

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

*Eine genetisch modifizierte, autologe, mit CD34<sup>+</sup>-Zellen angereicherte Population, die mit einem für das  $\beta^{A-T87Q}$ -Globin-Gen kodierenden lentiviralen Vektor (LVV) transduzierte hämatopoetische Stammzellen (HSZ) enthält (Zynteglo™)*

bluebird bio (Germany) GmbH

### **Modul 4 A**

*Behandlung von Patienten im Alter ab zwölf Jahren mit transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämie (TDT), die keinen  $\beta^0/\beta^0$ -Genotyp haben, und die für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) geeignet sind, für die aber kein humanes Leukozyten-Antigen (HLA)-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht*

**Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen**

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>10</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>12</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>16</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	17
4.2 Methodik.....	38
4.2.1 Fragestellung.....	38
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	41
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	43
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	43
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	43
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	44
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	46
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	46
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	48
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	48
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	49
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	73
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	75
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	75
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	76
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	78
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	78
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	79
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	82
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	84
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	86
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	87
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	87
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	90
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	90
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	90
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	90

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	91
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	91
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	91
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	91
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	93
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	94
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	94
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	94
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	95
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	95
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	96
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	97
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	97
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	97
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	99
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern .....	101
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	104
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	104
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	129
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	130
4.3.2.3.3.1	Mortalität .....	131
4.3.2.3.3.2	Morbidität .....	138
4.3.2.3.3.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	187
4.3.2.3.3.4	Sicherheit .....	212
4.3.2.3.3.5	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	246
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen .....	246
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	252
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	252
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	253
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	275
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	275
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	275
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	275
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	277
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	277
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	278
4.7	Referenzliste.....	280
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>290</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>		<b>297</b>

<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>	<b>301</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....</b>	<b>309</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen .....</b>	<b>335</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>	<b>406</b>
<b>Anhang 4-G : Ergänzende Ergebnisse zu Abschnitt 4.3.2.3.3.....</b>	<b>473</b>
<b>Anhang 4-H : Kaplan-Meier Plots für unerwünschte Ereignisse.....</b>	<b>488</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	18
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	30
Tabelle 4-3: Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	42
Tabelle 4-4: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte in den eingeschlossenen Studien.....	50
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	79
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	82
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	85
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	87
Tabelle 4-14: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	88
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	88
Tabelle 4-16: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	91
Tabelle 4-18: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	92
Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	92
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	92
Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	93
Tabelle 4-22: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	95

Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	95
Tabelle 4-24: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	96
Tabelle 4-25: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	98
Tabelle 4-26: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	99
Tabelle 4-27: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	102
Tabelle 4-28: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
Tabelle 4-29: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	106
Tabelle 4-30: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	112
Tabelle 4-31: Patientenfluss der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	114
Tabelle 4-32: Charakterisierung der Studienpopulationen (Transplant Population, TP) – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	116
Tabelle 4-33: Datenschnitte der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	120
Tabelle 4-34: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	129
Tabelle 4-35: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	130
Tabelle 4-36: Operationalisierung des Endpunktes Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen.....	131
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	133
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population).....	134
Tabelle 4-39: Operationalisierung des Endpunktes Transplantationsbezogene Mortalität – weitere Untersuchungen .....	135
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Transplantationsbezogene Mortalität in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	136
Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt transplantationsbezogene Mortalität aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Transplant Population, TP).....	138

Tabelle 4-42: Operationalisierung des Endpunktes Transfusionsunabhängigkeit – weitere Untersuchungen.....	138
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	140
Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit (TI) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Anteil Studienteilnehmer mit Transfusionsunabhängigkeit (Transplant Population, TP).....	143
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit (TI) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Charakterisierung der Transfusionsunabhängigkeit (Transplant Population, TP; Studienteilnehmer mit Transfusionsunabhängigkeit) .....	146
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Transfusionsfreies Überleben (Transplant Population, TP) .....	150
Tabelle 4-47: Operationalisierung des Endpunktes Transfusionsreduktion – weitere Untersuchungen.....	153
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Transfusionsreduktion in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	155
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt Transfusionsreduktion aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Anteil Studienteilnehmer mit Reduktion des Transfusionsvolumens an Erythrozytenkonzentraten (Transplant Population, TP).....	158
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt Transfusionsreduktion aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Absolute und prozentuale Veränderung des Transfusionsbedarfs im Vergleich zu Baseline (Transplant Population, TP; Studienteilnehmer, die eine Transfusionsunabhängigkeit nicht erreichten).....	160
Tabelle 4-51: Operationalisierung des Endpunktes Veränderung des Hb-Wertes zu Baseline– weitere Untersuchungen .....	163
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Veränderung des Hb-Wertes zu Baseline in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	164
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des Hb-Wertes zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Transplant Population, TP).....	167
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des Hb-Wertes zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Transplant Population, TP; Studienteilnehmer mit Transfusionsunabhängigkeit).....	170
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des Hb-Wertes zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Transplant Population, TP; Studienteilnehmer, die eine Transfusionsunabhängigkeit nicht erreichten).....	171
Tabelle 4-56: Operationalisierung des Endpunktes Reduktion des Bedarfs einer Therapie zur Eisenelimination – weitere Untersuchungen.....	173

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Reduktion des Bedarfs einer Therapie zur Eisenelimination in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	175
Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt Reduktion des Bedarfs einer Therapie zur Eisenelimination aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Anteil Studienteilnehmer, die eine Chelattherapie nach der Behandlung mit Zynteglo™ für mindestens sechs Monate abgesetzt haben (Transplant Population, TP) .....	177
Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt Reduktion des Bedarfs einer Therapie zur Eisenelimination aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Anteil Studienteilnehmer, die eine Phlebotomie nach der Behandlung mit Zynteglo™ begonnen haben (Transplant Population, TP) .....	177
Tabelle 4-60: Operationalisierung des Endpunktes Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D(-Y) VAS – weitere Untersuchungen ..	179
Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D(-Y) VAS in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	181
Tabelle 4-62: Compliance der Studienteilnehmer (HGB-207) bei der Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der EQ-5D(-Y) VAS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Transplant Population, TP) .....	184
Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes der Studie HGB-207 gemessen anhand der EQ-5D(-Y) VAS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Transplant Population, TP) .....	185
Tabelle 4-64: Operationalisierung des Endpunktes Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des PedsQL – weitere Untersuchungen .....	188
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des PedsQL in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	189
Tabelle 4-66: Compliance der Studienteilnehmer (HGB-207) bei der Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des PedsQL (Bewertung durch den Patienten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Transplant Population, TP) .....	193
Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Studie HGB-207 gemessen anhand des PedsQL aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Transplant Population, TP) .....	194
Tabelle 4-68: Operationalisierung des Endpunktes Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-36v2 – weitere Untersuchungen .....	196
Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-36v2 in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	198



Tabelle 4-70: Compliance der Studienteilnehmer (HB-207) bei der Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des SF-36v2 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Transplant Population, TP) .....	201
Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Studie HGB-207 gemessen anhand des SF-36v2 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Transplant Population, TP) .....	202
Tabelle 4-72: Operationalisierung des Endpunktes Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des FACT-BMT – weitere Untersuchungen.....	204
Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des FACT-BMT in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	206
Tabelle 4-74: Compliance der Studienteilnehmer (HGB-207) bei der Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des FACT-BMT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Transplant Population).....	209
Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Studie HGB-207 gemessen anhand des FACT-BMT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Transplant Population, TP) .....	210
Tabelle 4-76: Operationalisierung des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	212
Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	214
Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population).....	217
Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – alle Studien (ITT Population).....	218
Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – UE, welche bei $\geq 10\%$ der Studienteilnehmer auftraten, nach <b>SOC</b> und <b>PT</b> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population).....	221
Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – SUE, welche bei $\geq 2\%$ der Studienteilnehmer auftraten, nach <b>SOC</b> und <b>PT</b> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population).....	228
Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Schwere UE ( $\geq$ Grad 3), welche bei $\geq 3\%$ der Studienteilnehmer auftraten, nach <b>SOC</b> und <b>PT</b> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population).....	234
Tabelle 4-83: Operationalisierung des Endpunktes Nachweis von Vektor-abgeleiteten replikationskompetenten Lentiviren (RCL) – weitere Untersuchungen .....	239
Tabelle 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Nachweis von Vektor-abgeleiteten RCL in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	240
Tabelle 4-85: Operationalisierung des Endpunktes Anteil Studienteilnehmer, die die Definition der klonalen Dominanz erfüllen – weitere Untersuchungen .....	242

Tabelle 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Anteil Studienteilnehmer, die die Definition der klonalen Dominanz erfüllen in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	244
Tabelle 4-87: Ausmaß des Zusatznutzens von Zynteglo™ auf Endpunktebene.....	255
Tabelle 4-88: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens .....	275
Tabelle 4-89 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie HGB-207 (NCT02906202) .....	335
Tabelle 4-90 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie HGB-205 (NCT02151526) .....	352
Tabelle 4-91 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie HGB-204 (NCT01745120) .....	366
Tabelle 4-92 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie HGB-212 (NCT03207009) .....	380
Tabelle 4-93 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LTF-303 (NCT02633943) .....	394
Tabelle 4-94 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HGB-207 .....	407
Tabelle 4-95 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HGB-205 .....	423
Tabelle 4-96 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HGB-204 .....	434
Tabelle 4-97 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HGB-212 .....	445
Tabelle 4-98 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LTF-303 .....	456
Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – UE, welche bei $\geq 10$ % der Studienteilnehmer auftraten, nach <b>SOC</b> und <b>PT</b> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel; separiert nach Studie.....	474
Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – SUE, welche bei $\geq 2$ % der Studienteilnehmer auftraten, nach <b>SOC</b> und <b>PT</b> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel; separiert nach Studie.....	481
Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Schwere UE ( $\geq$ Grad 3), welche bei $\geq 3$ % der Studienteilnehmer auftraten, nach <b>SOC</b> und <b>PT</b> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel; separiert nach Studie.....	484

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	81
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	100
Abbildung 4-3: Transfusionsbedarf nach der Zynteglo™-Infusion (N=32, Transplant Population) .....	148
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier Plots für die Zeit zwischen der Zynteglo™-Infusion bis zum Erreichen der Transfusionsunabhängigkeit (Monate) (N=15, Studienteilnehmer, die die Definition der Transfusionsunabhängigkeit erreichten).....	149
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier Plots für das transfusionsfreie Überleben (N=32; Transplant Population). .....	152
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier Plots für das transfusionsfreie Überleben (N=32; Transplant Population, TP). .....	153
Abbildung 4-7: Zeit vom Datum der Einverständniserklärung (ICF) bis zum ersten unerwünschten Ereignis (Monate) (N=35, ITT Population) .....	489
Abbildung 4-8: Zeit vom Datum der Einverständniserklärung (ICF) bis zum ersten unerwünschten Ereignis (Monate) (N=35, ITT Population) .....	490
Abbildung 4-9: Zeit vom Datum der Einverständniserklärung (ICF) bis zum ersten unerwünschten Ereignis (Monate) (N=32, Transplant Population, TP).....	491
Abbildung 4-10: Zeit vom Datum der Einverständniserklärung (ICF) bis zum ersten unerwünschten Ereignis (Monate) (N=32, Transplant Population; TP) .....	492
Abbildung 4-11: Zeit vom Datum der Zynteglo™-Infusion bis zum ersten unerwünschten Ereignis (Monate) (N=32, Transplant Population, TP).....	493
Abbildung 4-12: Zeit vom Datum der Zynteglo™-Infusion bis zum ersten unerwünschten Ereignis (Monate) (N=32, Transplant Population, TP).....	494
Abbildung 4-13: Zeit vom Datum der Einverständniserklärung bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (Monate) (N=35, ITT Population) .....	495
Abbildung 4-14: Zeit vom Datum der Einverständniserklärung bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (Monate) (N=35, ITT Population) .....	496
Abbildung 4-15: Zeit vom Datum der Einverständniserklärung bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (Monate) (N=32, Transplant Population, TP)...	497
Abbildung 4-16: Zeit vom Datum der Einverständniserklärung bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (Monate) (N=32, Transplant Population, TP)...	498
Abbildung 4-17: Zeit vom Datum der Zynteglo™-Infusion bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (Monate) (N=32, Transplant Population, TP)...	499
Abbildung 4-18: Zeit vom Datum der Zynteglo™-Infusion bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (Monate) (N=32, Transplant Population, TP)...	500

Abbildung 4-19: Zeit vom Datum der Einverständniserklärung (ICF) bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (Grad $\geq 3$ ) (Monate) (N=35, ITT Population) .....	501
Abbildung 4-20: Zeit vom Datum der Einverständniserklärung (ICF) bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (Grad $\geq 3$ ) (Monate) (N=35, ITT Population) .....	502
Abbildung 4-21: Zeit vom Datum der Einverständniserklärung (ICF) bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (Grad $\geq 3$ ) (Monate) (N=32, Transplant Population, TP).....	503
Abbildung 4-22: Zeit vom Datum der Einverständniserklärung (ICF) bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (Grad $\geq 3$ ) (Monate) (N=32, Transplant Population, TP).....	504
Abbildung 4-23: Zeit vom Datum der Zynteglo™-Infusion bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (Grad $\geq 3$ ) (Monate) (N=32, Transplant Population, TP).....	505
Abbildung 4-24: Zeit vom Datum der Zynteglo™-Infusion bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (Grad $\geq 3$ ) (Monate) (N=32, Transplant Population, TP).....	506

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Abs.	Absatz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophilenzahl
ATMP	Advanced Therapy Medicinal Product
AUC	Fläche unter der Kurve
AWG	Anwendungsgebiet
BMTS	Bone Marrow Transplantation Subscale
C	Konditionierung
CD	Cluster of Differentiation
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSR	Studienbericht (clinical study report)
D1	Studientag 1 (Zynteglo™-Infusion)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dl	Deziliter
DMC	Data Monitoring Committee
DNA	Desoxyribonucleinsäure
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Glomeruläre Filtrationsrate
EKG	Elektrokardiogramm
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
EMA	Europäischen Arzneimittel-Agentur
EORT-QLQC30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire-Core 30
EQ-5D-3L	European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version
EQ-5D-Y	European Quality of Life 5 Dimensions Youth
EU	Europäische Union
FACT-BMT	Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplant
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy
FDA	U.S. Food and Drug Administration

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktor (Granulocyte-Colony Stimulating Factor)
ggf.	gegebenenfalls
GMP	Good Manufacturing Practice
GvHD	Graft-versus-Host Disease
h	Stunde
Halbs.	Halbsatz
Hb	Hämoglobin
HBB	$\beta$ -Globin
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
HPV	Humanes Papillomvirus
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
HSZ	Hämatopoetische Stammzellen
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
HTLV	Humanes T-lymphotropes Virus
ICF	Einverständniserklärung
ISA	Insertionsstellenanalyse
ITT	Intention-to-Treat
i.v.	Intravenös
IVS	Intervening sequence
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LAM-PCR	Lineare amplifikations-medierte PCR
LIC	Eisenkonzentration in der Leber (liver iron concentration)
LOD	Limit of detection
LVV	Lentiviraler Vektor
M	Mobilisierung
M24, 36, 48, 60	Monat 24, 36, 48, 60
Max	Maximum

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
MCS	Mentaler Summenscore
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
Min	Minimum
min	Minute
ml	Milliliter
MRT	Magnetresonanztomografie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
μM	Mikromol
μg	Mikrogramm
N	Gruppengröße
n	Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis
NCI CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NE	Engraftments der neutrophilen Granulozyten
n.e.	Nicht erreicht
OD	Orphan Drug
PCR	Polymerase Kettenreaktion
PCS	Körperlicher Summenscore
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory™
PERT	Produkt-verstärkte Aktivität des Enzyms Reverse Transkriptase
pRBC	Erythrozytenkonzentrat (packed red blood cells)
PRO	Patient Reported Outcome
PT	Preferred Term
qPCR	quantitative Polymerase-Ketten-Reaktion
RBC	rote Blutkörperchen (red blood cells)
RCL	replikationskompetente Lentiviren
RCT	randomisierte kontrollierte Studie
Ref.	Referenz
RPR	rapid plasma reagin
SAP	Statistischer Analyseplan

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
SAWP	Arbeitsgruppe für wissenschaftliche Beratung der Europäischen Arzneimittel-Agentur
s.c.	subkutan
SCD	Sichelzellkrankheit
SEP	Successful Engraftment Population
SF-36v2	Short-Form-36 version 2
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SOD	Sinusoidale Verschlusskrankheit
SOE	Analyseplan (schedule of events)
SQUID	Superconducting quantum interference device
StD	Standardabweichung
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TDT	transfusionsabhängige $\beta$ -Thalassämie (transfusion dependent $\beta$ -thalassemia)
TI	Transfusionsunabhängigkeit (transfusion independence)
TP	Transplant Population
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
VCN	Kopienanzahl des lentiviralen Vektors
VerfO	Verfahrensordnung
VOC	vaso-okklusive Krise
VOD	hepatisch venöse Verschlusskrankheit
VSV	vesikuläres Stomatitis-Virus
WHO	World Health Organization
z. B.	Zum Beispiel
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie



#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- 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

Im vorliegenden Dossier wird das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzen von Zynteglo™ zur Behandlung von Patienten im Alter ab zwölf Jahren mit transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämie (TDT), die keinen  $\beta^0/\beta^0$ -Genotyp haben, und die für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) geeignet sind, für die aber kein humanes Leukozyten-Antigen (HLA)-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht, bewertet (1). Die Bewertung erfolgt unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte in den Kategorien: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit.

Bei Zynteglo™ handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung gemäß der Anerkennung des Orphan Drug (OD)-Status durch die Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und die Europäischen Union vom 24.01.2013 (EMA/OD/146/12, EU/3/12/1091) nach der Verordnung der Europäischen Gemeinschaft (EG) Nr.141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates vom 16.12.1999 (2).

Der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Zynteglo™ zur Behandlung von Patienten im Anwendungsgebiet gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V aufgrund des OD-Status des Arzneimittels bereits durch die Zulassung als belegt. Für die frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Zynteglo™ im oben genannten Anwendungsgebiet ist daher das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen nachzuweisen. Das Ausmaß des Zusatznutzens von Zynteglo™ wird auf Grundlage der zulassungsbegründenden Studien HGB-207, HGB-205, HGB-204, HGB-212 und LTF-303 hergeleitet.

### Datenquellen

Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurden die bei der EMA eingereichten zulassungsbegründenden Studien bewertet. Die pivotale Studie HGB-207 ist eine einarmige Phase 3-Studie, bei der Patienten mit TDT, die keinen  $\beta^0/\beta^0$ -Genotyp haben, und die für eine HSZT geeignet sind, für die aber kein HLA-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht, mit Zynteglo™ behandelt werden. Zusätzliche Evidenz wird durch die einarmigen, unverblindeten Phase 1/2 Studien HGB-205 und HGB-204, die einarmige, unverblindete Phase 3-Studie HGB-212 sowie die einarmige, unverblindete Langzeit Follow-up Studie LTF-303 präsentiert. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die Daten aller eingeschlossenen Studien (HGB-207, HGB-205, HGB-204, HGB-212 und LTF-303) deskriptiv gepoolt.

Zur Unterstützung der Ergebnisse der pivotalen Zulassungsstudie HGB-207 sowie den ergänzend dargestellten Studien HGB-205, HGB-204, HGB-212 und LTF-303 wurde sowohl eine systematische bibliographische Literaturrecherche als auch eine Studienregistersuche durchgeführt. Diese dienen der Sicherstellung, dass die gesamte verfügbare Evidenz zur Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens von Zynteglo™ herangezogen werden kann.

Zur Identifizierung relevanter klinischer Studien von Zynteglo™ im Anwendungsgebiet wurden verschiedenen Datenquellen zur Informationsbeschaffung herangezogen. Die systematische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) über die Suchoberfläche Ovid® durchgeführt. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A beschrieben.

Zur Identifizierung relevanter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurden die Studienregister ClinicalTrials.gov ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register ([www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), International Clinical Trials Registry Platform Suchportal der WHO (ICTRP Search Portal; <http://apps.who.int/trialsearch/>) und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund ([www.pharmnet-bund.de](http://www.pharmnet-bund.de)) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und noch laufenden relevanten Studien durchsucht. Zusätzliche Suchen in weiteren themenspezifischen Studienregistern wurden nicht durchgeführt. Die Suche wurde in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt. Die detaillierten Suchstrategien und deren Ergebnisse sind in Anhang 4-B dokumentiert.

### Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Auswahl relevanter Studien gemäß der Fragestellung wurden folgende Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt:

Tabelle 4-1: Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
<b>Population</b>	Patienten im Alter ab 12 Jahren mit transfusionsabhängiger $\beta$ -Thalassämie (TDT), die keinen $\beta^0/\beta^0$ -Genotyp haben, und die für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) geeignet sind, für die aber kein humanes Leukozyten-Antigen (HLA)-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1 der Fachinformation)	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend	Gemäß Fachinformation (1, 3)
<b>Intervention</b>	Therapie mit Zynteglo™ gemäß Zulassung (Zynteglo™ enthält eine genetisch modifizierte, autologe, mit CD34 <sup>+</sup> -Zellen angereicherte Population, die mit einem für das $\beta^{A-T87Q}$ -Globin-Gen kodierenden lentiviralen Vektor (LVV) transduzierte hämatopoetische Stammzellen (HSZ) enthält.	Andere Intervention oder abweichende Dosierung	Gemäß Fachinformation (1)
<b>Vergleichstherapie (zVT)</b>	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Nutzen

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
			und medizinische Zusatznutzen bei Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt; daher erfolgte die Nutzenbewertung auf Basis der Zulassungsstudie.
<b>Endpunkte<sup>a</sup></b>	Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit herangezogen werden können	Keine Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Sicherheit herangezogen werden können	Auswahl der Nutzen-dimensionen nach § 5 Abs. 2 VerFO, Sicherheit zur Schadens-abwägung
<b>Studientyp</b>	RCT; werden keine RCT identifiziert, wird auf die nächstbeste verfügbare Evidenz zurückgegriffen; die Kriterien Studientyp und Vergleichs-therapie entfallen ggf.	Keine RCT	Erfüllung der Anforderungen an den Nachweis des Zusatz-nutzens gem. § 5 Abs. 3 VerFO
<b>Studiendauer</b>	Mindestens 24 Monate	Weniger als 24 Monate	Die Studiendauer ergibt sich aus der Dauer der pivotalen Zulassungsstudie
<b>Publikationstyp</b>	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnis-bericht aus einem Studien-register oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit)	Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Ergebnissen
<p>a: Auf eine Aufzählung aller möglichen oder wahrscheinlich verwendeten Messinstrumente und Operationalisierungen von Endpunkten wird an dieser Stelle verzichtet. Die Operationalisierungen der einzelnen, im Dossier dargestellten Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen sind im Abschnitt 4.2.5.2 und Abschnitt 4.3.2.3.3 beschrieben.</p> <p>Abs.: Absatz; ggf.: gegebenenfalls; Halbs.: Halbsatz; HLA: humanes Leukozyten-Antigen; HSZ: hämatopoetische Stammzellen; HSZT: hämatopoetische Stammzelltransplantation; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SGB: Sozialgesetzbuch; TDT: transfusionsabhängige <math>\beta</math>-Thalassämie; VerFO: Verfahrensordnung; z. B.: zum Beispiel; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

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

Die Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse der pivotalen Zulassungsstudie HGB-207, sowie der zusätzlich dargestellten Studien HGB-205, HGB-204, HGB-212 und LTF-303, erfolgte auf Basis des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene (siehe Anhang 4-G).

Bei der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene wurden unter anderem Aspekte der Studienmethodik, die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung von Studienteilnehmern und behandelnden Personen, Verzerrungen bei der Berichterstattung und das Vorhandensein anderer verzerrender Aspekte berücksichtigt.

Bei der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wurden Aspekte zur Verblindung der Endpunkterheber, zur Analyse der Daten, zur Umsetzung des ITT-Prinzips, der Berichterstattung und anderen potenziell verzerrenden Punkte berücksichtigt. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wurde für jeden Endpunkt einzeln bewertet (vgl. Anhang 4-F). Das Verzerrungspotenzial wurde als „niedrig“ eingestuft, wenn keine Anhaltspunkte für eine Verzerrung vorlagen.

Die eingeschlossenen Studien wurden anhand der Kriterien des TREND-Statements 2004 (4) beschrieben und der Patientenfluss wurde in einem Flussdiagramm dargestellt (siehe Anhang 4-E).

### ***Synthese der Ergebnisse***

Im vorliegenden Dossier wurden ausschließlich die für die Nutzenbewertung von Zynteglo™ als patientenrelevant identifizierten Endpunkte der eingeschlossenen Studien HGB-207, HGB-205, HGB-204, HGB-212 und LTF-303 dargestellt. Dazu wurden die Ergebnisse den in der Verfahrensordnung des G-BA vorgegebenen patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit zugeordnet und beschrieben.

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

Der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Zynteglo™ zur Behandlung von Patienten im Alter ab zwölf Jahren mit TDT, die keinen  $\beta^0/\beta^0$ -Genotyp haben, und die für eine HSZT geeignet sind, für die aber kein HLA-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht, gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V aufgrund des OD-Status des Arzneimittels durch die Zulassung als belegt. Die Bewertung zur Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens von Zynteglo™ im zugelassenen Anwendungsgebiet basiert gemäß § 35a SGB V auf der pivotalen Zulassungsstudie HGB-207. Zusätzliche Evidenz wird durch die einarmigen, unverblindeten Phase 1/2 Studien HGB-205 und HGB-204, die einarmige, unverblindete Phase 3 Studie HGB-212 sowie die einarmige, unverblindete Langzeit Follow-up Studie LTF-303 dargestellt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die Daten aller eingeschlossenen Studien (HGB-207, HGB-205, HGB-204, HGB-212 und LTF-303) deskriptiv gepoolt. Die Ergebnisse wurden zum jeweils aktuellsten Datenschnitt erhoben (siehe Tabelle 4-33). Aufgrund der für die Zulassung und Nutzenbewertung herangezogenen Studien, welche gemäß dem 5. Kapitel der Verfo § 5, Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entsprechen, kann jeweils ein **Anhaltspunkt** für das angegebene Ausmaß des Zusatznutzens von Zynteglo™ abgeleitet werden.

### ***Mortalität***

In den zugrundeliegenden Studien wurden die aufgetretenen Todesfälle als Sicherheitsendpunkt post-hoc erhoben. Die Mortalität war kein prädefiniertes Endpunkt, da es sich bei der TDT in der Regel um keine primär zum Tode führende Erkrankung handelt und Todesfälle nicht das primäre Therapie- bzw. Studienziel darstellen.

#### *Endpunkt: Gesamtüberleben*

In den zur Nutzenbewertung herangezogenen Studien trat kein Todesfall im beobachteten Zeitraum auf. Alle Studienteilnehmer (100 %) waren zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung noch am Leben.

#### *Endpunkt: Transplantationsbezogene Mortalität*

Die Therapie mit Zynteglo™ führte zu keinem Todesfall aufgrund von transplantationsbezogener Mortalität in den zur Nutzenbewertung herangezogenen Studien.

Für die Nutzendimension Mortalität ist gemäß AM-NutzenV § 5 Absatz 7 und § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V der **Zusatznutzen** von Zynteglo™ bislang **nicht quantifizierbar**.

### ***Morbidität***

#### *Endpunkt: Transfusionsunabhängigkeit*

Der Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit wurde definiert als kontinuierlicher Zeitraum von mindestens zwölf Monaten ohne den Erhalt einer Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten und dem Vorliegen eines gewichteten durchschnittlichen Hb-Wertes von  $\geq 9$  g/dl zu jeder Zeit nach der Therapie mit Zynteglo™.

