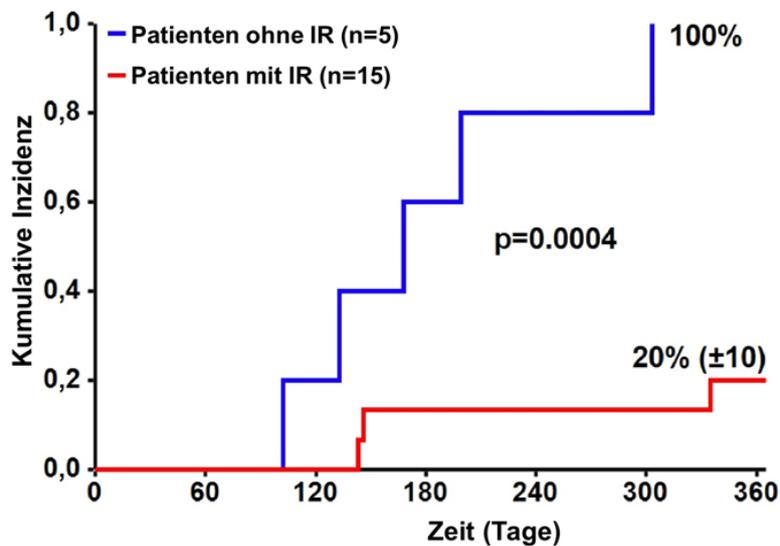


Abbildung 38: Nicht-Rückfalls-Mortalität nach Immunrekonstitution bei Zalmoxis[®] behandelten Patienten in kompletter Remission bei der HSCT (n=20) – (MolMed S.p.A. intern, übersetzt)

Die Daten zeigten, dass die mit Zalmoxis[®] behandelten Patienten ein niedrigeres NRM im Vergleich zu den Patienten hatten, die nicht behandelt wurden. Allerdings sind die Ergebnisse dieses Vergleichs mit Vorsicht zu interpretieren, da die Patienten, die tatsächlich mit Zalmoxis[®] behandelt werden können, jene Patienten sind, die nicht gestorben waren und beispielsweise keine GvHD entwickelten, obwohl sie keine IR hatten bis zum Zeitpunkt der Infusion mit Zalmoxis[®].

4.6 Liste der eingeschlossenen 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).

TK 007

Studienbericht/Studienprotokoll

- MOLMED S.P.A. 2002. Infusion of Donor Lymphocytes Transduced With the Suicide Gene HSV TK in Patients With Haematological Malignancies. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00423124>.
- MOLMED S.P.A. 2013. Final Study Report: Clinical Protocol TK007 (IPR/01) - A phase I-II study: infusion of donor lymphocytes transduced with the suicide gene HSV TK, after transplantation of allogeneic T-depleted stem cells from a haploidentical donor in patients with haematological malignancies.
- EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA). 2016a. Public Assessment report: Zalmoxis. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002801/WC500212588.pdf [Accessed 12.08.2017].
- EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA) 2016b. Zalmoxis: Day 180 Clarification meeting - Briefing document - Clinical Aspects.
- *Nachrichtlich: Das Dossier von MOLMED S.P.A. für Zalmoxis zur Einreichung bei der EMA befindet sich in Modul 5.*

Publikationen

- CICERI, F., BONINI, C., MARKTEL, S., ZAPPONE, E., SERVIDA, P., BERNARDI, M., PESCAROLLO, A., BONDANZA, A., PECCATORI, J., ROSSINI, S., MAGNANI, Z., SALOMONI, M., BENATI, C., PONZONI, M., CALLEGARO, L., CORRADINI, P., BREGNI, M., TRAVERSARI, C. & BORDIGNON, C. 2007. Antitumor effects of HSV-TK-engineered donor lymphocytes after allogeneic stem-cell transplantation. *Blood*, 109, 4698-4707.
- CICERI, F., BONINI, C., STANGHELLINI, M. T., BONDANZA, A., TRAVERSARI, C., SALOMONI, M., TURCHETTO, L., COLOMBI, S., BERNARDI, M., PECCATORI, J., PESCAROLLO, A., SERVIDA, P., MAGNANI, Z., PERNA, S. K., VALTOLINA, V., CRIPPA, F., CALLEGARO, L., SPOLDI, E., CROCCHIOLO, R., FLEISCHHAUER, K., PONZONI, M., VAGO, L., ROSSINI, S., SANTORO, A., TODISCO, E., APPERLEY, J., OLAVARRIA, E., SLAVIN, S., WEISSINGER, E. M., GANSER, A., STADLER, M., YANNAKI, E., FASSAS, A., ANAGNOSTOPOULOS, A., BREGNI, M., STAMPINO, C. G., BRUZZI, P. & BORDIGNON, C. 2009. Infusion of suicide-gene-engineered donor lymphocytes after family haploidentical haemopoietic stem-cell transplantation for leukaemia (the TK007 trial): a non-randomised phase I-II study. *Lancet Oncology*, 10, 489-500.
- VAGO, L., OLIVEIRA, G., BONDANZA, A., NOVIELLO, M., SOLDATI, C., GHIO, D., BRIGIDA, I., GRECO, R., LUPO STANGHELLINI, M. T., PECCATORI, J.,

FRACCHIA, S., DEL FIACCO, M., TRAVERSARI, C., AIUTI, A., DEL MASCHIO, A., BORDIGNON, C., CICERI, F. & BONINI, C. 2012. T-cell suicide gene therapy prompts thymic renewal in adults after hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*, 120, 1820-1830.

Studienregistereinträge

- CLINICALTRIALS.GOV. 2017a. *Infusion of Donor Lymphocytes Transduced With the Suicide Gene HSV TK in Patients With Haematological Malignancies* [Online]. Available: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00423124> [Accessed 14.11.2017].
- EU CLINICAL TRIALS REGISTER. 2017a. *A phase I-II study: infusion of donor lymphocytes transduced with the suicide gene HSV TK, after transplantation of allogeneic T-depleted stem cells from a haploidentical donor in patients with haematological malignancies* [Online]. Available: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2005-003587-34> [Accessed 14.11.2017].
- ICTRP SEARCH PORTAL OF THE WHO. 2017a. *Infusion of Donor Lymphocytes Transduced With the Suicide Gene HSV TK in Patients With Haematological Malignancies* [Online]. Available: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00423124> [Accessed 14.11.2017].

TK 008

Studienbericht/Studienprotokoll

- MOLMED S.P.A. 2010. TK008: Efficacy Study on the Strategy of HSV-Tk Engineering Donor Lymphocytes to Treat Patients With High Risk Acute Leukemia / TK008 Randomized Phase III Trial of Haploidentical HCT With or Without an Add Back Strategy of HSV-Tk Donor Lymphocytes in Patients With High Risk Acute Leukemia (NCT00914628). <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00914628>.
- MOLMED S.P.A. 2016. Clinical Study Protocol: TK008: Randomized phase III trial of haploidentical HCT with or without an add back strategy of HSV-Tk donor lymphocytes in patients with high risk acute leukemia.
- EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA). 2016a. Public Assessment report: Zalmoxis. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002801/WC500212588.pdf [Accessed 12.08.2017].
- EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA) 2016b. Zalmoxis: Day 180 Clarification meeting - Briefing document - Clinical Aspects.
- *Nachrichtlich: Das Dossier von MOLMED S.P.A. für Zalmoxis zur Einreichung bei der EMA befindet sich in Modul 5.*

Publikationen

- BORDIGNON, C., BONINI, C., SARINA, B., LAMBIASE, A. & CICERI, F. 2012. Randomized phase III trial of haploidentical HCT with or without an add back strategy of HSV-TK donor lymphocytes in patients with high-risk acute leukemia. *Journal of Clinical Oncology. Conference*, 30.
- BONINI, C., CICERI, F., NAGLER, A., YANNAKI, E., STANGHELLINI, M. T. L., OLIVEIRA, G., BONDANZA, A., VAGO, L., GRECO, R., PECCATORI, J., OLOVARRIA, E., MISCHAK-WEISSINGER, E. M., STADLER, M., BUNJES, D., NIEDERWIESER, D., UHAREK, L., BETHGE, W. A., DIPERSIO, J. F., DONATO, M. L., PECORA, A. L., COLOMBI, S., ANTONIO, L. & BORDIGNON, C. 2014. Infusion of donor lymphocytes genetically engineered to express the herpes simplex virus thymidine kinase (HSV-TK) suicide gene after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation (HSCT): Preliminary efficacy data from the randomized tk008 study. *Blood. Conference: 56th Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH*, 124.
- CICERI, F., BONINI, C., NAGLER, A., YANNAKI, E., STANGHELLINI, M. T. L., BONDANZA, A., OLIVEIRA, G., GRECO, R., OLAVARRIA, E., WEISSINGER, E. M., STADLER, M., BUNJES, D., NIEDERWIESER, D., UHAREK, L., BETHGE, W., DI PERSIO, J., DONATO, M., PECORA, A., LAMBIASE, A. & BORDIGNON, C. 2014. Efficacy of HSV-TK+ suicide gene donor lymphocytes after haploidentical transplantation (haplo-HSCT): Preliminary results of randomized TK008 study. *Journal of Clinical Oncology. Conference*, 32.
- CICERI, F., LUPO STANGHELLINI, M. T., GRECO, R., FORCINA, A., BONDANZA, A., VAGO, L., PECCATORI, J., LAMBIASE, A., BORDIGNON, C. & BONINI, C. 2015. Kinetics of acute and chronic GvHD control by ganciclovir in-vivo HSV-TK suicide gene activation: Long-term GvHD free survival in 57 patients after haploidentical TK-cells. *Bone Marrow Transplantation*, 50, S21-S22.
- CICERI, F., BONINI, C., NAGLER, A., YANNAKI, E., STANGHELLINI, M. T. L., BONDANZA, A., GRECO, R., OLOVARRIA, E., MISCHAK-WEISSINGER, E. M., STADLER, M., BUNJES, D. W., NIEDERWIESER, D., UHAREK, L., BETGHE, W., DIPERSIO, J. F., DONATO, M. L., PECORA, A. L., COLOMBI, S., LAMBIASE, A. & BORDIGNON, C. 2016. Impact of immune reconstitution (IR) and graft-versus-host disease (GvHD) on clinical outcomes after treatment with donor T cells transduced to express the herpes simplex virus thymidine-kinase suicide gene (TK cells) in acute leukemia patients undergoing haploidentical hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Blood. Conference: 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH*, 128.

Studienregistereinträge

- CLINICALTRIALS.GOV. 2017b. *TK008: Efficacy Study on the Strategy of HSV-Tk Engineering Donor Lymphocytes to Treat Patients With High Risk Acute Leukemia (NCT00914628)* [Online]. Available: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00914628> [Accessed 14.11.2017].
- DEUTSCHES INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE DOKUMENTATION UND INFORMATION (DIMDI). 2017. *2009-012973-37 TK008:Randomized phase III trial of haploidentical HCTwith or without an add back strategy of HSV-Tk donor lymphocytes in patients with high risk acute leukemia (Pharm.Net Klinische Studien)*

- [Online]. Available: https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments#__DEFANCHOR__ [Accessed 14.11.2017].
- EU CLINICAL TRIALS REGISTER. 2017b. *TK008: Randomized phase III trial of haploidentical HCT with or without an add back strategy of HSV-Tk donor lymphocytes in patients with high risk acute leukemia (EudraCT 2009-012973-37)* [Online]. Available: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-012973-37> [Accessed 14.11.2017].
 - ICTRP SEARCH PORTAL OF THE WHO. 2017b. *TK008: Efficacy Study on the Strategy of HSV-Tk Engineering Donor Lymphocytes to Treat Patients With High Risk Acute Leukemia* [Online]. Available: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00914628> [Accessed 14.11.2017].

Pair-matched Analyse

Studienbericht/Studienprotokoll

- EUROPEAN GROUP FOR BLOOD AND MARROW TRANSPLANTATION (EBMT) 2015a. EBMT REPORT: Comparison of TK-treated patients with controls reported to the EBMT registry.
- EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA). 2016a. Public Assessment report: Zalmoxis. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002801/WC500212588.pdf [Accessed 12.08.2017].
- EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA) 2016b. Zalmoxis: Day 180 Clarification meeting - Briefing document - Clinical Aspects.
- *Nachrichtlich: Das Dossier von MOLMED S.P.A. für Zalmoxis zur Einreichung bei der EMA befindet sich in Modul 5.*

Publikationen

keine

Studienregistereinträge

keine

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), 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. ARAI, S., JAGASIA, M., STORER, B., CHAI, X., PIDALA, J., CUTLER, C., ARORA, M., WEISDORF, D. J., FLOWERS, M. E., MARTIN, P. J., PALMER, J., JACOBSON, D., PAVLETIC, S. Z., VOGELSONG, G. B. & LEE, S. J. 2011. Global and organ-specific chronic graft-versus-host disease severity according to the 2005 NIH Consensus Criteria. *Blood*, 118, 4242-9.
2. ASSISTANCE PUBLIQUE - HÔPITAUX DE PARIS, PARIS 12 VAL DE MARNE UNIVERSITY & MARIE CURIE UNIVERSITY 2010. Suicide Gene Therapy for Donor Lymphocytes Infusion After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (NCT01086735)(ILD-TK01). In: U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (ed.) *ClinicalTrials.gov*. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01086735>.
3. BACIGALUPO, A., SICA, S. & VAN LINT, M. T. 2016. Failure to effectively treat chronic graft-versus-host disease: a strong call for prevention. *Haematologica*, 101, e214-5.
4. BARTSCH, H. H. (ed.) 2001. *Hämatopoetische Stammzelltransplantation neue Konzepte in der Rehabilitation und Nachsorge transplantierte Patienten; 29 Tabellen*, Basel Freiburg [Breisgau] [u.a.]: Karger.
5. BONINI, C., CICERI, F., NAGLER, A., YANNAKI, E., STANGHELLINI, M. T. L., OLIVEIRA, G., BONDANZA, A., VAGO, L., GRECO, R., PECCATORI, J., OLOVARRIA, E., MISCHAK-WEISSINGER, E. M., STADLER, M., BUNJES, D., NIEDERWIESER, D., UHAREK, L., BETHGE, W. A., DIPERSIO, J. F., DONATO, M. L., PECORA, A. L., COLOMBI, S., ANTONIO, L. & BORDIGNON, C. 2014. Infusion of donor lymphocytes genetically engineered to express the herpes simplex virus thymidine kinase (HSV-TK) suicide gene after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation (HSCT): Preliminary efficacy data from the randomized tk008 study. *Blood. Conference: 56th Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH*, 124.
6. BONINI, C., FERRARI, G., VERZELETTI, S., SERVIDA, P., ZAPPONE, E., RUGGIERI, L., PONZONI, M., ROSSINI, S., MAVILIO, F., TRAVERSARI, C. & BORDIGNON, C. 1997. HSV-TK Gene Transfer into Donor Lymphocytes for Control of Allogeneic Graft-Versus-Leukemia. *Science*, 276, 1719-1724.
7. BONINI, C., GREZ, M., TRAVERSARI, C., CICERI, F., MARKTEL, S., FERRARI, G., DINAUER, M., SADAT, M., AIUTI, A., DEOLA, S., RADRIZZANI, M., HAGENBEEK, A., APPERLEY, J., EBELING, S., MARTENS, A., KOLB, H. J., WEBER, M., LOTTI, F., GRANDE, A., WEISSINGER, E., BUEREN, J. A., LAMANA, M., FALKENBURG, J. H., HEEMSKERK, M. H., AUSTIN, T., KORNBLAU, S., MARINI, F., BENATI, C., MAGNANI, Z., CAZZANIGA, S., TOMA, S., GALLO-STAMPINO, C., INTRONA, M., SLAVIN, S., GREENBERG, P. D., BREGNI, M., MAVILIO, F. & BORDIGNON, C. 2003. Safety of retroviral gene marking with a truncated NGF receptor. *Nat Med*, 9, 367-9.
8. BORDIGNON, C. & BONINI, C. 1995. Transfer of the HSV-tk Gene into Donor Peripheral Blood Lymphocytes for In Vivo Modulation of Donor Anti-Tumor Immunity after Allogeneic Bone Marrow Transplantation. *Human Gene Therapy*, 6, 813-819.
9. BORDIGNON, C., BONINI, C., SARINA, B., LAMBIASE, A. & CICERI, F. 2012. Randomized phase III trial of haploidentical HCT with or without an add back strategy

- of HSV-TK donor lymphocytes in patients with high-risk acute leukemia. *Journal of Clinical Oncology. Conference*, 30.
10. BOYIADZIS, M., ARORA, M., KLEIN, J. P., HASSEBROEK, A., HEMMER, M., URBANO-ISPIZUA, A., ANTIN, J. H., BOLWELL, B. J., CAHN, J. Y., CAIRO, M. S., CUTLER, C. S., FLOWERS, M. E., GALE, R. P., HERZIG, R., ISOLA, L. M., JACOBSON, D. A., JAGASIA, M. H., KLUMPP, T. R., LEE, S. J., PETERSDORF, E. W., SANTARONE, S., SPELLMAN, S. R., SCHOUTEN, H. C., VERDONCK, L. F., WINGARD, J. R., WEISDORF, D. J., HOROWITZ, M. M. & PAVLETIC, S. Z. 2015. Impact of Chronic Graft-versus-Host Disease on Late Relapse and Survival on 7,489 Patients after Myeloablative Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Leukemia. *Clin Cancer Res*, 21, 2020-8.
 11. BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT (BMG). 2017. *Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 3 des Gesetzes vom 4. Mai 2017 (BGBl. I S. 1050) geändert worden ist* [Online]. Available: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf> [Accessed 13.09.2017].
 12. CICERI, F., BONINI, C., MARKTEL, S., ZAPPONE, E., SERVIDA, P., BERNARDI, M., PESCAROLLO, A., BONDANZA, A., PECCATORI, J., ROSSINI, S., MAGNANI, Z., SALOMONI, M., BENATI, C., PONZONI, M., CALLEGARO, L., CORRADINI, P., BREGNI, M., TRAVERSARI, C. & BORDIGNON, C. 2007. Antitumor effects of HSV-TK-engineered donor lymphocytes after allogeneic stem-cell transplantation. *Blood*, 109, 4698-4707.
 13. CICERI, F., BONINI, C., NAGLER, A., YANNAKI, E., STANGHELLINI, M. T. L., BONDANZA, A., GRECO, R., OLOVARRIA, E., MISCHAK-WEISSINGER, E. M., STADLER, M., BUNJES, D. W., NIEDERWIESER, D., UHAREK, L., BETGHE, W., DIPERSIO, J. F., DONATO, M. L., PECORA, A. L., COLOMBI, S., LAMBIASE, A. & BORDIGNON, C. 2016. Impact of immune reconstitution (IR) and graft-versus-host disease (GvHD) on clinical outcomes after treatment with donor T cells transduced to express the herpes simplex virus thymidine-kinase suicide gene (TK cells) in acute leukemia patients undergoing haploidentical hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Blood. Conference: 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH*, 128.
 14. CICERI, F., BONINI, C., NAGLER, A., YANNAKI, E., STANGHELLINI, M. T. L., BONDANZA, A., OLIVEIRA, G., GRECO, R., OLAVARRIA, E., WEISSINGER, E. M., STADLER, M., BUNJES, D., NIEDERWIESER, D., UHAREK, L., BETHGE, W., DI PERSIO, J., DONATO, M., PECORA, A., LAMBIASE, A. & BORDIGNON, C. 2014. Efficacy of HSV-TK+ suicide gene donor lymphocytes after haploidentical transplantation (haplo-HSCT): Preliminary results of randomized TK008 study. *Journal of Clinical Oncology. Conference*, 32.
 15. CICERI, F., BONINI, C., STANGHELLINI, M. T., BONDANZA, A., TRAVERSARI, C., SALOMONI, M., TURCHETTO, L., COLOMBI, S., BERNARDI, M., PECCATORI, J., PESCAROLLO, A., SERVIDA, P., MAGNANI, Z., PERNA, S. K., VALTOLINA, V., CRIPPA, F., CALLEGARO, L., SPOLDI, E., CROCCHIOLO, R., FLEISCHHAUER, K., PONZONI, M., VAGO, L., ROSSINI, S., SANTORO, A., TODISCO, E., APPERLEY, J., OLAVARRIA, E., SLAVIN, S., WEISSINGER, E. M., GANSER, A., STADLER, M., YANNAKI, E., FASSAS, A., ANAGNOSTOPOULOS, A., BREGNI, M., STAMPINO, C. G., BRUZZI, P. & BORDIGNON, C. 2009. Infusion of suicide-gene-engineered donor lymphocytes after family haploidentical