Für die Analyse des Endpunktes konnten insgesamt 24 Studienteilnehmer (HGB-207: N=10; HGB-205: N=4; HGB-204: N=10), die mit Zynteglo™ behandelt wurden, herangezogen werden. Für den Einschluss in die Analyse des Endpunktes der Transfusionsunabhängigkeit wurden die Studienteilnehmer berücksichtigt, die die Definition der Transfusionsunabhängigkeit zum Zeitpunkt der Datenextraktion bereits erreicht hatten, im Rahmen des weiteren Verlaufs der Ursprungsstudie nicht mehr erreichen konnten oder die Studienuntersuchung zu Monat 24 der Ursprungsstudie absolviert hatten.

Insgesamt zeigten 20 (HGB-207: N=9; HGB-205: N=3; HGB-204: N=8) der 24 Studienteilnehmer (83,3 %) [95 % KI: 62,6; 95,3] nach der Zynteglo™-Infusion eine vollständige Transfusionsunabhängigkeit. Die Transfusionsunabhängigkeit wurde von diesen 20 Studienteilnehmern im Median innerhalb von 15,70 Monaten (Min; Max: 14,9; 20,9) nach der Zynteglo™-Infusion erreicht, wobei die Studienteilnehmer im Median innerhalb des ersten Monats (Monat 0,89 (Min; Max: 0,2; 5,8) nach der Behandlung mit Zynteglo™ die letzte Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten vor dem Erreichen der Transfusionsunabhängigkeit erhielten.

Alle 20 transfusionsunabhängigen Studienteilnehmer zeigten über den gesamten Zeitraum ihres jeweiligen Follow-ups eine durchgängig andauernde Transfusionsunabhängigkeit von im

Mittel 31,69 Monaten (StD: 16,33) und im Median 31,20 Monaten (Min; Max: 12,1; 57,6). Dabei konnte eine maximale Transfusionsunabhängigkeit von mehr als vier Jahren (57,6 Monate) zum Datum der Auswertung beobachtet werden. Der gewichtete durchschnittliche Hb-Wert während der Transfusionsunabhängigkeit lag im Mittel bei 11,50 g/dl (StD: 1,17) und im Median bei 11,67 g/dl (Min; Max: 9,3; 13,3).

Das transfusionsfreie Überleben der Studienteilnehmer wurde aufgrund des Nichtauftretens von Todesfällen als Zeit zwischen der letzten Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten bis zur letzten Studienuntersuchung definiert. Die Analyse des transfusionsfreien Überlebens erfolgte bei allen 32 Studienteilnehmern, die in den eingeschlossenen Studien mit Zynteglo™ behandelt wurden (Transplant Population, TP). Dabei wurde im Mittel ein transfusionsfreies Überleben von 24,78 Monaten (StD: 19,27) und im Median von 18,43 Monaten (Min; Max: 0,0; 60,2) erreicht.

Die langanhaltende Transfusionsunabhängigkeit durch die Behandlung mit Zynteglo™ stellt für Patienten im Alter ab zwölf Jahren mit TDT, die keinen  $\beta^0/\beta^0$ -Genotyp haben, und die für eine HSZT geeignet sind, für die aber kein HLA-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht, einen **erheblichen Zusatznutzen** dar. Eine Transfusionsunabhängigkeit für Patienten mit TDT bedeutet gemäß AM-NutzenV eine bisher nicht erreichte dramatische Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV durch langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen und ermöglicht eine potenzielle Vermeidung der mit der Dauertransfusions- und Chelattherapie verbundenen Nebenwirkungen. Aufgrund der Behebung der genetischen Ursache der Erkrankung durch die Behandlung mit Zynteglo™ wird zudem erwartet, dass die Wirkung von Zynteglo™ nach erfolgreichem Engraftment und Erreichen von Transfusionsunabhängigkeit im Patienten lebenslang anhält.

Für den Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit ergibt sich gemäß AM-NutzenV § 5 Absatz 7 und § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V für Zynteglo™ ein **Zusatznutzen** mit dem Ausmaß **erheblich**.

#### *Endpunkt: Transfusionsreduktion*

Der Endpunkt Transfusionsreduktion wurde durch den Anteil an Studienteilnehmern mit einer Reduktion des Transfusionsvolumens an Erythrozytenkonzentraten zwischen Monat 6 nach der Zynteglo™-Infusion bis zur letzten Studienuntersuchung im Vergleich zu dem durchschnittlichen annualisiertem Transfusionsvolumen der letzten zwei Jahre vor Studieneinschluss definiert.

Für die Analyse des Endpunktes konnten insgesamt 31 Studienteilnehmer, die mit Zynteglo™ behandelt wurden und mindestens die Studienuntersuchung zu Monat 12 absolviert hatten, herangezogen werden.

Alle 31 Studienteilnehmer (100 %) [95 % KI: 88,8; 100,0] erreichten eine Transfusionsreduktion von mindestens 50 % und bei 29 der 31 Studienteilnehmer (93,5 %) [95 % KI: 78,6; 99,2] wurde eine Transfusionsreduktion von  $\geq 60$  % ermittelt.

Eine Reduktion des Transfusionsvolumens von 100 % erreichten insgesamt 27 der 31 Studienteilnehmer (87,1 %) [95 % KI: 70,2; 96,4]. Von diesen 27 Studienteilnehmern erreichten 20 Studienteilnehmer zusätzlich einen gewichteten durchschnittlichen Hb-Wert von  $\geq 9$  g/dl und waren *per definitionem* transfusionsunabhängig.

In Anbetracht der bisher nicht erreichten dramatischen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV ist für den Endpunkt Transfusionsreduktion gemäß AM-NutzenV § 5 Absatz 7 und § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V ein **erheblicher Zusatznutzen** von Zynteglo™ abzuleiten.

*Endpunkt: Veränderung des Hb-Wertes zu Baseline*

Der Endpunkt Veränderung des Hb-Wertes zu Baseline wurde durch den Vergleich des gewichteten durchschnittlichen Hb-Nadir-Wertes der letzten zwei Jahre vor Studieneinschluss mit dem gewichteten durchschnittlichen Hb-Nadir-Wert zwischen Monat 6 nach der Zynteglo™-Infusion und der letzten Studienuntersuchung operationalisiert.

Für die Analyse des Endpunktes konnten insgesamt 31 Studienteilnehmer, die mit Zynteglo™ behandelt wurden und mindestens die Studienuntersuchung zu Monat 12 absolviert hatten, herangezogen werden.

Von den insgesamt 31 analysierten Studienteilnehmer waren 20 Studienteilnehmer transfusionsunabhängig und wiesen im Mittel eine absolute Veränderung des gewichteten durchschnittlichen Hb-Nadir-Wertes im Vergleich zu Baseline von 2,32 g/dl (StD: 1,26) und im Median von 2,26 g/dl (Min; Max: -0,4; 5,5) auf. Die prozentuale Veränderung zu Baseline betrug im Mittel 26,13 % (StD: 16,25) und im Median 25,29 % (Min; Max: -3,9; 73,6). Elf der insgesamt 31 analysierten Studienteilnehmer erfüllten nicht die Definition der Transfusionsunabhängigkeit (HGB-207: N=6; HGB-205: N=1; HGB-204: N=2; HGB-212: N=2) (siehe Tabelle 4-55). Bei diesen elf Studienteilnehmern konnte im Mittel eine absolute Veränderung des gewichteten durchschnittlichen Hb-Nadir-Wertes zu Baseline von 0,75 g/dl (StD: 1,90) und im Median von 0,41 g/dl (Min; Max: -1,5; 4,1) erfasst werden. Die prozentuale Veränderung zu Baseline betrug im Mittel 8,58 % (StD: 20,74) und im Median 5,43 % (Min; Max: -16,6; 47,8).

Die Zynteglo™-Therapie ermöglicht den Patienten durch die Bildung intakter  $\beta$ -Globinketten eine effektive Erythropoese, mit der damit einhergehenden Vermeidung von Anämie, extramedullärer Hämatopoese, Knochenmarksexpansion und diverser Symptome. Dies wird durch die langfristige Erhaltung eines stabilen Hb-Wertes der Teilnehmer der herangezogenen Studien abgebildet und stellt in Anbetracht der bisher nicht erreichten dramatischen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV einen **erheblichen Zusatznutzen** dar.

Für den Endpunkt Veränderung des Hb-Wertes zu Baseline ist gemäß AM-NutzenV § 5 Absatz 7 und § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V ein **erheblicher Zusatznutzen** von Zynteglo™ abzuleiten.



*Endpunkt: Reduktion des Bedarfs einer Therapie zur Eisenelimination*

Der Endpunkt Reduktion des Bedarfs einer Therapie zur Eisenelimination wurde durch den Anteil an Studienteilnehmer, die eine Chelattherapie nach der Behandlung mit Zynteglo™ für mindestens sechs Monate abgesetzt haben und durch den Anteil an Studienteilnehmer, die mit einer Phlebotomie zu jeder Zeit während der Studie begonnen haben, operationalisiert.

Für die Analyse des Endpunktes konnten insgesamt 32 Studienteilnehmer, die mit Zynteglo™ behandelt wurden und mindestens die Studienuntersuchung zu Monat 6 absolviert hatten, herangezogen werden.

Insgesamt bestand bei 40,6% (13/32) der Patienten nach der Behandlung mit Zynteglo™ über mindestens sechs Monate kein Bedarf mehr für eine Chelattherapie zur Eisenelimination. Bei acht Studienteilnehmern (25%) konnte anstelle der Behandlung mit chelatbildenden Medikamenten eine therapeutische Phlebotomie zur Eisenelimination durchgeführt werden.

Für den Endpunkt Reduktion des Bedarfs einer Therapie zur Eisenelimination ist gemäß AM NutzenV § 5 Absatz 7 und § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V der **Zusatznutzen** von Zynteglo™ bislang **nicht quantifizierbar**.

*Endpunkt: Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D(-Y) VAS*

Die Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes der Studienteilnehmer im Erwachsenenalter ( $\geq 18$  Jahre) wurde anhand der visuellen Analogskala (VAS) des Messinstruments EQ-5D-3L im Vergleich zu Baseline ermittelt. Bei Studienteilnehmern im heranwachsenden Alter (12-17 Jahre) wurde die VAS des Messinstruments EQ-5D-Y verwendet. Die Studienteilnehmer bewerteten dazu selbstständig ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 100 (denkbar bester Gesundheitszustand) und null (denkbar schlechtester Gesundheitszustand). Eine positive Veränderung vom Ausgangswert ist gleichbedeutend mit einer Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes.

Für die Analyse des Endpunktes werden im vorliegenden Dossier ausschließlich die Ergebnisse der pivotalen Studie HGB-207 dargestellt, da für die Studie HGB-205 und HGB-204 keine Daten zu Baseline erhoben wurden. Die Studie HGB-212 ist zum Zeitpunkt der Dossiererstellung laufend und es sind noch keine Studienergebnisse verfügbar. Die Studie LTF-303 ist zum Zeitpunkt der Dossiererstellung laufend und es wurden zum aktuellen Stand drei Teilnehmer der Studie HGB-207 in die Studie LTF-303 aufgenommen. Keiner dieser drei Studienteilnehmer hat bisher das Follow-up für den nächsten vorgesehenen Erhebungszeitpunkt zu Monat 36 erreicht.

Die Analyse des Endpunktes erfolgte unter Berücksichtigung aller neun Studienteilnehmer im Erwachsenenalter und aller sechs Studienteilnehmer im Alter zwischen zwölf und 17 Jahren der Studie HGB-207, die die Behandlung mit Zynteglo™ erhalten haben. Hinsichtlich des EQ-5D VAS für Patienten im Erwachsenenalter ( $\geq 18$  Jahre) ergab die Selbsteinschätzung des allgemeinen Gesundheitszustandes von drei Studienteilnehmern (33,3 %) zur Studienuntersuchung zu Monat 3 eine mittlere Differenz zu Baseline von -15,00 Punkten

[95 % KI: -27,42; -2,58]. Zur Studienuntersuchung zu Monat 6 bewerteten neun Studienteilnehmern (100,0 %) ihren allgemeinen Gesundheitszustand mit einer mittleren Differenz zu Baseline von 4,78 Punkten [95 % KI: -7,23; 16,79]. Im weiteren Studienverlauf wurde anhand der Bewertung durch sieben Studienteilnehmer (100,0 %) zu Monat 12 bzw. sechs Studienteilnehmer (100,0 %) zu Monat 18 eine mittlere Differenz zu Baseline von 7,29 Punkten [95 % KI: -2,37; 16,94] bzw. 10,50 Punkten [95 % KI: -2,55; 23,55] ermittelt. Zu Monat 24 bewerteten drei Studienteilnehmer (100,0 %) ihren allgemeinen Gesundheitszustand durchschnittlich mit 88,33 Punkten (StD: 12,58), wodurch sich eine mittlere Differenz zu Baseline von 0,00 Punkten (95 % KI: -24,84; 24,84) ergab.

Hinsichtlich des EQ-5D-Y VAS für Patienten im Alter zwischen zwölf und 17 Jahren ergab die Bewertung durch drei Studienteilnehmer (50,0 %) zu Monat 3 nach der Zyteglo™-Infusion eine mittlere Differenz zu Baseline von 24,33 Punkten [95 % KI: -2,23; 50,90]. Im weiteren Studienverlauf wurde anhand der Bewertung von sechs Studienteilnehmern (100,0 %) zu Monat 6 bzw. drei Studienteilnehmern (75,0 %) zu Monat 12 und zwei Studienteilnehmern zu Monat 18 eine mittlere Differenz zu Baseline von 24,50 Punkten [95 % KI: 2,72; 46,28] bzw. von 6,33 Punkten [95 % KI: -38,47; 51,14] und von 7,50 Punkten (95 % KI: -227,56; 242,56) erfasst. Zum aktuellen Stand hat noch kein Studienteilnehmer im Alter zwischen zwölf und 17 Jahren ein Follow-up von mindestens 24 Monaten erreicht.

Basierend auf der bisher geringen Anzahl an Patienten, die eine für die Analyse des Endpunktes adäquate Nachbeobachtungsdauer erreicht haben, sind die erhobenen und auswertbaren Daten zum allgemeinen Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D(-Y) VAS noch zu unreif um valide Aussagen über Veränderungen treffen zu können. Eine längere Nachbeobachtung der Studienteilnehmer im Rahmen der Studie LTF-303 wird Aufschluss über Änderungen geben können.

Für den Endpunkt Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D(-Y) VAS ist gemäß AM NutzenV § 5 Absatz 7 und § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V der **Zusatznutzen** von Zyteglo™ bislang **nicht quantifizierbar**.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

*Endpunkt: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des PedsQL*

Die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde bei Jugendlichen (12-17 Jahre) mit dem PedsQL im Vergleich zu Baseline erfasst. Für die Analyse des Endpunktes werden im vorliegenden Dossier ausschließlich die Ergebnisse der pivotalen Studie HGB-207 dargestellt, da für die Studien HGB-205 und HGB-204 keine Daten zu Baseline erhoben wurden. Die Studie HGB-212 ist zum Zeitpunkt der Dossiererstellung laufend und es sind noch keine Studienergebnisse verfügbar. Die Studie LTF-303 ist zum Zeitpunkt der Dossiererstellung laufend und es wurden zum aktuellen Stand drei Teilnehmer der Studie HGB-207 in die Studie LTF-303 aufgenommen. Keiner dieser drei Studienteilnehmer hat bisher das Follow-up für den nächsten vorgesehenen Erhebungszeitpunkt zu Monat 36 erreicht.

Die Analyse des Endpunktes erfolgte unter Berücksichtigung aller sechs Studienteilnehmer im Alter zwischen zwölf und 17 Jahren der Studie HGB-207, die die Behandlung mit Zynteglo™ erhalten haben. Insgesamt kann basierend auf den Ergebnissen bisher keine eindeutige Aussage hinsichtlich der Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Studienteilnehmer nach der Behandlung mit Zynteglo™ getroffen werden. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse im vorliegenden Dossier rein deskriptiv beschrieben.

Die gemessene Differenz des PedsQL Gesamtscores zu Baseline zu den Studienuntersuchungen zu Monat 6 bzw. Monat 12 zeigte bei Selbsteinschätzung von sechs (100,0 %) bzw. drei (75 %) Studienteilnehmern einen Anstieg um 9,96 Punkte [95 % KI: -15,54; 35,46] bzw. um 8,70 Punkte [95 % KI: -10,21; 27,60] und bei der Einschätzung durch die Eltern von fünf (83,3 %) bzw. drei (75,0 %) Studienteilnehmern eine Veränderung von 12,17 Punkten [95 % KI: -11,29; 35,64] bzw. 0,00 Punkten [95 % KI: -15,03; 15,03]. Zu Monat 18 ergab die Bewertung durch zwei Studienteilnehmer (100,0 %) bzw. durch ihre Eltern eine mittlere Differenz zu Baseline von 7,61 Punkten [95 % KI: -47,64; 62,85] bzw. von -5,03 Punkten [95 % KI: -27,47; 17,42].

Für den Summenscore körperliche Gesundheit ergab die Selbsteinschätzung durch die Studienteilnehmer eine mittlere Differenz zu Baseline zur Studienuntersuchung zu Monat 6 bzw. zu Monat 12 und Monat 18 von 5,73 Punkten [95 % KI: -21,43; 32,88] bzw. -2,08 Punkten [95 % KI: -6,57; 2,40] und 1,56 Punkten [95 % KI: -97,70; 100,83]. Die Bewertung durch die Eltern ergab hierbei einen vergleichbaren Trend mit einer mittleren Differenz zu Baseline von 5,73 Punkten [95 % KI: -15,57; 27,02] zu Monat 6, -5,21 Punkten [95 % KI: -28,92; 18,51] zu Monat 12 und -17,19 Punkten [95 % KI: -76,75; 42,37] zu Monat 18.

Die Selbsteinschätzung der mentalen Gesundheit der Patienten zeigte zu den Studienuntersuchungen zu Monat 6, Monat 12 und Monat 18 eine mittlere Differenz zu Baseline von 12,22 Punkten [95 % KI: -15,29; 39,74], 14,44 Punkten [95 % KI: -12,49; 41,38] und 10,83 Punkten [95 % KI: -20,93; 42,60]. Eine vergleichbare Einschätzung zeigte sich auch durch die Bewertung der mentalen Gesundheit der Studienteilnehmer durch die Eltern zu Monat 6, zu Monat 12 und zu Monat 18 mit einer mittleren Differenz zu Baseline von 14,67 Punkten [95 % KI: -12,45; 41,78], von 2,78 Punkten [95 % KI: -7,64; 13,20] und von 1,46 Punkten [95 % KI: -1,19; 4,11].

*Endpunkt: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-36v2*

Die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde bei Studienteilnehmern im Erwachsenenalter (> 18 Jahre) mit dem SF-36v2 Fragebogen im Vergleich zu Baseline erfasst. Für die Analyse des Endpunktes werden im vorliegenden Dossier ausschließlich die Ergebnisse der pivotalen Studie HGB-207 dargestellt, da für die Studien HGB-205 und HGB-204 keine Daten zu Baseline erhoben wurden. Die Studie HGB-212 ist zum Zeitpunkt der Dossiererstellung laufend und es sind noch keine Studienergebnisse verfügbar. Die Studie LTF-303 ist zum Zeitpunkt der Dossiererstellung laufend und es wurden zum aktuellen Stand

drei Teilnehmer der Studie HGB-207 in die Studie LTF-303 aufgenommen. Keiner dieser drei Studienteilnehmer hat bisher das Follow-up für den nächsten vorgesehenen Erhebungszeitpunkt zu Monat 36 erreicht.

Die Analyse des Endpunktes erfolgte unter Berücksichtigung aller neun Studienteilnehmer im Erwachsenenalter (> 18 Jahre) der Studie HGB-207, die die Behandlung mit Zynteglo™ erhalten haben. Insgesamt kann basierend auf den Ergebnissen bisher keine eindeutige Aussage bezüglich der Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Studienteilnehmer nach der Behandlung mit Zynteglo™ getroffen werden. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse im vorliegenden Dossier rein deskriptiv beschrieben.

Hinsichtlich des körperlichen Summenscores ergab die Bewertung des Gesundheitszustandes von neun (100,0 %) bzw. sieben (100,0 %) Studienteilnehmern zur Studienuntersuchung zu Monat 6 bzw. Monat 12 eine mittlere Veränderung zu Baseline um 0,32 Punkte [95 % KI: -3,83; 4,46] bzw. 2,72 Punkte [95 % KI: 0,13; 5,32]. Die mittlere Differenz des körperlichen Summenscores der sechs analysierten Studienteilnehmer (100,0 %) zu Monat 18 bzw. der drei analysierten Studienteilnehmer (100,0 %) zu Monat 24 lag bei 0,76 Punkten [95 % KI: -5,06; 6,58] bzw. 0,05 Punkten [95 % KI: -9,44; 9,55].

Für den mentalen Summenscore zeigte sich zur Studienuntersuchung zu Monat 6 bzw. zu Monat 12 eine mittlere Differenz von 5,66 Punkten [95 % KI: 0,02; 11,30] bzw. 1,61 Punkten [95 % KI: -7,10; 10,31] im Vergleich zu Baseline. Zur Studienuntersuchung zu Monat 18 bzw. zu Monat 24 wurde eine mittlere Differenz zu Baseline von 5,53 Punkten [95 % KI: -8,10; 19,17] bzw. von -4,05 Punkten [95 % KI: -22,03; 13,93] berichtet. Eine klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität um mindestens drei Punkte gemäß dem Handbuch zur Anwendung des SF-36v2 zeigte sich demnach im mentalen Summenscore der analysierten Studienteilnehmer zu Monat 6 und zu Monat 18.

*Endpunkt: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des FACT-BMT*

Die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Berücksichtigung spezieller Bedenken im Rahmen einer Knochenmarkstransplantation wurde bei Studienteilnehmern im Erwachsenenalter ( $\geq$  18 Jahre) anhand des FACT-BMT im Vergleich zu Baseline erfasst.

Für die Analyse des Endpunktes werden im vorliegenden Dossier ausschließlich die Ergebnisse der pivotalen Studie HGB-207 dargestellt, da für die Studien HGB-205 und HGB-204 keine Daten zu Baseline erhoben wurden. Die Studie HGB-212 ist zum Zeitpunkt der Dossiererstellung laufend und es sind noch keine Studienergebnisse verfügbar. Die Studie LTF-303 ist zum Zeitpunkt der Dossiererstellung laufend und es wurden zum aktuellen Stand drei Teilnehmer der Studie HGB-207 in die Studie LTF-303 aufgenommen. Keiner dieser drei Studienteilnehmer hat bisher das Follow-up für den nächsten vorgesehenen Erhebungszeitpunkt zu Monat 36 erreicht.

Die Analyse des Endpunktes erfolgte unter Berücksichtigung aller neun Studienteilnehmer im Erwachsenenalter ( $\geq$  18 Jahre) der Studie HGB-207, die die Behandlung mit Zynteglo™

erhalten haben. Insgesamt kann basierend auf den Ergebnissen bisher keine eindeutige Aussage hinsichtlich der Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Studienteilnehmer nach der Behandlung mit Zynteglo™ getroffen werden. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse im vorliegenden Dossier rein deskriptiv beschrieben.

Zur Studienuntersuchung zu Monat 3 bewerteten drei Studienteilnehmer (33,3 %) ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-BMT Gesamtwertes im Mittel um -5,59 Punkte [95 % KI: -40,60; 29,42] geringer im Vergleich zu Baseline. Zu Monat 6 und zu Monat 12 bewerteten neun (100,0 %) bzw. sieben (100,0 %) Studienteilnehmer ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität mit einer mittleren Differenz zu Baseline von 5,26 Punkten [95 % KI: -4,78; 15,31] bzw. von 6,13 Punkten [95 % KI: -11,06; 23,33]. Zur Studienuntersuchung zu Monat 18 bzw. zu Monat 24 ergab die Selbsteinschätzung von sechs (100,0 %) bzw. drei (100,0 %) Studienteilnehmern eine mittlere Differenz zu Baseline von -1,18 Punkten [95 % KI: -22,62; 20,27] bzw. -5,00 Punkten [95 % KI: -37,58; 27,58].

Hinsichtlich des FACT-BMT Trial Outcome Index wurde zur Studienuntersuchung zu Monat 3 anhand der Bewertung durch drei Studienteilnehmer (33,3 %) eine mittlere Differenz zu Baseline von -7,48 Punkten [95 % KI: -34,38; 19,41] ermittelt. Zu Monat 6 bzw. zu Monat 12 zeigte sich auf der Basis der Bewertung durch neun (100,0 %) bzw. sieben (100,0 %) Studienteilnehmer eine mittlere Differenz zu Baseline von 2,58 Punkten [95 % KI: -5,18; 10,33] bzw. von 2,52 Punkten [95 % KI: -9,76; 14,79]. Demgegenüber steht wiederum eine mittlere Differenz von -1,40 Punkten [95 % KI: -19,31; 16,51], die von sechs Studienteilnehmern (100,0 %) zu Monat 18 berichtet wurde, bzw. von -4,00 Punkten [95 % KI: -29,21; 21,21], die von drei Studienteilnehmern (100,0 %) zu Monat 24 berichtet wurde.

Insgesamt sind die erhobenen und auswertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mit dem PedsQL, SF-36v2 und FACT-BMT noch zu unreif um valide Aussagen über Veränderungen treffen zu können. Für die Studie HGB-207 stehen bislang nur Interimsanalysen zur Verfügung und nur wenig Patienten haben eine für den Endpunkt adäquate Nachbeobachtungsdauer erreicht. Eine längere Nachbeobachtungszeit, sowie die Auswertung der gesamten Studienpopulation sind notwendig, um valide Aussagen zu der Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Studienteilnehmer treffen zu können.

Entsprechend AM-NutzenV § 5 Absatz 7 und § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V ergibt sich aus den verfügbaren Daten für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität insgesamt ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen**.

### **Sicherheit**

#### *Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse*

In den eingeschlossenen Studien wurden jegliche unerwünschten Ereignisse, jegliche schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse (Grad  $\geq 3$ ), sowie unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch oder zum Tod führten, berichtet und

nach MedDRA (Version 19.0) klassifizierten Systemorganklassen (SOC) und Preferred Terms (PT) kodiert.

Über den gesamten Studienverlauf vom Datum der Einverständniserklärung bis zur letzten verfügbaren Studienuntersuchung wurde bei 34 von 35 Studienteilnehmer unter Risiko (97,1 %) mindestens ein UE berichtet. Hierbei waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (97,1 %), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (94,3 %), Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (82,9 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (80,0 %) sowie Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (80,0 %) am häufigsten. Bei 54,3 % der Studienteilnehmer wurde mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichtet, wobei Infektionen und parasitäre Erkrankungen (25,7 %), Leber- und Gallenerkrankungen (11,4 %), Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (11,4 %) und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (8,6 %) am häufigsten auftraten. Bei 94,3 % der Studienteilnehmer wurde mindestens ein schweres unerwünschtes Ereignis von Grad  $\geq 3$  erfasst. Dabei handelte es sich in erster Linie um Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (91,4 %), sowie Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (68,6 %). In keiner der eingeschlossenen Studien führte ein unerwünschtes Ereignis zum Studienabbruch oder zum Tod. Bei der Auswertung der unerwünschten Ereignisse ist festzustellen, dass die überwiegende Mehrheit der unerwünschten Ereignisse zwischen dem Datum des Beginns der myeloablativen Konditionierung und dem Datum des Engraftments der neutrophilen Granulozyten aufgetreten ist, dem Profil der bekannten Nebenwirkungen der eingesetzten Wirkstoffe entsprach und reversibel war.