- haemopoietic stem-cell transplantation for leukaemia (the TK007 trial): a non-randomised phase I-II study. *Lancet Oncology*, 10, 489-500.
16. CICERI, F., LABOPIN, M., AVERSA, F., ROWE, J. M., BUNJES, D., LEWALLE, P., NAGLER, A., DI BARTOLOMEO, P., LACERDA, J. F., LUPO STANGHELLINI, M. T., POLGE, E., FRASSONI, F., MARTELLI, M. F., ROCHA, V., ACUTE LEUKEMIA WORKING PARTY OF EUROPEAN, B. & MARROW TRANSPLANT, G. 2008. A survey of fully haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in adults with high-risk acute leukemia: a risk factor analysis of outcomes for patients in remission at transplantation. *Blood*, 112, 3574-81.
 17. CICERI, F., LUPO STANGHELLINI, M. T., GRECO, R., FORCINA, A., BONDANZA, A., VAGO, L., PECCATORI, J., LAMBIASE, A., BORDIGNON, C. & BONINI, C. 2015. Kinetics of acute and chronic GvHD control by ganciclovir in-vivo HSV-TK suicide gene activation: Long-term GvHD free survival in 57 patients after haploidentical TK-cells. *Bone Marrow Transplantation*, 50, S21-S22.
 18. CIUREA, S. O., ZHANG, M. J., BACIGALUPO, A. A., BASHEY, A., APPELBAUM, F. R., ALJITAWI, O. S., ARMAND, P., ANTIN, J. H., CHEN, J., DEVINE, S. M., FOWLER, D. H., LUZNIK, L., NAKAMURA, R., O'DONNELL, P. V., PERALES, M. A., PINGALI, S. R., PORTER, D. L., RICHES, M. R., RINGDEN, O. T., ROCHA, V., VIJ, R., WEISDORF, D. J., CHAMPLIN, R. E., HOROWITZ, M. M., FUCHS, E. J. & EAPEN, M. 2015. Haploidentical transplant with posttransplant cyclophosphamide vs matched unrelated donor transplant for acute myeloid leukemia. *Blood*, 126, 1033-40.
 19. CLINICALTRIALS.GOV. 2017a. *Infusion of Donor Lymphocytes Transduced With the Suicide Gene HSV TK in Patients With Haematological Malignancies* [Online]. Available: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00423124> [Accessed 18.09.2017].
 20. CLINICALTRIALS.GOV. 2017b. *TK008: Efficacy Study on the Strategy of HSV-Tk Engineering Donor Lymphocytes to Treat Patients With High Risk Acute Leukemia (NTC00914628)* [Online]. Available: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00914628> [Accessed 18.09.2017].
 21. COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP) OF THE EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA). 2009. *Guideline on follow-up of patients administered with gene therapy medicinal products (EMEA/CHMP/GTWP/60436/2007)* [Online]. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/11/WC500013424.pdf [Accessed 20.09.2017].
 22. COMMITTEE FOR ORPHAN MEDICINAL PRODUCTS OF THE EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA). 2006. Public Summary of positive opinion for Orphan Designation of herpes simplex 1 virus-thymidine kinase and truncated low affinity nerve growth factor receptor transfected donor lymphocytes for the adjunctive treatment of haematopoietic cell transplantation. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006312.pdf [Accessed 12.08.2017].
 23. CORNELISSEN, J. J., GRATWOHL, A., SCHLENK, R. F., SIERRA, J., BORNHAUSER, M., JULIUSSON, G., RACIL, Z., ROWE, J. M., RUSSELL, N., MOHTY, M., LOWENBERG, B., SOCIE, G., NIEDERWIESER, D. & OSSENKOPPELE, G. J. 2012. The European LeukemiaNet AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: an integrated-risk adapted approach. *Nat Rev Clin Oncol*, 9, 579-90.

24. CORNELISSEN, J. J., VAN PUTTEN, W. L., VERDONCK, L. F., THEOBALD, M., JACKY, E., DAENEN, S. M., VAN MARWIJK KOOY, M., WIJERMANS, P., SCHOUTEN, H., HUIJGENS, P. C., VAN DER LELIE, H., FEY, M., FERRANT, A., MAERTENS, J., GRATWOHL, A. & LOWENBERG, B. 2007. Results of a HOVON/SAKK donor versus no-donor analysis of myeloablative HLA-identical sibling stem cell transplantation in first remission acute myeloid leukemia in young and middle-aged adults: benefits for whom? *Blood*, 109, 3658-66.
25. DE KONING, C., NIERKENS, S. & BOELEN, J. J. 2016. Strategies before, during, and after hematopoietic cell transplantation to improve T-cell immune reconstitution. *Blood*, 128, 2607-2615.
26. DEUTSCHES INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE DOKUMENTATION UND INFORMATION (DIMDI). 2017. 2009-012973-37 TK008: *Randomized phase III trial of haploidentical HCT with or without an add back strategy of HSV-Tk donor lymphocytes in patients with high risk acute leukemia (Pharm.Net Klinische Studien)* [Online]. Available: https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments#_DEFANCHOR [Accessed 18.09.2017].
27. DGHO DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR HÄMATOLOGIE UND MEDIZINISCHE ONKOLOGIE E.V. 2017. *Onkopedia Leitline Graft-versus-Host Erkrankung, chronisch (Januar 2017)* [Online]. Available: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/graft-versus-host-erkrankung-chronisch/@@view/html/index.html> [Accessed 20.09.2017].
28. EU CLINICAL TRIALS REGISTER. 2017a. *A phase I-II study: infusion of donor lymphocytes transduced with the suicide gene HSV TK, after transplantation of allogeneic T-depleted stem cells from a haploidentical donor in patients with haematological malignancies* [Online]. Available: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2005-003587-34> [Accessed 18.09.2017].
29. EU CLINICAL TRIALS REGISTER. 2017b. *TK008: Randomized phase III trial of haploidentical HCT with or without an add back strategy of HSV-Tk donor lymphocytes in patients with high risk acute leukemia (EudraCT 2009-012973-37)* [Online]. Available: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-012973-37> [Accessed 18.09.2017].
30. EUROPEAN GROUP FOR BLOOD AND MARROW TRANSPLANTATION (EBMT) 2015a. EBMT REPORT: Comparison of TK-treated patients with controls reported to the EBMT registry.
31. EUROPEAN GROUP FOR BLOOD AND MARROW TRANSPLANTATION (EBMT). 2015b. Guidelines for the conduct registry based studies using the EBMT database. Available: <http://www.ebmt.org/Contents/Data-Management/Documents/GuidelinesConductRegistryStudies.pdf> [Accessed 27.03.2017].
32. EUROPEAN GROUP FOR BLOOD AND MARROW TRANSPLANTATION (EBMT). 2017. MED-AB FORMS MANUAL - Guide to the completion of the EBMT HSCT Med-AB Forms (Version 07.09.2017). Available: <https://www.ebmt.org/Contents/Data-Management/Registrystructure/MED-ABdatacollectionforms/Documents/MED-ABFormsManual.pdf> [Accessed 14.09.2017].

33. EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA). 2001. *ICH Topic E 10. Choice of Control Group in Clinical Trials (CPMP/ICH/364/96)* [Online]. London. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002925.pdf [Accessed 20.09.2017].
34. EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA). 2016a. Public Assessment report: Zalmoxis. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002801/WC500212588.pdf [Accessed 12.08.2017].
35. EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA) 2016b. Zalmoxis: Day 180 Clarification meeting - Briefing document - Clinical Aspects.
36. FILIPOVICH, A. H., WEISDORF, D., PAVLETIC, S., SOCIE, G., WINGARD, J. R., LEE, S. J., MARTIN, P., CHIEN, J., PRZEPIORKA, D., COURIEL, D., COWEN, E. W., DINNDORF, P., FARRELL, A., HARTZMAN, R., HENSLEE-DOWNEY, J., JACOBSON, D., MCDONALD, G., MITTLEMAN, B., RIZZO, J. D., ROBINSON, M., SCHUBERT, M., SCHULTZ, K., SHULMAN, H., TURNER, M., VOGELSANG, G. & FLOWERS, M. E. 2005. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant*, 11, 945-56.
37. GARIN, M. I., GARRETT, E., TIBERGHEN, P., APPERLEY, J. F., CHALMERS, D., MELO, J. V. & FERRAND, C. 2001. Molecular mechanism for ganciclovir resistance in human T lymphocytes transduced with retroviral vectors carrying the herpes simplex virus thymidine kinase gene. *Blood*, 97, 122-129.
38. GARTLEHNER, G. & MOORE, C. G. 2008. Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 24, 170-177.
39. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). 2016. *Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vismodegib (Neubewertung nach Fristablauf) - Beschluss vom 04.08.2016. Beschlusstext und Tragende Gründe* [Online]. Available: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/219/#tab/beschluesse> [Accessed].
40. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA) 2017a. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2016-B-200. Allogene T-Zellen als Begleittherapie bei haploidentischer hämatopoetischer Stammzelltransplantation.
41. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). 2017b. *Verfahrensordnung 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 am 20. April 2017, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 04.08.2017 B2, in Kraft getreten am 5. August 2017.* [Online]. Available: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1436/VerfO_2017-04-20_iK-2017-08-05.pdf [Accessed 13.09.2017].
42. GRAGERT, L., EAPEN, M., WILLIAMS, E., FREEMAN, J., SPELLMAN, S., BAITTY, R., HARTZMAN, R., RIZZO, J. D., HOROWITZ, M., CONFER, D. & MAIERS, M. 2014. HLA match likelihoods for hematopoietic stem-cell grafts in the U.S. registry. *New England Journal of Medicine*, 371, 339-48.
43. GRAY, R. J. 1988. A Class of K-Sample Tests for Comparing the Cumulative Incidence of a Competing Risk. *The Annals of Statistics*, 16, 1141-1154.
44. HASHIMOTO, H., KITANO, S., UEDA, R., ITO, A., TADA, K., FUJI, S., KIM, S. W., YAMASHITA, T., TOMURA, D., NUKAYA, I., MINENO, J., FUKUDA, T., MORI, S., TAKAUE, Y. & HEIKE, Y. 2015a. Erratum to: Infusion of donor

- lymphocytes expressing the herpes simplex virus thymidine kinase suicide gene for recurrent hematologic malignancies after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (Int J Hematol, 2015, 102, 101-110, DOI 10.1007/s12185-015-1801-5). *International Journal of Hematology*, 102, 506.
45. HASHIMOTO, H., KITANO, S., UEDA, R., ITO, A., TADA, K., FUJI, S., YAMASHITA, T., TOMURA, D., NUKAYA, I., MINENO, J., FUKUDA, T., MORI, S., TAKAUE, Y. & HEIKE, Y. 2015b. Infusion of donor lymphocytes expressing the herpes simplex virus thymidine kinase suicide gene for recurrent hematologic malignancies after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *International Journal of Hematology*, 102, 101-110.
46. HASHIMOTO, H., KITANO, S., YAMAGATA, S., MIYAGI MAESHIMA, A., UEDA, R., ITO, A., TADA, K., FUJI, S., YAMASHITA, T., TOMURA, D., NUKAYA, I., MINENO, J., FUKUDA, T., MORI, S., TAKAUE, Y. & HEIKE, Y. 2015c. Donor lymphocytes expressing the herpes simplex virus thymidine kinase suicide gene: Detailed immunological function following add-back after haplo-identical transplantation. *Cytotherapy*, 17, 1820-1830.
47. ICTRP SEARCH PORTAL OF THE WHO. 2017a. *Infusion of Donor Lymphocytes Transduced With the Suicide Gene HSV TK in Patients With Haematological Malignancies* [Online]. Available: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00423124> [Accessed 18.09.2017].
48. ICTRP SEARCH PORTAL OF THE WHO. 2017b. *TK008: Efficacy Study on the Strategy of HSV-Tk Engineering Donor Lymphocytes to Treat Patients With High Risk Acute Leukemia* [Online]. Available: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00914628> [Accessed 18.09.2017].
49. INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN (IQWiG). 2017. *Allgemeine Methoden - Version 5.0 vom 10.07.2017* [Online]. Available: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf> [Accessed 13.09.2017].
50. KANAKRY, C. G., FUCHS, E. J. & LUZNIK, L. 2016. Modern approaches to HLA-haploidentical blood or marrow transplantation. *Nat Rev Clin Oncol*, 13, 132.
51. KIM, H. T., ARMAND, P., FREDERICK, D., ANDLER, E., CUTLER, C., KORETH, J., ALYEA, E. P., 3RD, ANTIN, J. H., SOIFFER, R. J., RITZ, J. & HO, V. T. 2015. Absolute lymphocyte count recovery after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation predicts clinical outcome. *Biol Blood Marrow Transplant*, 21, 873-80.
52. KORETH, J., SCHLENK, R., KOPECKY, K. J., HONDA, S., SIERRA, J., DJULBEGOVIC, B. J., WADLEIGH, M., DEANGELO, D. J., STONE, R. M., SAKAMAKI, H., APPELBAUM, F. R., DOHNER, H., ANTIN, J. H., SOIFFER, R. J. & CUTLER, C. 2009. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. *JAMA*, 301, 2349-61.
53. MEDIZINISCHE HOCHSCHULE HANNOVER HÄMATOLOGIE - HÄMOSTASEOLOGIE ONKOLOGIE UND STAMMZELLTRANSPLANTATION 2010. Induction and regulation of a graft-versus-leucemia-effects after allogeneic T-cell depleted stem cell transplantation in patients with chronic myeloid leucemia (CML) and acute leucemia in complete remission by HSV-Tk (Herpes simplex virus thymidin kinase) transduced allogeneic lymphocytes and Ganciclovir-therapy in high-grade GvH

- (Graft versus Host) disease (**MHH2157**). In: WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) (ed.) *International Clinical Trials Registry Platform*. <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00000211>.
54. MOLMED S.P.A. 2002. Infusion of Donor Lymphocytes Transduced With the Suicide Gene HSV TK in Patients With Haematological Malignancies (**NCT00423124**)(TK007). In: U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (ed.) *ClinicalTrials.gov*. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00423124>.
55. MOLMED S.P.A. 2010. TK008: Efficacy Study on the Strategy of HSV-Tk Engineering Donor Lymphocytes to Treat Patients With High Risk Acute Leukemia / TK008 Randomized Phase III Trial of Haploidentical HCT With or Without an Add Back Strategy of HSV-Tk Donor Lymphocytes in Patients With High Risk Acute Leukemia (**NCT00914628**)(TK008). In: U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (ed.) *ClinicalTrials.gov*. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00914628>.
56. MOLMED S.P.A. 2013. Final Study Report: Clinical Protocol TK007 (IPR/01) - A phase I-II study: infusion of donor lymphocytes transduced with the suicide gene HSV TK, after transplantation of allogeneic T-depleted stem cells from a haploidentical donor in patients with haematological malignancies.
57. MOLMED S.P.A. 2016. Clinical Study Protocol: TK008: Randomized phase III trial of haploidentical HCT with or without an add back strategy of HSV-Tk donor lymphocytes in patients with high risk acute leukemia.
58. NATIONAL CANCER CENTER HOSPITAL TOKYO 2009. "Add-back" therapy with HSV-TK gene transduced donor lymphocytes after T-cell-depleted haplo-identical hematopoietic stem cell transplantation (**JPRN-UMIN000002502**). In: WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) (ed.) *International Clinical Trials Registry Platform*. <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002502>.
59. OGONEK, J., KRALJ JURIC, M., GHIMIRE, S., VARANASI, P. R., HOLLER, E., GREINIX, H. & WEISSINGER, E. 2016. Immune Reconstitution after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Immunol*, 7, 507.
60. PASSWEG, J. R., BALDOMERO, H., BADER, P., BONINI, C., CESARO, S., DREGER, P., DUARTE, R. F., DUFOUR, C., KUBALL, J., FARGE-BANCEL, D., GENNERY, A., KROGER, N., LANZA, F., NAGLER, A., SUREDA, A. & MOHTY, M. 2016. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually. *Bone Marrow Transplant*, 51, 786-92.
61. PIEMONTESE, S., CICERI, F., LABOPIN, M., BACIGALUPO, A., HUANG, H., SANTARONE, S., GORIN, N. C., KOC, Y., WU, D., BEELEN, D., TISCHER, J., EHNINGER, G., ARCESE, W., NAGLER, A., MOHTY, M., ACUTE LEUKEMIA WORKING PARTY OF THE EUROPEAN GROUP FOR, B. & MARROW, T. 2015. A survey on unmanipulated haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in adults with acute leukemia. *Leukemia*, 29, 1069-75.
62. ROBERT KOCH-INSTITUT. 2016. *Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016* [Online]. Available: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?blob=publicationFile [Accessed 14.09.2017].
63. SALANTI, G., MARINHO, V. & HIGGINS, J. P. T. 2009. A case study of multiple-treatments meta-analysis demonstrates that covariates should be considered. *Journal of Clinical Epidemiology*, 62, 857-864.

64. SONG, F., LOKE, Y. K., WALSH, T., GLENNY, A. M., EASTWOOD, A. J. & ALTMAN, D. G. 2009. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *British Medical Journal*, 338, b1147.
65. SOZIALGESETZBUCH V. 2017. *Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 4 des Gesetzes vom 14. August 2017 (BGBl. I S. 3214) geändert worden ist* [Online]. Available: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/BJNR024820988.html#BJNR024820988BJNG000100328 [Accessed 13.09.2017].
66. SUTTON, A., ADES, A. E., COOPER, N. & ABRAMS, K. 2008. Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. *Pharmacoeconomics*, 26, 753-67.
67. TISCHER, J., ENGEL, N., FRITSCH, S., PREVALSEK, D., HUBMANN, M., SCHULZ, C., ZOELLNER, A. K., BUCKLEIN, V., REIBKE, R., MUMM, F., RIEGER, C. T., HILL, W., LEDDEROSE, G., STEMMLER, H. J., KOHNKE, T., JAGER, G., KOLB, H. J., SCHMID, C., MOOSMANN, A. & HAUSMANN, A. 2015. Virus infection in HLA-haploidentical hematopoietic stem cell transplantation: incidence in the context of immune recovery in two different transplantation settings. *Ann Hematol*, 94, 1677-88.
68. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES - FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). 2007. *Guidance for Industry - Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics - from the Center for Drug Evaluation and Research (CDER) AND Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)* [Online]. Available: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf> [Accessed 13.09.2007].
69. VAGO, L., OLIVEIRA, G., BONDANZA, A., NOVIELLO, M., SOLDATI, C., GHIO, D., BRIGIDA, I., GRECO, R., LUPO STANGHELLINI, M. T., PECCATORI, J., FRACCHIA, S., DEL FIACCO, M., TRAVERSARI, C., AIUTI, A., DEL MASCHIO, A., BORDIGNON, C., CICERI, F. & BONINI, C. 2012. T-cell suicide gene therapy prompts thymic renewal in adults after hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*, 120, 1820-1830.
70. WONG, S. S. L., WILCZYNSKI, N. L. & HAYNES, R. B. 2006. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *Journal of the Medical Library Association*, 94, 451-455.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁸] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁸ 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**MEDLINE**

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	04.08.2017	
Zeitsegment	1946 bis aktuell	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	herpes simplex thymidine kinase.mp.	213
2	herpes simplex virus thymidine kinase.mp.	1646
3	(herpes and simplex and thymidine and kinase).mp.	4018
4	Simplexvirus/ and Thymidine Kinase/	2210
5	1 or 2 or 3 or 4	4449
6	HSV-TK.mp.	1160
7	HSVTK.mp.	352
8	(HSV and TK).mp.	1924
9	6 OR 7 OR 8	2246
10	Zalmoxis.mp.	2
11	5 OR 9 OR 10	4830
12	Hematopoietic Stem Cell Transplantation/	35405
13	HSCT.mp.	7797
14	Bone Marrow Transplantation/	44151
15	bone.mp. and marrow.mp. and transplant*.mp.	74574
16	bone.mp. and marrow.mp. and graft*.mp.	23714
17	stem.mp. and cell.mp. and transplant*.mp.	97803
18	14 or 15 or 16 or 17	146549
19	(allogeneic or haploidentical or haematopoietic).mp.	60390
20	18 and 19	33167
21	12 or 13 or 20	54849
22	11 and 21	106

¹⁹ 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.

23	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	739516
24	22 and 23	1

Update der bibliographischen Literaturrecherche am 23.10.2017

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.10.2017	
Zeitsegment	1946 bis aktuell	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁰] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	herpes simplex thymidine kinase.mp.	218
2	herpes simplex virus thymidine kinase.mp.	1695
3	(herpes and simplex and thymidine and kinase).mp.	4171
4	Simplexvirus/ and Thymidine Kinase/	2308
5	1 or 2 or 3 or 4	4612
6	HSV-TK.mp.	1190
7	HSVTK.mp.	359
8	(HSV and TK).mp.	1991
9	6 OR 7 OR 8	2320
10	Zalmoxis.mp.	2
11	5 OR 9 OR 10	5007
12	Hematopoietic Stem Cell Transplantation/	36703
13	HSCT.mp.	8189
14	Bone Marrow Transplantation/	45486
15	bone.mp. and marrow.mp. and transplant*.mp.	77110
16	bone.mp. and marrow.mp. and graft*.mp.	24416
17	stem.mp. and cell.mp. and transplant*.mp.	102120
18	14 or 15 or 16 or 17	152501
19	(allogeneic or haploidentical or haematopoietic).mp.	62816
20	18 and 19	34425

²⁰ 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.

21	12 or 13 or 20	56846
22	11 and 21	115
23	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	782129
24	22 and 23	2

Der folgende, bereits in der ersten Suche enthaltende Artikel *CICERI, F., BONINI, C., STANGHELLINI, M. T., BONDANZA, A., TRAVERSARI, C., SALOMONI, M., TURCHETTO, L., COLOMBI, S., BERNARDI, M., PECCATORI, J., PESCAROLLO, A., SERVIDA, P., MAGNANI, Z., PERNA, S. K., VALTOLINA, V., CRIPPA, F., CALLEGARO, L., SPOLDI, E., CROCCHIOLO, R., FLEISCHHAUER, K., PONZONI, M., VAGO, L., ROSSINI, S., SANTORO, A., TODISCO, E., APPERLEY, J., OLAVARRIA, E., SLAVIN, S., WEISSINGER, E. M., GANSER, A., STADLER, M., YANNAKI, E., FASSAS, A., ANAGNOSTOPOULOS, A., BREGNI, M., STAMPINO, C. G., BRUZZI, P. & BORDIGNON, C. 2009. Infusion of suicide-gene-engineered donor lymphocytes after family haploidentical haemopoietic stem-cell transplantation for leukaemia (the TK007 trial): a non-randomised phase I-II study. *Lancet Oncology*, 10, 489-500.* ist in der upgedateten Suche nocheinmal zusätzlich zu finden. Da es sich um eine Dopplung handelt, verändert es das Ergebnis qualitativ nicht.

Es fließen statt einem Artikel aus der ersten Suche, folglich zwei Artikel in die bibliographische Literaturrecherche ein. Die Dopplung wird in der ersten Stufe der die bibliographischen Literaturrecherche ausgeschlossen. Siehe Zahlen in Klammern in Abbildung 1.

EMBASE

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	04.08.2017	
Zeitsegment	1974 bis aktuell	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

1	herpes simplex thymidine kinase.mp.	268
2	herpes simplex virus thymidine kinase.mp.	1914
3	(herpes and simplex and thymidine and kinase).mp.	5301
4	herpes simplex virus/ or simplexvirus/	22759
5	thymidine kinase/	10227
6	4 and 5	2154
7	1 or 2 or 3 or 6	5320
8	HSV-TK.mp.	1503
9	HSVTK.mp.	496
10	(HSV and TK).mp.	2323
11	8 OR 9 OR 10	2759
12	Zalmoxis.mp.	7
13	7 OR 11 OR 12	5920
14	hematopoietic stem cell transplantation/	31380
15	HSCT.mp.	20270
16	bone marrow transplantation/	48017
17	bone.mp. and marrow.mp. and transplant*.mp.	122814
18	bone.mp. and marrow.mp. and graft*.mp.	44254
19	stem.mp. and cell.mp. and transplant*.mp.	175548
20	16 or 17 or 18 or 19	243754
21	(allogeneic or haploidentical or haematopoietic).mp.	103326
22	20 and 21	65104
23	14 or 15 or 22	89053
24	13 and 23	195
25	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	1090734
26	24 and 25	7

Update der bibliographischen Literaturrecherche am 23.10.2017

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	23.10.2017
Zeitsegment	1974 bis aktuell

Suchfilter		Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²²] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	herpes simplex thymidine kinase.mp.	268
2	herpes simplex virus thymidine kinase.mp.	1926
3	(herpes and simplex and thymidine and kinase).mp.	5329
4	herpes simplex virus/ or simplexvirus/	22953
5	thymidine kinase/	10285
6	4 and 5	2165
7	1 or 2 or 3 or 6	5348
8	HSV-TK.mp.	1515
9	HSVTK.mp.	503
10	(HSV and TK).mp.	2340
11	8 OR 9 OR 10	2781
12	Zalmoxis.mp.	8
13	7 OR 11 OR 12	5960
14	hematopoietic stem cell transplantation/	31969
15	HSCT.mp.	20766
16	bone marrow transplantation/	48397
17	bone.mp. and marrow.mp. and transplant*.mp.	124426
18	bone.mp. and marrow.mp. and graft*.mp.	44724
19	stem.mp. and cell.mp. and transplant*.mp.	179651
20	16 or 17 or 18 or 19	248579
21	(allogeneic or haploidentical or haematopoietic).mp.	104956
22	20 and 21	66243
23	14 or 15 or 22	90704
24	13 and 23	196
25	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	1116236
26	24 and 25	7

Die sieben gefundenen Treffer in der Update-Suche sind identisch mit der ersten Suche.

²² 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.

Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	
Suchoberfläche	http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search?searchRow.searchOptions.searchProducts=clinicalTrialsDoi	
Datum der Suche	10.08.2017	
Zeitsegment	1948 bis aktuell	
Suchfilter	Es wurde kein Suchfilter verwendet.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(herpes simplex thymidine kinase):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	23
2	(herpes simplex virus thymidine kinase):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	20
3	(herpes and simplex and thymidine and kinase):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	23
4	MeSH descriptor: [Simplexvirus] explode all trees	354
5	MeSH descriptor: [Thymidine Kinase] explode all trees	18
6	#4 and #5	5
#7	(HSV-TK):ti,ab,kw	6
#8	HSVTK:ti,ab,kw	1
#9	(HSV and TK):ti,ab,kw	8
10	Zalmoxis:ti,ab,kw	0
11	#1 or #2 or #3 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10	23
12	MeSH descriptor: [Hematopoietic Stem Cell Transplantation] explode all trees	1353
13	H SCT:ti,ab,kw	638
14	MeSH descriptor: [Bone Marrow Transplantation] explode all trees	1446
15	(bone and marrow and transplant*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3671
16	(bone and marrow and graft*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	971
17	(stem and cell and transplant*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5511
18	#14 or #15 or #16 or #17	7800
19	(allogeneic or haploidentical or haematopoietic):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3458
20	#18 and #19	2280
21	#12 or #13 or #20	3392
22	#11 and #21	4
	Nachrichtlich davon Trials	4

Update der bibliographischen Literaturrecherche am 23.10.2017

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	
Suchoberfläche	http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search?searchRow.searchOptions.searchProducts=clinicalTrialsDoi	
Datum der Suche	23.10.2017	
Zeitsegment	1948 bis aktuell	
Suchfilter	Es wurde kein Suchfilter verwendet.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(herpes simplex thymidine kinase):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	23
2	(herpes simplex virus thymidine kinase):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	20
3	(herpes and simplex and thymidine and kinase):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	23
4	MeSH descriptor: [Simplexvirus] explode all trees	356
5	MeSH descriptor: [Thymidine Kinase] explode all trees	18
6	#4 and #5	5
#7	(HSV-TK):ti,ab,kw	6
#8	HSVTK:ti,ab,kw	1
#9	(HSV and TK):ti,ab,kw	8
10	Zalmoxis:ti,ab,kw	0
11	#1 or #2 or #3 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10	23
12	MeSH descriptor: [Hematopoietic Stem Cell Transplantation] explode all trees	1366
13	HSCT:ti,ab,kw	694
14	MeSH descriptor: [Bone Marrow Transplantation] explode all trees	1447
15	(bone and marrow and transplant*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3758
16	(bone and marrow and graft*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	985
17	(stem and cell and transplant*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5807
18	#14 or #15 or #16 or #17	8124
19	(allogeneic or haploidentical or haematopoietic):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3616
20	#18 and #19	2403
21	#12 or #13 or #20	3538
22	#11 and #21	4
	Nachrichtlich davon Trials	4

Die vier gefundenen Treffer in der Update-Suche sind identisch mit der ersten Suche.

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurden an dieser Stelle keine weiteren Untersuchungen durchgeführt

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**MEDLINE**

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	04.08.2017	
Zeitsegment	1946 bis aktuell	
Suchfilter	Es wurde kein Suchfilter verwendet.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	herpes simplex thymidine kinase.mp.	213
2	herpes simplex virus thymidine kinase.mp.	1646
3	(herpes and simplex and thymidine and kinase).mp.	4018
4	Simplexvirus/ and Thymidine Kinase/	2210
5	1 or 2 or 3 or 4	4449
6	HSV-TK.mp.	1160
7	HSVTK.mp.	352
8	(HSV and TK).mp.	1924
9	6 OR 7 OR 8	2246
10	Zalmoxis.mp.	2
11	5 OR 9 OR 10	4830
12	Hematopoietic Stem Cell Transplantation/	35405
13	HSCT.mp.	7797
14	Bone Marrow Transplantation/	44151
15	bone.mp. and marrow.mp. and transplant*.mp.	74574
16	bone.mp. and marrow.mp. and graft*.mp.	23714
17	stem.mp. and cell.mp. and transplant*.mp.	97803
18	14 or 15 or 16 or 17	146549
19	(allogeneic or haploidentical or haematopoietic).mp.	60390
20	18 and 19	33167
21	12 or 13 or 20	54849
22	11 and 21	106

Update der bibliographischen Literaturrecherche am 23.10.2017

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.10.2017	
Zeitsegment	1946 bis aktuell	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²³] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	herpes simplex thymidine kinase.mp.	218
2	herpes simplex virus thymidine kinase.mp.	1695
3	(herpes and simplex and thymidine and kinase).mp.	4171
4	Simplexvirus/ and Thymidine Kinase/	2308
5	1 or 2 or 3 or 4	4612
6	HSV-TK.mp.	1190
7	HSVTK.mp.	359
8	(HSV and TK).mp.	1991
9	6 OR 7 OR 8	2320
10	Zalmoxis.mp.	2
11	5 OR 9 OR 10	5007
12	Hematopoietic Stem Cell Transplantation/	36703
13	HSCT.mp.	8189
14	Bone Marrow Transplantation/	45486
15	bone.mp. and marrow.mp. and transplant*.mp.	77110
16	bone.mp. and marrow.mp. and graft*.mp.	24416
17	stem.mp. and cell.mp. and transplant*.mp.	102120
18	14 or 15 or 16 or 17	152501
19	(allogeneic or haploidentical or haematopoietic).mp.	62816
20	18 and 19	34425
21	12 or 13 or 20	56846
22	11 and 21	115

²³ 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.

Der folgenden neun, bereits in der ersten Suche enthaltende Artikel

1. BONDANZA, A., VALTOLINA, V., MAGNANI, Z., PONZONI, M., FLEISCHHAUER, K., BONYHADI, M., TRAVERSARI, C., SANVITO, F., TOMA, S., RADRIZZANI, M., LA SETA-CATAMANCIO, S., CICERI, F., BORDIGNON, C. & BONINI, C. 2006. *Suicide gene therapy of graft-versus-host disease induced by central memory human T lymphocytes. Blood, 107, 1828-36.*
2. BONINI, C., CICERI, F., MARKTEL, S. & BORDIGNON, C. 1998. *Suicide-gene-transduced T-cells for the regulation of the graft-versus-leukemia effect. Vox Sanguinis, 74 Suppl 2, 341-3.*
3. BONINI, C., FERRARI, G., VERZELETTI, S., SERVIDA, P., ZAPPONE, E., RUGGIERI, L., PONZONI, M., ROSSINI, S., MAVILIO, F., TRAVERSARI, C. & BORDIGNON, C. 1997. *HSV-TK gene transfer into donor lymphocytes for control of allogeneic graft-versus-leukemia. Science, 276, 1719-24.*
4. CATTOGLIO, C., MARUGGI, G., BARTHOLOMAE, C., MALANI, N., PELLIN, D., COCCHIARELLA, F., MAGNANI, Z., CICERI, F., AMBROSI, A., VON KALLE, C., BUSHMAN, F. D., BONINI, C., SCHMIDT, M., MAVILIO, F. & RECCHIA, A. 2010. *High-definition mapping of retroviral integration sites defines the fate of allogeneic T cells after donor lymphocyte infusion. PLoS ONE [Electronic Resource], 5, e15*
5. CICERI, F., BONINI, C., STANGHELLINI, M. T., BONDANZA, A., TRAVERSARI, C., SALOMONI, M., TURCHETTO, L., COLOMBI, S., BERNARDI, M., PECCATORI, J., PESCAROLLO, A., SERVIDA, P., MAGNANI, Z., PERNA, S. K., VALTOLINA, V., CRIPPA, F., CALLEGARO, L., SPOLDI, E., CROCCHIOLO, R., FLEISCHHAUER, K., PONZONI, M., VAGO, L., ROSSINI, S., SANTORO, A., TODISCO, E., APPERLEY, J., OLAVARRIA, E., SLAVIN, S., WEISSINGER, E. M., GANSER, A., STADLER, M., YANNAKI, E., FASSAS, A., ANAGNOSTOPOULOS, A., BREGNI, M., STAMPINO, C. G., BRUZZI, P. & BORDIGNON, C. 2009. *Infusion of suicide-gene-engineered donor lymphocytes after family haploidentical haemopoietic stem-cell transplantation for leukaemia (the TK007 trial): a non-randomised phase I-II study. Lancet Oncology, 10, 489-500.*
6. KAKIUCHI, S., TSUJI, M., NISHIMURA, H., YOSHIKAWA, T., WANG, L., TAKAYAMA-ITO, M., KINOSHITA, H., LIM, C. K., FUJII, H., YAMADA, S., HARADA, S., OKA, A., MIZUGUCHI, M., TANIGUCHI, S. & SAIJO, M. 2017. *Association of the Emergence of Acyclovir-Resistant Herpes Simplex Virus Type 1 With Prognosis in Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients. Journal of Infectious Diseases, 215, 865-873.*
7. MARKTEL, S., MAGNANI, Z., CICERI, F., CAZZANIGA, S., RIDDELL, S. R., TRAVERSARI, C., BORDIGNON, C. & BONINI, C. 2003. *Immunologic potential of*

donor lymphocytes expressing a suicide gene for early immune reconstitution after hematopoietic T-cell-depleted stem cell transplantation. Blood, 101, 1290-8.

8. THOMIS, D. C., MARKTEL, S., BONINI, C., TRAVERSARI, C., GILMAN, M., BORDIGNON, C. & CLACKSON, T. 2001. A Fas-based suicide switch in human T cells for the treatment of graft-versus-host disease. *Blood, 97, 1249-57.*
9. VAGO, L., OLIVEIRA, G., BONDANZA, A., NOVIELLO, M., SOLDATI, C., GHIO, D., BRIGIDA, I., GRECO, R., LUPO STANGHELLINI, M. T., PECCATORI, J., FRACCHIA, S., DEL FIACCO, M., TRAVERSARI, C., AIUTI, A., DEL MASCHIO, A., BORDIGNON, C., CICERI, F. & BONINI, C. 2012. T-cell suicide gene therapy prompts thymic renewal in adults after hematopoietic stem cell transplantation. *Blood, 120, 1820-30.*

sind in der upgedateten Suche noch einmal zusätzlich zu finden. Da es sich ausschließlich um Dopplungen handelt, verändert es das Ergebnis nicht.

Es fließen statt 106 Artikel aus der ersten Suche, folglich 115 Artikel in die bibliographische Literaturrecherche ein. Die Dopplungen werden in der ersten Stufe der die bibliographischen Literaturrecherche ausgeschlossen. Siehe Zahlen in Klammern in Abbildung 3.

EMBASE

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	04.08.2017	
Zeitsegment	1974 bis aktuell	
Suchfilter	Es wurde kein Suchfilter verwendet.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	herpes simplex thymidine kinase.mp.	268
2	herpes simplex virus thymidine kinase.mp.	1914
3	(herpes and simplex and thymidine and kinase).mp.	5301
4	herpes simplex virus/ or simplexvirus/	22759
5	thymidine kinase/	10227
6	4 and 5	2154
7	1 or 2 or 3 or 6	5320
8	HSV-TK.mp.	1503
9	HSVTK.mp.	496
10	(HSV and TK).mp.	2323
11	8 OR 9 OR 10	2759
12	Zalmoxis.mp.	7
13	7 OR 11 OR 12	5920
14	hematopoietic stem cell transplantation/	31380
15	HSCT.mp.	20270
16	bone marrow transplantation/	48017
17	bone.mp. and marrow.mp. and transplant*.mp.	122814
18	bone.mp. and marrow.mp. and graft*.mp.	44254
19	stem.mp. and cell.mp. and transplant*.mp.	175548
20	16 or 17 or 18 or 19	243754
21	(allogeneic or haploidentical or haematopoietic).mp.	103326
22	20 and 21	65104
23	14 or 15 or 22	89053
24	13 and 23	195

Update der bibliographischen Literaturrecherche am 23.10.2017

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.10.2017	
Zeitsegment	1974 bis aktuell	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁴] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	herpes simplex thymidine kinase.mp.	268
2	herpes simplex virus thymidine kinase.mp.	1926
3	(herpes and simplex and thymidine and kinase).mp.	5329
4	herpes simplex virus/ or simplexvirus/	22953
5	thymidine kinase/	10285
6	4 and 5	2165
7	1 or 2 or 3 or 6	5348
8	HSV-TK.mp.	1515
9	HSVTK.mp.	503
10	(HSV and TK).mp.	2340
11	8 OR 9 OR 10	2781
12	Zalmoxis.mp.	8
13	7 OR 11 OR 12	5960
14	hematopoietic stem cell transplantation/	31969
15	HSCT.mp.	20766
16	bone marrow transplantation/	48397
17	bone.mp. and marrow.mp. and transplant*.mp.	124426
18	bone.mp. and marrow.mp. and graft*.mp.	44724
19	stem.mp. and cell.mp. and transplant*.mp.	179651
20	16 or 17 or 18 or 19	248579
21	(allogeneic or haploidentical or haematopoietic).mp.	104956
22	20 and 21	66243
23	14 or 15 or 22	90704
24	13 and 23	196

²⁴ 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.