Insgesamt spiegeln die Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen ein Profil wider, welches im Bereich der autologen Stammzelltransplantation üblich ist und im Wesentlichen durch die myeloablative Konditionierung mit Chemotherapie begründet werden kann.

#### Endpunkt: Nachweis von Vektor-abgeleiteten replikationskompetenten Lentiviren

Die Entstehung von Vektor-abgeleiteten replikationskompetenten Lentiviren (RCL) zählt zu den größten Sicherheitsbedenken einer Gentherapie und sollte im Rahmen der Nachbeobachtung aller Studienteilnehmer, die eine Gentherapie erhalten haben, erfasst werden. Der Endpunkt Nachweis von Vektor-abgeleiteten RCL wird durch einen positiven Nachweis des viralen Hüllproteins p24 und/ oder eine nachgewiesene Produkt-verstärkte Aktivität des Enzyms Reverse Transkriptase im peripheren Blut des Studienteilnehmers operationalisiert.

Für die Analyse des Endpunktes wurden insgesamt in allen eingeschlossenen Studien, abhängig von dem Zeitpunkt der Studienuntersuchung, bis zu 32 Studienteilnehmer analysiert. Bei keinem der analysierten Studienteilnehmer wurde ein positiver Nachweis von Vektor-abgeleitete RCL erbracht, so dass Zytéglo™ als sicher einzustufen ist.

#### Endpunkt: Anteil Studienteilnehmer, die die Definition der klonalen Dominanz erfüllen

Neben der zuvor beschriebenen Entstehung von Vektor-abgeleiteten RCL zählt auch die Insertionsmutagenese zu den größten Sicherheitsbedenken einer Gentherapie und sollte im

Rahmen der Nachbeobachtung aller Studienteilnehmer, die eine Gentherapie erhalten haben, erfasst werden. Der Endpunkt Anteil an Studienteilnehmer, die die Definition der klonalen Dominanz erfüllen, wird durch den Anteil an Insertionsstellen des lentiviralen Vektors BB305 in der genomischen DNA aus dem peripheren Blut des Studienteilnehmer operationalisiert.

Für die Analyse des Endpunktes wurden insgesamt in allen eingeschlossenen Studien, abhängig von dem Zeitpunkt der Studienuntersuchung, bis zu 30 Studienteilnehmer analysiert. Bei keinem der analysierten Studienteilnehmer wurde zu dem jeweiligen Zeitpunkt der Studienuntersuchung ein positiver Nachweis von klonaler Dominanz erbracht, so dass insgesamt eine gute Sicherheit von Zynteglo™ demonstriert wird.

Zusammenfassend spiegeln die in den dargestellten Studien beobachteten UE, SUE und schweren ( $\text{Grad} \geq 3$ ) UE ein Profil wider, welches im Bereich der Stammzelltransplantation mit vorhergehender myeloablativer Konditionierung bekannt und zu erwarten ist. Insgesamt wurde somit **kein Schaden** zu Ungunsten der Behandlung mit Zynteglo™ festgestellt. Todesfälle sowie Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen traten nicht auf.

Für die Endpunktkategorie Sicherheit ergibt sich in der Gesamtschau entsprechend AM-NutzenV § 5 Absatz 7 und § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V **kein Schaden** zu Ungunsten der Behandlung mit Zynteglo™.

### Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Eine Zusammenfassung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Zynteglo™ für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet wird in Tabelle 4-2 präsentiert. Aufgrund der für die Zulassung und Nutzenbewertung herangezogenen Studien, welche gemäß dem 5. Kapitel der Verfo § 5, Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entsprechen, kann jeweils ein **Anhaltspunkt** für das angegebene Ausmaß des Zusatznutzens von Zynteglo™ abgeleitet werden.

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt	Ergebnis (Gesamt <sup>a</sup> )	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Mortalität<sup>b</sup></b>		
Gesamtüberleben <sup>b</sup>	N=35 (ITT) n/N (%): 35/35 (100 %) keine Todesfälle	<b>Nicht quantifizierbar</b>
Transplantationsbezogene Mortalität <sup>b</sup>	N=32 (TP) n/N (%): 0/32	<b>Nicht quantifizierbar</b>

Endpunkt	Ergebnis (Gesamt <sup>a</sup> )	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Morbidität</b>		
<b>Transfusionsunabhängigkeit<sup>c</sup></b>		
Anteil Patienten mit Transfusionsunabhängigkeit <sup>c</sup>	N=24 (Studienteilnehmer, die die Definition der Transfusionsunabhängigkeit <sup>c</sup> zum Zeitpunkt der Datenextraktion bereits erreichten, im Rahmen des weiteren Verlaufs der Ursprungsstudie nicht mehr erreichen können oder die Studienuntersuchung zu Monat 24 der Ursprungsstudie absolviert haben) n/N: 20/24 (83,3 %) [95 % KI: 62,6; 95,3]	<b>Erheblich</b>
Dauer der Transfusionsunabhängigkeit <sup>c</sup> (Monate)	N=20 (Studienteilnehmer mit Transfusionsunabhängigkeit <sup>c</sup> ) MW (StD): 31,69 (16,33); Median (Min; Max): 31,20 (12,1; 57,6)	
Zeit zwischen der Zynteglo <sup>TM</sup> -Infusion bis zur letzten Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten (Monate)	N=20 (Studienteilnehmer mit Transfusionsunabhängigkeit <sup>c</sup> ) MW (StD): 1,47 (1,52); Median (Min; Max): 0,89 (0,2; 5,8)	
Zeit zwischen der Zynteglo <sup>TM</sup> -Infusion bis zum Erreichen der Transfusionsunabhängigkeit <sup>c</sup> (Monate)	N=20 (Studienteilnehmer mit Transfusionsunabhängigkeit <sup>c</sup> ) MW (StD): 16,52 (1,93) Median (Min; Max): 15,70 (14,9; 20,9)	
Gewichteter durchschnittlicher Hb-Wert (g/dl) während der Transfusionsunabhängigkeit <sup>c</sup>	N=20 (Studienteilnehmer mit Transfusionsunabhängigkeit <sup>c</sup> ) MW (StD): 11,50 (1,17) Median (Min; Max): 11,67 (9,3; 13,3)	
Transfusionsfreies Überleben: Zeit zwischen dem Datum der letzten Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten bis zum Datum der letzten Studienuntersuchung (Monate)	N=32 (TP) MW (StD): 24,78 (19,27) Median (Min; Max): 18,43 (0,0; 60,2)	
<b>Transfusionsreduktion</b>		
Anteil Patienten mit einer Reduktion des Transfusionsvolumens an Erythrozytenkonzentraten (ml/kg/Jahr) zwischen Monat 6 bis zur letzten Studienuntersuchung im Vergleich zu Baseline <sup>d</sup>	N=31 (Studienteilnehmer, die mind. die Studienuntersuchung zu Monat 12 absolviert haben) n/N (%) [95 % KI] < 50 %: 0/31 ≥ 50 %: 31/31 (100,0) [88,8; 100,0] ≥ 60 %: 29/31 (93,5) [78,6; 99,2] ≥ 75 %: 29/31 (93,5) [78,6; 99,2] ≥ 90 %: 27/31 (87,1) [70,2; 96,4] 100 %: 27/31 (87,1) [70,2; 96,4]	<b>Erheblich</b>



Endpunkt	Ergebnis (Gesamt <sup>a</sup> )	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Veränderung des Hb-Wertes zu Baseline<sup>d</sup></b>		
Absolute Veränderung des gewichteten durchschnittlichen Hb-Nadir-Werts (g/dl)	<p>N=31 (Studienteilnehmer, die mind. die Studienuntersuchung zu Monat 12 absolviert haben)</p> <p>MW (StD): 1,76 (1,67)</p> <p>Median (Min; Max): 2,03 (-1,5; 5,5)</p> <p>N=20 (Studienteilnehmer, mit Transfusionsunabhängigkeit)</p> <p>MW (StD): 2,32 (1,26)</p> <p>Median (Min; Max): 2,26 (-0,4; 5,5)</p> <p>N=11 (Studienteilnehmer, die die Definition der Transfusionsunabhängigkeit nicht erreichten)</p> <p>MW (StD): 0,75 (1,90)</p> <p>Median (Min; Max): 0,41 (-1,5; 4,1)</p>	<b>Erheblich</b>
Prozentuale Veränderung des gewichteten durchschnittlichen Hb-Nadir-Werts (%)	<p>N=31 (Studienteilnehmer, die mind. die Studienuntersuchung zu Monat 12 absolviert haben)</p> <p>MW (StD): 19,90 (19,58)</p> <p>Median (Min; Max): 21,98 (-16,6; 73,6)</p> <p>N=20 (Studienteilnehmer, mit Transfusionsunabhängigkeit)</p> <p>MW (StD): 26,13 (16,25)</p> <p>Median (Min; Max): 25,29 (-3,9; 73,6)</p> <p>N=11 (Studienteilnehmer, die die Definition der Transfusionsunabhängigkeit nicht erreichten)</p> <p>MW (StD): 8,58 (20,74)</p> <p>Median (Min; Max): 5,43 (-16,6; 47,8)</p>	
<b>Reduktion des Bedarfs einer Therapie zur Eisnelimination</b>		
Studienteilnehmer, die eine Chelattherapie für mindestens sechs Monate nach der Behandlung mit Zynteglo <sup>TM</sup> abgesetzt haben	<p>N=32 (Studienteilnehmer, die mind. die Studienuntersuchung zu Monat 6 absolviert haben)</p> <p>n/N (%): 13/32 (40,6)</p>	<b>Nicht quantifizierbar</b>
Studienteilnehmer, die eine Phlebotomie begonnen haben	<p>N=32 (Studienteilnehmer, die mind. die Studienuntersuchung zu Monat 6 absolviert haben)</p> <p>n/N (%): 8/32 (25,0)</p>	

Endpunkt	Ergebnis (Gesamt <sup>a</sup> )	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D(-Y) VAS<sup>e</sup></b>		
EQ-5D VAS	n/N (%) (TP; Anzahl erhaltener Fragebögen (n)/Anzahl erwarteter Fragebögen (N)) Mittlere Differenz zu Baseline [95 % KI] Monat 3: 3/9 (33,3) -15,00 [-27,42; -2,58] Monat 6: 9/9 (100,0) 4,78 [-7,23; 16,79] Monat 12: 7/7 (100,0) 7,29 [-2,37; 16,94] Monat 18: 6/6 (100,0) 10,50 [-2,55; 23,55] Monat 24: 3/3 (100) 0,00 [-24,84; 24,84]	<b>Nicht quantifizierbar</b>
EQ-5D-Y VAS	n/N (%) (TP; Anzahl erhaltener Fragebögen (n)/Anzahl erwarteter Fragebögen (N)) Mittlere Differenz zu Baseline [95 % KI] Monat 3: 3/6 (50,0) 24,33 [-2,23; 50,90] Monat 6: 6/6 (100,0) 24,50 [2,72; 46,28] Monat 12: 3/4 (75,0) 6,33 [-38,47; 51,14] Monat 18: 2/2 (100,0) 7,50 [-227,56; 242,56] Monat 24: n.e.	<b>Nicht quantifizierbar</b>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität<sup>e</sup></b>		
<b>Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des PedsQL<sup>e</sup></b>		
Bewertung durch den Patienten		
PedsQL Gesamtscore	n/N (%) (TP; Anzahl erhaltener Fragebögen (n)/Anzahl erwarteter Fragebögen (N)) Mittlere Differenz zu Baseline [95 % KI] Monat 6: 6/6 (100,0) 9,96 [-15,54; 35,46] Monat 12: 3/4 (75,0) 8,70 [-10,21; 27,60] Monat 18: 2/2 (100,0) 7,61 [-47,64; 62,85] Monat 24: n.e.	<b>Nicht quantifizierbar</b>

Endpunkt	Ergebnis (Gesamt <sup>a</sup> )	Ausmaß des Zusatznutzens
PedsQL Summenscore körperliche Gesundheit	n/N (%) (TP; Anzahl erhaltener Fragebögen (n)/Anzahl erwarteter Fragebögen (N)) Mittlere Differenz zu Baseline [95 % KI] Monat 6: 6/6 (100,0) 5,73 [-21,43; 32,88] Monat 12: 3/4 (75,0) -2,08 [-6,57; 2,40] Monat 18: 2/2 (100,0) 1,56 [-97,70; 100,83] Monat 24: n.e.	
PedsQL Summenscore mentale Gesundheit	n/N (%) (TP; Anzahl erhaltener Fragebögen (n)/Anzahl erwarteter Fragebögen (N)) Mittlere Differenz zu Baseline [95 % KI] Monat 6: 6/6 (100,0), 12,22 (-15,29; 39,74) Monat 12: 3/4 (75,0) 14,44 [-12,49; 41,38] Monat 18: 2/2 (100,0) 10,83; [-20,93; 42,60] Monat 24: n.e.	
Bewertung durch die Eltern		
PedsQL Gesamtscore	n/N (%) (TP; Anzahl erhaltener Fragebögen (n)/Anzahl erwarteter Fragebögen (N)) Mittlere Differenz zu Baseline [95 % KI] Monat 6: 5/6 (83,3), 12,17 [-11,29; 35,64] Monat 12: 3/4 (75,0) 0,00 [-15,03; 15,03] Monat 18: 2/2 (100,0) -5,03 [-27,47; 17,42] Monat 24: n.e.	
PedsQL Summenscore körperliche Gesundheit	n/N (%) (TP; Anzahl erhaltener Fragebögen (n)/Anzahl erwarteter Fragebögen (N)) Mittlere Differenz zu Baseline [95 % KI] Monat 6: 6/6 (100,0), 5,73 [-15,57; 27,02] Monat 12: 3/4 (75,0) -5,21 [-28,92; 18,51] Monat 18: 2/2 (100) -17,19 [-76,75; 42,37] Monat 24: n.e.	

Endpunkt	Ergebnis (Gesamt <sup>a</sup> )	Ausmaß des Zusatznutzens
PedsQL Summenscore mentale Gesundheit	n/N (%) (TP; Anzahl erhaltener Fragebögen (n)/Anzahl erwarteter Fragebögen (N)) Mittlere Differenz zu Baseline [95 % KI] Monat 6: 5/6 (83,3) 14,67 [-12,45; 41,78] Monat 12: 3/4 (75,0) 2,78 [-7,64; 13,20] Monat 18: 2/2 (100,0) 1,46 [-1,19; 4,11] Monat 24: n.e.	
<b>Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des SF-36v2<sup>e</sup></b>		
Körperlicher Summenscore (PCS)	n/N (%) (TP; Anzahl erhaltener Fragebögen (n)/Anzahl erwarteter Fragebögen (N)) Mittlere Differenz zu Baseline [95 % KI] Monat 6: 9/9 (100,0) 0,32 [-3,83; 4,46] Monat 12: 7/7 (100,0) 2,72 [0,13; 5,32] Monat 18: 6/6 (100,0) 0,76 [-5,06; 6,58] Monat 24: 3/3 (100,0) 0,05 [-9,44; 9,55]	<b>Nicht quantifizierbar</b>
Mentaler Summenscore (MCS)	n/N (%) (TP; Anzahl erhaltener Fragebögen (n)/Anzahl erwarteter Fragebögen (N)) Mittlere Differenz zu Baseline [95 % KI] Monat 6: 9/9 (100,0) 5,66 [0,02; 11,30] Monat 12: 7/7 (100,0) 1,61 [-7,10; 10,31] Monat 18: 6/6 (100,0) 5,53 [-8,10; 19,17] Monat 24: 3/3 (100,0) -4,05 [-22,03; 13,93]	

Endpunkt	Ergebnis (Gesamt <sup>a</sup> )	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des FACT-BMT<sup>e</sup></b>		
FACT-BMT Gesamtscore	n/N (%) (TP; Anzahl erhaltener Fragebögen (n)/Anzahl erwarteter Fragebögen (N)) Mittlere Differenz zu Baseline [95 % KI] Monat 3: 3/9 (33,3), -5,59 (-40,60; 29,42) Monat 6: 9/9 (100,0), 5,26 [-4,78; 15,31] Monat 12: 7/7 (100,0) 6,13 [-11,06; 23,33] Monat 18: 6/6 (100,0) -1,18 [-22,62; 20,27] Monat 24: 3/3 (100,0) -5,00 [-37,58; 27,58]	<b>Nicht quantifizierbar</b>
FACT-BMT Trial Outcome Index	n/N (%) (TP; Anzahl erhaltener Fragebögen (n)/Anzahl erwarteter Fragebögen (N)) Mittlere Differenz zu Baseline [95 % KI] Monat 3: 3/9 (33,3), -7,48 (-34,38; 19,41) Monat 6: 9/9 (100,0) 2,58 [-5,18; 10,33] Monat 12: 7/7 (100,0) 2,52 [-9,76; 14,79] Monat 18: 6/6 (100,0) -1,40 [-19,31; 16,51] Monat 24: 3/3 (100,0) -4,00 [-29,21; 21,21]	
<b>Sicherheit</b>		
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>		
Gesamtrate an Patienten mit UE	N=35 (ITT) n/N (%): 34/35 (97,1)	<b>Kein Schaden</b>
Gesamtrate an Patienten mit SUE	N=35 (ITT) n/N (%): 19/35 (54,3)	
Gesamtrate an Patienten mit schweren UE (≥ Grad 3)	N=35 (ITT) n/N (%): 33/35 (94,3)	
Gesamtrate an Patienten mit UE, die zum Studienabbruch führten	N=35 (ITT) n/N (%): 0/35	
Gesamtrate an Patienten mit UE, die zum Tod führten	N=35 (ITT) n/N (%): 0/35	
<b>Nachweis von Vektor-abgeleiteten RCL</b>	n/N (%): 0/32 Kein Ereignis	<b>Kein Schaden</b>

Endpunkt	Ergebnis (Gesamt <sup>a</sup> )	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Anteil Patienten, die die Definition der klonalen Dominanz erfüllen</b>	n/N (%): 0/30 Kein Ereignis	<b>Kein Schaden</b>
<p>a: Zusammengefasste Ergebnisse der dargestellten Studien HGB-207, HGB-205, HGB-204, HGB-212 und LTF-303.</p> <p>b: Zu der Nutzendimension Mortalität wurden in den dargestellten Studien keine direkten primären oder sekundären Endpunkte definiert. Die Dokumentation des Gesamtüberlebens sowie der transplantationsbezogenen Mortalität erfolgte im Rahmen der Erfassung der Nebenwirkungen.</p> <p>c: Die Transfusionsunabhängigkeit wurde definiert durch einen kontinuierlichen Zeitraum von mindestens zwölf Monaten ohne den Erhalt einer Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten und dem Vorliegen eines gewichteten durchschnittlichen Hb-Wertes <math>\geq 9</math> g/dl zu jeder Zeit nach der Zynteglo<sup>TM</sup>-Infusion.</p> <p>d: Baseline ist definiert als die letzten zwei Jahre vor Studieneinschluss (Datum der Einverständniserklärung).</p> <p>e: In der vorliegenden Nutzenbewertung werden ausschließlich Ergebnisse der pivotalen Zulassungsstudie HGB-207 präsentiert.</p> <p>EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version; dl: Deziliter; EQ-5D-Y: European Quality of Life 5 Dimensions Youth; FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplant; g: Gramm; ITT: Intention-to-Treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; MCS: Mentaler Summenscore; Min: Minimum; ml: Milliliter; MW: Mittelwert; n.e.: nicht erreicht; PCS: Körperlicher Summenscore; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory<sup>TM</sup>; RCL: Replikationskompetente Lentiviren; StD: Standardabweichung; SUE: Schwerwiegende UE; SF-36v2: Short-Form-36 version 2; TP: Transplant Population; TI: Transfusionsunabhängigkeit; UE: Unerwünschte Ereignisse; VAS: Visuelle Analogskala</p>		

In der Gesamtabwägung ergibt sich für Patienten im Alter ab zwölf Jahren mit TDT, die keinen  $\beta^0/\beta^0$ -Genotyp haben, und die für eine HSZT geeignet sind, für die aber kein HLA-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1 der Fachinformation), auf Basis der Kriterien von § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen durch die Behandlung mit Zynteglo<sup>TM</sup>**.

Diese Bewertung basiert auf der in den zulassungsbegründenden Studien gezeigten dramatischen und bisher nie erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens für die Endpunkte Transfusionsunabhängigkeit, Transfusionsreduktion und der Veränderung des Hb-Wertes zu Baseline mit jeweils einem **erheblichen Zusatznutzen**.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen die teilweise kurze Beobachtungsdauer als auch die kleinen auswertbaren Patientenzahlen noch keine valide interpretierbaren Ergebnisse und somit jeweils einen **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen**.

Für die Endpunktkategorien Mortalität bzw. Sicherheit ergibt sich ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** bzw. **kein Schaden zu Ungunsten** der Behandlung mit Zynteglo<sup>TM</sup>.

## 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.*

Im vorliegenden Dossier wird das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzen von Zynteglo™ zur Behandlung von Patienten im Alter ab zwölf Jahren mit TDT, die keinen  $\beta^0/\beta^0$ -Genotyp haben, und die für eine HSZ geeignet sind, für die aber kein HLA-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht, bewertet (1). Die Bewertung erfolgt unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte in den Kategorien: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit.

Zynteglo™ beinhaltet eine genetisch modifizierte, autologe, mit CD34<sup>+</sup>-Zellen angereicherte Population, die mit einem für das  $\beta^{A-T87Q}$ -Globin-Gen kodierenden lentiviralen Vektor (LVV) transduzierte hämatopoetische Stammzellen (HSZ) enthält. Somit zählt Zynteglo™ zu der Produktklasse der Gentherapeutika und wurde am 27.07.2012 von der EMA als Arzneimittel für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Product, ATMP) anerkannt (EMA/505476/2012) (5).

Bei Zynteglo™ handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung gemäß der Anerkennung des OD-Status durch die EMA und die Europäischen Union vom 24.01.2013 (EMA/OD/146/12, EU/3/12/1091) nach der Verordnung der Europäischen Gemeinschaft (EG) Nr.141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates vom 16.12.1999 (2).

Der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Zynteglo™ zur Behandlung von Patienten im Alter ab zwölf Jahren mit TDT, die keinen  $\beta^0/\beta^0$ -Genotyp haben, und die für eine HSZT geeignet sind, für die aber kein HLA-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht, gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V aufgrund des OD-Status des Arzneimittels bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V).

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Zynteglo™ im zugelassenen Anwendungsgebiet basiert auf der pivotalen Zulassungsstudie HGB-207. Hierbei handelt es sich um eine einarmige Phase 3-Studie. Zusätzliche Evidenz wird durch die einarmigen, unverblindeten Phase 1/2 Studien HGB-205 und HGB-204, die einarmige, unverblindete Phase 3 Studie HGB-212 sowie die einarmige, unverblindete Langzeit Follow-up Studie LTF-303 dargestellt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die Daten aller eingeschlossenen Studien (HGB-207, HGB-205, HGB-204, HGB-212 und LTF-303) deskriptiv gepoolt.

### **Patientenpopulation**

Bei der Zielpopulation von Zynteglo™ handelt es sich um Patienten im Alter ab zwölf Jahren mit TDT, die keinen  $\beta^0/\beta^0$ -Genotyp haben, und die für eine HSZT geeignet sind, für die aber kein HLA-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht.

Für die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Zynteglo™ werden ausschließlich die Studienteilnehmer im zugelassenen Anwendungsgebiet aus der pivotalen Zulassungsstudie HGB-207 beschrieben. Grundsätzlich konnten auch Patienten unter zwölf Jahren in die Studie eingeschlossen werden, welche allerdings im vorliegenden Dossier nicht dargestellt werden.

Zusätzliche Evidenz wird durch die einarmigen Studien HGB-205, HGB-204, HGB-212 und LTF-303 dargestellt. Grundsätzlich wurden in der Studie HGB-205 auch Patienten mit einer schweren Sichelzellerkrankung oder TDT unabhängig vom Genotyp, sowie Patienten unter zwölf Jahren eingeschlossen, welche allerdings bei der vorliegenden Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Zynteglo™ nicht berücksichtigt werden, da sie nicht im vorliegenden Anwendungsgebiet sind. Ebenso verhält es sich mit den Studien HGB-204 und HGB-212, bei denen zusätzlich Patienten mit TDT unabhängig vom Genotyp bzw. mit einem  $\beta^0/\beta^0$ -Genotyp sowie Studienteilnehmer unter zwölf Jahren eingeschlossen wurden.

### **Intervention**

In den eingeschlossenen Studien erhielten die Studienteilnehmer vor der Behandlung mit Zynteglo™ eine HSZ-Mobilisierung mit Filgrastim und Plerixafor und nachfolgende Apherese, sowie eine vollständige myeloablative Konditionierung mit Busulfan. Im Anschluss wurde den Studienteilnehmern eine einmalige Infusion von Zynteglo™ in einer Dosis von  $\geq 5,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> Zellen/kg verabreicht.



Die Studienintervention entspricht den Vorgaben der Fachinformation von Zynteglo™, wonach Zynteglo™ als einmalige intravenöse Infusion in einer Mindestdosis von  $5,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-Zellen/kg verabreicht werden soll (1).

### **Vergleichstherapie**

Zynteglo™ ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, so dass keine zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen ist. Der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Zynteglo™ gilt bereits durch die Zulassung als belegt und das Arzneimittel wird auf Grundlage der pivotalen Zulassungsstudie HGB-207 bewertet. Zusätzliche Evidenz wird durch die Studien HGB-205, HGB-204, HGB-212 und LTF-303 dargestellt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die Daten aller eingeschlossenen Studien (HGB-207, HGB-205, HGB-204, HGB-212 und LTF-303) deskriptiv gepoolt.

### **Endpunkte**

Unter Berücksichtigung der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit erfolgt die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens anhand von patientenrelevanten Endpunkten (Abschnitt 4.4.2).

#### ***Mortalität***

Im Rahmen der eingeschlossenen Studien wurden keine direkten primären oder sekundären Endpunkte zur Mortalität definiert. Die Dokumentation des Gesamtüberlebens sowie der transplantationsbezogenen Mortalität erfolgte im Rahmen der Nutzendimension Sicherheit.

- Gesamtüberleben
- Transplantationsbezogene Mortalität

#### ***Morbidität***

Die Morbidität wurde anhand der folgenden Endpunkte operationalisiert:

- Transfusionsunabhängigkeit
- Transfusionsreduktion
- Veränderung des Hb-Wertes zu Baseline
- Reduktion des Bedarfs einer Therapie zur Eisenelimination
- Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D(-Y) VAS

#### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

- Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des PedsQL
- Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-36v2
- Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des FACT-BMT

### **Sicherheit**

- Unerwünschte Ereignisse (UE)
  - Jegliche UE
  - Jegliche schwerwiegende UE (SUE)
  - Schwere UE (Grad  $\geq 3$ )
  - UE, die zum Studienabbruch führten
  - UE, die zum Tod führten
- Nachweis von Vektor-abgeleiteten replikationskompetenten Lentiviren
- Anteil Studienteilnehmer, die die Definition der klonalen Dominanz erfüllen

### **Studientypen**

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Zynteglo™ im Sinne des § 35a SGB V wird anhand der pivotalen Zulassungsstudie HGB-207 bewertet, bei der es sich um eine einarmige Phase 3-Studie handelt. Weitere Evidenz wird durch die Daten der einarmigen Phase 1/2-Studien HGB-205 und HGB-204, sowie der einarmigen Phase 3-Studie HGB-212 dargestellt. Des Weiteren werden die Ergebnisse der Langzeit Follow-Up Studie LTF-303 ergänzend dargestellt, in der geeignete Studienteilnehmer aus den Studien HGB-207, HGB-205, HGB-204 und HGB-212 nach schriftlicher Einverständniserklärung für weitere 13 Jahre nachbeobachtet werden. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die Daten aller eingeschlossenen Studien (HGB-207, HGB-205, HGB-204, HGB-212 und LTF-303) deskriptiv gepoolt.

#### **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 4-3: Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
<b>Population</b>	Patienten im Alter ab 12 Jahren mit transfusionsabhängiger $\beta$ -Thalassämie (TDT), die keinen $\beta^0/\beta^0$ -Genotyp haben, und die für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) geeignet sind, für die aber kein humanes Leukozyten-Antigen (HLA)-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1 der Fachinformation).	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend	Gemäß Fachinformation (1, 3)
<b>Intervention</b>	Therapie mit Zynteglo™ gemäß Zulassung (Zynteglo™ enthält eine genetisch modifizierte, autologe, mit CD34 <sup>+</sup> -Zellen angereicherte Population, die mit einem für das $\beta^{A-T87Q}$ -Globin-Gen kodierenden lentiviralen Vektor (LVV) transduzierte hämatopoetische Stammzellen (HSZ) enthält.)	Andere Intervention oder abweichende Dosierung	Gemäß Fachinformation (1)
<b>Vergleichstherapie (zVT)</b>	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen bei Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt; daher erfolgte die Nutzenbewertung auf Basis der Zulassungsstudie.
<b>Endpunkte<sup>a</sup></b>	Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit herangezogen werden können	Keine Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Sicherheit herangezogen werden können	Auswahl der Nutzen-dimensionen nach § 5 Abs. 2 VerfO, Sicherheit zur Schadens-abwägung
<b>Studientyp</b>	RCT; werden keine RCT identifiziert, wird auf die nächstbeste verfügbare Evidenz zurückgegriffen; die Kriterien Studientyp und Vergleichstherapie entfallen ggf.	Keine RCT	Erfüllung der Anforderungen an den Nachweis des Zusatznutzens gem. § 5 Abs. 3 VerfO
<b>Studiendauer</b>	Mindestens 24 Monate	Weniger als 24 Monate	Die Studiendauer ergibt sich aus der Dauer der pivotalen Zulassungsstudie

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
<b>Publikationstyp</b>	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit)	Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Ergebnissen

a: Auf eine Aufzählung aller möglichen oder wahrscheinlich verwendeten Messinstrumente und Operationalisierungen von Endpunkten wird an dieser Stelle verzichtet. Die Operationalisierungen der einzelnen, im Dossier dargestellten Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen sind im Abschnitt 4.2.5.2 und Abschnitt 4.3.2.3.3 beschrieben.

Abs.: Absatz; ggf.: gegebenenfalls; Halbs.: Halbsatz; HLA: humanes Leukozyten-Antigen; HSZ: hämatopoetische Stammzellen; HSZT: hämatopoetische Stammzelltransplantation; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SGB: Sozialgesetzbuch; TDT: transfusionsabhängige  $\beta$ -Thalassämie; VerFO: Verfahrensordnung; z. B.: zum Beispiel; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

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

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie

weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE 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.*

### **Bibliografische Literaturrecherche zur Identifizierung von Studien (RCT und weitere Untersuchungen) mit Zynteglo™**

Die systematische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane über die Suchoberfläche Ovid® durchgeführt (Suchzeitpunkt: 23.09.2019). Die Suche diente der Identifizierung von Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die zur Nutzenbewertung herangezogen werden können. Diese erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung. Die Suchstrategien bzw. die Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche sind in Anhang 4-A bzw. in Abschnitt 4.3.1.1.2 und Abschnitt 4.3.2.3.1.2 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](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://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 Unternehmer 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.*

### **Suche in Studienregistern nach Studien mit Zynteglo™ (RCT und weitere Untersuchungen)**

Zur Identifizierung relevanter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurden die Studienregister [ClinicalTrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register ([www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), International Clinical Trials Registry Platform Suchportal der WHO (ICTRP Search Portal; <http://apps.who.int/trialsearch/>) und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund ([www.pharmnet-bund.de](http://www.pharmnet-bund.de)) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und noch laufenden relevanten Studien durchsucht (Suchzeitpunkt: 23.09.2019).

Zusätzliche Suchen in weiteren themenspezifischen Studienregistern wurden nicht durchgeführt. Die Suche wurde in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt. Die detaillierten Suchstrategien und deren Ergebnisse sind in Anhang 4-B dokumentiert.

#### 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 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

#### Bibliographische Literaturrecherche und Suche in Studienregistern

Die über die bibliografische Literaturrecherche identifizierten Publikationen und die aus der Registersuche zusammengestellten Registereinträge wurden unabhängig von zwei Personen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien aus Abschnitt 4.2.2 auf ihre Relevanz hin überprüft. In einem ersten Schritt wurden Publikationen bzw. Registereinträge ausgeschlossen, deren Titel oder Zusammenfassung eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zuließ. Konnte ein Ausschluss durch den Titel/Zusammenfassung nicht erfolgen, wurde der Volltext bzw. der vollständige Registereintrag gesichtet, um festzustellen, ob alle Einschlusskriterien erfüllt waren. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden unabhängigen Bewerter wurden diskutiert und behoben. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Abschnitt 4.3.1.1 und Abschnitt 4.3.2.3.1) eingeschlossen.

#### 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.*

Das Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studien wurde sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene auf Basis der Studienberichte und den verfügbaren Publikationen der Studienergebnisse gemäß der Allgemeinen Methoden Version 5.0 des IQWiG sowie der Verfahrensordnung des G-BA bewertet (6, 7).

Auf Studienebene wurden folgende Verzerrungsaspekte der Ergebnisse bewertet:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte, welche das Verzerrungspotenzial beeinflussen



Auf Endpunktebene wurden folgende Verzerrungsaspekte der Ergebnisse bewertet:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte, welche das Verzerrungspotenzial beeinflussen

Die Angaben zu den Verzerrungsaspekten auf Studien- und Endpunktebene wurden gemäß der vom G-BA oben beschriebenen Vorgaben und mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F extrahiert und dokumentiert.

Die Ergebnisse der Bewertung wurden durch einen zweiten Reviewer unabhängig überprüft und eventuelle Diskrepanzen in der Bewertung der beiden Reviewer durch Diskussion aufgelöst.

#### 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

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

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>1</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>2</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>3</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Informationen der pivotalen Zulassungsstudie HGB-207 sowie der zusätzlich eingeschlossenen Studien HGB-205, HGB-204, HGB-212 und LTF-303 wurden anhand der Items 2 bis 22 des TREND-Statements 2004 (4) in Anhang 4-E beschrieben. Hier wurden

---

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

<sup>2</sup> Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

<sup>3</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

Angaben zum Studienziel, Methodik (Design, Probanden, Interventionen, Zielkriterien, Fallzahl, Verblindung, statistische Methoden) und Resultaten (Studienteilnehmerfluss, Anzahl Studienteilnehmer, Aufnahme/Rekrutierung) gemacht. Die Methodik der eingeschlossenen Studien, die Interventionen sowie die Charakteristika der Studienpopulationen sind in Tabelle 4-29, Tabelle 4-30 und Tabelle 4-32 detailliert beschrieben.

#### 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.*

Für das Ausmaß des Zusatznutzens von Zynteglo™ im zugelassenen Anwendungsgebiet wird die pivotale Zulassungsstudie HGB-207 herangezogen. Zusätzliche Evidenz zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Zynteglo™ im zugelassenen Anwendungsgebiet wird durch die Studien HGB-205, HGB-204, HGB-212 und LTF-303 dargestellt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die Daten aller eingeschlossenen Studien (HGB-207, HGB-205, HGB-204, HGB-212 und LTF-303) deskriptiv gepoolt.

#### **Patientencharakteristika**

Für die Beschreibung der Patientencharakteristika der in der Nutzenbewertung herangezogenen Studien werden folgende demografische und krankheitsspezifische Parameter dargestellt (siehe Tabelle 4-32):

- Alter zur Einverständniserklärung (Jahre)
- Alter zur Einverständniserklärung (Kategorie)
- Geschlecht (Kategorie)
- Rasse (Kategorie)

- Ethnizität (Kategorie)
- Splenektomie (Kategorie)
- Chelattherapie zur Einverständniserklärung (Kategorie)
- Alter zur TDT-Diagnose (Monate)
- Alter zur ersten Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten (Monate)
- Alter zu Beginn regelmäßiger Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten (Monate)
- Alter zu Beginn einer Chelattherapie (Monate)
- Genotyp (Kategorie)
- Transfusionsvolumen an Erythrozytenkonzentraten (ml/kg/Jahr)
- Gewichteter durchschnittlicher Hb-Nadir vor Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten (g/dl)
- Anzahl an Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten (Transfusionen/Jahr)

### Patientenrelevante Endpunkte

Als Grundlage für die Nutzenbewertung von Zynteglo™ werden die im Folgenden dargestellten patientenrelevanten Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit der eingeschlossenen Studien HGB-207, HGB-205, HGB-204, HGB-212 und LTF-303 berücksichtigt (siehe Tabelle 4-4). Sofern nicht anderweitig im Text darauf hingewiesen wird, erfolgt die Operationalisierung der nachfolgend dargestellten Endpunkte in allen eingeschlossenen Studien gleichermaßen.

Tabelle 4-4: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte in den eingeschlossenen Studien

Studie	HGB-207	HGB-205	HGB-204	HGB-212	LTF-303
<b>Mortalität<sup>a</sup></b>					
Gesamtüberleben <sup>a</sup>	ja	ja	ja	ja	ja
Transplantationsbezogene Mortalität <sup>a</sup>	ja	ja	ja	ja	nein
<b>Morbidität</b>					
Transfusionsunabhängigkeit	ja	ja	ja	ja <sup>b</sup>	ja
Transfusionsreduktion	ja	ja	ja	ja	ja

Studie	HGB-207	HGB-205	HGB-204	HGB-212	LTF-303
Veränderung des Hb-Wertes zu Baseline	ja	ja	ja	ja	ja
Reduktion des Bedarfs einer Therapie zur Eisenelemination	ja	ja	ja	ja	ja
Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes (EQ-5D-(Y) VAS)	ja	nein	nein	nein	nein
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des PedsQL	ja	nein	nein	nein	nein
Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-36v2	ja	nein	nein	nein	nein
Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des FACT-BMT	ja	nein	nein	nein	nein
<b>Sicherheit</b>					
Unerwünschte Ereignisse	ja	ja	ja	ja	ja
Nachweis von Vektor-abgeleiteten RCL	ja	ja	ja	ja	ja
Anteil Studienteilnehmer, die die Definition der klonalen Dominanz erfüllen	ja	ja	ja	ja	ja
<p>a: Der Endpunkt Mortalität wurde in den dargestellten Studien nicht als primärer oder sekundärer Endpunkt definiert. Die Dokumentation des Gesamtüberlebens sowie der transplantationsbezogenen Mortalität erfolgte im Rahmen der Nutzendimension Sicherheit.</p> <p>b: Die Studie HGB-212 ist zum Zeitpunkt der Dossiererstellung laufend, daher liegen im Rahmen des Endpunktes Transfusionsunabhängigkeit bisher ausschließlich Ergebnisse für das transfusionsfreie Überleben vor.</p> <p>EQ-5D-3L: European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version; EQ-5D-Y: European Quality of Life 5 Dimensions Youth; FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplant; Hb: Hämoglobin; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory™; RCL: replikationskompetente Lentiviren; SF-36v2: Short-Form-36 version 2; VAS: visuelle Analogskala</p>					

## Mortalität

In den eingeschlossenen Studien HGB-207, HGB-205, HGB-204, HGB-212 und LTF-313 wurden Todesfälle als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis erhoben.

### **Endpunkt: Gesamtüberleben**

#### *Operationalisierung*

Die Erfassung und Dokumentation des Gesamtüberlebens erfolgte im Rahmen der Sicherheit und wurde nach MedDRA (Version 19.0) kodiert. Die Zeit bis zum Tod wurde definiert durch die Zeit zwischen dem Datum der Zynteglo™-Infusion (Studientag 1) und dem Zeitpunkt des Todes. Das Zensurdatum entspricht dem Tag, an dem der Studienteilnehmer zuletzt

nachweislich am Leben war. In den eingeschlossenen Studien HGB-207, HGB-205, HGB-204 und HGB-212 wurde die Rate des Gesamtüberlebens berichtet. Im Rahmen der Studie LTF-303 wurde die Rate des Gesamtüberlebens zu Jahr 3, 5, 10 und 15 berichtet.

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Intention-to-Treat (ITT) Population, definiert als alle Studienteilnehmer, die eine Behandlung im Rahmen der Studie erhalten haben, beginnend bei der Mobilisierung mit G-CSF und Plerixafor. Die Ergebnisse wurden anhand von deskriptiver Statistik für jeden Studienteilnehmer einzeln, sowie zusammengefasst für die analysierte Population beschrieben (Zeit zwischen dem Datum der Zynteglo™-Infusion (Studientag 1) und dem Zeitpunkt des Todes bzw. dem Zensurdatum).

#### *Validität*

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

#### *Patientenrelevanz*

Mortalität ist *per definitionem* patientenrelevant und die Verlängerung der Lebenszeit ist gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant zu betrachten (6, 7).

Bei Patienten mit TDT besteht die Standardtherapie aus lebenslangen und regelmäßigen Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer dauerhaften Chelattherapie. Diese Therapiekombination hat in den letzten Jahrzehnten zu einem Anstieg der Lebenserwartung von TDT-Patienten geführt (8-10). So zeigte eine Analyse von Krankenkassendaten in Großbritannien, dass die Lebenserwartung der Patienten von 17 Jahren im Jahr 1970 auf 37 Jahre im Jahr 1980 angestiegen ist und die durchschnittliche Lebenserwartung im Jahr 2000 bei 80 % der Patienten mehr als 40 Jahre betrug (9). Ergänzend dazu konnte eine Studie aus Italien einen Anstieg des medianen Gesamtüberlebens von 17,1 Jahren in den späten 1970er Jahren auf eine 25-Jahres-Überlebensrate von 92,2 % bei Frauen bzw. 83,5 % bei Männern nachweisen (10). Nichtsdestotrotz ist das Mortalitätsrisiko für TDT-Patienten im Vergleich zu der allgemeinen Bevölkerung weiterhin signifikant erhöht. Dazu ergab eine historisch prospektive Studie aus Griechenland eine um mehr als 13-fach erhöhte Mortalitätsrate (adjustiert für Geschlecht und Alter zwischen 20 und 40 Jahren) für TDT-Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung in den Jahren 2002 bis 2008 (11). In Ergänzung dazu berichtet die Datenbank zur Krankenhausstatistik des nationalen Gesundheitsdienstes in Großbritannien und Nordirland (England National Health Service's Hospital Episode Statistics) für einen Zeitraum von zehn Jahren eine Krankenhaussterblichkeit von 4,2 % für TDT-Patienten. Diese Rate ist im Vergleich zu der berichteten Krankenhaussterblichkeit von 0,8 % für die allgemeine Bevölkerung (adjustiert für Geschlecht und Alter) signifikant erhöht (12).

#### ***Endpunkt: Transplantationsbezogene Mortalität***

##### *Operationalisierung*

Die transplantationsbezogene Mortalität wurde durch den Prüfarzt erhoben und in den eingeschlossenen Studien HGB-207, HGB-205, HGB-204 und HGB-212 für den Zeitraum

zwischen dem Datum des Screenings bis zu 100 Tage sowie bis zu 365 Tage nach der Zynteglo™-Infusion erfasst. In Studie LTF-303 war die Erhebung der transplantationsbezogenen Mortalität nicht vorgesehen. Die Erfassung und Dokumentation des Gesamtüberlebens erfolgte im Rahmen der Sicherheit und wurde nach MedDRA (Version 19.0) kodiert.

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der TP, definiert als alle Studienteilnehmer, die die Behandlung mit Zynteglo™ erhalten haben. Die Ergebnisse wurden anhand von deskriptiver Statistik für jeden Studienteilnehmer einzeln, sowie zusammengefasst für die analysierte Population beschrieben (Anzahl und Prozentanteil an Studienteilnehmer in jeder Kategorie).

#### *Validität*

Die Bewertung der transplantationsbezogenen Mortalität durch den Prüfarzt ist unabhängig von subjektiven Einschätzungen. Die Erhebung des Endpunktes ist somit insgesamt als valide zu bewerten.

#### *Patientenrelevanz*

Mortalität ist *per definitionem* und gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant zu betrachten (6, 7).

Für Patienten mit TDT ist die einzige kurative Therapiemöglichkeit bis heute die allogene Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen eines HLA-kompatiblen, verwandten Spenders. Dabei besteht trotz stringenter Spenderauswahl grundsätzlich ein Risiko für transplantationsassoziierten Komplikationen, wie akute und chronische Abstoßungsreaktionen zwischen Spender und Empfänger (engl. Graft-versus-Host Disease, GvHD), Infektionen, Transplantatversagen sowie transplantationsbezogen zu versterben. Prinzipiell ist auch eine HLA-haploidentische Stammzelltransplantation möglich, bei der genau 50 % der HLA-Merkmale zwischen Spender und Empfänger übereinstimmen (in der Regel dient hierbei ein Elternteil als Spender). Diese Form der Transplantation ist aktuell jedoch als experimentell einzustufen und wird bisher zur Behandlung von  $\beta$ -Thalassämie-Patienten nicht empfohlen (13). Der größte Transplantationserfolg bei Patienten mit TDT wird im Kindesalter, bei Patienten unter 14 Jahren, durch eine krankheitsfreie Überlebensrate von 83-93 % und eine Gesamtüberlebensrate: 90-96 % beschrieben wird (14). Bei erwachsenen Patienten ist die Prognose der allogenen Stammzelltransplantation aufgrund der bereits vorangeschrittenen Organschäden durch die Eisenüberladung mit einer krankheitsfreien Überlebensrate von 67 % und einer transplantationsbezogenen Mortalität zwischen 20,7 % und 27 % (15, 16) vergleichsweise schlechter (15).

Für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet steht kein HLA-kompatibler, verwandter Spender zur Verfügung. Eine Stammzelltransplantation von nicht verwandten HLA-kompatiblen Spendern kann eine Therapieoption sein, allerdings mit deutlich erhöhten Risiken im Vergleich zu der Verwendung von Stammzellen eines HLA-kompatiblen, verwandten Spenders. So zeigte z. B. die Studie von Baronciani et al, 2016, dass die Transplantation von Patienten mit TDT mit hämatopoetischen Stammzellen eines HLA-kompatiblen, nicht-

verwandten Spenders mit einem deutlich schlechteren Zwei-Jahres-Gesamtüberleben von 77 % im Vergleich zu 91 % bei Verfügbarkeit eines HLA-kompatiblen, verwandten Spenders einhergeht (14).

Dementsprechend ist eine Verringerung der transplantationsbezogenen Mortalität bei Patienten mit TDT als patientenrelevant zu betrachten.

### **Morbidität**

Die Morbidität wurde in allen eingeschlossenen Studien (HGB-207, HGB-205, HGB-204, HGB-212 und LTF-303) durch die folgenden Endpunkte erfasst:

- Transfusionsunabhängigkeit
- Transfusionsreduktion
- Veränderung des Hb-Wertes zu Baseline
- Reduktion des Bedarfs einer Therapie zur Eisenelemination
- Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D(-Y) VAS

### ***Endpunkt: Transfusionsunabhängigkeit***

#### *Operationalisierung*

Der Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit wurde definiert durch einen kontinuierlichen Zeitraum von mindestens zwölf Monaten ohne den Erhalt von einer Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten und einem gewichteten durchschnittlichen Hb-Wert von  $\geq 9$  g/dl zu jeder Zeit nach der Zynteglo<sup>TM</sup>-Infusion. In den eingeschlossenen Studien HGB-207, HGB-204, HGB-205 und HGB-212 wurde der Transfusionsbedarf der Studienteilnehmer kontinuierlich (monatlich bis maximal alle drei Monate) ab dem Datum der schriftlichen Einverständniserklärung (HGB-205: ab Monat 2 nach der Zynteglo<sup>TM</sup>-Infusion) bis zum Datum der letzten Studienuntersuchung erhoben. In der Studie LTF-303 ist die Erfassung des Transfusionsbedarfs zunächst halbjährlich ab Monat 30 bis Monat 60 der Ursprungsstudie vorgesehen, gefolgt von einer jährlichen Erfassung ab Jahr 6 bis Jahr 15. Studienteilnehmer, die eine einzelne Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten aufgrund eines akuten, von der Grunderkrankung primär unabhängigen Ereignisses (z. B. Operation, Trauma, Parvovirus Infektion oder Sepsis) erhielten, erfüllten in den Studien HGB-207, HGB-205, HGB-212 und LTF-303 nicht die Definition der Transfusionsunabhängigkeit. In der Studie HGB-204 wurden Studienteilnehmer mit einer einzelnen Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten aufgrund eines akuten Ereignisses grundsätzlich in die Definition der Transfusionsunabhängigkeit eingeschlossen, wurden allerdings im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse für den Anteil an Studienteilnehmer mit Transfusionsunabhängigkeit nicht berücksichtigt.

Der gewichtete durchschnittliche Hb-Wert zur Bestimmung der Transfusionsunabhängigkeit wurde anhand der folgenden Formel berechnet:

$$[(t_1-t_0) \times (h_0+h_1)/2] + [(t_2-t_1) \times (h_1+h_2)/2] + \dots + [(t_k-t_{k-1}) \times (h_{k-1}+h_k)/2] / (t_k-t_0)$$

Dabei wurde die Dauer der Transfusionsunabhängigkeit ab dem Zeitpunkt  $t_0$  berechnet, an dem der Hb-Wert des Studienteilnehmers das erste Mal ohne den Erhalt einer Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten innerhalb der letzten 60 Tage  $\geq 9$  g/dl betrug. Die im Rahmen der Studienuntersuchungen regelmäßig erfassten Hb-Werte ( $h_0, h_1, h_2, \dots$ ) zu den Zeitpunkten ( $t_0, t_1, t_2, \dots$ ) wurden bei der Berechnung des gewichteten durchschnittlichen Hb-Wertes zur Bestimmung der Transfusionsunabhängigkeit berücksichtigt. Dabei ist der Zeitpunkt  $t_k$  so definiert, dass  $(t_k - t_0)$  mindestens zwölf aufeinanderfolgende Monate umfasst. Für den Fall, dass ein Studienteilnehmer den Status der Transfusionsunabhängigkeit verlor (aufgrund des Erhalts einer Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten oder dem Absinken des Hb-Wertes  $< 9$  g/dl) erfolgte eine Neubestimmung des Zeitpunktes  $t_0$  für eine zukünftige Erfassung der Transfusionsunabhängigkeit.

Zur weiteren Charakterisierung der Transfusionsunabhängigkeit wurde die Dauer der Transfusionsunabhängigkeit ermittelt. Die Dauer der Transfusionsunabhängigkeit war definiert durch den Zeitraum zwischen dem Zeitpunkt, an dem der Hb-Wert das erste Mal ohne den Erhalt von Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten innerhalb der letzten 60 Tage  $\geq 9$  g/dl betrug bis zu dem Zeitpunkt, an dem der Studienteilnehmer eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten erhielt oder der Hb-Werte  $< 9$  g/dl sank. Des Weiteren wurde die Zeit von der Zynteglo™-Infusion bis zum Erhalt der letzten Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten vor dem Erreichen der Transfusionsunabhängigkeit ermittelt, sowie die Zeit von der Zynteglo™-Infusion bis zum Erreichen der Transfusionsunabhängigkeit des Studienteilnehmer berichtet. Zusätzlich wurde im Rahmen des Endpunktes Transfusionsunabhängigkeit das transfusionsfreie Überleben der Studienteilnehmer erfasst, welches aufgrund des Nichtauftretens von Todesfällen als Zeit zwischen dem Datum der letzten Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten bis zum Datum der letzten Studienuntersuchung definiert wurde.

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Transplant Population (TP), definiert als alle Studienteilnehmer, die die Behandlung mit Zynteglo™ erhalten haben. Der Anteil an Studienteilnehmern mit Transfusionsunabhängigkeit wurden anhand von deskriptiver Statistik für jeden Studienteilnehmer einzeln, sowie zusammengefasst für die analysierte Population beschrieben (Anzahl und Prozentanteil an Studienteilnehmern in jeder Kategorie). Ein zweiseitiges 95 % Konfidenzintervall (KI) wurde unter Verwendung der Clopper-Pearson-Exakt-Methode bestimmt. Die Dauer der Transfusionsunabhängigkeit, die Zeit von der Zynteglo™-Infusion bis zum Erhalt der letzten Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten bzw. bis zum Erreichen der Transfusionsunabhängigkeit, der gewichtete durchschnittliche Hb-Wert und das transfusionsfreie Überleben wurden anhand von deskriptiver Statistik beschrieben (Anzahl an Studienteilnehmern, Mittelwert, Standardabweichung (StD), Median, Minimum und Maximum). Die Zeit zwischen der Zynteglo™-Infusion bis zum Erreichen der Transfusionsunabhängigkeit und das transfusionsfreie Überleben wurde mittels Kaplan-Meier (KM)-Methode unter Verwendung des 25., 50. (Median) und 75. Perzentils und dem assoziierten zweiseitigen 95 % KI berichtet.



### *Validität*

Aufgrund der genetischen Ursache der  $\beta$ -Thalassämie besteht bei TDT-Patienten grundsätzlich keine Möglichkeit zu einer spontanen Verbesserung des Transfusionsbedarfs bzw. dem Erreichen einer Transfusionsunabhängigkeit. Der Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit wurde in den eingeschlossenen Studien durch einen Zeitraum von mindestens zwölf Monaten ohne eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten und mit einem gewichteten durchschnittlichen Hb-Wert von  $\geq 9$  g/dl definiert. Bei der Bestimmung des Hb-Wertes auf der Basis standardisierter Labormethoden im Rahmen der hämatologischen Untersuchung des Blutes der Studienteilnehmer handelt es sich um eine objektive und quantitative Methode. Der Transfusionsbedarf des Studienteilnehmer wurde unter Berücksichtigung des Hb-Wertes sowie weiterer objektiver Labor- und klinischer Parameter durch den Prüfarzt eingeschätzt. Somit ist die Erhebung des Endpunktes Transfusionsunabhängigkeit insgesamt als valide zu bewerten.