Der folgende, bereits in der ersten Suche enthaltene Artikel VAGO, L., OLIVEIRA, G., BONDANZA, A., NOVIELLO, M., SOLDATI, C., GHIO, D., BRIGIDA, I., GRECO, R., LUPO STANGHELLINI, M. T., PECCATORI, J., FRACCHIA, S., DEL FIACCO, M., TRAVERSARI, C., AIUTI, A., DEL MASCHIO, A., BORDIGNON, C., CICERI, F. & BONINI, C. 2012. *T-cell suicide gene therapy prompts thymic renewal in adults after hematopoietic stem cell transplantation. Blood, 120, 1820-1830.* ist in der upgedateten Suche noch einmal zusätzlich zu finden. Da es sich um eine Dopplung handelt, verändert es das Ergebnis nicht.

Es fließen statt 195 Artikel aus der ersten Suche, folglich 196 Artikel in die bibliographische Literaturrecherche ein. Die Dopplungen werden in der ersten Stufe der die bibliographischen Literaturrecherche ausgeschlossen. Siehe Zahlen in Klammern in Abbildung 3.

Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	
Suchoberfläche	http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search?searchRow.searchOptions.searchProducts=clinicalTrialsDoi	
Datum der Suche	10.08.2017	
Zeitsegment	1948 bis aktuell	
Suchfilter	Es wurde kein Suchfilter verwendet.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(herpes simplex thymidine kinase):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	23
2	(herpes simplex virus thymidine kinase):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	20
3	(herpes and simplex and thymidine and kinase):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	23
4	MeSH descriptor: [Simplexvirus] explode all trees	354
5	MeSH descriptor: [Thymidine Kinase] explode all trees	18
6	#4 and #5	5
#7	(HSV-TK):ti,ab,kw	6
#8	HSVTK:ti,ab,kw	1
#9	(HSV and TK):ti,ab,kw	8
10	Zalmoxis:ti,ab,kw	0
11	#1 or #2 or #3 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10	23
12	MeSH descriptor: [Hematopoietic Stem Cell Transplantation] explode all trees	1353
13	HSCT:ti,ab,kw	638
14	MeSH descriptor: [Bone Marrow Transplantation] explode all trees	1446
15	(bone and marrow and transplant*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3671
16	(bone and marrow and graft*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	971
17	(stem and cell and transplant*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5511
18	#14 or #15 or #16 or #17	7800
19	(allogeneic or haploidentical or haematopoietic):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3458
20	#18 and #19	2280
21	#12 or #13 or #20	3392
22	#11 and #21	4
	Nachrichtlich davon Trials	4

Update der bibliographischen Literaturrecherche am 23.10.2017

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	
Suchoberfläche	http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search?searchRow.searchOptions.searchProducts=clinicalTrialsDoi	
Datum der Suche	23.10.2017	
Zeitsegment	1948 bis aktuell	
Suchfilter	Es wurde kein Suchfilter verwendet.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(herpes simplex thymidine kinase):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	23
2	(herpes simplex virus thymidine kinase):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	20
3	(herpes and simplex and thymidine and kinase):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	23
4	MeSH descriptor: [Simplexvirus] explode all trees	356
5	MeSH descriptor: [Thymidine Kinase] explode all trees	18
6	#4 and #5	5
#7	(HSV-TK):ti,ab,kw	6
#8	HSVTK:ti,ab,kw	1
#9	(HSV and TK):ti,ab,kw	8
10	Zalmoxis:ti,ab,kw	0
11	#1 or #2 or #3 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10	23
12	MeSH descriptor: [Hematopoietic Stem Cell Transplantation] explode all trees	1366
13	HSCT:ti,ab,kw	694
14	MeSH descriptor: [Bone Marrow Transplantation] explode all trees	1447
15	(bone and marrow and transplant*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3758
16	(bone and marrow and graft*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	985
17	(stem and cell and transplant*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5807
18	#14 or #15 or #16 or #17	8124
19	(allogeneic or haploidentical or haematopoietic):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3616
20	#18 and #19	2403
21	#12 or #13 or #20	3538
22	#11 and #21	4
	Nachrichtlich davon Trials	4

Die vier gefundenen Treffer in der Update-Suche sind identisch mit der ersten Suche.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern 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 jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	18.09.2017, zuletzt am 14.11.2017
Suchstrategie	(HSV-TK) [ALL-FIELDS]
Treffer	13

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	18.09.2017, zuletzt am 14.11.2017
Suchstrategie	(HSV TK) [ALL-FIELDS]
Treffer	18

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	18.09.2017, zuletzt am 14.11.2017
Suchstrategie	(herpes simplex thymidine kinase) [ALL-FIELDS]
Treffer	10

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	18.09.2017, zuletzt am 14.11.2017
Suchstrategie	(Zalmoxis) [ALL-FIELDS]
Treffer	0

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	18.09.2017, zuletzt am 14.11.2017
Suchstrategie	(HSV-TK) [ALL-FIELDS]
Treffer	3

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	18.09.2017, zuletzt am 14.11.2017
Suchstrategie	(HSV TK) [ALL-FIELDS]
Treffer	3

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	18.09.2017, zuletzt am 14.11.2017
Suchstrategie	(herpes simplex thymidine kinase) [ALL-FIELDS]
Treffer	1

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	18.09.2017, zuletzt am 14.11.2017
Suchstrategie	(Zalmoxis) [ALL-FIELDS]
Treffer	0

Studienregister	ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	18.09.2017, zuletzt am 14.11.2017
Suchstrategie	(HSV-TK) [ALL-FIELDS]
Treffer	11

Studienregister	ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	18.09.2017, zuletzt am 14.11.2017
Suchstrategie	(HSV TK) [ALL-FIELDS]
Treffer	11

Studienregister	ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	18.09.2017, zuletzt am 14.11.2017
Suchstrategie	(herpes simplex thymidine kinase) [ALL-FIELDS]
Treffer	3

Studienregister	ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	18.09.2017, zuletzt am 14.11.2017
Suchstrategie	(Zalmoxis) [ALL-FIELDS]
Treffer	0

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	18.09.2017, zuletzt am 14.11.2017
Suchstrategie	(HSV-TK) [ALL-FIELDS]
Treffer	1

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	18.09.2017, zuletzt am 14.11.2017
Suchstrategie	(HSV TK) [ALL-FIELDS]
Treffer	1

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	18.09.2017, zuletzt am 14.11.2017
Suchstrategie	(herpes simplex thymidine kinase) [ALL-FIELDS]
Treffer	0

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	18.09.2017, zuletzt am 14.11.2017
Suchstrategie	(Zalmoxis) [ALL-FIELDS]
Treffer	0

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurden an dieser Stelle keine weiteren Untersuchungen durchgeführt

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	18.09.2017, zuletzt am 14.11.2017
Suchstrategie	(HSV-TK) [ALL-FIELDS]
Treffer	13

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	18.09.2017, zuletzt am 14.11.2017
Suchstrategie	(HSV TK) [ALL-FIELDS]
Treffer	18

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	18.09.2017, zuletzt am 14.11.2017
Suchstrategie	(herpes simplex thymidine kinase) [ALL-FIELDS]
Treffer	10

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	18.09.2017, zuletzt am 14.11.2017
Suchstrategie	(Zalmoxis) [ALL-FIELDS]
Treffer	0

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	18.09.2017, zuletzt am 14.11.2017
Suchstrategie	(HSV-TK) [ALL-FIELDS]
Treffer	3

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	18.09.2017, zuletzt am 14.11.2017
Suchstrategie	(HSV TK) [ALL-FIELDS]
Treffer	3

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	18.09.2017, zuletzt am 14.11.2017
Suchstrategie	(herpes simplex thymidine kinase) [ALL-FIELDS]
Treffer	1

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	18.09.2017, zuletzt am 14.11.2017
Suchstrategie	(Zalmoxis) [ALL-FIELDS]
Treffer	0

Studienregister	ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	18.09.2017, zuletzt am 14.11.2017
Suchstrategie	(HSV-TK) [ALL-FIELDS]
Treffer	11

Studienregister	ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	18.09.2017, zuletzt am 14.11.2017
Suchstrategie	(HSV TK) [ALL-FIELDS]
Treffer	11

Studienregister	ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	18.09.2017, zuletzt am 14.11.2017
Suchstrategie	(herpes simplex thymidine kinase) [ALL-FIELDS]
Treffer	3

Studienregister	ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	18.09.2017, zuletzt am 14.11.2017
Suchstrategie	(Zalmoxis) [ALL-FIELDS]
Treffer	0

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	18.09.2017, zuletzt am 14.11.2017
Suchstrategie	(HSV-TK) [ALL-FIELDS]
Treffer	1

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	18.09.2017, zuletzt am 14.11.2017
Suchstrategie	(HSV TK) [ALL-FIELDS]
Treffer	1

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	18.09.2017, zuletzt am 14.11.2017
Suchstrategie	(herpes simplex thymidine kinase) [ALL-FIELDS]
Treffer	0

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	18.09.2017, zuletzt am 14.11.2017
Suchstrategie	(Zalmoxis) [ALL-FIELDS]
Treffer	0

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 4.2.1 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle Treffer wurden auf Ebene des Titel-/Abstractscreening bereits ausgeschlossen. Es wurden keine Volltexte gesichtet.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurden an dieser Stelle keine weiteren Untersuchungen durchgeführt.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es verblieben 16 Treffer zur Volltextscreening. Die drei nachfolgenden Treffer wurden in das Dossier aufgenommen.

1. CICERI, F., BONINI, C., MARKTEL, S., ZAPPONE, E., SERVIDA, P., BERNARDI, M., PESCAROLLO, A., BONDANZA, A., PECCATORI, J., ROSSINI, S., MAGNANI, Z., SALOMONI, M., BENATI, C., PONZONI, M., CALLEGARO, L., CORRADINI, P., BREGNI, M., TRAVERSARI, C. & BORDIGNON, C. 2007. Antitumor effects of HSV-TK-engineered donor lymphocytes after allogeneic stem-cell transplantation. *Blood*, 109, 4698-4707. Volltext review - Dossierrelevant: Referenz für Studie TK007.
2. CICERI, F., BONINI, C., STANGHELLINI, M. T., BONDANZA, A., TRAVERSARI, C., SALOMONI, M., TURCHETTO, L., COLOMBI, S., BERNARDI, M., PECCATORI, J., PESCAROLLO, A., SERVIDA, P., MAGNANI, Z., PERNA, S. K., VALTOLINA, V., CRIPPA, F., CALLEGARO, L., SPOLDI, E., CROCCHIOLO, R., FLEISCHHAUER, K., PONZONI, M., VAGO, L., ROSSINI, S., SANTORO, A., TODISCO, E., APPERLEY, J., OLAVARRIA, E., SLAVIN, S., WEISSINGER, E. M., GANSER, A., STADLER, M., YANNAKI, E., FASSAS, A., ANAGNOSTOPOULOS, A., BREGNI, M., STAMPINO, C. G., BRUZZI, P. & BORDIGNON, C. 2009. Infusion of suicide-gene-engineered donor lymphocytes after family haploidentical haemopoietic stem-cell transplantation for leukaemia (the TK007 trial): a non-randomised phase I-II study. *Lancet Oncology*, 10, 489-500. Volltext review - Dossierrelevant: Referenz für Studie TK007.
3. VAGO, L., OLIVEIRA, G., BONDANZA, A., NOVIELLO, M., SOLDATI, C., GHIO, D., BRIGIDA, I., GRECO, R., LUPO STANGHELLINI, M. T., PECCATORI, J.,

FRACCHIA, S., DEL FIACCO, M., TRAVERSARI, C., AIUTI, A., DEL MASCHIO, A., BORDIGNON, C., CICERI, F. & BONINI, C. 2012. T-cell suicide gene therapy prompts thymic renewal in adults after hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*, 120, 1820-1830. Volltext review - Dossierrelevant: Referenz für Studie TK007.

Die nachfolgenden 13 Treffer wurden aufgrund der jeweils nachfolgend angeführten Gründe ausgeschlossen.

4. BACIGALUPO, A. 2007. Management of acute graft-versus-host disease. *British Journal of Haematology*, 137, 87-98. Volltext review - Ausschlussgrund: A4 - Keine Angaben zu therapeutisch relevanten Resultaten (Keine patientenrelevanten Ergebnisse).
5. BONINI, C., CICERI, F., MARKTEL, S. & BORDIGNON, C. 1998. Suicide gene transduced T-cells for the regulation of the graft-versus-leukemia effect. *Vox Sanguinis*, 74, 341-343. Volltext review - Ausschlussgrund: A4 - Keine Angaben zu therapeutisch relevanten Resultaten (Keine patientenrelevanten Ergebnisse).
6. BONINI, C., FERRARI, G., VERZELETTI, S., SERVIDA, P., ZAPPONE, E., RUGGIERI, L., PONZONI, M., ROSSINI, S., MAVILIO, F., TRAVERSARI, C. & BORDIGNON, C. 1997. HSV-TK gene transfer into donor lymphocytes for control of allogeneic graft-versus-leukemia. *Science*, 276, 1719-1724. Volltext review - Ausschlussgrund: A4 - Keine Angaben zu therapeutisch relevanten Resultaten (Keine systematische Ergebnissdarstellung).
7. BORCHERS, S., PROVASI, E., SILVANI, A., RADRIZZANI, M., BENATI, C., DAMMANN, E., KRON, A., KONTSENDORN, J., SCHMIDTKE, J., KUEHNAU, W., VON NEUHOFF, N., STADLER, M., CICERI, F., BONINI, C., GANSER, A., HERTENSTEIN, B. & WEISSINGER, E. M. 2011. Genetically modified donor leukocyte transfusion and graft-versus-leukemia effect after allogeneic stem cell transplantation. *Human Gene Therapy*, 22, 829-841. Volltext review - Ausschlussgrund: A4 - Keine Angaben zu therapeutisch relevanten Resultaten (Keine Patientenrelevanten Ergebnisse).
8. BURT, R. K., DROBYSKI, W. R., SEREGINA, T., TRAYNOR, A., OYAMA, Y., KEEVER-TAYLOR, C., STEFKA, J., KUZEL, T. M., BRUSH, M., RODRIQUEZ, J., BURNS, W., TENNANT, L. & LINK, C. 2003. Herpes simplex thymidine kinase gene-transduced donor lymphocyte infusions. *Experimental Hematology*, 31, 903-910. Volltext review - Ausschlussgrund: A4 - Keine Angaben zu therapeutisch relevanten Resultaten (Keine systematische Ergebnisberichterstattung - Einzelergebnisse in Worten berichtet).
9. HASHIMOTO, H., KITANO, S., UEDA, R., ITO, A., TADA, K., FUJI, S., KIM, S. W., YAMASHITA, T., TOMURA, D., NUKAYA, I., MINENO, J., FUKUDA, T., MORI, S., TAKAUE, Y. & HEIKE, Y. 2015a. Erratum to: Infusion of donor lymphocytes expressing the herpes simplex virus thymidine kinase suicide gene for recurrent hematologic malignancies after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (Int J Hematol, 2015, 102, 101-110, DOI 10.1007/s12185-015-1801-5). *International Journal of Hematology*, 102, 506. Volltext review - Ausschlussgrund: A5 - Niedrige Evidenzstufe (zur 3 Patienten Safety Studie - Erratum zu Hashimoto 2015).
10. HASHIMOTO, H., KITANO, S., UEDA, R., ITO, A., TADA, K., FUJI, S., YAMASHITA, T., TOMURA, D., NUKAYA, I., MINENO, J., FUKUDA, T., MORI, S., TAKAUE, Y. & HEIKE, Y. 2015b. Infusion of donor lymphocytes expressing the herpes simplex virus thymidine kinase suicide gene for recurrent hematologic malignancies after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *International Journal of Hematology*, 102, 101-

110. Volltext review - Ausschlussgrund: A5 - Niedrige Evidenzstufe (nur 3 Patienten Safety Studie).
11. MUNSHI, N. C., GOVINDARAJAN, R., DRAKE, R., DING, L. M., IYER, R., SAYLORS, R., KORNBLUTH, J., MARCUS, S., CHIANG, Y., ENNIST, D., KWAK, L., REYNOLDS, C., TRICOT, G. & BARLOGIE, B. 1997. Thymidine kinase (TK) gene-transduced human lymphocytes can be highly purified, remain fully functional, and are killed efficiently with ganciclovir. *Blood*, 89, 1334-40. Volltext review - Ausschlussgrund: A4 - Keine Angaben zu therapeutisch relevanten Resultaten (Keine patientenrelevanten Endpunkte).
 12. TIBERGHIE, P., CAHN, J. Y., BRION, A., DECONINCK, E., RACADOT, E., HERVE, P., MILPIED, N., LIOURE, B., GLUCKMAN, E., BORDIGNON, P., JACOB, W., CHIANG, Y., MARCUS, S., REYNOLDS, C. & LONGO, D. 1997. Use of donor T-lymphocytes expressing herpes-simplex thymidine kinase in allogeneic bone marrow transplantation: A phase I-II study. *Human Gene Therapy*, 8, 615-624. Volltext review - Ausschlussgrund: A4 - Keine Angaben zu therapeutisch relevanten Resultaten (Protokoll - ohne klinische Ergebnisse).
 13. TIBERGHIE, P., FERRAND, C., LIOURE, B., MILPIED, N., ANGININ, R., DECONINCK, E., CERTOUX, J. M., ROBINET, E., SAAS, P., PETRACCA, B., JUTTNER, C., REYNOLDS, C. W., LONGO, D. L., HERVE, P. & CAHN, J. Y. 2001. Administration of herpes simplex-thymidine kinase-expressing donor T cells with a T-cell-depleted allogeneic marrow graft. *Blood*, 97, 63-72. Volltext review - Ausschlussgrund: A4 - Keine Angaben zu therapeutisch relevanten Resultaten (Keine patientenrelevanten Endpunkte berichtet).
 14. TRAVERSARI, C., MARKTEL, S., MAGNANI, Z., MANGIA, P., RUSSO, V., CICERI, F., BONINI, C. & BORDIGNON, C. 2007. The potential immunogenicity of the TK suicide gene does not prevent full clinical benefit associated with the use of TK-transduced donor lymphocytes in HSCT for hematologic malignancies. *Blood*, 109, 4708-4715. Volltext review - Ausschlussgrund: A4 - Keine Angaben zu therapeutisch relevanten Resultaten (Arbeit, welche in Studie TK007 und TK008 führte).
 15. WEISSINGER, E. M., BORCHERS, S., SILVANI, A., PROVASI, E., RADRIZZANI, M., BECKMANN, I. K., BENATI, C., SCHMIDTKE, J., KUEHNAU, W., SCHWEIER, P., LUTHER, S., FERNANDEZ-MUNOZ, I., BEUTEL, G., CICERI, F., BONINI, C., GANSER, A., HERTENSTEIN, B. & STADLER, M. 2015. Long term follow up of patients after allogeneic stem cell transplantation and transfusion of HSV-Tk transduced T-cells. *Frontiers in Pharmacology*, 6 (MAR) (no pagination). Volltext review - Ausschlussgrund: A4 - Keine Angaben zu therapeutisch relevanten Resultaten (Beobachtungsstudie von verschiedenen Patienten, die dann in Studien eingeschlossen wurden (9 davon in TK007)).
 16. XU, K., ZHU, F., DU, B., GAO, F., CHENG, H. & PAN, X. 2008. Prophylaxis of Graft-Versus-Host Disease by Lentiviral-Mediated Expression of Herpes Simplex Virus-Thymidine Kinase and Ganciclovir Treatment. *Transplantation Proceedings*, 40, 2665-2669. Volltext review - Ausschlussgrund: A3 - Falsche zugrundeliegende Therapie (kein Zalmoxis).