### *Patientenrelevanz*

Bei Patienten mit TDT besteht die Standardtherapie zur Behandlung der Krankheitssymptome aus regelmäßigen und lebenslangen Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer dauerhaften Chelattherapie zur Eisenelimination. Die Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten sowie die damit einhergehende zunehmende Eisenüberladung der Organe geht mit einer großen Anzahl verschiedener Komplikationen einher. Dazu zählen Abwehrreaktionen des Immunsystems der Patienten gegen die Spenderzellen, die unter anderem zu Lungenerkrankungen, Störungen von Organfunktionen, Kreislaufschock und Nierenversagen führen können (17-20). Des Weiteren geht die regelmäßige und dauerhafte Transfusionstherapie mit einer zunehmenden Eisenüberladung der Organe einher, die zu Störungen des Wachstums und der Geschlechtsreife, sowie zu einer Beeinträchtigung des Herzens (Herzmuskelschwäche und Herzrhythmusstörungen), der Leber (Leberfunktionsstörungen) und der endokrinen Drüsen (Insuffizienz der Nebenschilddrüse, Schilddrüse, Hirnanhangs- und Bauchspeicheldrüse) führen kann und wesentlich zur Morbidität und Mortalität der Patienten beiträgt (10, 13, 17). Um diesen schweren Komplikationen durch die Eisenüberladung entgegenzuwirken, werden die Patienten in der Regel mit einer begleitenden Chelattherapie zur Eisenelimination behandelt, welche allerdings wiederum mit schweren Nebenwirkungen assoziiert ist. Dazu zählen unter anderem Skelettschäden, Magen-Darm-Beschwerden, eine Schädigung der Nieren und des Nervengewebes, Lungenentzündungen, sowie schwere Erkrankungen der Leber (13, 21). Zusätzlich besteht bei Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten die Gefahr zur Übertragung von Infektionskrankheiten, welche zurzeit nicht bei den spezifischen transfusionsmedizinischen Untersuchungen erfasst werden, wie z. B. das West-Nil-Virus, sowie die Erreger von transmissiblen spongiformen Enzephalopathien (Creutzfeldt-Jakob-Krankheit des Menschen, vCJK) (22-25). Insgesamt wird deutlich, dass die Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten zu einer deutlichen Beeinträchtigung der physischen und psychischen Verfassung, sowie des sozialen Lebens und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten führt (26). Dementsprechend ist das Erreichen einer Transfusionsunabhängigkeit nach der Behandlung mit Zynteglo™ unumstritten als patientenrelevant einzuschätzen. Des Weiteren ist davon auszugehen, dass eine dauerhafte Transfusionsunabhängigkeit nach der Behandlung mit Zynteglo™ einer Behebung der

genetisch bedingten Krankheitsursache und damit einer dauerhaften Symptomfreiheit der Grunderkrankung entspricht.

Für Zynteglo™ hat am 10.01.2018 ein Beratungsgespräch nach § 8 der AM-NutzenV mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) stattgefunden (Beratungsanforderung 2017-B-250), in dessen Rahmen der G-BA die Transfusionsunabhängigkeit der Patienten für einen durchgehenden Zeitraum von mindestens zwölf Monaten als patientenrelevanten Endpunkt anerkannt hat (27).

### ***Endpunkt: Transfusionsreduktion***

#### *Operationalisierung*

Der Endpunkt Transfusionsreduktion wurde durch den Anteil an Studienteilnehmern mit einer Reduktion des Transfusionsvolumens an Erythrozytenkonzentraten von mindestens 50 %, 60 %, 75 %, 90 % oder 100 % operationalisiert. Dazu wurde das Transfusionsvolumen (ml/kg/Jahr) zwischen Monat 6 nach der Zynteglo™-Infusion bis zur letzten verfügbaren Studienuntersuchung mit dem durchschnittlichen annualisierten Transfusionsvolumen (ml/kg/Jahr) der letzten zwei Jahre vor Studieneinschluss verglichen. Je nach Ausmaß der Reduktion des Transfusionsbedarfs wurde der entsprechende Anteil an Studienteilnehmern den vordefinierten Kategorien der Transfusionsreduktion zugeordnet: < 50 %, ≥ 50 %, ≥ 60 %, ≥ 75 %, ≥ 90 % und 100 %. In den eingeschlossenen Studien HGB-207, HGB-205, HGB-204 und HGB-212 wurde der Transfusionsbedarf der Studienteilnehmer kontinuierlich (monatlich bis maximal alle drei Monate) ab dem Datum der schriftlichen Einverständniserklärung (HGB-205: ab Monat 2 nach der Zynteglo™-Infusion) bis zum Datum der letzten Studienuntersuchung erhoben. In der Studie LTF-303 war die Erfassung des Transfusionsbedarfs zunächst halbjährlich ab Monat 30 bis Monat 60 der Ursprungsstudie vorgesehen, gefolgt von einer jährlichen Erfassung ab Jahr 6 bis Jahr 15. Für die Berechnung des Transfusionsvolumens an Erythrozytenkonzentraten (ml/kg/Jahr) der letzten zwei Jahre vor Studieneinschluss wurde das Gewicht des Studienteilnehmers zum Zeitpunkt des Screenings verwendet. Bei einer Behandlung der Studienteilnehmer mit Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten nach der Zynteglo™-Infusion wurde das Gewicht des Studienteilnehmers zum aktuellsten Zeitpunkt vor der Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten oder zum Datum der Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten selbst verwendet. Grundsätzlich mussten für den Einschluss eines Studienteilnehmers in die Analyse des Endpunktes Daten zum Transfusionsbedarf des Studienteilnehmers über mindestens zwölf Monate vor Studieneinschluss vorliegen.

Des Weiteren wurde im Rahmen des Endpunktes Transfusionsreduktion die absolute und die prozentualen Veränderungen des Transfusionsvolumens (ml/kg/Jahr) ermittelt. Dazu wurde das durchschnittliche annualisierte Transfusionsvolumen in dem Zeitraum zwischen der Studienuntersuchung zu Monat 6 und der letzten Studienuntersuchung mit dem durchschnittlichen annualisierten Transfusionsvolumen der letzten zwei Jahren vor Studieneinschluss verglichen. Ergänzend dazu wurde die absolute und die prozentuale Veränderung der Anzahl an Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten ermittelt. Dazu wurde die

annualisierte Anzahl an Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten zwischen der Studienuntersuchung zu Monat 6 und der letzten Studienuntersuchung erfasst und mit der annualisierten Anzahl an Transfusionen der letzten zwei Jahren vor Studieneinschluss verglichen.

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Transplant Population (TP), definiert als alle Studienteilnehmer, die die Behandlung mit Zynteglo™ erhalten haben. Der Anteil an Studienteilnehmern, der den vordefinierten Kategorien der Transfusionsreduktion zugeordnet werden konnte, wurde anhand von deskriptiver Statistik für jeden Studienteilnehmer einzeln, sowie zusammengefasst für die analysierte Population beschrieben (Anzahl und Prozentanteil an Studienteilnehmern in jeder Kategorie). Ein zweiseitiges 95 % Konfidenzintervall (KI) wurde unter Verwendung der Clopper-Pearson-Exakt-Methode bestimmt. Die absolute und die prozentualen Veränderungen des Transfusionsvolumens (ml/kg/Jahr) und der Anzahl an Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten wurde anhand von deskriptiver Statistik beschrieben (Anzahl an Studienteilnehmern, Mittelwert, Standardabweichung (StD), Median, Minimum und Maximum).

#### *Validität*

Der Endpunkt Transfusionsreduktion wurde in den eingeschlossenen Studien durch die Erfassung des Transfusionsvolumens an Erythrozytenkonzentraten sowie der Anzahl an Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten erfasst und basiert auf einer objektiven und quantitativen Methodik. Die Erhebung des Endpunktes Transfusionsreduktion ist somit insgesamt als valide zu bewerten.

#### *Patientenrelevanz*

Wie bereits im Rahmen des Endpunktes Transfusionsunabhängigkeit beschrieben wurde, ist eine regelmäßige und lebenslange Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer dauerhaften Chelattherapie die Standardtherapie für Patienten mit TDT. Aufgrund des Einflusses der Therapie auf das physische und psychische Wohlbefinden der TDT-Patienten (10, 26) ist neben der Transfusionsunabhängigkeit auch eine Reduktion des Transfusionsbedarfs nach der Behandlung mit Zynteglo™ eindeutig patientenrelevant. Die Menge an Eisen, die durch die Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten vom Patienten aufgenommen wird, steht in einem direkt proportionalen Zusammenhang zum Volumen und durchschnittlichen Hämatokrit-Wert der Erythrozytenkonzentrate (28). Die Menge an aufgenommenem Eisen durch die Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten kann nach Angelucci et al. zur Abschätzung der Eisenüberladung der Leber verwendet werden (29), welche wiederum ein verlässlicher Indikator für das insgesamt Ausmaß der Eisenüberladung der Organe bei TDT-Patienten darstellt (29). Darauf basierend führt eine Transfusionsreduktion zu einer Verringerung der Eisenüberladung des Körpers der Patienten, die mit einer Reduktion der eisenbedingten Organkomplikationen, wie z. B. Herzmuskelschwäche und Herzrhythmusstörungen, Leberfunktionsstörungen und Insuffizienz der Nebenschilddrüse, Schilddrüse, Hirnanhangs- und Bauchspeicheldrüse, einhergeht (13, 17). Des Weiteren führt die Transfusionsreduktion aufgrund der reduzierten Anzahl an notwendigen Arztterminen für die Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in den behandelnden

Zentren zu einer Verringerung der zeitlichen und psychischen Belastung sowie der behandlungsbedingten Schmerzen und stellt eine deutliche Entlastung für die Patienten dar. Aus diesen Gründen ist die Transfusionsreduktion mit einer Verringerung der Symptom- und Krankheitslast bei Patienten mit TDT verbunden, die insgesamt zu einer gesteigerten gesundheitsbezogenen Lebensqualität führt.

### ***Endpunkt: Veränderung des Hb-Wertes zu Baseline***

#### *Operationalisierung*

Der Endpunkt Veränderung des Hb-Wertes zu Baseline wurde durch den Vergleich des gewichteten durchschnittlichen Hb-Nadir-Wertes der letzten zwei Jahre vor Studieneinschluss mit dem gewichteten durchschnittlichen Hb-Nadir-Wert zwischen Monat 6 und der letzten Studienuntersuchung definiert. Der gewichtete durchschnittliche Hb-Nadir-Wert war definiert als die durchschnittliche Fläche unter der Kurve mit dem aktuellsten Hb-Wert, der innerhalb von drei Tagen vor der Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten ermittelt wurde. Hb-Werte, die zum Datum der Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten ermittelt wurden, wurden für die Berechnung des Hb-Nadir-Wertes berücksichtigt.

Der Hb-Wert wurde in den eingeschlossen Studien HGB-207 und HGB-212 zunächst täglich von Tag 1 nach der Zynteglo™-Infusion bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus ermittelt, gefolgt von einer monatlichen Erfassung ab der Studienuntersuchung zu Monat 1 bis 12, sowie weiteren Untersuchungen zu Monat 14, 15, 16, 18, 20, 22 und 24. Die Studie HGB-205 sah eine tägliche Erfassung des Hb-Wertes von Tag 1 bis Tag 14 nach der Zynteglo™-Infusion vor, gefolgt von Untersuchungen zu Tag 15 und 30, Monat 2, 3, 4 und 5, sowie Monat 6, 9, 12, 15, 18, 21 und 24. In der Studie HGB-204 wurde der Hb-Wert täglich von Tag 1 bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus erfasst, sowie monatlich ab der Studienuntersuchung zu Monat 1 bis 12 (und zusätzlich zu Monat 4,5), gefolgt von weiteren Untersuchungen zu Monat 14, 15, 16, 18, 20, 21, 22 und 24. In der Studie LTF-303 wurde der Hb-Wert halbjährlich von Monat 30 bis 60 ermittelt, gefolgt von einer jährlichen Erfassung ab Jahr 6 bis Jahr 15.

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Transplant Population (TP), definiert als alle Studienteilnehmer, die die Behandlung mit Zynteglo™ erhalten haben. Die Veränderung des Hb-Wertes zu Baseline wurde anhand von deskriptiver Statistik beschrieben (Anzahl an Studienteilnehmern, Mittelwert, StD, Median, Minimum und Maximum).

#### *Validität*

Der Hb-Wert wurde im Rahmen des Endpunktes Veränderung des Hb-Wertes zu Baseline anhand standardisierter Labormethoden im Rahmen der hämatologischen Untersuchung des Blutes der Studienteilnehmer in einem Zentrallabor bestimmt und basiert auf einer objektiven und quantitativen Methodik. Die Erhebung des Endpunktes Veränderung des Hb-Wertes zu Baseline ist insgesamt als valide zu bewerten.

#### *Patientenrelevanz*

Gemäß der deutschen Leitlinien zur Behandlung der  $\beta$ -Thalassämie ist der Hb-Wert der entscheidende Laborparameter in der klinischen Diagnostik der Erkrankung und bestimmt den

Therapieverlauf der Patienten (13, 17, 30, 31). Dementsprechend ist z. B. in der AWMF-Leitlinie Thalassämie eine Behandlungsbedürftigkeit der Patienten mit einer Transfusionstherapie bei einem wiederholten Absinken des Hb-Wertes  $< 8$  g/dl indiziert (31). Dabei wird die notwendige Transfusionsmenge an Erythrozytenkonzentraten sowie das Transfusionsintervall für jeden Patienten individuell bestimmt, wobei ein Basis-Hämoglobingehalt von 9-10,5 g/dl als Richtwert für eine weitgehende und permanente Suppression der endogenen Erythropoese gilt (31). Des Weiteren dient der Hb-Wert als Parameter zur Abschätzung der Belastung der Patienten durch die Symptome der bestehenden Anämie, wie z. B. Fatigue. Gemäß den Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zeigen Hb-Werte zwischen 11,0-11,9 g/dl bzw. 11,0-12,9 g/dl für gesunde Frauen bzw. Männer ab 15 Jahren bereits eine milde Form der Anämie an (32). Hb-Werte zwischen 8,0-10,9 g/dl führen sowohl für Frauen als auch für Männer ab 15 Jahren zu der Diagnose einer moderaten Anämie und Hb-Werte unter 8,0 g/dl beschreiben eine schwere Form der Anämie (32).

Ein pathologisch niedriger Hb-Wert ist bei Patienten mit TDT die direkte Konsequenz der mangelhaften  $\beta$ -Globinbildung und ist daher als direkter Ausdruck der Grunderkrankung zu interpretieren. Insofern dient der Hb-Wert zur Einschätzung der Symptom- und Krankheitslast der  $\beta$ -Thalassämie und ist als patientenrelevant einzuschätzen.

### ***Reduktion des Bedarfs einer Therapie zur Eisenelimination***

#### *Operationalisierung*

Der Endpunkt Reduktion des Bedarfs einer Therapie zur Eisenelimination wurde durch den Anteil an Studienteilnehmer, die eine Chelattherapie für mindestens sechs Monate nach der Zynteglo™-Infusion abgesetzt haben, operationalisiert. Des Weiteren wurde der Anteil an Studienteilnehmern, die mit einer Phlebotomie nach der Behandlung mit Zynteglo™ begonnen haben, ermittelt. Eine Chelattherapie sollte nach Definition in den Studien HGB-207, HGB-204 und HGB-212 dann abgesetzt werden, wenn der Studienteilnehmer transfusionsunabhängig wurde, die Leber-Eisen-Konzentration  $< 5$  mg/g lag und der Serum-Ferritin-Wert  $< 500$  ng/ml fiel.

Die Laboruntersuchungen zur Erfassung der Eisenlast und der damit einhergehenden Erhebung des Endpunktes Reduktion des Bedarfs einer Therapie zur Eisenelimination erfolgten in den eingeschlossenen Studien HGB-207 und HGB-212 zur Studienuntersuchung zu Monat 3, 6, 12, 15, 18 und 24. In den Studie HGB-205 und HGB-204 wurde die Untersuchung der Eisenlast zu Monat 3, 6 (nur HGB 205), 12 und 24 durchgeführt. Die Studie LTF-303 sah eine halbjährliche Erhebung der Eisenlast von Monat 30 bis 60 der Ursprungsstudie vor, gefolgt von einer jährlichen Erfassung ab Jahr 6 bis Jahr 15. Grundsätzlich mussten die Studienteilnehmer für den Einschluss in die Analyse des Endpunktes die Studienuntersuchung zu Monat 6 absolviert haben.

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Transplant Population (TP), definiert als alle Studienteilnehmer, die die Behandlung mit Zynteglo™ erhalten haben. Der Anteil an Studienteilnehmern, die eine Chelattherapie für mindestens sechs Monate nach der Behandlung mit Zynteglo™ abgesetzt haben bzw. die mit einer Phlebotomie nach der Behandlung mit

Zynteglo™ begonnen haben, erfolgte anhand deskriptiver Statistik (Anzahl und Prozentanteil an Studienteilnehmern).

#### *Validität*

Der Endpunkt Reduktion des Bedarfs einer Therapie zur Eisenelimination wurde durch die Dokumentation der Therapiemaßnahmen zur Eisenelimination operationalisiert und ist als objektiv und valide einzuschätzen.

#### *Patientenrelevanz*

Bei Patienten mit TDT kommt es aufgrund der krankheitsbedingten erhöhten Eisenaufnahme aus der Nahrung und der regelmäßigen und lebenslangen Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten zu einer zunehmenden Eisenüberladung der Organe, die unter anderem zu Störungen des Wachstums und der Geschlechtsreife, sowie zu einer Beeinträchtigung des Herzens (Herzmuskelschwäche und Herzrhythmusstörungen), der Leber (Leberfunktionsstörungen) und der endokrinen Drüsen (Insuffizienz der Nebenschilddrüse, Schilddrüse, Hirnanhangs- und Bauchspeicheldrüse) führt (13, 17). Aus diesem Grund werden die Patienten mit chelatbildenden Medikamenten therapiert, die die Ausscheidung von überschüssigem Eisen aus dem Körper ermöglichen. Bei der Chelattherapie von TDT-Patienten handelt es sich um eine langfristige Behandlung, dessen Erfolg unter anderem von dem verwendeten chelatbildenden Medikament, der eingesetzten Dosis sowie der Mitarbeit des Patienten abhängig ist. So ist z. B. für die Beseitigung von überschüssigem Eisen aus Herz und Leber von TDT-Patienten unter Verwendung von Deferoxamin gemäß den Empfehlungen des International Committee on Oral Chelators (ICOC) ein Behandlungszeitraum von 0,5-1,5 Jahren erforderlich (33). Der Chelatbildner Deferasirox führt hingegen selbst nach einer fünfjährigen Behandlung der Patienten nicht zu der vollständigen Beseitigung von überschüssigem Eisen aus dem Herzen (28, 33). Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass eine Chelattherapie zu einer Reihe von Nebenwirkungen führt, wie z. B. Kopfschmerzen, Fieber, Seh- und Hörstörungen, Wachstumsverzögerung, Skelettschäden, Magen-Darm-Beschwerden, Hautreaktionen und eine Verminderung der Anzahl an neutrophilen Granulozyten im Blut (schwere Neutropenie) (13, 21). Zu den seltenen schweren Nebenwirkungen der Chelattherapie zählen z. B. eine Schädigung der Nieren und des Nervengewebes, Lungenentzündungen sowie schwere Erkrankungen der Leber (21). Unter Voraussetzung eines stabilen Hb-Wertes (z. B. im Anschluss an eine allogene Stammzelltransplantation oder nach der Behandlung mit Zynteglo™) besteht die Möglichkeit, dass die Patienten anstelle der Weiterführung einer Chelattherapie mit einer Phlebotomie beginnen können. Die therapeutische Phlebotomie ist eine effektive und sichere alternative Behandlungsmöglichkeit, welche übergangsweise bis zur vollständigen Eisenelimination eingesetzt werden kann und den Vorteil besitzt, dass die teilweise schweren Nebenwirkungen der Chelattherapie vermieden werden können (34).

Insgesamt geht das Absetzen der Chelattherapie bzw. der Therapiewechsel auf eine Phlebotomie bis zur vollständigen Eisenelimination mit einem verringerten Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen und mit einer patientenrelevanten Reduktion der Symptom- und Krankheitslast der Erkrankung einher. Insofern ist der Endpunkt Reduktion des Bedarfs einer Therapie zur Eisenelimination als patientenrelevant einzuschätzen.

***Endpunkt: Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D(-Y) VAS****Operationalisierung*

Die Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes der Studienteilnehmer im Erwachsenenalter wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Messinstruments European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version (EQ-5D-3L) im Vergleich zu Baseline ermittelt. Bei dem Fragebogen handelt es sich um ein standardisiertes und indikationsübergreifendes Patient Reported Outcome (PRO)-Instrument, welches den allgemeinen Gesundheitszustand von Patienten anhand deskriptiver Fragen aus fünf Kategorien zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Mobilität, Selbstversorgung, gewöhnliche Tätigkeiten, Schmerz/Unbehagen, Angst/Depression) auf einer Drei-Level-Skala (keine Probleme, manchmal Probleme, extreme Probleme) und einer visuellen Analogskala (VAS) zur Selbsteinschätzung beurteilt (35). Der EQ-5D-3L wurde in den eingeschlossenen Studien bei erwachsenen Studienteilnehmer (> 18 Jahren) erhoben, wobei jeweils nur die visuelle Analogskala (VAS) als patientenrelevant anzusehen ist. Diese erfasst die Selbsteinschätzung des Gesundheitszustandes des Patienten auf einer visuellen Analogskala. Die Endpunkte sind der „denkbar beste Gesundheitszustand“ (100 auf der Skala) und der „denkbar schlechteste Gesundheitszustand“ (0 auf der Skala). Eine positive Veränderung vom Ausgangswert ist gleichbedeutend mit einer Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes.

Der allgemeine Gesundheitszustand der Studienteilnehmer im heranwachsenden Alter (12-17 Jahre) wurde anhand des Messinstruments European Quality of Life 5 Dimensions Youth (EQ-5D-Y) erhoben, der speziell für Kinder und Jugendliche ab einem Alter von acht Jahren entwickelt wurde (36). Der Fragebogen ist analog zu dem EQ-5D-3L Instrument mit der einzigen Ausnahme, dass die eingesetzte Schriftsprache für ein besseres Verständnis dem Alter der Patienten angepasst wurde. Für Kinder oder Jugendliche, die aufgrund physischer oder psychischer Einschränkungen nicht in der Lage sind ihren Gesundheitszustand selbstständig zu beurteilen, existieren zwei Proxy Versionen des EQ-5D-Y, die von geeigneten Pflege- oder Bezugspersonen zur Einschätzung des Gesundheitszustandes des Patienten verwendet werden können. In Proxy Version 1 wird der Gesundheitszustand des Patienten allein aus der Sicht der Pflege- oder Bezugsperson erfasst. In der Proxy Version 2 wird der Gesundheitszustand aus der Sicht des Patienten selbst durch die Pflege- oder Bezugsperson geschätzt. In Übereinstimmung mit dem EQ-5D-3L Instrument ist auch beim EQ-5D-Y nur die VAS als patientenrelevant anzusehen.

Die EQ-5D(-Y) VAS wurde in den eingeschlossenen Studien HGB-207 und HGB-212 zur Studienuntersuchung zu Baseline, Monat 3, 6, 12, 18 und 24 erhoben. In der Studie LTF-303 war die jährliche Erfassung der EQ-5D VAS zur Studienuntersuchung zu Monat 36, 48 und 60 der Ursprungsstudie vorgesehen. In der Studie HGB-205 war die Erfassung der Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D(-Y) VAS kein im Studienprotokoll präspezifizierter Endpunkt. Aus diesem Grund liegen für die Studienteilnehmer keine Werte zu Baseline vor, so dass die Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes im Vergleich zu Baseline nicht ermittelt werden konnte. Nach Abschluss

des Follow-ups von 24 Monaten wurden geeignete Teilnehmer aus der Studie HGB-205 in die Langzeit Follow-up Studie LTF-303 überführt, in der die Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes anhand der EQ-5D(-Y) VAS fortan erfasst wurde. In der Studie HGB-204 wurde der Endpunkt Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D(-Y) VAS im Vergleich zu Baseline nachträglich in die Version 5.0 des Studienprotokolls (29. Juni 2015) aufgenommen und fortan in regelmäßigen Abständen zur Studienuntersuchung zu Monat 6, 12, 18 und 24 erhoben.

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Transplant Population (TP), definiert als alle Studienteilnehmer, die die Behandlung mit Zynteglo™ erhalten haben. Die Ergebnisse wurden tabellarisch anhand deskriptiver Statistik (Mittelwert, StD, Anzahl der in die Analyse einfließenden Studienteilnehmer) für jeden Erhebungszeitpunkt präsentiert. Des Weiteren wurde die mittlere Veränderung zu Baseline für jeden Erhebungszeitpunkt berechnet, einschließlich eines zweiseitigen 95 % KI.

#### *Validität*

Der EQ-5D-3L wurde im Jahr 1990 durch die EuroQoL-Gruppe entwickelt und ist ein validiertes, krankheitsübergreifendes und häufig verwendetes Prüfinstrument zur Beurteilung des allgemeinen Gesundheitszustandes, welches zuvor im Rahmen der Arzneimittel Nutzenbewertung vom G-BA und IQWiG akzeptiert wurde (37-41). Der EQ-5D-3L wurde bereits in mehreren Studien zur Erfassung des allgemeinen Gesundheitszustandes bei Patienten mit  $\beta$ -Thalassämie eingesetzt (26, 42). Auf der Basis von zwei Validierungsstudien wurde in ankerbasierten und verteilungsbasierten Verfahren ein EQ-5D VAS-Wertunterschied zwischen 8 und 12 Punkten als minimale klinische Relevanzschwelle bei Herzinfarkt- und Krebspatienten beschrieben (43, 44).

Der EQ-5D-Y wurde auf der Basis des EQ-5D-3L entwickelt und ist ein standardisiertes, krankheitsübergreifendes und validiertes Prüfinstrument zur Beurteilung des allgemeinen Gesundheitszustandes bei Patienten ab einem Alter von acht Jahren (36, 45-47). Die EQ-5D-Y VAS wurde zur Beurteilung des allgemeinen Gesundheitszustandes bereits im Rahmen der Arzneimittel Nutzenbewertung vom G-BA akzeptiert (48).

#### *Patientenrelevanz*

Die EQ-5D(-Y) VAS wurde zu mehreren Zeitpunkten während des Follow-up nach der Behandlung der Studienteilnehmer mit Zynteglo™ erhoben, so dass eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes quantifiziert werden konnte. Eine Reduzierung der Symptomatik und die damit einhergehende Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes sind gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant einzuschätzen (49).

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten wurde in den Studien HGB-207, HGB-212 und LTF-303 anhand des PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory), SF-36v2 (Short-Form-36 version 2) und des FACT-BMT (Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplant) bewertet. In der Studie HGB-205 war die Erfassung der



gesundheitsbezogenen Lebensqualität kein im Studienprotokoll präspezifizierter Endpunkt. Nach Abschluss des Follow-ups von 24 Monaten wurden geeignete Teilnehmer aus der Studie HGB-205 in die Langzeit Follow-up Studie LTF-303 überführt, in der die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des PedsQL, SF-26v2 und des FACT-BMT fortan erfasst wurde. In der Studie HGB-204 wurden die Endpunkte zur Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des PedsQL und des SF-36v2 im Vergleich zu Baseline nachträglich in die Version 5.0 des Studienprotokolls (29. Juni 2015) aufgenommen. Die Erfassung der Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des FACT-BMT war im Rahmen der Studie nicht vorgesehen.