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien 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 4.2.1 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Suche nach den Leitlinien wurde zuletzt am 14.11.2017 in den obig genannten vier Datenbanken mit den genannten Suchstrategien durchgeführt. Die Treffer wurden von zwei unabhängigen Gutachtern bewertet und diskutiert. Insgesamt konnten 25 verschiedene Studien identifiziert werden. Von den 25 Studien konnte die im Dossier aufgeführte RCT des pharmazeutischen Unternehmers MolMed S.p.A. TK008 (MOLMED S.P.A., 2010) identifiziert werden. Desweiteren konnten zwei Studien als Dublette mit unterschiedlicher Bezeichnung identifiziert und ausgeschlossen werden (GREAT ORMOND STREET HOSPITAL FOR CHILDREN NHS FOUNDATION TRUST, 2011a, und MOLMED S.P.A., 2007). In den verbleibenden 22 Treffer konnte nur eine weitere Studie als RCT identifiziert und ausgeschlossen werden (ARK THERAPEUTICS LIMITED, 2004), während die anderen Studien Phase I/II-Studien darstellen, und daher an dieser Stelle ebenfalls ausgeschlossen werden können.

Eingeschlossene Studien:

1. MOLMED S.P.A. 2010. TK008: Efficacy Study on the Strategy of HSV-Tk Engineering Donor Lymphocytes to Treat Patients With High Risk Acute Leukemia (**NCT00914628**)(TK008). In: U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (ed.) *ClinicalTrials.gov*. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00914628>. (Stand: 2016-04), Dossieraufnahme Zalmoxis: TK008 - Phase III.

Dupletten (ausgeschlossen):

2. MOLMED S.P.A. 2007. TK008: Randomized phase III trial of haploidentical HCT followed by add back of HSV-Tk donor lymphocytes versus haploidentical HCT followed by any T cell repletion strategy in patients with high risk acute leukemia (**TK008**). In: EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) (ed.) *EU Clinical Trials Register*. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2006-006862-41>. (Stand: 2007-12), Ausschlussgrund: Duplette zu MolMed S.p.A. 2010. TK008: Efficacy Study on the Strategy of HSV-Tk Engineering Donor Lymphocytes to Treat Patients With High Risk Acute Leukemia.
3. GREAT ORMOND STREET HOSPITAL FOR CHILDREN NHS FOUNDATION TRUST 2011a. Phase I/II clinical trial of T cell suicide gene therapy following haploidentical stem cell transplantation (**06-MI-04**). In: WORLD HEALTH

ORGANIZATION (WHO) (ed.) *International Clinical Trials Registry Platform*. <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-001925-27-GB>. (Stand: 2013-01), Ausschlussgrund: Duplette zu GREAT ORMOND STREET HOSPITAL FOR CHILDREN NHS FOUNDATION TRUST 2011b. Suicide Gene Therapy Trial.

Ausgeschlossene RCTs – mit Ausschlussgrund:

4. ARK THERAPEUTICS LIMITED 2004. A Controlled, Randomised, Parallel Group, Multicentre Study of the Efficacy and Safety of Herpes Simplex Virus-Thymidine Kinase Gene Therapy (Cerepro™), with Subsequent Ganciclovir, for the Treatment of Patients with Operable High Grade Malignant Glioma - **(ASPECT)(EUCTR2004-000464-28-HU)**. In: EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) (ed.) *EU Clinical Trials Register*. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000464-28. (Stand: 2008-06), Ausschlussgrund: A2 - Falsche Indikation.

Ausgeschlossene Phase I/II Studien – mit Ausschlussgrund:

5. ADVANTAGENE INC. 2005. Phase 1b Study of AdV-tk + Valacyclovir Combined With Radiation Therapy for Malignant Gliomas **(NCT00751270)(BrTK01)**. In: U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (ed.) *ClinicalTrials.gov*. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00751270>. (Stand: 2016-03), Ausschlussgrund: A2 - Falsche Indikation.
6. ADVANTAGENE INC. & OHIO STATE UNIVERSITY 2015. Neoadjuvant GMCI Plus mFOLFIRINOX and Chemoradiation for Non-Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma **(NCT02446093)(PaTK02)**. In: U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (ed.) *ClinicalTrials.gov*. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02446093>. (Stand: 2017-05), Ausschlussgrund: A2 - Falsche Indikation.
7. AIRES, H. I. D. B., ROFFO, I. D. O. Á. H., AGENCIA NACIONAL DE PROMOCIÓN CIENTÍFICA Y TECNOLÓGICA, A., SCIENTIFIC, N. C. O., TECHNICAL RESEARCH, A. & AIRES, F. D. M. U. D. B. 2017. Suicide Plus Immune Gene Therapy for Advanced Melanoma **(NCT03338777)(IGTM-101)**. In: U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (ed.) *ClinicalTrials.gov*. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03338777>. (Stand: 2017-11), Ausschlussgrund: A2 - Falsche Indikation.
8. ASSISTANCE PUBLIQUE - HÔPITAUX DE PARIS, PARIS 12 VAL DE MARNE UNIVERSITY & MARIE CURIE UNIVERSITY 2010. Suicide Gene Therapy for Donor Lymphocytes Infusion After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation **(NCT01086735)(ILD-TK01)**. In: U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (ed.) *ClinicalTrials.gov*. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01086735>. (Stand: 2013-01), Ausschlussgrund: A5 - Phase 1 Studie, geringere Evidenzstufe.
9. BERNICKER, E. & THE METHODIST HOSPITAL SYSTEM 2017. Trial of Stereotactic Body Radiation and Gene Therapy Before Nivolumab for Metastatic Non-Small Cell Lung Carcinoma **(NCT02831933)(ENSIGN)**. In: U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (ed.) *ClinicalTrials.gov*. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02831933>. (Stand: 2017-08), Ausschlussgrund: A2 - Falsche Indikation.

10. CHANG, J. C., MERCK SHARP, DOHME CORP. & THE METHODIST HOSPITAL SYSTEM 2017. SBRT and Oncolytic Virus Therapy Before Pembrolizumab for Metastatic TNBC and NSCLC (**NCT03004183**)(**STOMP**). In: U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (ed.) *ClinicalTrials.gov*. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03004183>. (Stand: 2017-08), Ausschlussgrund: A2 - Falsche Indikation.
11. CLINICA UNIVERSIDAD DE NAVARRA & UNIVERSIDAD DE NAVARRA 2002. TK-based Suicide Gene Therapy for Hepatocellular Carcinoma (**NCT00844623**)(**TK99UN-HCC1**). In: U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (ed.) *ClinicalTrials.gov*. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00844623>. (Stand: 2013-01), Ausschlussgrund: A2 - Falsche Indikation.
12. ERASMUS MEDICAL CENTER 2005. Neoadjuvant pre-radical prostatectomy gene therapy (HSV-tk gene transduction followed by Ganciclovir) in patients with poor prognostic indicators (**NTR129**). In: WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) (ed.) *International Clinical Trials Registry Platform*. <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR129>. (Stand: 2017-04), Ausschlussgrund: A2 - Falsche Indikation.
13. GREAT ORMOND STREET HOSPITAL FOR CHILDREN NHS FOUNDATION TRUST 2011b. Suicide Gene Therapy Trial (**NCT01204502**)(**06MI04**). In: U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (ed.) *ClinicalTrials.gov*. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01204502>. (Stand: 2013-09), Ausschlussgrund: A1 - Falsche Population - Kinder.
14. HUAZHONG UNIVERSITY OF SCIENCE - TECHNOLOGY, BEIJING TIANTAN HOSPITAL, BEIJING CHAO YANG HOSPITAL & BEIJING FRIENDSHIP HOSPITAL 2008. ADV-TK Improves Outcome of Recurrent High-Grade Glioma (**NCT00870181**)(**HGG-01**). In: U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (ed.) *ClinicalTrials.gov*. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00870181>. (Stand: 2013-06), Ausschlussgrund: A2 - Falsche Indikation.
15. JOHN STODDARD CANCER CENTER AT IOWA METHODIST MEDICAL CENTER & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2000. Gene Therapy in Treating Women With Refractory or Relapsed Ovarian Epithelial Cancer, Fallopian Tube Cancer, or Peritoneal Cancer (**NCT00005025**)(**HGTRI-0105**). In: U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (ed.) *ClinicalTrials.gov*. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005025>. (Stand: 2013-11), Ausschlussgrund: A2 - Falsche Indikation.
16. MEDIZINISCHE HOCHSCHULE HANNOVER HÄMATOLOGIE - HÄMOSTASEOLOGIE ONKOLOGIE UND STAMMZELLTRANSPLANTATION 2010. Induction and regulation of a graft-versus-leucemia-effects after allogeneic T-cell depleted stem cell transplantation in patients with chronic myeloid leucemia (CML) and acute leucemia in complete remission by HSV-Tk (Herpes simplex virus thymidin kinase) transduced allogeneic lymphocytes and Ganciclovir-therapy in high-grade GvH (Graft versus Host) disease (**MHH2157**). In: WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) (ed.) *International Clinical Trials Registry Platform*. <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00000211>. (Stand: 2017-06), Ausschlussgrund: A4 - Keine Angaben zu therapeutisch relevanten Resultaten.
17. MOLMED S.P.A. 2002. Infusion of Donor Lymphocytes Transduced With the Suicide Gene HSV TK in Patients With Haematological Malignancies (**NCT00423124**)(**TK007**). In: U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (ed.)

- ClinicalTrials.gov.* <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00423124>. (Stand: 2014-05), Ausschlussgrund: A5 - Phase 1/2 Studie, geringere Evidenzstufe.
18. MOVSAS, B. & HENRY FORD HEALTH SYSTEM 2017. Oncolytic Adenovirus-Mediated Gene Therapy for Lung Cancer (**NCT03029871**)(**NSCLC**). In: U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (ed.) *ClinicalTrials.gov.* <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03029871>. (Stand: 2017-10), Ausschlussgrund: A2 - Falsche Indikation.
 19. NATIONAL CANCER CENTER HOSPITAL TOKYO 2009. "Add-back" therapy with HSV-TK gene transduced donor lymphocytes after T-cell-depleted haplo-identical hematopoietic stem cell transplantation (**JPRN-UMIN000002502**). In: WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) (ed.) *International Clinical Trials Registry Platform.* <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002502>. (Stand: 2016-07), Ausschlussgrund: A5 - Phase 1 Studie, geringere Evidenzstufe, nur 3 Patienten.
 20. NATIONAL HUMAN GENOME RESEARCH INSTITUTE & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2000. Gene Therapy and Ganciclovir in Treating Patients With Stage IV Melanoma (**NCT00005057**)(**CDR0000067654**). In: U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (ed.) *ClinicalTrials.gov.* <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005057>. (Stand: 2015-04), Ausschlussgrund: A2 - Falsche Indikation.
 21. NATIONAL INSTITUTE OF NEUROLOGICAL DISORDERS & NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CLINICAL CENTER 1992. Gene Therapy for the Treatment of Brain Tumors (**NCT00001328**)(**92-N-0246**). In: U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (ed.) *ClinicalTrials.gov.* <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001328>. (Stand: 2017-07), Ausschlussgrund: A2 - Falsche Indikation.
 22. SIDNEY KIMMEL COMPREHENSIVE CANCER CENTER & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2010. 124I-FIAU Imaging in EBV and KSHV Associated Cancers (**NCT00982449**)(**J09111**). In: U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (ed.) *ClinicalTrials.gov.* <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00982449>. (Stand: 2016-05), Ausschlussgrund: A3 - Falsche Dossierung / nicht Zalmoxis - Imaging - keine Therapie.
 23. THE METHODIST HOSPITAL SYSTEM 2007. HSV-tk + Valacyclovir Therapy in Combination With Brachytherapy for Recurrent Prostate Cancer (**NCT01913106**)(**Pro00000601**). In: U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (ed.) *ClinicalTrials.gov.* <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01913106>. (Stand: 2016-07), Ausschlussgrund: A2 - Falsche Indikation.
 24. UNIVERSITY OF MICHIGAN & PHASE ONE FOUNDATION 2013. Combined Cytotoxic and Immune-Stimulatory Therapy for Glioma (**NCT01811992**)(**HUM00057130**). In: U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (ed.) *ClinicalTrials.gov.* <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01811992>. (Stand: 2017-10), Ausschlussgrund: A2 - Falsche Indikation.
 25. UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA & NATIONAL CANCER INSTITUTE 1996. Gene Therapy in Treating Patients With Primary Brain Tumors (**NCT00002824**)(**UPCC-3394**). In: U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (ed.) *ClinicalTrials.gov.* <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002824>. (Stand: 2009-02), Ausschlussgrund: A2 - Falsche Indikation.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wurden an dieser Stelle keine weiteren Untersuchungen durchgeführt

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Die Suche nach den Leitlinien wurde zuletzt am 14.11.2017 in den obig genannten vier Datenbanken mit den genannten Suchstrategien durchgeführt. Die Treffer wurden von zwei unabhängigen Gutachtern bewertet und diskutiert. Insgesamt konnten 25 Studien identifiziert werden. Von den 25 Studien konnten die zwei im Dossier aufgeführten Studien des pharmazeutischen Unternehmers MolMed S.p.A. TK007 (MOLMED S.P.A., 2002) und TK008 (MOLMED S.P.A., 2010) identifiziert werden. Desweiteren konnten 2 Studien als Dublette identifiziert und ausgeschlossen werden (GREAT ORMOND STREET HOSPITAL FOR CHILDREN NHS FOUNDATION TRUST, 2011a, und MOLMED S.P.A., 2007). Die verbleibenden 21 Treffer konnten alle ausgeschlossen werden.

Eingeschlossene Studien:

1. MOLMED S.P.A. 2002. Infusion of Donor Lymphocytes Transduced With the Suicide Gene HSV TK in Patients With Haematological Malignancies (NCT00423124)(TK007). In: U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (ed.) *ClinicalTrials.gov*. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00423124>. (Stand: 2014-05), Dossieraufnahme Zalmoxis: TK007 - Phase I/II.
2. MOLMED S.P.A. 2010. TK008: Efficacy Study on the Strategy of HSV-Tk Engineering Donor Lymphocytes to Treat Patients With High Risk Acute Leukemia (NCT00914628)(TK008). In: U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (ed.) *ClinicalTrials.gov*. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00914628>. (Stand: 2016-04), Dossieraufnahme Zalmoxis: TK008 - Phase III.

Dupletten (ausgeschlossen):

3. MOLMED S.P.A. 2007. TK008: Randomized phase III trial of haploidentical HCT followed by add back of HSV-Tk donor lymphocytes versus haploidentical HCT followed by any T cell repletion strategy in patients with high risk acute leukemia (TK008). In: EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) (ed.) *EU Clinical Trials Register*. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2006-006862-41>. (Stand: 2007-12), Ausschlussgrund: Duplette zu MolMed S.p.A. 2010. TK008:

- Efficacy Study on the Strategy of HSV-Tk Engineering Donor Lymphocytes to Treat Patients With High Risk Acute Leukemia.
4. GREAT ORMOND STREET HOSPITAL FOR CHILDREN NHS FOUNDATION TRUST 2011a. Phase I/II clinical trial of T cell suicide gene therapy following haploidentical stem cell transplantation (**06-MI-04**). In: WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) (ed.) *International Clinical Trials Registry Platform*. <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-001925-27-GB>. (Stand: 2013-01), Ausschlussgrund: Duplette zu GREAT ORMOND STREET HOSPITAL FOR CHILDREN NHS FOUNDATION TRUST 2011b. Suicide Gene Therapy Trial.

Ausgeschlossene Studien – mit Ausschlussgrund:

5. ADVANTAGENE INC. 2005. Phase 1b Study of AdV-tk + Valacyclovir Combined With Radiation Therapy for Malignant Gliomas (**NCT00751270**)(**BrTK01**). In: U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (ed.) *ClinicalTrials.gov*. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00751270>. (Stand: 2016-03), Ausschlussgrund: A2 - Falsche Indikation.
6. ADVANTAGENE INC. & OHIO STATE UNIVERSITY 2015. Neoadjuvant GMCI Plus mFOLFIRINOX and Chemoradiation for Non-Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma (**NCT02446093**)(**PaTK02**). In: U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (ed.) *ClinicalTrials.gov*. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02446093>. (Stand: 2017-05), Ausschlussgrund: A2 - Falsche Indikation.
7. AIRES, H. I. D. B., ROFFO, I. D. O. Á. H., AGENCIA NACIONAL DE PROMOCIÓN CIENTÍFICA Y TECNOLÓGICA, A., SCIENTIFIC, N. C. O., TECHNICAL RESEARCH, A. & AIRES, F. D. M. U. D. B. 2017. Suicide Plus Immune Gene Therapy for Advanced Melanoma (**NCT03338777**)(**IGTM-101**). In: U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (ed.) *ClinicalTrials.gov*. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03338777>. (Stand: 2017-11), Ausschlussgrund: A2 - Falsche Indikation.
8. ARK THERAPEUTICS LIMITED 2004. A Controlled, Randomised, Parallel Group, Multicentre Study of the Efficacy and Safety of Herpes Simplex Virus-Thymidine Kinase Gene Therapy (Cerepro™), with Subsequent Ganciclovir, for the Treatment of Patients with Operable High Grade Malignant Glioma - (**ASPECT**)(**EUCTR2004-000464-28-HU**). In: EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) (ed.) *EU Clinical Trials Register*. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000464-28. (Stand: 2008-06), Ausschlussgrund: A2 - Falsche Indikation.
9. ASSISTANCE PUBLIQUE - HÔPITAUX DE PARIS, PARIS 12 VAL DE MARNE UNIVERSITY & MARIE CURIE UNIVERSITY 2010. Suicide Gene Therapy for Donor Lymphocytes Infusion After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (**NCT01086735**)(**ILD-TK01**). In: U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (ed.) *ClinicalTrials.gov*. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01086735>. (Stand: 2013-01), Ausschlussgrund: A5 - Phase 1 Studie, geringere Evidenzstufe.
10. BERNICKER, E. & THE METHODIST HOSPITAL SYSTEM 2017. Trial of Stereotactic Body Radiation and Gene Therapy Before Nivolumab for Metastatic Non-Small Cell Lung Carcinoma (**NCT02831933**)(**ENSIGN**). In: U.S. NATIONAL

- LIBRARY OF MEDICINE (ed.) *ClinicalTrials.gov*.
<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02831933>. (Stand: 2017-08), Ausschlussgrund:
 A2 - Falsche Indikation.
11. CHANG, J. C., MERCK SHARP, DOHME CORP. & THE METHODIST HOSPITAL SYSTEM 2017. SBRT and Oncolytic Virus Therapy Before Pembrolizumab for Metastatic TNBC and NSCLC (**NCT03004183**)(**STOMP**). In: U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (ed.) *ClinicalTrials.gov*.
<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03004183>. (Stand: 2017-08), Ausschlussgrund:
 A2 - Falsche Indikation.
 12. CLINICA UNIVERSIDAD DE NAVARRA & UNIVERSIDAD DE NAVARRA 2002. TK-based Suicide Gene Therapy for Hepatocellular Carcinoma (**NCT00844623**)(**TK99UN-HCC1**). In: U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (ed.) *ClinicalTrials.gov*.
<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00844623>. (Stand: 2013-01), Ausschlussgrund: A2 - Falsche Indikation.
 13. ERASMUS MEDICAL CENTER 2005. Neoadjuvant pre-radical prostatectomy gene therapy (HSV-tk gene transduction followed by Ganciclovir) in patients with poor prognostic indicators (**NTR129**). In: WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) (ed.) *International Clinical Trials Registry Platform*.
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR129>. (Stand: 2017-04), Ausschlussgrund: A2 - Falsche Indikation.
 14. GREAT ORMOND STREET HOSPITAL FOR CHILDREN NHS FOUNDATION TRUST 2011b. Suicide Gene Therapy Trial (**NCT01204502**)(**06MI04**). In: U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (ed.) *ClinicalTrials.gov*.
<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01204502>. (Stand: 2013-09), Ausschlussgrund:
 A1 - Falsche Population - Kinder.
 15. HUAZHONG UNIVERSITY OF SCIENCE - TECHNOLOGY, BEIJING TIANTAN HOSPITAL, BEIJING CHAO YANG HOSPITAL & BEIJING FRIENDSHIP HOSPITAL 2008. ADV-TK Improves Outcome of Recurrent High-Grade Glioma (**NCT00870181**)(**HGG-01**). In: U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (ed.) *ClinicalTrials.gov*.
<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00870181>. (Stand: 2013-06), Ausschlussgrund: A2 - Falsche Indikation.
 16. JOHN STODDARD CANCER CENTER AT IOWA METHODIST MEDICAL CENTER & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2000. Gene Therapy in Treating Women With Refractory or Relapsed Ovarian Epithelial Cancer, Fallopian Tube Cancer, or Peritoneal Cancer (**NCT00005025**)(**HGTTRI-0105**). In: U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (ed.) *ClinicalTrials.gov*.
<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005025>. (Stand: 2013-11), Ausschlussgrund:
 A2 - Falsche Indikation.
 17. MEDIZINISCHE HOCHSCHULE HANNOVER HÄMATOLOGIE - HÄMOSTASEOLOGIE ONKOLOGIE UND STAMMZELLTRANSPLANTATION 2010. Induction and regulation of a graft-versus-leucemia-effects after allogeneic T-cell depleted stem cell transplantation in patients with chronic myeloic leucemia (CML) and acute leucemia in complete remission by HSV-Tk (Herpes simplex virus thymidin kinase) transduced allogeneic lymphocytes and Ganciclovir-therapy in high-grade GvH (Graft versus Host) disease (**MHH2157**). In: WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) (ed.) *International Clinical Trials Registry Platform*.
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00000211>. (Stand: 2017-06), Ausschlussgrund: A4 - Keine Angaben zu therapeutisch relevanten Resultaten.

18. MOVSAS, B. & HENRY FORD HEALTH SYSTEM 2017. Oncolytic Adenovirus-Mediated Gene Therapy for Lung Cancer (**NCT03029871**)(**NSCLC**). In: U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (ed.) *ClinicalTrials.gov*. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03029871>. (Stand: 2017-10), Ausschlussgrund: A2 - Falsche Indikation.
19. NATIONAL CANCER CENTER HOSPITAL TOKYO 2009. "Add-back" therapy with HSV-TK gene transduced donor lymphocytes after T-cell-depleted haplo-identical hematopoietic stem cell transplantation (**JPRN-UMIN000002502**). In: WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) (ed.) *International Clinical Trials Registry Platform*. <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002502>. (Stand: 2016-07), Ausschlussgrund: A5 - Phase 1 Studie, geringere Evidenzstufe, nur 3 Patienten.
20. NATIONAL HUMAN GENOME RESEARCH INSTITUTE & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2000. Gene Therapy and Ganciclovir in Treating Patients With Stage IV Melanoma (**NCT00005057**)(**CDR0000067654**). In: U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (ed.) *ClinicalTrials.gov*. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005057>. (Stand: 2015-04), Ausschlussgrund: A2 - Falsche Indikation.
21. NATIONAL INSTITUTE OF NEUROLOGICAL DISORDERS & NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CLINICAL CENTER 1992. Gene Therapy for the Treatment of Brain Tumors (**NCT00001328**)(**92-N-0246**). In: U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (ed.) *ClinicalTrials.gov*. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001328>. (Stand: 2017-07), Ausschlussgrund: A2 - Falsche Indikation.
22. SIDNEY KIMMEL COMPREHENSIVE CANCER CENTER & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2010. 124I-FIAU Imaging in EBV and KSHV Associated Cancers (**NCT00982449**)(**J09111**). In: U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (ed.) *ClinicalTrials.gov*. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00982449>. (Stand: 2016-05), Ausschlussgrund: A3 - Falsche Dossierung / nicht Zalmoxis - Imaging - keine Therapie.
23. THE METHODIST HOSPITAL SYSTEM 2007. HSV-tk + Valacyclovir Therapy in Combination With Brachytherapy for Recurrent Prostate Cancer (**NCT01913106**)(**Pro00000601**). In: U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (ed.) *ClinicalTrials.gov*. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01913106>. (Stand: 2016-07), Ausschlussgrund: A2 - Falsche Indikation.
24. UNIVERSITY OF MICHIGAN & PHASE ONE FOUNDATION 2013. Combined Cytotoxic and Immune-Stimulatory Therapy for Glioma (**NCT01811992**)(**HUM00057130**). In: U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (ed.) *ClinicalTrials.gov*. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01811992>. (Stand: 2017-10), Ausschlussgrund: A2 - Falsche Indikation.
25. UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA & NATIONAL CANCER INSTITUTE 1996. Gene Therapy in Treating Patients With Primary Brain Tumors (**NCT00002824**)(**UPCC-3394**). In: U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (ed.) *ClinicalTrials.gov*. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002824>. (Stand: 2009-02), Ausschlussgrund: A2 - Falsche Indikation.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-61 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 4-61 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-61 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TK008

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Um das DFS in Leukämie-Patienten mit hohem Risiko zu vergleichen, die eine haploidentische HSCT erhalten haben mit oder ohne einer Add-back-Strategie durch Zalmoxis®
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Die TK008 ist eine randomisierte (3:1), 2-armige, offene, multizentrische, multinationale, Phase-III-Studie mit einem Vergleich einer Add-Back-Strategie mit Zalmoxis® versus einer Standardstrategie bei akuten Leukämie-Patienten mit hohem Risiko, welche eine HSCT erhalten. Patienten werden zufällig über einen zentralen Randomisierungsprozess unter Verwendung der folgenden Stratifizierungsfaktoren auf die Behandlungsgruppe verteilen: Status der Krankheit zum Zeitpunkt der Transplantation (z. B. erste oder nachfolgende vollständige Remission oder Rückfall), ECOG Leistungsstatus (0 oder 1) und Land.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Die Einschlusskriterien für Patienten mit AML und ALL im 1. oder 2. Rückfall oder primärem Refraktär wurde aufgenommen. Patienten mit Rückfall oder primärem Refraktär wurden zu Patienten mit vollständiger Remission hinzugefügt um die Rekrutierung der Studienteilnehmer zu beschleunigen.
4	Probanden / Patienten	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alter \geq 18 Jahre mit Komorbiditätsindex <3 2. Eine der folgenden Bedingungen: <ul style="list-style-type: none"> ○ AML und ALL in der 1. Vollständiger CR bei hohem Risiko des Rückfalls auf der Grundlage negativer Prognosefaktoren ○ AML und ALL in 2. oder nachfolgender CR ○ sekundäre AML in CR ○ AML und ALL in 1. oder 2. Rückfall oder primärem Rezidiv 3. Nichtvorhandensein eines passenden (rechtzeitigen) vollständigen HLA match oder eines HLA-Locus Familien „miss-matched“ oder nicht verwandter Spender und nach Ermessen des Investigators, sowie der Abwesenheit von anderen möglichen therapeutischen Alternativen 4. Stabile klinische Bedingungen und Lebenserwartung > 3 Monate 5. PS ECOG < 2 6. Serumkreatinin $<1,5$ x ULN 7. Bilirubin $<1,5$ x ULN; Transaminasen <3 x ULN 8. Ventrikuläre Ausstoßfraktion $> 45\%$ 9. QTc-Intervall <450 ms 10. DLCO $> 50\%$ 11. Patienten und Spender oder unabhängige Zeugen und Spender müssen eine informierte Zustimmung unterzeichnen, die darauf hinweist, dass diese sich bewusst sind, dass dies eine Forschungsstudie ist mit den möglichen positiven Wirkungen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>und den möglichen toxischen adversen Ereignissen</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 12. Patienten in lebensbedrohlichem Zustand oder Komplikation andere als die zugrundeliegende Krankheit 13. Kontraindikation für haploidentische HSCT nach Definition des Investigators 14. Patienten mit aktiver ZNS-Erkrankung 15. Schwangere oder Laktation <p>Ausschlusskriterien für eine Zalmoxis® Behandlung:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Infektionen, die die Verabreichung von GCV, VCV oder Acyclovir zum Zeitpunkt der Infusion erfordern: Zalmoxis® kann 24 Stunden nach Abbruch einer antiviralen Therapie verabreicht werden 2. GvHD, welche eine systemische immunsuppressive Therapie erfordert 3. Laufende systemische immunsuppressive Therapie nach haploidentischer HSCT 4. Verabreichung von G-CSF nach haploidentischer HSCT 5. CD3+ Zellen ≥ 100 / μl am Tag der geplanten experimentellen Infusion nach haploidentischer HSCT 6. Jede Nebenwirkung mit einem Grad 3-4, welche im Zusammenhang mit einer Zalmoxis® Gabe steht oder ein adverses Ereignis Grad 2, welches klinisch nicht mehr als zu einem Grad 1 vor der nächsten Infusion kontrolliert werden kann <p>Für die Kriterien 2, 3 und 4 kann Zalmoxis® nach einer ausreichend langen Auswaschperiode verabreicht werden.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Studie fortlaufend</p> <p>Studiendauer: 4 Jahre</p> <p>Rekrutierungsperiode: 3 Jahre</p> <p>Follow-up des letzten eingeschlossenen Patienten: 1 Jahr</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Arm A:</p> <p>Infusion mit CD34+ -Zellen in Kombination mit einer fixen Dosis von T-Zellen (1×10^4 Zellen/kg) gefolgt von einer Zalmoxis®</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlung als intravenöse Gabe. Bei Nicht-Vorliegen einer IR (zirkulierende CD3⁺ Zellanzahl $\geq 100/\mu\text{l}$ bei zwei aufeinanderfolgenden Untersuchungen) und/oder GvHD, Gabe von bis zu vier Infusionen alle 30 Tage:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Infusion: 1×10^7 Zellen/kg zwischen Tag +21 und +49 nach HSCT 2. Infusion: 1×10^7 Zellen/kg 3. Infusion: 1×10^7 Zellen/kg 4. Infusion: 1×10^7 Zellen/kg <p>Arm B: Arztwahl: Infusion mit CD34⁺ -Zellen in Kombination mit einer fixen Dosis von T-Zellen (1×10^4 Zellen/kg) <u>oder</u> eine unmanipulierte haploidentische Knochenmarktransplantation, gefolgt von hochdosiertem Cy</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Studie fortlaufend</p> <p>Primärer Endpunkt: DFS / Event-Free Survival (EFS) wird für alle Patienten ab dem Zeitpunkt der Randomisierung gemessen (unabhängig vom Krankheitsstatus bei HSCT) bis zum Zeitpunkt eines Rückfalls (oder Progression) oder des Todes unabhängig welcher Ursache, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt.</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS wird für alle Patienten ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig welcher Ursache, gemessen • NRM ist definiert als Tod ohne vorheriges Auftreten eines dokumentierten Rückfalls (oder einer Progression). • IR wird als die Zeit definiert um ein Niveau von zirkulierenden CD3⁺ Zellen $\geq 100 / \mu\text{l}$ an zwei aufeinanderfolgenden Beobachtungen • Die Engraftmentrate ist definiert als: Anhaltend hohe Blutwerte über einem vordefinierten Wert ($\text{ANC} \geq 1 \times 10^9 / \text{L}$ je 3 aufeinanderfolgende Tage mit einer Spenderhämatopoese; Thrombozyten $\geq 50 \times 10^9 / \text{L}$, ohne

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Unterstützung von Transfusionen, für 7 Tage).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kumulative Inzidenz einer Grad 2, 3 oder 4 aGvHD, diagnostiziert und eingestuft nach Standardkriterien • Kumulative Inzidenz einer extensiven cGvHD diagnostiziert und eingestuft nach Standard NIH Konsenskriterien • Kumulative Rückfallsinzidenz wird definiert auf der Grundlage der morphologischen Beweise der Leukämie in Knochenmark oder anderen Lokalisationen. • Lebensqualität und Medical care Utilization • AE und Laborabnormalitäten (bewertet nach CTCAE v4.02) • SAE • SUSAR <p>Langzeitbetrachtung der Tolerabilität (15 Jahre)</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Auf Forderung der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA wurde das primäre Ziel der Studie von der NMR zum krankheitsfreien Überleben geändert.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die geschätzte DFS in der Phase-II-Studie (TK007) betrug 52%. Um mit $\alpha = 0,05$ (2-seitig) und $\beta = 0,20$ eine Erhöhung der DFS von 30% bis 52% für die experimentelle Therapie Zalmoxis [®] zu erhalten (HR = 0,55) müssen 96 Ereignisse (Rückfälle oder Todesfälle aus irgendeiner Ursache) in den beiden Behandlungsgruppen insgesamt auftreten. Zu diesem Zweck müssen 170 Patienten (127 im experimentellen Arm und 43 im Kontrollarm) in der Studie eingeschlossen werden und ein Follow-Up von mindestens einem Jahr haben.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Studie fortlaufend
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Blockrandomisierung
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Papier-Randomisierungslisten, die in jedem Stratum in Blöcken unterschiedlicher Größe in zufälliger Reihenfolge eingeteilt wurden, werden in der MolMed-Zentrale gelagert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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	Papier-Randomisierungslisten, die in jedem Stratum in Blöcken unterschiedlicher Größe in zufälliger Reihenfolge eingeteilt wurden, werden in der MolMed-Zentrale gelagert. Für jeden Patienten, der ein Screening durchläuft, muss ein Eignungs-Screening-Formular (ESF) ausgefüllt werden. Das Formular wird MolMed S.p.A. per Fax / E-Mail übermittelt. Die Anmeldung wird per Fax / E-Mail vom Sponsor mit der Bestätigung des Anmeldeformulars bestätigt, in dem der Patient und der Spender (nur für Arm A) Identifikationscodes gemeldet werden, die für die gesamte Dauer der Studie verwendet werden müssen, für das CRF und für alle anderen Studienformulare. Bei der Bestätigung des Anmeldeformulars wird auch der Behandlungsarm (A: experimenteller Arm, B: Kontrollarm) angezeigt. Der ESF sollte dem Sponsor maximal 30 Tage vor HSCT zugesandt werden.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Papier-Randomisierungslisten, die in jedem Stratum in Blöcken unterschiedlicher Größe in zufälliger Reihenfolge eingeteilt wurden, werden in der MolMed-Zentrale gelagert. Für jeden Patienten, der ein Screening durchläuft, muss ein Eignungs-Screening-Formular (ESF) ausgefüllt werden. Das Formular wird MolMed S.p.A. per Fax / E-Mail übermittelt. Die Anmeldung wird per Fax / E-Mail vom Sponsor mit der Bestätigung des Anmeldeformulars bestätigt, in dem der Patient und der Spender (nur für Arm A) Identifikationscodes gemeldet werden, die für die gesamte Dauer der Studie verwendet werden müssen, für das CRF und für alle anderen Studienformulare. Bei der Bestätigung des Anmeldeformulars wird auch der Behandlungsarm (A: experimenteller Arm, B: Kontrollarm) angezeigt. Der ESF sollte dem Sponsor maximal 30 Tage vor HSCT zugesandt werden.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / 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?	Studie fortlaufend
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primärer Endpunkt:</p> <p>Der Log-Rank-Test wird verwendet, um das DFS in den beiden Behandlungsarmen mit der Stratifizierung für den ECOG Performanzstatus und den Krankheitsstatus bei der Randomisierung, zu vergleichen. Die Wahl, nicht den anderen Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor, d.h. das Land, unter dem Analyse-Stratifizierungsfaktor zu berücksichtigen, wird durch das Risiko eines Verlustes in der statistischen Power erklärt, da der primäre Endpunkt eine Zeit-zu-Ereignis-Variable ist und die Anzahl der Strata für eine vollständige Stratifizierungsanalyse sehr groß im Vergleich zu der Anzahl der eingeschriebenen Patienten wäre. Kaplan-Meier-Kurven werden erstellt und 1-Jahres-DFS mit Konfidenzintervallen berichtet. Cox-Regressionsanalysen werden durchgeführt. Kovariaten, die in diesen Analysen enthalten sind, werden Alter, Geschlecht, Krankheit, ECOG PS, Krankheitsstatus bei Randomisierung und Land sein.</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <p>Die OS werden durch die Kaplan-Meier-Methode geschätzt und mit dem Log-Rank-Test verglichen.</p> <p>Um das mögliche Fehlen eines Mangels an Unabhängigkeit zwischen der NRM und der kumulativen Inzidenz des Rückfalls zu berücksichtigen, wird eine standardmäßige „competing risk“ Analyse durchgeführt. Dabei wird die kumulative Inzidenz von Ereignissen (1 - kumulative Kaplan-Meier Kurve) in seine Komponenten aufgeteilt: Die grobe kumulative Inzidenz der NRM und die grobe kumulative Inzidenz des Rückfalls. Der Gray-Test wird verwendet, um die Sub-Verteilungsfunktionen der beiden konkurrierenden Ereignisse in den beiden Behandlungsgruppen zu vergleichen. Zeit bis zur IR, Inzidenz einer aGvHD und cGvHD und Inzidenz eines Engraftments werden in zwei Gruppen durch vier getrennte „competing risk“ Analysen verglichen. In jeder dieser Analysen werden die konkurrierenden Ereignisse Tod und Rückfall vor dem Ereignis, welches analysiert wird, sein. Der Gray-Test wird verwendet, um die Verteilung der Ereignisse</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		in den beiden Behandlungsarmen zu vergleichen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Kovariaten, die in diesen Analysen enthalten sind, werden Alter, Geschlecht, Krankheit, ECOG PS, Krankheitsstatus bei Randomisierung und Land sein.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Studie fortlaufend
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Studie fortlaufend
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Studie fortlaufend
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studie fortlaufend
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie fortlaufend Studienbeginn: Februar 2010 Erwartetes Studienende: März 2021 Studienzentren: Belgien, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Israel, Italien, Spanien, USA
a: nach CONSORT 2010.		

Für die Studie TK 008 wurden noch nicht alle Patienten rekrutiert. Es wurden lediglich 15 Patienten aus dem experimentellen (Zalmoxis®) Arm frühzeitig extrahiert um diese in die pair-matched Analyse einzubringen. Aus Sicht des pU wäre ein Flow-Chart zum momentanen Stand irreführend und wurde dementsprechend nicht erstellt.

Die nachfolgende Tabelle ist nach TREND 2004 ausgefüllt. Diese Vorgaben decken sich nicht komplett mit den nach CONSORT geforderten ITEMS in der Dossiervorlage. Die Anwendung des TREND-Statements zur Beschreibung des Studiendesigns und der Studienmethodik ist an dieser Stelle angezeigt, da zur Bewertung des Zusatznutzens von Zalmoxis® hauptsächlich die Information aus der einarmigen TK007 Studien genutzt wird.