### ***Endpunkt: PedsQL***

#### *Operationalisierung*

Die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde bei Kindern und Jugendlichen auf Basis des PedsQL-Instruments im Vergleich zu Baseline erfasst. Beim PedsQL handelt es sich um einen Fragebogen aus 23 Items, anhand der die körperliche (acht Items), emotionale (fünf Items), soziale (fünf Items) und schulische Funktionsfähigkeit (fünf Items) der Patienten im Alter zwischen zwei und 18 Jahren erfasst werden. Aus diesen vier Kategorien können zwei Summenscores gebildet werden: der körperliche Summenscore (bestehend aus acht Items) und der mentale Summenscore (bestehend aus 15 Items). Der PedsQL-Fragebogen besteht aus zwei Versionen: In der Standardversion des PedsQL wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität durch den Patienten selbst eingeschätzt; die zweite Version dient zur Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität des Patienten durch die Eltern für den Fall, dass der Patient selbst aufgrund seines Alters oder physischer/psychischer Einschränkungen nicht in der Lage ist, den Fragebogen selbstständig auszufüllen. Dabei unterscheiden sich die beiden Versionen lediglich durch eine altersgerechte Wortwahl zur Beschreibung der Items, die auf einer fünf Punkte-Skala von null (nie ein Problem) bis vier (fast immer ein Problem) bewertet werden. Das Ergebnis wird anschließend auf eine Gesamtskala von null bis 100 transformiert, wobei ein höherer Wert eine bessere Lebensqualität widerspiegelt. (50)

Der PedsQL wurde in den eingeschlossenen Studien HGB-207, HGB-204, HGB-212 bei Kindern und Jugendlichen (12-17 Jahre) zur Studienuntersuchung zu Baseline, Monat 6, 12, 18 und 24 erhoben. In den Studien HGB-207 und HGB-212 erfolgte eine zusätzliche Erfassung zur Studienuntersuchung zu Monat 3. In der Studie LTF-303 ist die jährliche Erfassung des PedsQL zur Studienuntersuchung zu Monat 36, 48 und 60 der Ursprungsstudie vorgesehen. In der Studie HGB-205 war die Erfassung des Endpunktes Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des PedsQL im Studienprotokoll nicht vorgesehen.

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Transplant Population (TP), definiert als alle Studienteilnehmer, die die Behandlung mit Zynteglo™ erhalten haben. Die Ergebnisse wurden tabellarisch anhand deskriptiver Statistik (Mittelwert, StD, Anzahl der in die Analyse einfließenden Studienteilnehmer) für jeden Erhebungszeitpunkt präsentiert. Des Weiteren wurde die mittlere Veränderung zu Baseline für jeden Erhebungszeitpunkt berechnet, einschließlich eines zweiseitigen 95 % KI.

### *Validität*

Der PedsQL ist ein validiertes, krankheitsübergreifendes und häufig verwendetes Prüfinstrument zur Beurteilung des allgemeinen Gesundheitszustandes bei Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen zwei und 18 Jahren mit akuten und chronischen Erkrankungen (51-54). Der PedsQL wurde bereits in mehreren Studien zur Erfassung der Lebensqualität bei Patienten mit  $\beta$ -Thalassämie eingesetzt (55-59) und zur Beurteilung der Lebensqualität von Patienten im Rahmen der Arzneimittel Nutzenbewertung in verschiedenen Indikationen vom G-BA akzeptiert (60, 61). In Validierungsstudien bei Patienten mit Immunthrombozytopenie oder Diabetes Typ 1 und 2 wurde ein PedsQL-Wertunterschied von 4,3 bzw. 4,8 Punkte (Global Score, Selbsteinschätzung des Kindes) und 4,1 bzw. 5,16 (Global Score, Fremdeinschätzung durch Eltern) als minimale klinische Relevanzschwelle erachtet (62, 63).

### *Patientenrelevanz*

Patienten mit TDT sind aufgrund der Grunderkrankung selbst sowie der lebenslangen und regelmäßigen Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie in sämtlichen Aspekten des alltäglichen Lebens eingeschränkt. Dazu zählen die psychische Verfassung, das soziale Leben und die gesundheitsbezogene Lebensqualität (26, 64). Aus diesem Grund dient die Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des PedsQL der Bestimmung der Krankheitslast sowie der Erfassung einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach der Behandlung mit Zynteglo™. Eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant einzuschätzen (49).

### **Endpunkt: SF-36v2**

#### *Operationalisierung*

Die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde bei erwachsenen Patienten ( $\geq 18$  Jahre) auf Basis des SF-36v2 im Vergleich zu Baseline erfasst. Beim SF-36v2-Fragebogen handelt es sich um ein standardisiertes und indikationsübergreifendes Instrument, durch das die körperliche Funktionsfähigkeit, die körperliche Rollenfunktion, die körperlichen Schmerzen, die allgemeine Gesundheitswahrnehmung, die Vitalität, die soziale Funktionsfähigkeit, die emotionale Rollenfunktion sowie das psychische Wohlbefinden des Patienten gemessen werden können. Aus diesen acht Kategorien können zwei Summenscores gebildet werden: der körperliche Summenscore (PCS) bestehend aus den Subdimensionen körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, und der mentale Summenscore (MCS) bestehend aus den Subdimensionen Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion, psychisches Wohlbefinden (65). Das Ergebnis der Messung kann anschließend auf eine Gesamtskala von null bis 100 standardisiert werden, wobei ein höherer Wert einen besseren Gesundheitszustand widerspiegelt. Eine Veränderung der Summenscores PCS und MCS um mindestens drei Punkte wird von den Entwicklern des Fragebogens als klinisch relevant beschrieben (66).

Der SF-36v2 wurde in den eingeschlossenen Studien HGB-207, HGB-204, HGB-212 bei erwachsenen Studienteilnehmer (18-50 Jahre) zur Studienuntersuchung zu Monat 6, 12, 18 und 24 erhoben. In den Studien HGB-207 und HGB-212 erfolgte eine zusätzliche Erfassung zur Studienuntersuchung zu Monat 3. In der Studie LTF-303 ist die jährliche Erfassung des SF-36v2 zur Studienuntersuchung zu Monat 36, 48 und 60 der Ursprungsstudie vorgesehen. In der Studie HGB-205 war die Erfassung des Endpunktes Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-36v2 im Studienprotokoll nicht vorgesehen.

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Transplant Population (TP), definiert als alle Studienteilnehmer, die die Behandlung mit Zynteglo™ erhalten haben. Die Ergebnisse wurden tabellarisch anhand deskriptiver Statistik (Mittelwert, StD, Anzahl der in die Analyse einfließenden Studienteilnehmer) für jeden Erhebungszeitpunkt präsentiert. Des Weiteren wurde die mittlere Veränderung zu Baseline für jeden Erhebungszeitpunkt berechnet, einschließlich eines zweiseitigen 95 % KI.

#### *Validität*

Der SF-36v2 ist ein häufig genutzter, validierter, generischer Fragebogen zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (67). Der Fragebogen wurde bereits in mehreren Studien zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei TDT-Patienten eingesetzt (68-71), wobei ein SF36v2-Wertunterschied zwischen 2 bis 5 Punkten als minimale klinische Relevanzschwelle verwendet wurde (68). Von den Entwicklern des SF-36v2-Fragebogens wird für den PCS und MCS eine minimale klinische Relevanzschwelle von drei Punkten beschrieben (66). Der SF-36v2 wurde im Rahmen der Arzneimittel Nutzenbewertung von G-BA und IQWiG akzeptiert (71, 72).

#### *Patientenrelevanz*

Wie bereits zuvor beschrieben, ist die physische und psychische gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten mit TDT im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung eingeschränkt (26, 64). Aus diesem Grund dient die Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des SF-36v2 der Bestimmung der Krankheitslast sowie der Erfassung einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach der Behandlung mit Zynteglo™. Eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant einzuschätzen (49).

#### ***Endpunkt: FACT-BMT***

##### *Operationalisierung*

Die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde bei erwachsenen Patienten anhand des FACT-BMT Instruments im Vergleich zu Baseline erfasst. Dabei handelt es sich um ein standardisiertes PRO-Instrument zur Messung der Lebensqualität, welches speziell für Patienten entwickelt wurde, die eine Knochenmarkstransplantation erhalten haben. Der FACT-BMT Fragebogen setzt sich aus dem FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy) Fragebogen und der zusätzlichen Subskala BMTS (Bone Marrow Transplantation Subscale) zusammen. Der FACT-G Fragebogen besteht aus vier Kategorien mit insgesamt

27 Fragen zur Erfassung der physischen, sozialen/familiären, emotionalen und funktionalen Gesundheit des Patienten. Die BMT-Subskala dient zur Erfassung des Wohlbefindens der Patienten unter Berücksichtigung spezieller Bedenken im Rahmen einer Knochenmarkstransplantation und besteht aus fünf Kategorien (physische Gesundheit, soziale/familiäre Gesundheit, emotionale Gesundheit, funktionale Gesundheit und weitere Bedenken) mit insgesamt 23 Fragen. Der FACT-G und die BMTS werden auf einer Skala von null (überhaupt nicht) bis vier (sehr) durch den Patienten selbst bewertet und auf eine Gesamtskala von null bis 196 transformiert, wobei ein höherer Wert einen besseren Gesundheitszustand des Patienten abbildet. Des Weiteren wird der Gesamtscore des Trial Outcome Index ermittelt, welcher sich aus den Subskalenwerten der physischen und funktionalen Gesundheit, sowie der BMT-Subskala zu weiteren Bedenken im Rahmen einer Knochenmarkstransplantation zusammensetzt. (73)

Der FACT-BMT wurde in den eingeschlossenen Studien HGB-207, HGB-212 bei erwachsenen Studienteilnehmer (18-50 Jahre) zur Studienuntersuchung zu Monat 3, 6, 12, 18 und 24 erhoben. In der Studie LTF-303 ist die jährliche Erfassung des FACT-BMT zur Studienuntersuchung zu Monat 36, 48 und 60 der Ursprungsstudie vorgesehen. In den Studien HGB-205 und HGB-204 war die Erfassung des Endpunktes Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand FACT-BMT im Studienprotokoll nicht vorgesehen.

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Transplant Population (TP), definiert als alle Studienteilnehmer, die die Behandlung mit Zytenglo™ erhalten haben. Die Ergebnisse wurden tabellarisch anhand deskriptiver Statistik (Mittelwert, StD, Anzahl der in die Analyse einfließenden Studienteilnehmer) für jeden Erhebungszeitpunkt präsentiert. Des Weiteren wurde die mittlere Veränderung zu Baseline für jeden Erhebungszeitpunkt berechnet, einschließlich eines zweiseitigen 95 % KI.

#### *Validität*

Der FACT-BMT basiert auf dem validierten und zuverlässigen generischen Fragebogen FACT-G, der um eine BMT-Subskala erweitert wurde. Der FACT-BMT Fragebogen zeigte in einer Studie zur Validierung eine gute interne Konsistenz (71) und ergab eine minimale klinische Signifikanzschwelle von sechs für den FACT-BMT-Gesamtscore (74). In einer weiteren Validierungsstudie konnte eine gute Korrelation mit dem EORT-QLQC30 Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gezeigt werden (75). Der FACT-BMT Fragebogen wurde bereits zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei TDT-Patienten eingesetzt (76) und im Rahmen der Arzneimittel Nutzenbewertung vom G-BA akzeptiert (74).

#### *Patientenrelevanz*

Wie bereits zuvor beschrieben, ist die physische und psychische gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten mit TDT im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung eingeschränkt (26, 64). Aus diesem Grund dient die Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des FACT-BMT der Bestimmung der Krankheitslast sowie der Erfassung einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach der Behandlung mit Zytenglo™.

Der FACT-BMT Fragebogen erfasst dabei spezielle gesundheitsbezogene Aspekte im Rahmen einer Knochenmarkstransplantation. Eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant einzuschätzen (49).

### **Sicherheit**

Die Sicherheit wird in allen eingeschlossenen Studien (HGB-207, HGB-205, HGB-204, HGB-212 und LTF-303) durch die folgenden Endpunkte erfasst:

- Unerwünschte Ereignisse
- Nachweis von Vektor-abgeleiteten replikationskompetenten Lentiviren
- Anteil an Studienteilnehmer, die die Definition der klonalen Dominanz erfüllen

### **Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**

Alle Arzneimittel üben neben erwünschte auch unerwünschte Wirkungen auf den menschlichen Körper aus. Die Bedeutung unerwünschter Arzneimittelwirkungen ist abhängig von ihrer Schwere, der Häufigkeit sowie der Reversibilität ihrer Symptome. Insbesondere schwerwiegende und irreversible unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind Gegenstand der Entscheidung über die Verkehrsfähigkeit von Arzneimitteln im Rahmen ihrer arzneimittelrechtlichen Zulassung.

### **Operationalisierung**

In den eingeschlossenen Studien HGB-207, HGB-204, HGB-205, HGB-212 und LTF-303 wurden die folgenden unerwünschten Ereignisse berichtet:

- jegliche unerwünschte Ereignisse (UE)
- jegliche schwerwiegende UE (SUE)
- Schwere UE (Grad  $\geq 3$ )
- UE, die zum Studienabbruch führten
- UE, die zum Tod führten

Ein UE war definiert als jede unerwünschte Reaktion eines Patienten, dem ein pharmazeutisches Produkt appliziert wurde, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung selbst. Jedes unvorteilhafte oder unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich anormaler Laborbefunde), jedes Symptom oder jede Erkrankung, die zeitlich mit der Verwendung eines medizinischen Produktes assoziiert sind, konnten deshalb unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit dem Arzneimittel ein UE darstellen. Das schloss jedes neu auftretende Ereignis oder frühere Zustände, deren Schweregrad oder Frequenz seit Applikation der Studienmedikation zugenommen hatte, mit ein. In Studie HGB-204 und HGB-205 wurde ein Ausbleiben des Engraftments als unerwünschtes Ereignis berichtet.

Als schweres unerwünschtes Ereignis wurde jedes UE gezählt, das gemäß NCI CTCAE, Version 4.03, mit einem Schweregrad von 3 oder höher klassifiziert wurde.

Als SUE wurde jedes UE klassifiziert, das fatal oder lebensbedrohlich war, in einer Krankenhauseinweisung oder der Verlängerung einer Krankenhausbehandlung resultierte, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung/Invalidität führte, eine kongenitale Anomalie/Geburtsfehler zur Folge hatte oder medizinisch signifikant war. In Studie HGB-204 wurde eine neu auftretende Malignität oder die Diagnose einer neurologischen, rheumatologischen, oder hämatologischen Erkrankung, die nach Meinung des Studienarztes klinisch signifikant ist und eine medizinische Behandlung bedarf, als SUE definiert. In Studie HGB-205 wurde der Nachweis von replikationskompetenten Lentiviren oder das Auftreten einer Leukämie oder eines Lymphoms durch eine Vektor-vermittelte Onkogenese aufgrund von Insertionsmutagenese als SUE berichtet. Des Weiteren wurden Laborwerte des NCI CTCAE Schweregrades 3 und 4, die in einem Zusammenhang mit der myeloablativen Konditionierung stehen und nicht unmittelbar lebensbedrohlich sind, nicht als SUE berichtet. In den Studien HGB-207 und HGB-212 wurde ein Ausbleiben des Engraftments als SUE berichtet. Das Ausbleiben des Engraftments war durch eine absolute Anzahl an neutrophilen Granulozyten von < 500 Zellen/ $\mu$ L für drei aufeinanderfolgende Tage bis zu Studientag 43 oder durch den Erhalt von Rescue-Zellen definiert.

Die Erfassung der UE erfolgte in allen eingeschlossenen Studien durch den Prüfarzt und kontinuierlich (monatlich bis maximal alle drei Monate), mit Beginn zum Datum der schriftlichen Einverständniserklärung bis zum Datum der letzten Studienuntersuchung. Die Dokumentation der UE erfolgte nach MedDRA (Version 19.0) klassifizierten Systemorganklassen (SOC) und Preferred Terms (PT). Zusätzlich wurde die Kategorisierung der unerwünschten Ereignisse in Abhängigkeit ihres zeitlichen Auftretens in sechs unterschiedliche Zeiträume vorgenommen:

- ICF bis < M: Datum der Einverständniserklärung bis zum Datum der Mobilisierung
- M bis < C: Datum der Mobilisierung bis zum Datum der Konditionierung
- C bis < NE: Datum der Konditionierung bis zum Datum des Engraftments der neutrophilen Granulozyten
- NE bis M24: Datum des Engraftments der neutrophilen Granulozyten bis zum Datum der Studienuntersuchung zu Monat 24
- D1 bis M24: Datum der Zynteglo<sup>TM</sup>-Infusion (Studientag 1) bis zum Datum der Studienuntersuchung zu Monat 24
- Insgesamt (ICF bis M24): Datum der Einverständniserklärung bis zum Datum der Studienuntersuchung zu Monat 24

Im Rahmen der Studie LTF-303 erfolgte die Kategorisierung der unerwünschten Ereignisse in Abhängigkeit ihres zeitlichen Auftretens in drei weitere Zeiträume:

- > M24 bis M36: Datum der Studienuntersuchung zu Monat 24 bis zum Datum der Studienuntersuchung zu Monat 36
- > M36 bis M48: Datum der Studienuntersuchung zu Monat 36 bis zum Datum der Studienuntersuchung zu Monat 48

- > M48 bis M60: Datum der Studienuntersuchung zu Monat 48 bis zum Datum der Studienuntersuchung zu Monat 60

Des Weiteren wurden in der Studie LTF-303 anstelle der Zeiträume „D1 bis M24“ und „Insgesamt (ICF bis M24)“ die Zeiträume „D1 bis zur letzten Studienuntersuchung“ und „Insgesamt (ICF bis zur letzten Studienuntersuchung)“ dargestellt. Als letzte Studienuntersuchung zählte jede Untersuchung in der Ursprungsstudie oder der Studie LTF-303, bei der relevante Endpunkte zur Sicherheit erhoben wurden, selbst wenn die Untersuchung nach der im Studienprotokoll vorgesehenen letzten Studienuntersuchung stattgefunden hatte.

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Intention-to-Treat (ITT)-Population, definiert als alle Studienteilnehmer, die eine Behandlung im Rahmen der Studie erhalten haben, beginnend bei der Mobilisierung mit G-CSF und Plerixafor. Die Ergebnisse wurden anhand von deskriptiver Statistik beschrieben (Anzahl und Prozentanteil an Studienteilnehmer, die mindestens einmal das berichtete (S)UE erfahren haben). Des Weiteren wurden alle berichteten (S)UE für jeden Studienteilnehmer einzeln tabellarisch aufgelistet.

#### *Validität*

Die Endpunkte zu Nebenwirkungen wurden nach den NCI CTCAE-Kriterien (Version 4.03) und somit gemäß internationaler Standards erfasst und sind validiert.

#### *Patientenrelevanz*

Die Beurteilung der Sicherheit eines Medikaments ist ein grundlegender Bestandteil der Nutzenbewertung. Zudem ist das Auftreten unerwünschter und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse per se als patientenrelevant anzusehen. Für Zynteglo™ hat am 10.01.2018 ein Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV mit dem G-BA stattgefunden (Beratungsanforderung 2017-B-250) (27). Dort wurden Nebenwirkungen als patientenrelevant eingestuft.

#### ***Endpunkt: Nachweis von Vektor-abgeleiteten replikationskompetenten Lentiviren***

##### *Operationalisierung*

Der Endpunkt Nachweis von Vektor-abgeleiteten replikationskompetenten Lentiviren (RCL) wurde in allen eingeschlossenen Studien durch einen positiven Nachweis des viralen Hüllproteins p24 und/oder eine nachgewiesene Produkt-verstärkte Aktivität des Enzyms Reverse Transkriptase (PERT-Aktivität) im peripheren Blut der Patienten operationalisiert. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte in den eingeschlossenen Studien HGB-207, HGB-205, HGB-204 und HGB-212 zur Studienuntersuchung zu Monat 3, 6, 12 und 24. In der Studie LTF-303 wird der Endpunkt Nachweis von Vektor-abgeleiteten RCL über drei weitere Jahre zur Studienuntersuchung zu Monat 36, 48 und 60 der jeweiligen Ursprungsstudie erhoben.

Zur Analyse des Vorhandenseins des viralen Hüllproteins p24 und/oder einer verstärkten PERT-Aktivität wurden standardisierte und publizierte Laborverfahren verwendet. In einem ersten Screening-Verfahren wurde die genomische DNA des Patienten mittels quantitativer

Polymerase-Ketten-Reaktion (qPCR) auf das Vorhandensein von spezifischen DNA-Sequenzen untersucht, die für das Hüllprotein VSV-G des vesikulären Stomatitis-Virus kodieren. Patientenproben, die  $< 10$  VSV-G Kopien pro  $0,2 \mu\text{g}$  DNA aufweisen galten als negativ. Patientenproben mit  $\geq 10$  VSV-G Kopien pro  $0,2 \mu\text{g}$  DNA wurden als positiv gewertet und in einem zweiten Verfahren weiterführend untersucht. In den Studien HGB-205 und HGB-204 wurde teilweise anstelle des zuvor beschriebenen PCR-basierten Screening-Verfahrens ein ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay)-basiertes Verfahren zur Detektion des viralen Hüllproteins p24 eingesetzt. Dabei handelt es sich um ein antikörperbasiertes Nachweisverfahren, welches im Falle des Vorhandenseins des nachzuweisenden viralen Proteins in der Patientenprobe zu einer gelben Farbreaktion führt. Die Intensität der gelben Farbe ist dabei direkt proportional zu der Menge an p24-Protein, so dass die optische Dichte der Probe mittels Photometer bestimmt werden kann. Es wurde eine Nachweisgrenze (limit of detection, LOD) des p24-Proteins von  $30 \text{ pg/ml}$  (mit einer optischen Dichte von  $0,0052$  über der Negativkontrolle) bestimmt, die mit der Angabe des Herstellers vergleichbar ist (LOD von  $26 \text{ pg/ml}$ ).

Bei einem positiven Ergebnis des Screening-Verfahrens (PCR oder ELISA) wurde bei allen eingeschlossenen Studien ein zweites Verfahren zum finalen Nachweis von Vektor-abgeleiteten RCL durchgeführt. Dazu wurden zuvor isolierte weiße Blutzellen der im Screening-Verfahren positiv getesteten Studienteilnehmer unter Laborbedingungen mit der humanen T-Zelllinie C8166 co-kultiviert, die empfindlich gegenüber einer Infektion mit Lentiviren ist. Nach einer ersten Inkubationszeit von drei Wochen (Amplifikations-Phase) und einer anschließenden zweiten Inkubationszeit von sieben Tagen (Indikations-Phase) erfolgte die Analyse des Kultivierungsmediums aus Amplifikations- und Indikationsphase auf das Vorhandensein von spezifischen Antigenen gegen das virale Hüllprotein p24. Zusätzlich wurde das Kultivierungsmedium aus der Indikationsphase auf eine erhöhte PERT-Aktivität getestet, die mit dem Vorhandensein von Retroviren in der Patientenprobe assoziiert werden kann (77). Positiv getestete Studienteilnehmer wurden zur Charakterisierung der RCL, z.B. mittels Western-Blot-Verfahren, weiterführend untersucht.

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Transplant Population (TP), definiert als alle Studienteilnehmer, die die Behandlung mit Zytenglo™ erhalten haben. Die Ergebnisse wurden anhand von deskriptiver Statistik beschrieben (Anzahl und Prozentanteil an Studienteilnehmern, mit einem positiven Nachweis von Vektor-abgeleiteten RCL).

#### *Validität*

Das initiale PCR-basierte Screening-Verfahren und die abschließende Untersuchung der Patientenproben auf Vektor-abgeleitete RCL mittels Co-Kultur-Verfahren wurden zentral durch die Firma Genezen Labs (Indiana University, Indianapolis, USA) durchgeführt und basieren auf der publizierten Methodik nach Sastry et al., 2003 (78) bzw. Cornetta et al., 2011 (79). Das Screening-Verfahren nach Sastry et al., 2003 ermöglicht einen Nachweis von zehn Kopien VSV-G pro  $0,2 \mu\text{g}$  DNA und erfüllt damit die Empfehlungen der FDA (U.S. Food and Drug Administration) zur Sensitivität von qPCR-Verfahren zum Nachweis von Vektor-Sequenzen in der humanen DNA. Für das in den Studien HGB-205 und HGB-204 eingesetzte



ELISA-Verfahren wurde ein kommerziell erhältliches und validiertes Kit-System der Firma Perkin Elmer verwendet. Insgesamt handelt es sich bei den verwendeten Laborverfahren um standardisierte und publizierte Methoden, die eine objektive und quantitative Auswertung ermöglichen. Aus diesen Gründen ist die Erhebung des Endpunktes Nachweis von Vektor-abgeleiteten RCL insgesamt als valide zu bewerten.

#### *Patientenrelevanz*

Die Entstehung von Vektor-abgeleiteten RCL zählt zu den größten Sicherheitsbedenken einer Gentherapie. Vektor-abgeleitete RCL können entweder während des Herstellungsprozesses des gentherapeutischen Produkts oder durch die Rekombination mit endogenen viralen Sequenzen nach der gentherapeutischen Behandlung des Patienten entstehen (80). In Folge der Entstehung von Vektor-abgeleiteten RCL kann es zu einer unkontrollierten Infektion von Patientenzellen kommen, wodurch es zu der Ausbildung von Leukämien kommen kann (81). Der Nachweis von Vektor-abgeleiteten RCL wird in der EMA-Leitlinie zur Nachbeobachtung von Patienten, die mit einem gentherapeutischen Produkt behandelt wurden, explizit empfohlen (80). Aufgrund der möglichen schweren Konsequenzen für den Patienten durch die Ausbildung von Vektor-abgeleiteten RCL ist der Endpunkt Nachweis von Vektor-abgeleiteten RCL als patientenrelevant einzuschätzen.

#### ***Endpunkt: Anteil Studienteilnehmer, die die Definition der klonalen Dominanz erfüllen***

##### *Operationalisierung*

Der Endpunkt Anteil Studienteilnehmer, die die Definition der klonalen Dominanz erfüllen, wurde in allen eingeschlossenen Studien durch den Anteil an Insertionsstellen des lentiviralen Vektors BB305 in der genomischen DNA aus dem peripheren Blut des Patienten operationalisiert. Die klonale Dominanz ist dabei entweder definiert

- durch einen Anteil einer einzelnen Insertionsstelle von  $> 90 \%$  an der Gesamtzahl an identifizierten Insertionsstellen bei Studienteilnehmer mit einer nachgewiesenen Kopienanzahl des lentiviralen Vektors (VCN)  $\geq 0,3$  zu jeder Zeit während der Studie, oder
- durch einen initialen Anteil von  $> 30 \%$  bei Studienteilnehmer mit einer VCN  $\geq 0,3$  Kopien/dg, gefolgt von einem Ergebnis zwischen  $> 30 \%$  und  $\leq 90 \%$  bei der ersten Wiederholung und einem Ergebnis von  $> 50 \%$  bei der zweiten Wiederholung der Analyse definiert.

Die Erhebung des Endpunktes Anteil Studienteilnehmer, die die Definition der klonalen Dominanz erfüllen, erfolgte in den eingeschlossenen Studien HGB-207, HGB-205, HGB-204 und HGB-212 zur Studienuntersuchung zu Monat 6, 12, 18 und 24. In der Studie LTF-303 erfolgt die Analyse halbjährlich zur Studienuntersuchung zu Monat 30, 36, 42, 48, 54 und 60 der Ursprungstudie, sowie zur Studienuntersuchung zu Jahr 7, 10 und 15.

Der Anteil an Insertionsstellen des lentiviralen Vektors BB305 wurde anhand eines publizierten Laborverfahrens basierend auf der linearen amplifikations-medierten PCR (LAM-PCR)-Methode erfasst. Dabei wurde die genomische DNA aus dem peripheren Blut des Studienteilnehmers hinsichtlich der Insertionsstellen des lentiviralen Vektors BB305 analysiert. Die Analyse der Insertionsstellen begann sechs Monate nach der Zynteglo™-Infusion, sofern

die Kopienanzahl des lentiviralen Vektors (VCN)  $> 0,01$  Kopien/dg lag, und wurde bei einer bestehenden  $VCN \geq 0,01$  Kopien/dg alle sechs Monate während des Studienverlaufs wiederholt. Die Häufigkeit der Untersuchungen wurde für Studienteilnehmer mit einer  $VCN \geq 0,3$  Kopien/dg erhöht, wenn die Insertionsstellen-Analyse eine einzelne Insertionsstelle mit einem Anteil von 30 % an der Gesamtanzahl an identifizierter Insertionsstellen aufzeigte oder zu jeder Zeit während der Studie aufgrund der Einschätzung des Prüfarztes und Sponsors. Studienteilnehmer, die die Definition der klonalen Dominanz erfüllten, wurden weiterführend auf Malignitäten untersucht.