Tabelle 4-62 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TK007

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2	Hintergrund / Rationale	
2a	Wissenschaftlicher Hintergrund und Erklärung der Rationale	Ziel der Studie war es, eine IR sowie eine Reduktion von infektiösen Episoden und Krankheitsrückfällen bei Patienten mit hämatologischen Malignitäten zu erhalten, die eine HSCT (und nachfolgende T-Lymphozyten-Infusionen) erhielten und selektiv GvHD kontrolliert bekamen.
2b	Theorien bei der Konzeption von Verhaltensinterventionen	Nicht zutreffend
Methoden		
3	Studienteilnehmer	
3a	Zulassungskriterien für Teilnehmer inklusive Kriterien für die Rekrutierung / Stichprobenplan (z.B. Städte, Kliniken, Patienten)	Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> a) Patienten, 18 Jahre oder älter, die eine HSCT von HLA-nicht übereinstimmenden Spender (haploidentical) für 2 oder 3 Loci erhalten hatten, mit einer diagnostizierten hämatologischen Malignität und einem hohen Rückfallrisiko auf der Grundlage eines Krankheitsfortschreitens oder der Anwesenheit von negativen prognostischen Faktoren b) Engraftment dokumentiert durch mehr als 500 Neutrophil / μL an drei aufeinanderfolgenden Tagen in

		<p>Abwesenheit von Wachstumsfaktoren</p> <ul style="list-style-type: none"> c) Bestätigter gemischter Chimärismus oder voller Spenderchimärismus d) AML im ersten oder zweiten Rezidiv oder primärem Refraktär e) Hochrisiko AML in der ersten oder nachfolgenden Remission f) Refraktäre Anämie mit Überschuss von Blasten (RAEB) und RAEB in der Transformation g) CML in der zweiten chronischen Phase, Blastenkrise oder fortschreitender Phase h) Schlechte Prognose bei vorliegender akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL) in der ersten oder nachfolgenden Remission i) Hochgradige Hodgkin-Krankheit oder NHL in der dritten oder nachfolgenden Remission j) Multiples Myelom im fortgeschrittenen Stadium Rückfall oder Fortschritte nach Hochdosis Chemotherapie k) Abwesenheit eines vollständig HLA-abgestimmten oder einem HLA-Locus nicht übereinstimmenden Familienspender l) Stabiler klinischer Zustand und Lebenserwartung > 3 Monate m) Perfomanzstatus (PS) nach Karnofsky Score > 70 n) Schriftliche, informierte Einwilligung des Spender / Patient <p>Rekrutierungs- / Stichprobenplan: Die Stichprobengröße wurde nach der zweistufigen Designmethode von Simon berechnet. Patienten, die Zalmoxis® erhielten und eine Immunantwort erreichten, wurden als Responder gezählt. Der Anteil der Responder (p1) für die Studienfortführung wurde auf 50% festgelegt, während der Anteil der Responses, die für weitere Analysen unzureichend waren (p0), auf 15% festgelegt wurde. Für p1 = 0,50, p0 = 0,15, $\alpha = 0,05$ und $\beta = 0,10$ wurden im ersten Studienstadium sieben Patienten benötigt. Wenn weniger als zwei Responses aufgezeichnet wurden, musste die Studie gestoppt werden, sonst wurden 11 weitere</p>
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten benötigt (für insgesamt 18 Patienten). Um p0 abzulehnen und weitere Studien zu rechtfertigen, wurden sechs oder mehr Responses benötigt.
3b	Rekrutierungsmethodik (z.B. Selbstselektion, Zuweisung) inklusive der Stichprobenmethodik falls ein systematischer Stichprobenplan angewendet wurde	<p>Die Screening-Phase wird vor der Transplantation von Stammzellen (Pre-HSCT) und in einem Zeitrahmen von 30 Tagen (-30 bis -1) durchgeführt. Die Datenerfassung während der Screening-Phase ermöglicht die Kontrolle der Konditionierungsregime und die Bewertung der Sicherheit im Zusammenhang mit den verabreichten Therapien. Die Screening-Phase umfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient Informed Consent • Medizinische Vorgeschichte und vollständige objektive Untersuchung / Diagnostik • Laboruntersuchungen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hämatologie ○ Leberfunktion ○ Nierenfunktion ○ Elektrolytdosierung ○ Glykämie ○ Gesamtprotein • Immunglobulindosierung • CMV-Viremie und / oder Antigenämie • HCV-Serologie • HBV-Serologie • EBV-Serologie • Knochenmark-Aspiration zur Bewertung der neoplastischen Erkrankung • Zytogenetik und molekulare Tests von Knochenmark und Pheripheralblut für Krankheitsmarker • Röntgendiagnostik der Brust und mögliche weitere diagnostische Tests zur Bewertung der Krankheit • Spirometrie mit DLCO <p>Die Baseline-Phase wird nach der Transplantation (nach HSCT) und in den 10 Tagen vor der ersten geplanten Infusion am Tag +42 (von Tag +30 bis Tag +40) durchgeführt. Die Erhebung von Daten während der Screening / Baseline-Phase wird die Bewertung der peritransplantischen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Mortalität und Sicherheit ermöglichen. Dazu gehören:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vollständige objektive Untersuchung mit besonderer Aufmerksamkeit für klinische Anzeichen einer GvHD • Mögliche Leber-, Haut- oder Schleimhautbiopsien bei klinischen Verdachtsfällen von GvHD • Laboruntersuchungen: Hämatologie, Immunophenotyp, vollständige Leberfunktion; • Elektrolytdosierung; Glykämie; Gesamtprotein- und Immunglobulindosierung. • CMV-Serologie; Viremie und / oder Antigenämie für CMV • Knochenmarkaspiration für die Bewertung der Krankheitsprogression • Zytogenetik und molekulare Tests von Knochenmark und peripherem Blut für die Krankheitsmarker und Bewertung des Grades des Chimärismus zwischen Spender / Empfänger • FACS-Analyse für die Expression von LNGFR durch das Neoplasma • PCR für TK • Bestätigung des gemischten oder vollständigen Chimärismus • Röntgendiagnostik der Brust und mögliche weitere diagnostische Tests zur Bewertung der Krankheit
3c	Vorgehensweise bei der Rekrutierung	siehe 3b
3d	Setting der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden	Milan (IT), Rozzano (IT), Perugia (IT), Pescara (IT), London (UK), Hannover (DE), Thessaloniki (EL) und Jerusalem (IL)
4	Interventionen	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4a	<p>Details der vorgesehenen Interventionen für jede Studiensituation, wie und wann sie verabreicht wurden, und zwar einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhalt: was wurde gegeben? • Verabreichungsmethode: wie wurde der Inhalt gegeben? • Verabreichungseinheit: wie wurden die Patienten während der Verabreichung eingeteilt? • Verabreicher: wer verabreichte die Intervention? • Umfeld: wo wurde die Intervention verabreicht? • Expositionsmenge und -dauer: wie viele Sitzungen oder Episoden oder Ereignisse sollten verabreicht werden? Wie lange sollten sie dauern? • Zeitspanne: wie lange sollte die Verabreichung der Intervention bei jeder Einheit dauern? • Aktivitäten zur Erhöhung der Compliance oder Adhärenz (z. B. Anreize) 	<p>Infusion mit CD34+ -Zellen in Kombination mit einer fixen Dosis von T-Zellen (1×10^4 Zellen/kg) gefolgt von einer Zalmoxis[®] Behandlung als intravenöse Gabe. Bei Nicht-Vorliegen einer IR (zirkulierende CD3⁺ Zellanzahl $\geq 100 \mu\text{l}$) und/oder GvHD, Gabe von bis zu vier Infusionen alle 30 Tage:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Infusion: 1×10^6 oder 1×10^7 Zellen/kg zwischen Tag +21 und +49 nach HSCT 2. Infusion: 1×10^7 Zellen/kg 3. Infusion: 1×10^6 Zellen/kg plus Interleukin-2 (1×10^6 IU/m², subkutan, für 5 Tage) 4. Infusion: 1×10^7 Zellen/kg plus Interleukin-2 (1×10^6 IU/m², subkutan, für 5 Tage) <p>Bei Patienten mit einer GCV Behandlung gegen eine Zytomegalovirusinfektion wurde die Zalmoxis[®]-behandlung spätestens 24 Stunden nach GCV-behandlungsende verabreicht.</p>
5	Zielsetzungen	
5a	Spezifische Studienziele und Hypothesen	<p>Primäre Studienziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der klinischen Aktivität im Hinblick auf die IR nach einer HSCT • Auswertung der in vivo-Kontrolle der GvHD nach Verabreichung von GCV bei Patienten, die mit Zalmoxis[®] behandelt wurden • Auswertung des GvL-Effekts <p>Sekundäre Studienziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DFS und OS • Inzidenz von Infektionskrankheiten • Akute und langfristige Toxizität im Zusammenhang mit den Infusionen <p>Hypothesen:</p> <p>Der Anteil der Responder (p1) für die Studienfortführung wurde auf 50% festgelegt, während der Anteil der Responses, die für weitere Analysen unzureichend waren (p0), auf 15% festgelegt wurde. Für p1 = 0,50, p0 = 0,15, $\alpha = 0,05$ und $\beta = 0,10$ wurden im ersten Studienstadium sieben Patienten benötigt. Wenn weniger als zwei Responses aufgezeichnet wurden, musste die Studie gestoppt werden, sonst wurden 11 weitere</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten benötigt (für insgesamt 18 Patienten). Um p0 abzulehnen und weitere Studien zu rechtfertigen, wurden sechs oder mehr Responses benötigt.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen	<p>Primäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinische Aktivität im Sinne der IR nach haploidentischer HSCT <p>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur IR • Kumulative Inzidenz der akuten Grad 2 bis 4 GvHD • Kumulative Inzidenz der Grad 2 bis 4 cGvHD • OS • Kumulative Inzidenz der NRM • Kumulative Inzidenz des Rückfalls / der Progression • Akute und Langzeittoxizitäten Zalmoxis[®] zuordenbar mit Nebenwirkungen (bewertet nach NCI-CTC Version 3.0)
6b	Methoden zur Datenerhebung und Methoden zur Verbesserung der Qualität von Messungen	Für jeden Patienten, der an der Studie teilnimmt, muss ein Case Report Formular (CRF) vom Investigator oder eines autorisierten Studienpersonals ausgefüllt und unterzeichnet werden. Dies gilt auch für Aufzeichnungen für diejenigen Patienten, die die Studie nicht abschließen. Wenn sich ein Patient aus der Studie zurückzieht, muss der Grund auf dem CRF festgestellt werden. Wenn ein Patient aus der Studie wegen des Auftretens eines unerwünschten Ereignisses austritt, muss dieser Vorfall dokumentiert werden. Alle Formulare sollten mit unauslöschlicher Tinte eingegeben oder ausgefüllt werden und müssen lesbar sein. Fehler sollten durchgestrichen, aber nicht ausgelöscht werden, Korrekturen eingefügt und die Änderung von dem Investigator unterschrieben und datiert werden. Der Investigator sollte die Richtigkeit der Vollständigkeit und Lesbarkeit der Daten, die dem Sponsor in den CRFs und in allen erforderlichen Berichten gemeldet wurden, gewährleisten.
6c	Informationen über validierte Instrumente wie z. B. psychometrische und biometrische Eigenschaften von Selbsterhebungsinstrumenten	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7a	Wie die Stichprobengröße bestimmt wurde und, falls zutreffend, Erläuterung etwaiger Zwischenanalysen und Abbruchregeln	<p>Stichproben:</p> <p>Die Stichprobengröße wurde nach der zweistufigen Designmethode von Simon berechnet. Patienten, die Zalmoxis[®] erhielten und eine Immunantwort erreichten, wurden als Responder gezählt. Der Anteil der Responder (p1) für die Studienfortführung wurde auf 50% festgelegt, während der Anteil der Responses, die für weitere Analysen unzureichend waren (p0), auf 15% festgelegt wurde. Für $p1 = 0,50$, $p0 = 0,15$, $\alpha = 0,05$ und $\beta = 0,10$ wurden im ersten Studienstadium sieben Patienten benötigt. Wenn weniger als zwei Responses aufgezeichnet wurden, musste die Studie gestoppt werden, sonst wurden 11 weitere Patienten benötigt (für insgesamt 18 Patienten). Um p0 abzulehnen und weitere Studien zu rechtfertigen, wurden sechs oder mehr Responses benötigt.</p> <p>Studienabbruchregel:</p> <p>Eine frühe Studienabbruchsregel wurde wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IR: Die Studie wird zu Beginn Patienten rekrutieren bis 7 auswertbare Patientendaten für Patienten mit einer IR vorliegen. An dieser Stelle wird die Entscheidung, ob nach dem ersten Teil der Studie diese beendet wird, getroffen. Die Studie endet am Ende der ersten Stufe, wenn eine IR oder weniger beobachtet werden. Wenn die Antworten größer als 1 sind, wird die Rekrutierung bis zum Ende der zweiten Stufe fortgesetzt. Die zweite Etappe endet, wenn der 18. auswertbare Patient eingeschrieben ist. Die Therapie wird als Erfolg angesehen, wenn die Anzahl der Responder gleich oder größer als 6 ist. • GvHD: Die Studie wird vorübergehend gestoppt und die Unterlagen an das Safety Komitee weitergeleitet, wenn einer der folgenden Punkte eintritt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Erste Infusion von HSV-TK-transduzierten Lymphozyten: Nachdem die ersten 7 Patienten, die für GvHD auswertbar sind, die erste Dosis von HSV-TK-transduzierten

		<p>Lymphozyten erhalten haben, ist die Anzahl der Patienten, die eine GvHD Grad > 2 entwickeln und nicht auf GCV oder andere immunsuppressive reagieren, ist größer als 3.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Zahl der Patienten, die Grade > 2 GvHD entwickeln und nicht auf GCV oder andere immunsuppressive Therapie reagieren, ist in jeder nachfolgenden Kohorte von 7 auswertbaren Patienten, die die erste Dosis von HSV-TK-transduzierten Lymphozyten erhalten, größer als 3. ○ Zweite Infusion von HSV-TK-transduzierten Lymphozyten: Die Zahl der Patienten, die Grade > 2 GvHD entwickeln und nicht auf GCV oder andere immunsuppressive Therapie reagieren, ist in jeder nachfolgenden Kohorte von 7 auswertbaren Patienten, die die zweite Dosis von HSV-TK-transduzierten Lymphozyten erhalten, größer als 3. ○ Dritte Infusion von HSV-TK-transduzierten Lymphozyten: Die Zahl der Patienten, die Grade > 2 GvHD entwickeln und nicht auf GCV oder andere immunsuppressive Therapie reagieren, ist in jeder nachfolgenden Kohorte von 7 auswertbaren Patienten, die die dritte Dosis von HSV-TK-transduzierten Lymphozyten erhalten, größer als 3. ○ Vierte Infusion von HSV-TK-transduzierten Lymphozyten: Die Zahl der Patienten, die Grade > 2 GvHD entwickeln und nicht auf GCV oder andere immunsuppressive
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Therapie reagieren, ist in jeder nachfolgenden Kohorte von 7 auswertbaren Patienten, die die vierte Dosis von HSV-TK-transduzierten Lymphozyten erhalten, größer als 3. ○
8	Zuweisungsmethode	
8a	Zuweisungseinheit (die Einheit, die der Studienbedingung zugewiesen wird, wie z. B. Person, Gruppe, Gemeinde)	Person / Patient
8b	Methode der Zuweisung von Einheiten zu Studienbedingungen, einschließlich Details über etwaige Restriktion (z. B. Blockbildung, Stratifikation, Minimierung)	Siehe 3a und 3b
8c	Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	Nicht zutreffend
9	Verblindung	
9a	Unabhängig davon, ob sie Teilnehmer waren: <ul style="list-style-type: none"> • Wurden diejenigen, die die Interventionen durchführten, und diejenigen, die die Ergebnisse beurteilten, gegenüber der Zuweisung der Studienbedingung verblindet? • Wenn dies der Fall ist, Erklärung, wie die Verblindung erfolgte und wie sie bewertet wurde 	Die Studie TK007 war eine Phase I/II Studie, weshalb keine Verblindung durchgeführt wurde.
10	Analyseeinheit	
10a	Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Intervention zu beurteilen (z. B. Person, Gruppe, Gemeinde)	Pro Patient
10b	Wenn sich die Analyseeinheit von der Zuweisungseinheit unterscheidet, ist die verwendete Analyseverfahren anzugeben, die dies berücksichtigt (z. B. Adjustierung der Standardfehlerschätzungen um den Designeffekt oder durch Verwendung einer Multilevel-Analyse)	Nicht zutreffend
11	Statistische Methoden	
11a	Verwendete statistische Methoden zum Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die primäre(n) Wirksamkeitsvariable(n), einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten	Nicht zutreffend
11b	Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht zutreffend

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11c	Methoden zur Imputation fehlender Daten	Case-complete Analyse
11d	Falls verwendet: Verwendete statistische Software oder Programme	SAS 9.3
Ergebnisse		
12	Patientenfluss	
12a	<p>Durchlauf der Studienteilnehmer durch jede Studienphase: Rekrutierung, Zuweisung, Allokation und Interventionsexposition, Nachbeobachtung, Analyse (ein Diagramm wird dringend empfohlen)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rekrutierung: die Anzahl der Teilnehmer, die auf ihre Eignung gescreent werden, sich als geeignet oder nicht geeignet erweisen, nicht in die Studie aufgenommen und in die Studie aufgenommen werden • Zuweisung: die Anzahl der Teilnehmer, die einer Studienbedingung zugewiesen wurden • Allokation und Interventionsexposition: die Anzahl der Teilnehmer, die jeder Studienbedingung zugewiesen werden, und die Anzahl der Teilnehmer, die jede Intervention erhielten • Nachbeobachtung: die Anzahl der Teilnehmer, die das Follow-up abschlossen oder das Follow-up nicht abschlossen (lost to follow-up), aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen • Analyse: die Anzahl der Teilnehmer, die in die Hauptanalyse einbezogen oder ausgeschlossen wurden, aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen 	<ul style="list-style-type: none"> • Eingeschlossene Patienten: 57 <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten ohne Transplantation: 5 ○ Patienten mit Transplantation aber ohne Zalmoxis[®] Behandlung: 22 • Patienten mit Transplantation und Zalmoxis[®] Behandlung: 30 <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten mit vollständiger Follow-Up Phase: 13 ○ Patient, die die Follow-Up Phase abbrachen: 17 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tod: 8 ▪ Rückfall: 8 ▪ Lost to follow up: 1 • Patienten mit einer erneuten Zalmoxis[®] Behandlung als DLI um ein Relapse oder eine Progression zu behandeln: 8

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Beschreibung von Abweichungen vom Prüfplan der Studie unter Angabe von Gründen	<p>Protokollabweichungen kamen im Rahmen der Einschlusskriterien vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter ≥ 18 Jahre • Performanzstatus nach Karnofsky Score > 70 • AML im ersten oder zweiten Rezidiv oder primärem Refraktär • Hochrisiko AML in der ersten oder nachfolgenden Remission • Refraktäre Anämie mit Überschuss von Blasten (RAEB) und RAEB in der Transformation • CML in der zweiten chronischen Phase, Blastenkrise oder fortschreitender Phase • Schlechte Prognose bei vorliegender ALL in der ersten oder nachfolgenden Remission • Hochgradige HD oder NHL in der dritten oder nachfolgenden Remission • Multiples Myelom im fortgeschrittenen Stadium Rückfall oder Fortschritte nach Hochdosis Chemotherapie • Abwesenheit eines vollständig HLA-abgestimmten oder einem HLA-Locus nicht übereinstimmenden Familienspender <p>Vier Patienten wurden in die Studie aufgenommen obwohl die Einschlusskriterien nicht erfüllt waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 17-jähriger Patient wurde durch ein lokales Ethikkommission zur Aufnahme bestätigt, da dieser als junger Erwachsener mit einem hohen Rückfallsrisiko angesehen wurde • Drei Patienten hatten einen PS nach Karnofsky von 70 <p>Patienten, die während eines Rückfalls transplantiert wurden oder einen Rückfall nach der Transplantation erlitten, eine Zalmoxis® Behandlung gemäß Protokoll, mit einer geänderten Dosis beginnen (1×10^7 / kg statt 1×10^6 / kg).</p> <p>Nach einer ersten Beobachtung, dass nur einer der ersten vier Patienten bei der Initialdosis von 1×10^6 / kg eine Immunrekonstitution erreichte,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		verabreichten die Ärzte in den meisten anschließenden Patienten die Dosis von 1×10^7 / kg. Neun Patienten mit einer vollständigen Remission erhielten eine Initialdosis von 1×10^7 / kg.
13	Aufnahme / Rekrutierung	
13a	Daten, die den Rekrutierungs- und den Nachbeobachtungszeitraum eingrenzen	Studienzeitraum: 11 Jahre, 3 Monate Erster aufgenommener Patient: 2. August 2002 Letzter aufgenommener Patient: 6. Juni 2008 Letzter Arztbesuch eines Patienten: 20. November 2013
A: nach TREND 2004		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Für die Studie TK008 kann noch kein Patientenflussdiagramm erstellt werden, da für diese Einreichung lediglich 15 Patienten aus dem experimentellen (Zalmoxis®) Arm frühzeitig extrahiert wurden um diese in die pair-matched Analyse einzubringen.