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Transplant Population (TP), definiert als alle Studienteilnehmer, die die Behandlung mit Zynteglo™ erhalten haben. Die Ergebnisse wurden anhand von deskriptiver Statistik beschrieben (Anzahl und Prozentanteil an Studienteilnehmern, die die Definition der klonalen Dominanz erfüllen).

#### *Validität*

Bei dem eingesetzten Laborverfahren zur Insertionsstellen-Analyse des lentiviralen Vektors BB305 handelt es sich um eine standardisierte und publizierte Methode nach Schmidt et al., 2007 (82), welche zentral durch die Firma GeneWerk (Heidelberg, Deutschland) durchgeführt wurde. Die Definition der klonalen Dominanz wurde von bluebird bio in Zusammenarbeit mit einem Beratungsgremium aus Fachexperten ausgearbeitet. Das verwendete Verfahren ermöglicht eine objektive und quantitative Auswertung, so dass die Erhebung des Endpunktes Anteil Studienteilnehmer, die die Definition der klonalen Dominanz erfüllen, insgesamt als valide zu bewerten ist.

#### *Patientenrelevanz*

Neben der zuvor beschriebenen Entstehung von Vektor-abgeleiteten RCL zählt auch die Insertionsmutagenese zu den größten Sicherheitsbedenken einer Gentherapie und sollte im Rahmen der Nachbeobachtung von Patienten, die mit einem gentherapeutischen Produkt behandelt wurden, gemäß den Empfehlungen der EMA analysiert werden (80). In Abhängigkeit von der Insertionsstelle des therapeutischen Gens in die genomische DNA des Patienten kann die Funktion oder Expression von benachbarten Genen verändert werden, wodurch Leukämien oder klonal dominante Zellpopulationen entstehen können. Klonal dominante Zellpopulationen besitzen einen Wachstumsvorteil gegenüber anderen Zellpopulationen und können mit der Zeit zu einer malignen Transformation der Zellen und somit zur Ausbildung von Leukämien führen (83, 84). Aufgrund der möglichen schweren Konsequenzen für den Patienten durch die Ausbildung von klonal dominanten Zellpopulationen ist der Endpunkt Anteil Studienteilnehmer, die die Definition der klonalen Dominanz erfüllen, als patientenrelevant einzuschätzen.

#### **4.2.5.3 Meta-Analysen**

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse

nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten<sup>4</sup> 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 kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>5</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität<sup>6</sup> 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.*

Es liegen vier einarmige Studien (HGB-207, HGB-205, HGB-204 und HGB-212), sowie die Langzeit Follow-up Studie LTF-303 zu Zynteglo™ im relevanten Anwendungsgebiet vor. Im Abschnitt 4.3.2.3.2 werden die Charakteristika der eingeschlossenen Studien beschrieben. Aufgrund vergleichbarer Charakteristika der Studien hinsichtlich Studienpopulation, Intervention und Endpunkterhebung werden neben den Ergebnissen der Einzelstudien aggregierte Daten der Studien HGB-207, HGB-205, HGB-204 und HGB-212 dargestellt, sofern

---

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

<sup>5</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

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

Ergebnisse verfügbar waren. Da sich die Unterschiede zwischen den einzelnen Studien hauptsächlich auf die eingeschlossene Studienpopulation bezogen, werden im Dossier für alle Studien Ergebnisse für diejenigen Studienteilnehmer herangezogen, die der Zielpopulation entsprachen.

#### 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.*

Die Ergebnisse der Wirksamkeitsendpunkte zur Transfusionsunabhängigkeit werden in Abschnitt 4.3.2.3.3.2.1 beschrieben. Aus diesem Grund werden an dieser Stelle keine weiteren Sensitivitätsanalysen dargestellt.

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

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.*

Aufgrund der geringen Anzahl an Studienteilnehmern in den zur Nutzenbewertung herangezogenen Studien wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

#### 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 Analyseverfahren dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich<sup>7</sup>. 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“<sup>8</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>9</sup> oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“<sup>10</sup>, 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

---

<sup>7</sup> 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.

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

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

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

Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>11</sup>.

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. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen<sup>12</sup>.

*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.*
- *Genaue 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.*

Nicht zutreffend.

---

<sup>11</sup> B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

<sup>12</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

### 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 4-5: 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
Nicht zutreffend, da keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurde					
RCT: randomisierte kontrollierte Studie					

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 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.*

Nicht zutreffend, da keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Stand: 23.09.2019).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
RCT: randomisierte kontrollierte Studie	

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

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



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

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

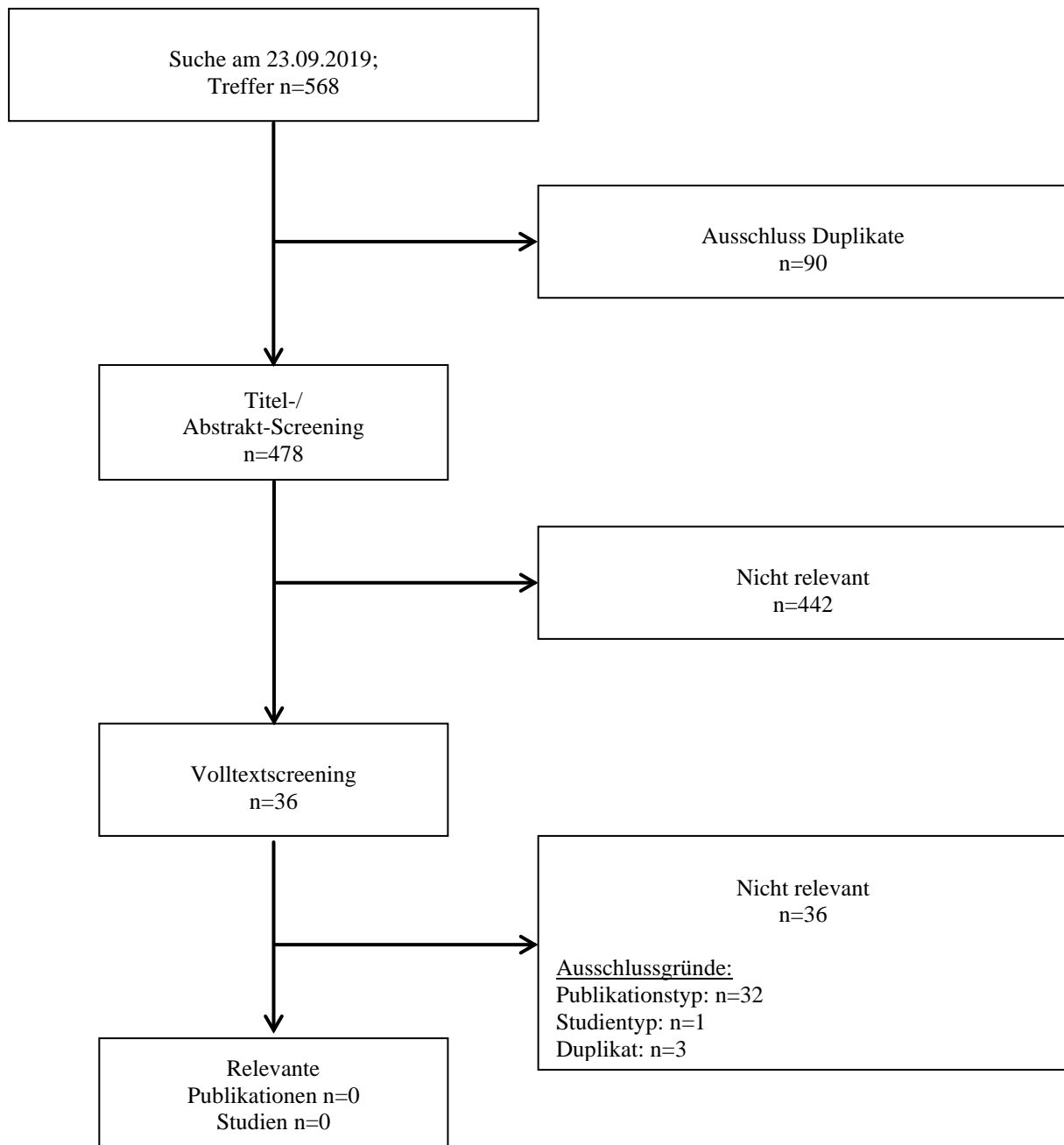


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Am 23.09.2019 wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche zur Identifikation relevanter randomisierter kontrollierter Studien (RCT) durchgeführt. Die Recherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane über die Suchoberfläche Ovid® durchgeführt. Die vollständige Suchstrategie ist in Anhang 4-A hinterlegt und erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 beschriebene Fragestellung.

Insgesamt wurden 568 Treffer erzielt. Hiervon wurden 90 als Duplikat identifiziert. Die verbleibenden 478 Treffer wurden unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen

Ein- und Ausschlusskriterien gesichtet. Bereits auf Titel und Abstrakt-Ebene konnten 442 Publikationen ausgeschlossen werden. Die verbleibenden 36 Publikationen wurden nach Sichtung des Volltexts vollständig ausgeschlossen, entweder aufgrund des Publikationstyps (32 Publikationen), des Studientyps (1 Publikationen) oder als Duplikat (3 Publikationen). Demnach lieferte die bibliografische Literaturrecherche für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel keine relevanten Ergebnisse.

#### 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 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.*

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

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

Tabelle 4-7: 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 <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend				
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Die Studienregistersuche für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel lieferte keine relevanten Ergebnisse.

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 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.*

Stand der Information in Tabelle 4-7: 23.09.2019.

**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 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
Nicht zutreffend						
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
Nicht zutreffend						
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. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

Nicht zutreffend, da keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert wurden.

### **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.*

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

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

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

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

*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.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Studienteilnehmer	Behandelnde Personen			
Nicht zutreffend							

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

##### 4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- 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 4-14: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend

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

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

Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-16: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die 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.*

Nicht zutreffend.

#### 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.*

Nicht zutreffend.

### 4.3.2 Weitere Unterlagen

#### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

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

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen 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.

**4.3.2.1.2 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 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

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

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 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 4-18: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: 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 4-22: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

##### 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 4-23: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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



Tabelle 4-24: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

#### 4.3.2.3.1 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*

##### 4.3.2.3.1.1 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 4-25: 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
HGB-207 (NCT02906202)	ja	ja	laufend	24 Monate	Autologe CD34 <sup>+</sup> -Zellen, die für das $\beta^{\text{A-T87Q}}$ -Globin-Gen kodieren
HGB-205 (NCT02151526)	ja	ja	abgeschlossen <sup>a</sup>	24 Monate	Autologe CD34 <sup>+</sup> -Zellen, die für das $\beta^{\text{A-T87Q}}$ -Globin-Gen kodieren
HGB-204 (NCT01745120)	ja	ja	abgeschlossen	24 Monate	Autologe CD34 <sup>+</sup> -Zellen, die für das $\beta^{\text{A-T87Q}}$ -Globin-Gen kodieren
HGB-212 <sup>b</sup> (NCT03207009)	ja	ja	laufend	24 Monate	Autologe CD34 <sup>+</sup> -Zellen, die für das $\beta^{\text{A-T87Q}}$ -Globin-Gen kodieren
LTF-303 (NCT02633943)	ja	ja	laufend	13 Jahre	Autologe CD34 <sup>+</sup> -Zellen, die für das $\beta^{\text{A-T87Q}}$ -Globin-Gen kodieren
REG-501 (NCT02633943)	nein	ja	in Planung	10-15 Jahre <sup>c</sup>	Autologe CD34 <sup>+</sup> -Zellen, die für das $\beta^{\text{A-T87Q}}$ -Globin-Gen kodieren
LG001	nein	ja	abgeschlossen	24 Monate	LentiGlobin HPV569 <sup>d</sup>

a: Zum Stand des Studienberichts (Version 1.0) vom 11. Oktober 2017 hatten alle Studienteilnehmer mit transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämie das Follow-up von 24 Monaten absolviert.

b: In die Studie HGB-212 wurden Patienten mit transfusionsabhängiger  $\beta$ -Thalassämie eingeschlossen, die die non- $\beta^0/\beta^0$  Mutation IVS I-110 haben und im zugelassenen Anwendungsgebiet von Zynteglo<sup>TM</sup> eingeschlossen sind.

c: Für Studienteilnehmer, die nach der Zulassung von Zynteglo<sup>TM</sup> mit dem Arzneimittel behandelt werden, ist eine Nachbeobachtung von zehn Jahren vorgesehen. Studienteilnehmer, die im Rahmen einer der klinischen Studien HGB-207, HGB-205, HGB-204 oder HGB-212 mit Zynteglo<sup>TM</sup> behandelt wurden, werden für 15 Jahre beobachtet.

d: Autologe CD34<sup>+</sup> hämatopoetische Stammzellen, die mit dem lentiviralen Vektor HPV569 transduziert sind, der für das humane  $\beta^{\text{A-T87Q}}$ -Globin-Gen kodiert

CD: Cluster of Differentiation; HPV: humanes Papillomvirus

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-25 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.*

Stand der Informationen: 23.09.2019.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-25 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-26: 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
REG-501 (NCT02633943)	Studie ist in Planung und es liegen zum Stand der Dossiererstellung keine Ergebnisse vor
LG001	Studie ist nicht relevant für die Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels

#### 4.3.2.3.1.2 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, Abstrakt als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

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

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

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

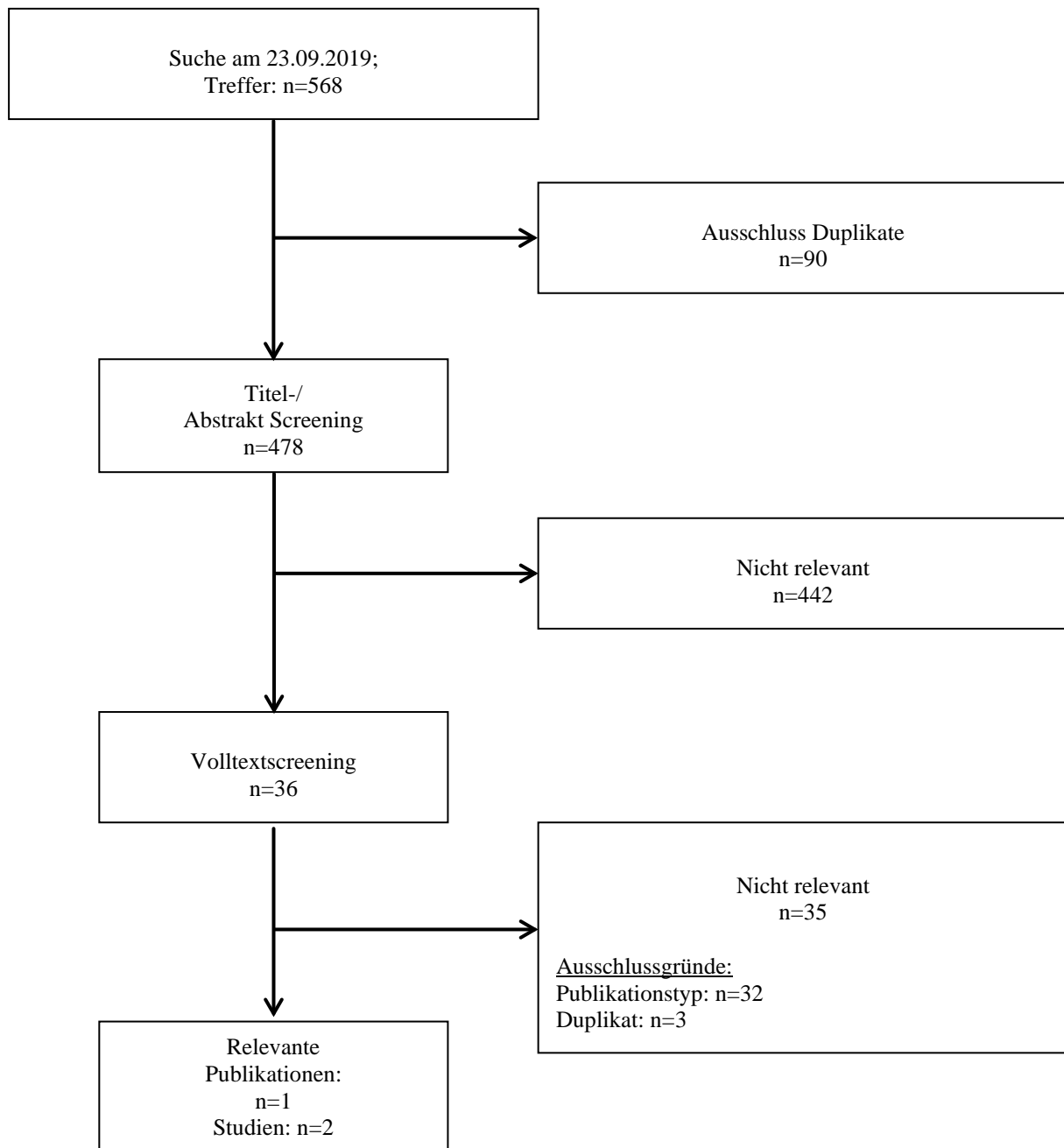


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Am 23.09.2019 wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche zur Identifikation relevanter Primärpublikationen durchgeführt. Die Suchstrategie ist in Anhang 4-A beschrieben und erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 beschriebene Fragestellung.

Insgesamt wurden 568 Treffer erzielt. Hiervon wurden 90 als Duplikat identifiziert. Die verbleibenden 478 Treffer wurden unter Berücksichtigung der in

Tabelle 4-3 in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien gesichtet. Bereits auf Titel und Abstrakt-Ebene konnten 442 Publikationen ausgeschlossen werden. 36 Publikationen wurden im Volltext gesichtet, wobei 35 Publikationen entweder aufgrund des Publikationstyps (32 Publikationen) oder als Duplikat (3 Publikationen) ausgeschlossen wurden. Eine Publikation (Thompson et al., 2018) wurde nach Sichtung des Volltexts eingeschlossen (85). Diese Publikation von Thompson et al., 2018 beschreibt erste Ergebnisse der eingeschlossenen Studien HGB-205 (NCT02151526) und HGB-204 (NCT01745120).

#### **4.3.2.3.1.3 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 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.*

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

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

Tabelle 4-27: 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 <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutische n Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
HGB-207 (NCT02906202)	clinicaltrials.gov (86) clinicaltrialsregister.eu (87) WHO ICTRP (88, 89) PharmNet.Bund (90)	ja	ja	laufend
HGB-205 (NCT02151526)	clinicaltrials.gov (91) clinicaltrialsregister.eu (92) WHO ICTRP (93)	ja	ja	abgeschlossen <sup>b</sup>
HGB-204 (NCT01745120)	clinicaltrials.gov (94) WHO ICTRP (95)	ja	ja	abgeschlossen
HGB-212 <sup>c</sup> (NCT03207009)	clinicaltrials.gov (96) clinicaltrialsregister.eu (97) WHO ICTRP (98) PharmNet.Bund (99)	ja	ja	laufend
LTF-303 (NCT02633943)	clinicaltrials.gov (100) WHO ICTRP (101)	ja	ja	laufend
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>b: Zum Stand des Studienberichts (Version 1.0) vom 11. Oktober 2017 hatten alle Studienteilnehmer mit transfusionsabhängiger <math>\beta</math>-Thalassämie das Follow-up von 24 Monaten absolviert.</p> <p>c: In die Studie HGB-212 wurden Patienten mit transfusionsabhängiger <math>\beta</math>-Thalassämie eingeschlossen, die die non-<math>\beta^0/\beta^0</math> Mutation IVS I-110 haben und im zugelassenen Anwendungsgebiet von Zynteglo<sup>TM</sup> eingeschlossen sind.</p>				

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-27 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.*

Stand der Information: 23.09.2019.

#### 4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen 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 4-28: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
HGB-207 (NCT02906202)	ja	ja	nein	ja (102, 103)	clinicaltrials.gov (86) clinicaltrialsregister.eu (87) WHO ICTRP (88, 89) PharmNet.Bund (90)	nein
HGB-205 (NCT02151526)	ja	ja	nein	ja (104)	clinicaltrials.gov (91) clinicaltrialsregister.eu (92) WHO ICTRP (93)	ja (85, 105) <sup>d</sup>
HGB-204 (NCT01745120)	ja	ja	nein	ja (106)	clinicaltrials.gov (94) WHO ICTRP (95)	ja (85)
HGB-212 <sup>e</sup> (NCT03207009)	ja	ja	nein	ja (107)	clinicaltrials.gov (96) clinicaltrialsregister.eu (97) WHO ICTRP (98) PharmNet.Bund (99) <sup>c</sup>	nein



Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
LTF-303 (NCT02633943)	ja	ja	nein	ja (108) (109)	clinicaltrials.gov (100) WHO ICTRP (101)	nein
<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> <p>d: In der Publikation von Ribeil et al. 2017 (105) werden ausschließlich Patienten mit SCD präsentiert.</p> <p>e: In die Studie HGB-212 wurden Patienten mit transfusionsabhängiger <math>\beta</math>-Thalassämie eingeschlossen, die die non-<math>\beta^0/\beta^0</math> Mutation IVS I-110 haben und im zugelassenen Anwendungsgebiet von Zynteglo<sup>TM</sup> eingeschlossen sind.</p> <p>IVS: intervening sequence; SCD: Sichelzellkrankheit; z. B.: zum Beispiel</p>						

#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

##### 4.3.2.3.2.1 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*

In der nachfolgenden Tabelle 4-29 werden die pivotale Zulassungsstudie HGB-207 sowie die ergänzend dargestellten Studien HGB-205, HGB-204, HGB-212 und LTF-303 beschrieben, die für die Nutzenbewertung von Zynteglo™ herangezogen werden. Die Studienbeschreibung erfolgt unter Berücksichtigung des zu bewertenden Anwendungsgebietes von Zynteglo™ hinsichtlich der Studienteilnehmer im Alter ab zwölf Jahren mit TDT, die keinen  $\beta^0/\beta^0$ -Genotyp haben, und die für eine HSZT geeignet sind, für die aber kein HLA-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht. Des Weiteren werden ausschließlich die für die vorliegende Nutzenbewertung als patientenrelevant identifizierten Endpunkte dargestellt. Hierbei ist anzumerken, dass für die Studien HGB-205 und HGB-204 für den Antrag auf Marktzulassung bei der EMA gemäß den Empfehlungen der EMA weitere Endpunkte ergänzend zu den im Studienprotokoll spezifizierten Endpunkten definiert wurden. Eine umfassende Beschreibung der dargestellten Studien ist in der Beschreibung der Methodik der eingeschlossenen Studien in Anhang 4-E aufgeführt.

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

Tabelle 4-29: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Studienteilnehmer) <sup>a</sup>	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt <sup>b</sup> ; patientenrelevante sekundäre Endpunkte <sup>b</sup>
HGB-207	Nicht randomisiert, einarmig, unverblindet	Patienten (≤ 50 Jahre) mit TDT, die keinen β <sup>0</sup> /β <sup>0</sup> -Genotyp haben	<p><b>Intervention:</b> Zynteglo™ (≥ 5 x 10<sup>6</sup> Zellen/kg durch einmalige intravenöse Verabreichung)</p> <p><b>Eingeschlossene Studienteilnehmer:</b> N = 16</p> <p><b>Studienteilnehmer, die die Mobilisierung erhalten haben:</b> N = 16 (ITT)</p> <p><b>Studienteilnehmer, die mit Zynteglo™ behandelt wurden</b> N = 15 (TP)</p> <p><b>Studienteilnehmer im Follow-up:</b> N = 15</p>	<p><b>Screening:</b> bis zu 90 Tage vor der Mobilisierung</p> <p><b>Konditionierung und Auswaschphase:</b> Tag -6 bis Tag 0</p> <p><b>Zynteglo™- Infusion:</b> Tag 1</p> <p><b>Follow-up:</b> Tag 1 bis Tag 720 (24 Monate)</p>	International (USA, Thailand, Italien, Deutschland, Großbritannien) Studienbeginn: 29. Juli 2016; Studie ist noch laufend	<p><b>Primärer Endpunkt zur Effektivität</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Transfusionsunabhängigkeit</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte zur Effektivität</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Transfusionsreduktion</li> <li>• Veränderung des Hb-Wertes zu Baseline</li> <li>• Reduktion des Bedarfs einer Therapie zur Eisenelimination</li> </ul> <p><b>Exploratorische Endpunkte zur Effektivität</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands EQ-5D(-Y) VAS</li> <li>• Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (PedsQL, SF-36v2, FACT-BMT)</li> </ul> <p><b>Endpunkte zur Sicherheit</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben</li> <li>• Transplantationsbezogene Mortalität</li> </ul>

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Studienteilnehmer) <sup>a</sup>	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt <sup>b</sup> ; patientenrelevante sekundäre Endpunkte <sup>b</sup>
						<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Nachweis von Vektor-abgeleiteten RCL</li> <li>• Anteil Studienteilnehmer, die die Definition der klonalen Dominanz erfüllen</li> </ul>
HGB-205 <sup>c</sup>	Nicht randomisiert, einarmig, unverblindet	Patienten (≥ 5 bis ≤ 35 Jahre) mit TDT <sup>a</sup>	<p><b>Intervention:</b> Zynteglo™ (≥ 5 x 10<sup>6</sup> Zellen/kg durch einmalige intravenöse Verabreichung)</p> <p><b>Eingeschlossene Studienteilnehmer:</b> N = 4</p> <p><b>Studienteilnehmer, die die Mobilisierung erhalten haben:</b> N = 4 (ITT)</p> <p><b>Studienteilnehmer, die mit Zynteglo™ behandelt wurden</b> N = 4 (TP)</p>	<p><b>Screening:</b> Tag -97 bis Tag -61</p> <p><b>Konditionierung und Auswaschphase:</b> Tag-10 bis Tag 0</p> <p><b>Zynteglo™-Infusion:</b> Tag 1</p> <p><b>Follow-up:</b> Tag 1 bis Tag 720 (24 Monate)</p>	<p>National (Frankreich)</p> <p>Studienbeginn: 07. Juni 2013, die Studie ist laufend</p> <p>Studienende: Zum Stand des Studienberichts (Version 1.0) vom 11. Oktober 2017 hatten alle Studienteilnehmer mit TDT das Follow-up von 24 Monaten absolviert.</p>	<p><b>Zur Einreichung der Zulassung:</b></p> <p><u>Endpunkte zur Effektivität</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Transfusionsunabhängigkeit</li> <li>• Transfusionsreduktion</li> <li>• Veränderung des Hb-Wertes zu Baseline</li> </ul> <p><u>Exploratorische Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduktion des Bedarfs einer Therapie zur Eisenelimination</li> </ul> <p><u>Endpunkte zur Sicherheit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben</li> <li>• Transplantationsbezogene Mortalität</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Nachweis von Vektor-abgeleiteten RCL</li> </ul>

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Studienteilnehmer) <sup>a</sup>	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt <sup>b</sup> ; patientenrelevante sekundäre Endpunkte <sup>b</sup>
			<b>Studienteilnehmer im Follow-up:</b> N = 4			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil Studienteilnehmer, die die Definition der klonalen Dominanz erfüllen</li> </ul>
HGB-204 <sup>d</sup>	Nicht randomisiert, einarmig, unverblindet	Patienten (≥ 12 bis ≤ 35 Jahre) mit TDT <sup>b</sup>	<p><b>Intervention:</b> Zynteglo<sup>TM</sup> (≥ 5 x 10<sup>6</sup> Zellen/kg durch einmalige intravenöse Verabreichung)</p> <p><b>Eingeschlossene Studienteilnehmer:</b> N = 11</p> <p><b>Studienteilnehmer, die die Mobilisierung erhalten haben:</b> N = 11 (ITT)</p> <p><b>Studienteilnehmer, die mit Zynteglo<sup>TM</sup> behandelt wurden</b> N = 10 (TP)</p> <p><b>Studienteilnehmer im Follow-up:</b> N = 10</p>	<p><b>Screening:</b> bis zu 35 Tage vor Mobilisierung</p> <p><b>Konditionierung und Auswaschphase:</b> Tag -7 bis Tag 0</p> <p><b>Zynteglo<sup>TM</sup>- Infusion:</b> Tag 1</p> <p><b>Follow-up:</b> Tag 1 bis Tag 720 (24 Monate)</p>	<p>International (USA, Thailand, Australien)</p> <p>Studienbeginn: 05. September 2013</p> <p>Studienende: 21. Februar 2018</p>	<p><b>Zur Einreichung der Zulassung:</b> <u>Primärer Endpunkt zur Effektivität</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Transfusionsunabhängigkeit</li> </ul> <p><u>Sekundäre Endpunkte zur Effektivität</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Transfusionsreduktion</li> <li>• Veränderung des Hb-Wertes zu Baseline</li> </ul> <p><u>Exploratorische Endpunkte zur Effektivität</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduktion des Bedarfs einer Therapie zur Eisenelimination</li> <li>• Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands EQ-5D(-Y) VAS</li> <li>• Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (PedsQL, SF-36v2)</li> </ul> <p><u>Endpunkte zur Sicherheit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben</li> </ul>

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Studienteilnehmer) <sup>a</sup>	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt <sup>b</sup> ; patientenrelevante sekundäre Endpunkte <sup>b</sup>
						<ul style="list-style-type: none"> <li>• Transplantationsbezogene Mortalität</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Nachweis von Vektor-abgeleiteten RCL</li> <li>• Anteil Studienteilnehmer, die die Definition der klonalen Dominanz erfüllen</li> </ul>
HGB-212 <sup>c</sup>	Nicht randomisiert, einarmig, unverblindet	Patienten (≤ 50 Jahre) mit einer TDT, die einen β <sup>0</sup> /β <sup>0</sup> -Genotyp haben (einschließlich der non-β <sup>0</sup> /β <sup>0</sup> Mutation IVS I-110)	<p><b>Intervention:</b> Zynteglo™ (≥ 5 x 10<sup>6</sup> Zellen/kg durch einmalige intravenöse Verabreichung)</p> <p><b>Eingeschlossene Studienteilnehmer:</b> N = 4</p> <p><b>Studienteilnehmer, die die Mobilisierung erhalten haben:</b> N = 4 (ITT)</p>	<p><b>Screening:</b> bis zu 90 Tage vor Mobilisierung</p> <p><b>Konditionierung und Auswaschphase:</b> Tag -6 bis Tag 0</p> <p><b>Zynteglo™-Infusion:</b> Tag 1</p> <p><b>Follow-up:</b> Tag 1 bis Tag 720 (24 Monate)</p>	International (USA, Australien, Frankreich, Thailand)  Studienbeginn: 08. Juni 2017; Studie ist noch laufend	<p><b>Primärer Endpunkt zur Effektivität</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Transfusionsreduktion</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte zur Effektivität</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Transfusionsunabhängigkeit</li> <li>• Veränderung des Hb-Wertes zu Baseline</li> <li>• Reduktion des Bedarfs einer Therapie zur Eisenelemination</li> </ul> <p><b>Exploratorische Endpunkte zur Effektivität</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands EQ-5D(-Y) VAS</li> <li>• Veränderung der gesundheitsbezogenen</li> </ul>

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Studienteilnehmer) <sup>a</sup>	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt <sup>b</sup> ; patientenrelevante sekundäre Endpunkte <sup>b</sup>
			<b>Studienteilnehmer, die mit Zynteglo™ behandelt wurden:</b> N = 3 (TP)  <b>Studienteilnehmer im Follow-up:</b> N = 3			Lebensqualität (PedsQL, SF-36v2, FACT-BMT)  <b>Endpunkte zur Sicherheit</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben</li> <li>• Transplantationsbezogene Mortalität</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Nachweis von Vektor-abgeleiteten RCL</li> <li>• Anteil Studienteilnehmer, die die Definition der klonalen Dominanz erfüllen</li> </ul>
LTF-303 <sup>c</sup>	Nicht randomisiert, einarmig, unverblindet	Geeignete Patienten, die in den Studien HGB-207, -206,-205, -204 oder -212 mit Zynteglo™ behandelt wurden <sup>a</sup>	<b>Intervention:</b> nicht zutreffend (Langzeit Follow-up Studie)  <b>Eingeschlossene Studienteilnehmer:</b> N = 17  <b>Studienteilnehmer im Follow-up:</b> N = 17	<b>Follow-up:</b> 13 Jahre	International (Österreich, Frankreich, Thailand, USA)	<b>Endpunkte zur Effektivität</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Transfusionsunabhängigkeit</li> <li>• Transfusionsreduktion</li> <li>• Veränderung des Hb-Wertes zu Baseline</li> <li>• Reduktion des Bedarfs einer Therapie zur Eisenelimination</li> <li>• Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands EQ-5D(-Y) VAS</li> <li>• Veränderung der gesundheitsbezogenen</li> </ul>

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Studienteilnehmer) <sup>a</sup>	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt <sup>b</sup> ; patientenrelevante sekundäre Endpunkte <sup>b</sup>
						<p>Lebensqualität (PedsQL, SF-36v2, FACT-BMT)</p> <p><b>Endpunkte zur Sicherheit</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Nachweis von Vektor-abgeleiteten RCL</li> <li>• Anteil Studienteilnehmer, die die Definition der klonalen Dominanz erfüllen</li> </ul>
<p>a: Für die vorliegende Nutzenbewertung wird ausschließlich die Anzahl der Studienteilnehmer im zu bewertenden Anwendungsgebiet von Zynteglo™ präsentiert. Der Übersicht halber ist der Patientenfluss sämtlicher Studienteilnehmer in Tabelle 4-31 dargestellt.</p> <p>b: Im Rahmen des vorliegenden Dossiers werden ausschließlich die für die Nutzenbewertung von Zynteglo™ im zugelassenen Anwendungsgebiet als patientenrelevant identifizierten Endpunkte der eingeschlossenen Studien HGB-207, HGB-205, HGB-204, HGB-212 und LTF-303 dargestellt. Eine umfassende Beschreibung der dargestellten Studien ist in der Beschreibung der Methodik der eingeschlossenen Studien in Anhang 4-E aufgeführt.</p> <p>c: In den Studien HGB-205 und LTF-303 wurden Patienten mit einer schweren Sichelzellerkrankung, sowie Patienten mit transfusionsabhängiger <math>\beta</math>-Thalassämie unabhängig vom Genotyp eingeschlossen.</p> <p>d: In der Studie HGB-204 wurden Patienten mit transfusionsabhängiger <math>\beta</math>-Thalassämie unabhängig vom Genotyp eingeschlossen.</p> <p>e: In der Studie HGB-212 wurden Patienten mit transfusionsabhängiger <math>\beta</math>-Thalassämie, die einen <math>\beta^0/\beta^0</math>-Genotyp oder die non-<math>\beta^0/\beta^0</math>-Mutation IVS I-110 haben, eingeschlossen.</p> <p>Ref.: (102-104, 106-115)</p> <p>EQ-5D-3L: European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version; EQ-5D-Y: European Quality of Life 5 Dimensions Youth; FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplant; Hb: Hämoglobin; ITT: Intention-to-Treat; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory™; RCL: replikationskompetente Lentiviren; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36v2: Short-Form-36 version 2; TDT: transfusionsabhängige <math>\beta</math>-Thalassämie; TP: Transplant Population; VAS: visuelle Analogskala; z. B.: zum Beispiel</p>						



Tabelle 4-30: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mobilisierung und Apherese	Myeloablative Konditionierung und Infusion von Zynteglo™
HGB-207 <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ≤ 2 Mobilisierungszyklen mit einem Abstand von mindestens zwei Wochen und jeweils bis zu drei Apheresetage (zwischen Tag 5-7 des Mobilisierungszyklus) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Filgrastim<sup>b</sup>: 10 µg/kg<sup>c</sup> einmal täglich über 5 Tage (ggf. zusätzlich an Tag 6<sup>d</sup>)</li> <li>• Plerixafor: 0,24 mg/kg einmal täglich am Abend an Tag 4 und 5 (ggf. zusätzlich an Tag 6<sup>d</sup>)</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Myeloablative Konditionierung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Busulfan<sup>e</sup> i.v. in einer Anfangsdosis von 3,2 mg/kg/Tag über 3 Stunden an vier aufeinanderfolgende Tage mit einer täglichen Zieldosis von AUC 4200 µM*min (Spanne: 3800 bis 4500 µM*min)</li> <li>- Auswaschphase: ≥ 48 h</li> </ul> <p><b>Infusion von Zynteglo™</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zynteglo™: ≥ 5,0 x 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup> Zellen/kg, einmalig, als i.v. Infusion innerhalb von 4 Stunden nach dem Auftauen von Zynteglo™</li> </ul>
HGB-205 <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ≤ 2 Mobilisierungszyklen mit einem Abstand von mindestens zwei Wochen und jeweils bis zu drei Apheresetage <ul style="list-style-type: none"> <li>• Filgrastim<sup>f</sup>: 5 µg/kg, s.c., alle 12-24 h über 5-6 Tage</li> <li>• Plerixafor: 0,24 mg/kg, s.c. einmal täglich ab Tag 4 der Behandlung mit Filgrastim</li> </ul> </li> <li>- Alternativ ist eine Knochenmarksentnahme möglich</li> </ul>	<p><b>Myeloablative Konditionierung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Busulfan<sup>g</sup> i.v. in einer Anfangsdosis von 3,2 mg/kg/Tag an vier aufeinanderfolgende Tage mit einer täglichen Zieldosis von einer AUC Spanne zwischen 4000 bis 5200 µM*min</li> <li>- Auswaschphase: ~72 h</li> </ul> <p><b>Infusion von Zynteglo™</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zynteglo™: ≥ 3,0 x 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup> Zellen/kg<sup>h</sup>, einmalig, als i.v. Infusion innerhalb von 4 Stunden nach dem Auftauen von Zynteglo™</li> </ul>
HGB-204 <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ≤ 2 Mobilisierungszyklen mit einem Abstand von mindestens zwei Wochen und jeweils bis zu fünf Apheresetage (zwischen Tag 5-9 des Mobilisierungszyklus) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Filgrastim<sup>b</sup>: 10 µg/kg<sup>c</sup> einmal täglich über 5 Tage (ggf. zusätzlich an Tag 6-8<sup>d</sup>)</li> <li>• Plerixafor: 0,24 mg/kg einmal täglich am Abend an Tag 4 und 5 (ggf. zusätzlich an Tag 6-8<sup>d</sup>)</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Myeloablative Konditionierung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Busulfan<sup>i</sup> i.v. in einer Anfangsdosis von 3,2 mg/kg/Tag an vier aufeinanderfolgenden Tagen mit einer täglichen Zieldosis von einer AUC 4000 µM*min (Spanne: 3600 bis 5000 µM*min)</li> <li>- Auswaschphase: ≥ 72 h</li> </ul> <p><b>Infusion von Zynteglo™</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zynteglo™: ≥ 3,0 x 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup> Zellen/kg, einmalig, als i.v. Infusion innerhalb von 4 Stunden nach dem Auftauen von Zynteglo™</li> </ul>

Studie	Mobilisierung und Apherese	Myeloablative Konditionierung und Infusion von Zynteglo™
HGB-212 <sup>a</sup>	Analog zu HGB-207	<b>Myeloablative Konditionierung</b> Analog zu HGB-207  <b>Infusion von Zynteglo™</b> Analog zu HGB-207
LTF-303 <sup>a</sup>	Nicht zutreffend, Langzeit Follow-up Studie	
<p>a: Im Rahmen des vorliegenden Dossiers wird die Intervention ausschließlich für Studienteilnehmer im zu bewertenden Anwendungsgebiet von Zynteglo™ beschrieben.</p> <p>b: Bei einer Leukozytenzahl &gt; 100 x 10<sup>9</sup>/l sollte die Filgrastim-Dosis vor dem ersten Apheresetag angepasst werden (sofern nicht anderweitig mit dem Medical Monitor besprochen).</p> <p>c: Bei Studienteilnehmern mit eingeschränkter Leberfunktion wurde eine reduzierte Filgrastim-Dosis von 5 µg/kg eingesetzt.</p> <p>d: Nach Rücksprache mit dem Medical Monitor.</p> <p>e: Eine Aufteilung der Dosis in 0,8 mg/kg als 2-stündige Infusion alle 6 Stunden für vier aufeinanderfolgende Tage (insgesamt 16 Behandlungen) war erlaubt. Hierbei wurde eine tägliche Zieldosis von 1050 µM*min (Spanne: 950 bis 1125 µM*min) eingesetzt.</p> <p>f: Bei einer Leukozytenzahl &gt; 70 x 10<sup>9</sup>/l sollte die Filgrastim-Dosis angepasst werden.</p> <p>g: Für Studienteilnehmer mit einem Körpergewicht &lt; 35 kg sollte die Dosis für Infusionen alle 6 Stunden angepasst werden. Hierbei wurde eine tägliche Zieldosis von einer AUC Spanne von 1000 bis 1300 µM*min eingesetzt.</p> <p>h: Für Zellen, die mittels Knochenmarkentnahme gewonnen wurden, beträgt die minimale Dosis von Zynteglo™ 2,0 x 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup> Zellen/kg.</p> <p>i: Eine Aufteilung der Dosis in 0,8 mg/kg als 2-stündige Infusion alle 6 Stunden für vier aufeinanderfolgende Tage (insgesamt 16 Behandlungen) war erlaubt. Hierbei wurde eine tägliche Zieldosis von 1000 µM*min (Spanne: 900 bis 1200 µM*min) eingesetzt.</p> <p>Ref.: (102-104, 106-114)</p> <p>AUC: Fläche unter der Kurve; ggf.: gegebenenfalls; h: Stunde; i.v.: intravenös; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; µg: Mikrogramm; min: Minute; s.c.: subkutan; z. B.: zum Beispiel</p>		

Der Patientenfluss der eingeschlossenen Studien HGB-207, HGB-205, HGB-204 und HGB-212 ist, in der nachfolgenden Tabelle 4-31 separiert nach den Studienteilnehmern TDT ( $\beta^0/\beta^0$ -Genotyp bzw. non- $\beta^0/\beta^0$ -Genotyp) und den Studienteilnehmern mit schwerer Sichelzellerkrankheit (SCD) dargestellt. Die Anzahl der Studienteilnehmer basiert auf dem Stand der eingeschlossenen Studien zum aktuellsten Datenschnitt (12.06.2019). Im vorliegenden Dossier werden ausschließlich Studienteilnehmer im zugelassenen Anwendungsgebiet für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzen von Zynteglo™ berücksichtigt und im weiteren Verlauf beschrieben. Dabei handelt es sich um Patienten im Alter ab zwölf Jahren mit TDT, die keinen  $\beta^0/\beta^0$ -Genotyp haben, und die für eine HSZT geeignet sind, für die aber kein HLA-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht. Insgesamt wurden davon 35 Studienteilnehmer in die Studien HGB-207, HGB-205, HGB-204 und HGB-212 eingeschlossen. Davon erhielten 35 Studienteilnehmer eine Mobilisierung zur Gewinnung der autologen hämatopoetischen Stammzellen für die Herstellung von Zynteglo™ (Intention-to-Treat Population, ITT). Zwei Studienteilnehmer haben jeweils nach einem Zyklus der Mobilisierung die weitere Studienbehandlung abgebrochen. Die Abbruchgründe waren bei einem Studienteilnehmer eine Schwangerschaft und bei dem anderen Studienteilnehmer eine

unzureichende Mobilisierung der autologen hämatopoetischen Stammzellen. Ein Studienteilnehmer aus der Studie HGB-212 wurde zum Zeitpunkt der Auswertung noch nicht mit Zynteglo™ behandelt. Insgesamt wurden somit zum aktuellen Stand 32 Studienteilnehmer im Anwendungsgebiet mit Zynteglo™ behandelt (Transplant Population, TP) und im Rahmen des Follow-ups der Studien beobachtet. In die Langzeit Follow-up Studie LTF-303 wurden zum aktuellen Stand alle vier Studienteilnehmer aus der Studie HGB-204, alle zehn Studienteilnehmer aus der Studie HGB-205 und drei Studienteilnehmer aus der Studie HGB-207 im zugelassenen Anwendungsgebiet von Zynteglo™ eingeschlossen.

Tabelle 4-31: Patientenfluss der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	HGB-207	HGB-205	HGB-204	HGB-212	LTF-303 <sup>a</sup>	Gesamt im AWG <sup>b</sup>
<b>Anzahl eingeschlossener Studienteilnehmer</b>						
non-β <sup>0</sup> /β <sup>0</sup> > 12 Jahre	N=16	N=4	N=11	N=4	N=17	N=35
non-β <sup>0</sup> /β <sup>0</sup> < 12 Jahre	N=7	N=0	-	N=1	N=0	-
β <sup>0</sup> /β <sup>0</sup>	-	N=0	N=8	N=9	N=8	-
SCD	-	N=3	-	-	N=12 <sup>c</sup>	-
<b>Anzahl Studienteilnehmer, die die Mobilisierung erhalten haben; Intention-to-Treat (ITT)-Population</b>						
non-β <sup>0</sup> /β <sup>0</sup> > 12 Jahre	N=16	N=4	N=11	N=4	-	N=35
non-β <sup>0</sup> /β <sup>0</sup> < 12 Jahre	N=7	N=0	-	N=1	-	-
β <sup>0</sup> /β <sup>0</sup>	-	N=0	N=8	N=9	-	-
SCD e	-	N=3	-	-	-	-
<b>Anzahl Studienteilnehmer, die die Studie abgebrochen haben</b>						
non-β <sup>0</sup> /β <sup>0</sup> > 12 Jahre	N=1	N=0	N=1	N=0	-	N=2
non-β <sup>0</sup> /β <sup>0</sup> < 12 Jahre	N=0	N=0	-	N=0	-	-
β <sup>0</sup> /β <sup>0</sup>	-	N=0	N=0	N=0	-	-
SCD	-	N=0	-	-	-	-
<b>Anzahl Studienteilnehmer, die die Zynteglo™-Infusion erhalten haben; Transplant Population (TP)</b>						
non-β <sup>0</sup> /β <sup>0</sup> > 12 Jahre	N=15	N=4	N=10	N=3	-	N=32
non-β <sup>0</sup> /β <sup>0</sup> < 12 Jahre	N=6	N=0	-	N=1	-	-
β <sup>0</sup> /β <sup>0</sup>	-	N=0	N=8	N=7	-	-
SCD	-	N=3	-	-	-	-

	HGB-207	HGB-205	HGB-204	HGB-212	LTF-303 <sup>a</sup>	Gesamt im AWG <sup>b</sup>
<b>Anzahl Studienteilnehmer im Follow-up</b>						
non- $\beta^0/\beta^0$ > 12 Jahre	N=15	N=4	N=10	N=3	N=17	N=32
non- $\beta^0/\beta^0$ < 12 Jahre	N=6	N=0	-	N=1	N=0	-
$\beta^0/\beta^0$	-	N=0	N=8	N=7	N=8	-
SCD	-	N=3	-	-	N=12 <sup>c</sup>	-
<p>a: In der Langzeit Follow-up Studie LTF-303 wurden zum aktuellen Stand alle vier Studienteilnehmer aus der Studie HGB-204, alle zehn Studienteilnehmer aus der Studie HGB-205 und drei Teilnehmer aus der Studie HGB-207 im zugelassenen Anwendungsgebiet von Zynteglo™ eingeschlossen.</p> <p>b: Alle Studienteilnehmer im zugelassenen Anwendungsgebiet von Zynteglo™, aus den Studien HGB-207, -205, -204 und -212.</p> <p>c: In der Langzeit Follow-up Studie LTF-303 werden Patienten mit einer schweren SCD eingeschlossen, die zuvor in einer der Studien HGB-205 und HGB-206 mit Zynteglo™ behandelt wurden. Die Studie HGB-206 ist nicht relevant für die Zulassung von Zynteglo™ im zu bewertenden AWG und wird hier daher nicht präsentiert.</p> <p>Ref.: (115, 116)</p> <p>AWG: Anwendungsgebiet; ITT: Intention-to-Treat; SCD: Sichelzellkrankheit; TP: Transplant Population</p>						

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

Tabelle 4-32: Charakterisierung der Studienpopulationen (Transplant Population, TP) – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patientencharakteristika	Statistische Maße	HGB-207 (N=15 <sup>a,b</sup> )	HGB-205 (N=4 <sup>a,b</sup> )	HGB-204 (N=10 <sup>a,b</sup> )	HGB-212 (N=3 <sup>a,b</sup> )	Gesamt (N=32 <sup>a,b</sup> )
<b>Alter zur Einverständniserklärung</b>						
Jahre	N	15	4	10	3	32
	MW (StD)	19,0 (5,77)	17,5 (1,29)	22,2 (6,60)	23,7 (8,33)	20,3 (6,03)
	Median (Min; Max)	20,0 (12; 34)	17,5 (16; 19)	19,5 (16; 34)	21,0 (17; 33)	19,0 (12; 34)
<b>Alter zur Einverständniserklärung (Kategorie)</b>						
≥ 18 (Jahre)	n (%)	9 (60,0)	2 (50,0)	8 (80,0)	2 (66,7)	21 (56,6)
≥ 12 bis < 18 (Jahre)	n (%)	6 (40,0)	2 (50,0)	2 (20,0)	1 (33,3)	11 (34,4)
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	n (%)	7 (46,7)	2 (50,0)	3 (30,0)	2 (66,7)	14 (43,8)
Weiblich	n (%)	8 (53,3)	2 (50,0)	7 (70,0)	1 (33,3)	18 (56,3)
<b>Rasse</b>						
Amerikanischer Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas	n (%)	0	0	0	0	0
Asiatisch	n (%)	9 (60,0)	2 (50,0)	8 (80,0)	0	19 (59,4)
Dunkelhäutig/afroamerikanisch	n (%)	0	0	0	0	0
Hellhäutig	n (%)	6 (40,0)	2 (50,0)	2 (20,0)	3 (100,0)	13 (40,6)
Ureinwohner einer Pazifikinsel/Hawaiis	n (%)	0	0	0	0	0
Andere	n (%)	0	0	0	0	0
Nicht berichtet	n (%)	0	0	0	0	0

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

Patientencharakteristika	Statistische Maße	HGB-207 (N=15 <sup>a,b</sup> )	HGB-205 (N=4 <sup>a,b</sup> )	HGB-204 (N=10 <sup>a,b</sup> )	HGB-212 (N=3 <sup>a,b</sup> )	Gesamt (N=32 <sup>a,b</sup> )
<b>Ethnizität</b>						
Hispanisch oder lateinamerikanisch	n (%)	0	0	1 (10,0)	0	1 (3,1)
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	n (%)	15 (100,0)	4 (100,0)	8 (80,0)	3 (100,0)	30 (93,8)
Nicht berichtet	n (%)	0	0	1 (10,0)	0	1 (3,1)
<b>Splenektomie</b>						
Ja	n (%)	4 (26,7)	3 (75,0)	3 (30,0)	0	10 (31,3)
Nein	n (%)	11 (73,3)	1 (25,0)	7 (70,0)	3 (100,0)	22 (68,8)
<b>Chelattherapie zum Datum der Einverständniserklärung</b>						
	N	10	4	10	3	32
Ja	n (%)	10 (100,0)	4 (100,0)	9 (90,0)	3 (100,0)	31 (96,9)
Nein	n (%)	0	0	1 (10,0)	0	1 (3,1)
<b>Alter zu Beginn einer Chelattherapie</b>						
Jahre	N	15	4	10	3	32
	MW (StD)	5,8 (5,08)	5,0 (4,97)	9,7 (7,07)	3,5 (1,32)	6,7 (5,78)
	Median (Min; Max)	4,0 (1;17)	3,5 (1; 12)	7,5 (2; 26)	3,0 (3; 5)	5,0 (1; 26)
<b>Alter zur TDT-Diagnose</b>						
Monate	N	15	4	10	3	32
	MW (StD)	23,0 (24,47)	9,3 (13,96)	88,9 (102,41)	4,7 (4,16)	40,2 (67,00)
	Median (Min; Max)	12,0 (3; 84)	3,0 (1; 30)	68,5 (0; 315)	6,0 (0; 8)	11,0 (0; 315)

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

Patientencharakteristika	Statistische Maße	HGB-207 (N=15 <sup>a,b</sup> )	HGB-205 (N=4 <sup>a,b</sup> )	HGB-204 (N=10 <sup>a,b</sup> )	HGB-212 (N=3 <sup>a,b</sup> )	Gesamt (N=32 <sup>a,b</sup> )
<b>Alter zur ersten Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten</b>						
Monate	N	15	4	8	3	30
	MW (StD)	23,5 (25,25)	31,8 (38,11)	38,5 (42,33)	9,7 (2,08)	27,2 (31,11)
	Median (Min; Max)	10,0 (4; 84)	21,0 (1; 84)	30,0 (0; 132)	9,0 (8; 12)	12,0 (0; 132)
<b>Alter zu Beginn regelmäßiger Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten</b>						
Monate	N	15	4	10	3	32
	MW (StD)	96,4 (74,29)	52,8 (78,37)	99,2 (90,60)	23,0 (21,70)	84,9 (78,32)
	Median (Min; Max)	84,0 (6; 216)	21,0 (1; 168)	72,0 (8; 312)	12,0 (9; 48)	54,0 (1; 312)
<b>Genotyp</b>						
$\beta^0/\beta^0$	n (%)	0	0	0	0	0
$\beta^E/\beta^0$	n (%)	5 (33,3)	3 (75,0)	6 (60,0)	0	14 (43,8)
$\beta^0/\beta^+$	n (%)	6 (40,0)	0	1 (10,0)	1 (33,3)	8 (25,0)
$\beta^E/\beta^+$	n (%)	0	0	0	0	0
$\beta^+/\beta^+$	n (%)	4 (26,7)	1 (25,0)	2 (20,0)	2 (66,7)	9 (28,1)
andere	n (%)	0	0	1 (10,0)	0	1 (3,1)
fehlend	n (%)	0	0	0	0	0
<b>Transfusionsvolumen an Erythrozytenkonzentraten</b>						
ml/kg/Jahr	N	15	4	10	3	32
	MW (StD)	197,83 (35,42)	174,96 (25,61)	164,06 (30,42)	185,29 (21,21)	183,24 (34,04)
	Median (Min; Max)	192,92 (152,3; 251,3)	181,85 (138,8; 197,3)	151,28 (140,0; 234,5)	175,51 (170,7; 209,6)	175,74 (138,8; 251,3)

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

Patientencharakteristika	Statistische Maße	HGB-207 (