Der Patientenfluss der TK007 sieht wie folgt aus:

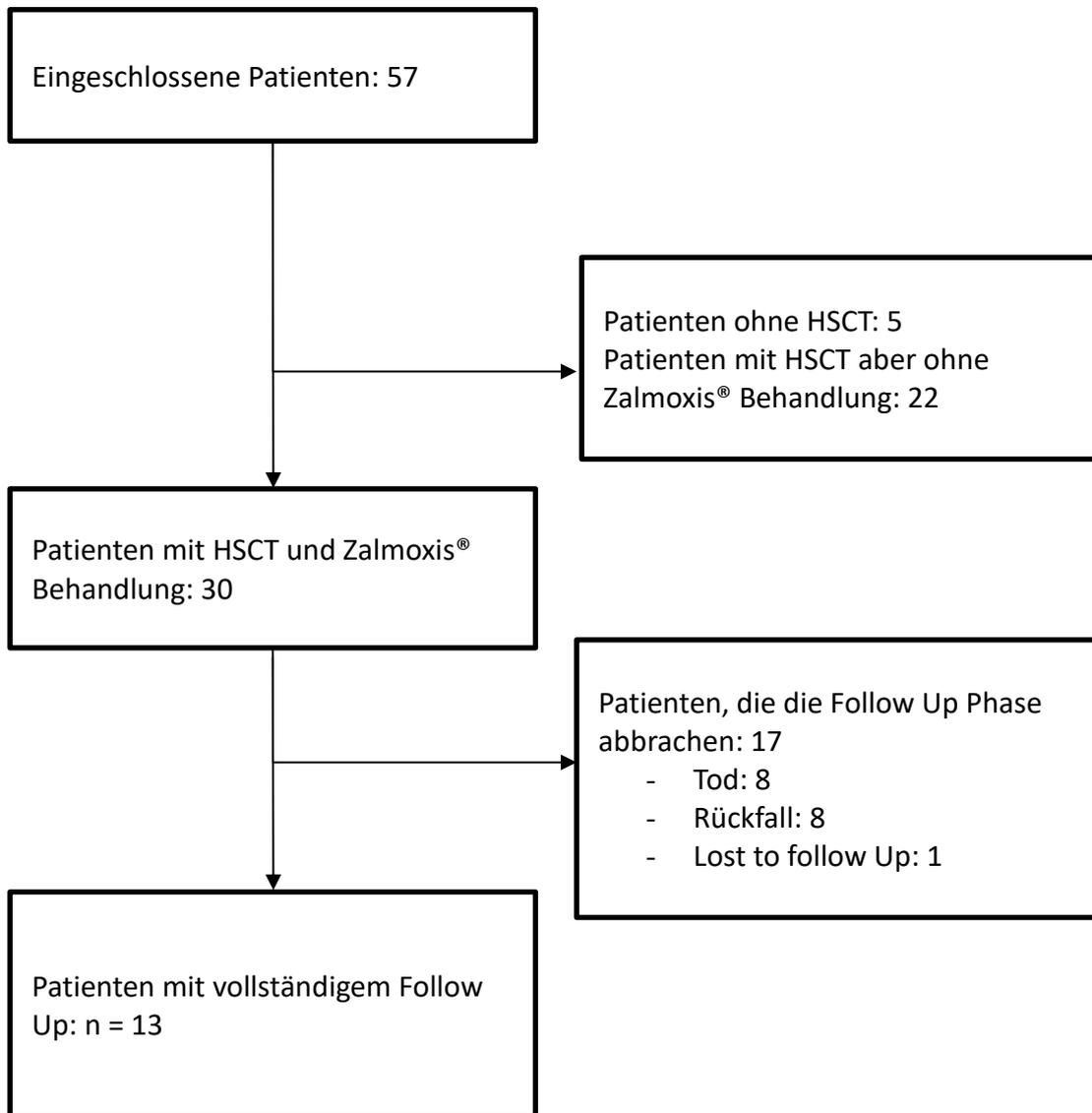


Abbildung 39: Patientenfluss TK007 - eigene Darstellung

n= Anzahl Patienten

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 4-63 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TK007

Studie: IPR/01 EudraCT No. 2005-003587-34 („TK007“)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

MOLMED S.P.A. 2002. Infusion of Donor Lymphocytes Transduced With the Suicide Gene HSV TK in Patients With Haematological Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00423124 .	(MolMed S.p.A., 2002)
MOLMED S.P.A. 2013. Final Study Report: Clinical Protocol TK007 (IPR/01) - A phase I-II study: infusion of donor lymphocytes transduced with the suicide gene HSV TK, after transplantation of allogeneic T-depleted stem cells from a haploidentical donor in patients with haematological malignancies.	(MolMed S.p.A., 2013)
EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA). 2016a. Public Assessment report: Zalmoxis. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002801/WC500212588.pdf [Accessed 12.08.2017].	(European Medicine Agency (EMA), 2016a)
EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA) 2016b. Zalmoxis: Day 180 Clarification meeting - Briefing document - Clinical Aspects.	(European Medicine Agency (EMA), 2016b)
Nachrichtlich: Das Dossier von MOLMED S.P.A. für Zalmoxis zur Einreichung bei EMA befindet sich in Modul 5.	
CICERI, F., BONINI, C., MARKTEL, S., ZAPPONE, E., SERVIDA, P., BERNARDI, M., PESCAROLLO, A., BONDANZA, A., PECCATORI, J., ROSSINI, S., MAGNANI, Z., SALOMONI, M., BENATI, C., PONZONI, M., CALLEGARO, L., CORRADINI, P., BREGNI, M., TRAVERSARI, C. & BORDIGNON, C. 2007. Antitumor effects of HSV-TK-engineered donor lymphocytes after allogeneic stem-cell transplantation. <i>Blood</i> , 109, 4698-4707.	(Ciceri et al., 2007)
CICERI, F., BONINI, C., STANGHELLINI, M. T., BONDANZA, A., TRAVERSARI, C., SALOMONI, M., TURCHETTO, L., COLOMBI, S., BERNARDI, M., PECCATORI, J., PESCAROLLO, A., SERVIDA, P., MAGNANI, Z., PERNA, S. K., VALTOLINA, V., CRIPPA, F., CALLEGARO, L., SPOLDI, E., CROCCHIOLO, R., FLEISCHHAUER, K., PONZONI, M., VAGO, L., ROSSINI, S., SANTORO, A., TODISCO, E., APPERLEY, J., OLAVARRIA, E., SLAVIN, S., WEISSINGER, E. M., GANSER, A., STADLER, M., YANNAKI, E., FASSAS, A., ANAGNOSTOPOULOS, A., BREGNI, M., STAMPINO, C. G., BRUZZI, P. & BORDIGNON, C. 2009. Infusion of suicide-gene-engineered donor lymphocytes after family haploidentical haemopoietic stem-cell transplantation for leukaemia (the TK007 trial): a non-randomised phase I-II study. <i>Lancet Oncology</i> , 10, 489-500.	(Ciceri et al., 2009)

VAGO, L., OLIVEIRA, G., BONDANZA, A., NOVIELLO, M., SOLDATI, C., GHIO, D., BRIGIDA, I., GRECO, R., LUPO STANGHELLINI, M. T., PECCATORI, J., FRACCHIA, S., DEL FIACCO, M., TRAVERSARI, C., AIUTI, A., DEL MASCHIO, A., BORDIGNON, C., CICERI, F. & BONINI, C. 2012. T-cell suicide gene therapy prompts thymic renewal in adults after hematopoietic stem cell transplantation. Blood, 120, 1820-1830.	(Vago et al., 2012)
---	---------------------

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:

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns fand keine Randomisierung statt

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Die Studie wurde einarmig durchgeführt

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

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 **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde einarmig durchgeführt

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Studie wurde offen durchgeführt

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
TK007 wurde als offene, einarmige Studie durchgeführt

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Immunrekonstitution**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
TK007 wurde als offene, einarmige Studie durchgeführt

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Zeit bis zur Immunrekonstitution**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
TK007 wurde als offene, einarmige Studie durchgeführt

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: GvHD**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

TK007 wurde als offene, einarmige Studie durchgeführt

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

TK007 wurde als offene, einarmige Studie durchgeführt

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde einarmig durchgeführt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Nicht-Rückfall-Mortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

TK007 wurde als offene, einarmige Studie durchgeführt

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Adverse Ereignisse (AE)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde einarmig durchgeführt

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-64 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TK008

Studie: _ IPR/21 EudraCT No. 2009-012973-37 IND 14367 („TK008“) _

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

MOLMED S.P.A. 2010. TK008: Efficacy Study on the Strategy of HSV-Tk Engineering Donor Lymphocytes to Treat Patients With High Risk Acute Leukemia / TK008 Randomized Phase III Trial of Haploidentical HCT With or Without an Add Back Strategy of HSV-Tk Donor Lymphocytes in Patients With High Risk Acute Leukemia (NCT00914628). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00914628 .	(MolMed S.p.A., 2010)
MOLMED S.P.A. 2016. Clinical Study Protocol: TK008: Randomized phase III trial of haploidentical HCT with or without an add back strategy of HSV-Tk donor lymphocytes in patients with high risk acute leukemia.	(MolMed S.p.A., 2016)
EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA). 2016a. Public Assessment report: Zalmoxis. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002801/WC500212588.pdf [Accessed 12.08.2017].	(European Medicine Agency (EMA), 2016a)
EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA) 2016b. Zalmoxis: Day 180 Clarification meeting - Briefing document - Clinical Aspects.	(European Medicine Agency (EMA), 2016b)
Nachrichtlich: Das Dossier von MOLMED S.P.A. für Zalmoxis zur Einreichung bei EMA befindet sich in Modul 5.	
BORDIGNON, C., BONINI, C., SARINA, B., LAMBIASE, A. & CICERI, F. 2012. Randomized phase III trial of haploidentical HCT with or without an add back strategy of HSV-TK donor lymphocytes in patients with high-risk acute leukemia. <i>Journal of Clinical Oncology. Conference</i> , 30.	(Bordignon et al., 2012)
BONINI, C., CICERI, F., NAGLER, A., YANNAKI, E., STANGHELLINI, M. T. L., OLIVEIRA, G., BONDANZA, A., VAGO, L., GRECO, R., PECCATORI, J., OLOVARRIA, E.,	(Bonini et al., 2014)

<p>MISCHAK-WEISSINGER, E. M., STADLER, M., BUNJES, D., NIEDERWIESER, D., UHAREK, L., BETHGE, W. A., DIPERSIO, J. F., DONATO, M. L., PECORA, A. L., COLOMBI, S., ANTONIO, L. & BORDIGNON, C. 2014. Infusion of donor lymphocytes genetically engineered to express the herpes simplex virus thymidine kinase (HSV-TK) suicide gene after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation (HSCT): Preliminary efficacy data from the randomized tk008 study. <i>Blood. Conference: 56th Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH</i>, 124.</p>	
<p>CICERI, F., BONINI, C., NAGLER, A., YANNAKI, E., STANGHELLINI, M. T. L., BONDANZA, A., OLIVEIRA, G., GRECO, R., OLAVARRIA, E., WEISSINGER, E. M., STADLER, M., BUNJES, D., NIEDERWIESER, D., UHAREK, L., BETHGE, W., DI PERSIO, J., DONATO, M., PECORA, A., LAMBIASE, A. & BORDIGNON, C. 2014. Efficacy of HSV-TK+ suicide gene donor lymphocytes after haploidentical transplantation (haplo-HSCT): Preliminary results of randomized TK008 study. <i>Journal of Clinical Oncology. Conference</i>, 32.</p>	(Ciceri et al., 2014)
<p>CICERI, F., LUPO STANGHELLINI, M. T., GRECO, R., FORCINA, A., BONDANZA, A., VAGO, L., PECCATORI, J., LAMBIASE, A., BORDIGNON, C. & BONINI, C. 2015. Kinetics of acute and chronic GvHD control by ganciclovir in-vivo HSV-TK suicide gene activation: Long-term GvHD free survival in 57 patients after haploidentical TK-cells. <i>Bone Marrow Transplantation</i>, 50, S21-S22.</p>	(Ciceri et al., 2015)
<p>CICERI, F., BONINI, C., NAGLER, A., YANNAKI, E., STANGHELLINI, M. T. L., BONDANZA, A., GRECO, R., OLOVARRIA, E., MISCHAK-WEISSINGER, E. M., STADLER, M., BUNJES, D. W., NIEDERWIESER, D., UHAREK, L., BETGHE, W., DIPERSIO, J. F., DONATO, M. L., PECORA, A. L., COLOMBI, S., LAMBIASE, A. & BORDIGNON, C. 2016. Impact of immune reconstitution (IR) and graft-versus-host disease (GvHD) on clinical outcomes after treatment with donor T cells transduced to express the herpes simplex virus thymidine-kinase suicide gene (TK cells) in acute leukemia patients undergoing haploidentical hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). <i>Blood. Conference: 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH</i>, 128.</p>	(Ciceri et al., 2016)

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:

Die Studie TK008 ist eine RCT, wobei für diese Einreichung lediglich 15 Patienten aus dem experimentellen (Zalmoxis®) Arm frühzeitig extrahiert wurden um diese in

die pair-matched Analyse einzubringen. **Die weiteren Ausführungen in diesem Kapitel beziehen sich auf diese 15 Patienten.**

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie TK008 ist eine RCT, wobei für diese Einreichung lediglich 15 Patienten aus dem experimentellen (Zalmoxis[®]) Arm frühzeitig extrahiert wurden um diese in die pair-matched Analyse einzubringen.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

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 unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie TK008 ist eine RCT, wobei für diese Einreichung lediglich 15 Patienten aus dem experimentellen (Zalmoxis[®]) Arm frühzeitig extrahiert wurden um diese in die pair-matched Analyse einzubringen.

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Offene Studie

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Offene Studie

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: GvHD****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie TK008 ist eine RCT, wobei für diese Einreichung lediglich 15 Patienten aus dem experimentellen (Zalmoxis®) Arm frühzeitig extrahiert wurden um diese in die pair-matched Analyse einzubringen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie TK008 ist eine RCT, wobei für diese Einreichung lediglich 15 Patienten aus dem experimentellen (Zalmoxis[®]) Arm frühzeitig extrahiert wurden um diese in die pair-matched Analyse einzubringen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie TK008 ist eine RCT, wobei für diese Einreichung lediglich 15 Patienten aus dem experimentellen (Zalmoxis[®]) Arm frühzeitig extrahiert wurden um diese in die pair-matched Analyse einzubringen. Eine Verzerrung der Ergebnisse dieser Patienten kann nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie TK008 ist eine RCT, wobei für diese Einreichung lediglich 15 Patienten aus dem experimentellen (Zalmoxis[®]) Arm frühzeitig extrahiert wurden um diese in die pair-matched Analyse einzubringen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie TK008 ist eine RCT, wobei für diese Einreichung lediglich 15 Patienten aus dem experimentellen (Zalmoxis[®]) Arm frühzeitig extrahiert wurden um diese in die pair-matched Analyse einzubringen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie TK008 ist eine RCT, wobei für diese Einreichung lediglich 15 Patienten aus dem experimentellen (Zalmoxis[®]) Arm frühzeitig extrahiert wurden um diese in die pair-matched Analyse einzubringen. Eine Verzerrung der Ergebnisse dieser Patienten kann nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Nicht-Rückfallsmortalität

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie TK008 ist eine RCT, wobei für diese Einreichung lediglich 15 Patienten aus dem experimentellen (Zalmoxis[®]) Arm frühzeitig extrahiert wurden um diese in die pair-matched Analyse einzubringen.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie TK008 ist eine RCT, wobei für diese Einreichung lediglich 15 Patienten aus dem experimentellen (Zalmoxis[®]) Arm frühzeitig extrahiert wurden um diese in die pair-matched Analyse einzubringen.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie TK008 ist eine RCT, wobei für diese Einreichung lediglich 15 Patienten aus dem experimentellen (Zalmoxis[®]) Arm frühzeitig extrahiert wurden um diese in die pair-matched Analyse einzubringen. Eine Verzerrung der Ergebnisse dieser Patienten kann nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-65 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Pair-matched Analyse

Studie: Pair-matched Analyse

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

EUROPEAN GROUP FOR BLOOD AND MARROW TRANSPLANTATION (EBMT) 2015a. EBMT REPORT: Comparison of TK-treated patients with controls reported to the EBMT registry.	(European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), 2015a)
---	---

EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA). 2016a. Public Assessment report: Zalmoxis. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002801/WC500212588.pdf [Accessed 12.08.2017].	(European Medicine Agency (EMA), 2016a)
EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA) 2016b. Zalmoxis: Day 180 Clarification meeting - Briefing document - Clinical Aspects.	(European Medicine Agency (EMA), 2016b)
Nachrichtlich: Das Dossier von MOLMED S.P.A. für Zalmoxis zur Einreichung bei EMA befindet sich in Modul 5.	

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:

Die pair-matched Analyse nutzt Patientendaten aus den Studien TK007 und TK008

um anhand valider und qualitativ hochwertiger pair-matched Methodik einen

Vergleich gegenüber der in der EBMT Datenbank identifizierten Daten zu simulieren.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die pair-matched Analyse simuliert eine zeitliche Parallelität in den beiden

Analysegruppen (EBMT Registerdaten gegen TK007 / TK008 Daten)

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

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 unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Die pair-matched Analyse setzt eine Vergleichbarkeit der Studienarme voraus.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die pair-matched Analyse beinhaltet Daten aus dem EBMT Register in welcher die Patienten verblindet waren, da diese keine Vorkenntnis einer möglichen Studiennutzung Ihrer Daten hatten. Der Kontrollarm beinhaltete Daten aus der einarmigen TK007 und Teildaten aus der RCT TK008 (Fokus auf Zalmoxis[®] Patienten). Die Details können aus Tabelle 4-63 und Tabelle 4-64 entnommen werden.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die pair-matched Analyse beinhaltet Daten aus dem EBMT Register in welcher die Patienten verblindet waren, da diese keine Vorkenntnis einer möglichen Studiennutzung Ihrer Daten hatten. Der Kontrollarm beinhaltete Daten aus der einarmigen TK007 und Teildaten aus der RCT TK008 (Fokus auf Zalmoxis[®] Patienten).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: GvHD

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die pair-matched Analyse beinhaltet Daten aus dem EBMT Register in welcher die Patienten verblindet waren, da diese keine Vorkenntnis einer möglichen Studiennutzung Ihrer Daten hatten. Der Kontrollarm beinhaltet Daten aus der einarmigen TK007 und Teildaten aus der RCT TK008 (Fokus auf Zalmoxis[®] Patienten).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die pair-matched Analyse wurde anhand prä-spezifizierter Analysen durchgeführt. Die Analyse ist keine RCT, weshalb auch ein ITT Prinzip nicht umgesetzt werden konnte.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Gesamtüberleben**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die pair-matched Analyse beinhaltet Daten aus dem EBMT Register in welcher die Patienten verblindet waren, da diese keine Vorkenntnis einer möglichen Studiennutzung Ihrer Daten hatten. Der Kontrollarm beinhaltete Daten aus der einarmigen TK007 und Teildaten aus der RCT TK008 (Fokus auf Zalmoxis[®] Patienten).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die pair-matched Analyse wurde anhand prä-spezifizierter Analysen durchgeführt. Die Analyse ist keine RCT, weshalb auch ein ITT Prinzip nicht umgesetzt werden konnte.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Nicht-Rückfallmortalität**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die pair-matched Analyse beinhaltet Daten aus dem EBMT Register in welcher die Patienten verblindet waren, da diese keine Vorkenntnis einer möglichen Studiennutzung Ihrer Daten hatten. Der Kontrollarm beinhaltete Daten aus der einarmigen TK007 und Teildaten aus der RCT TK008 (Fokus auf Zalmoxis[®] Patienten).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die pair-matched Analyse wurde anhand prä-spezifizierter Analysen durchgeführt. Die Analyse ist keine RCT, weshalb auch ein ITT Prinzip nicht umgesetzt werden konnte.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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 (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - 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:
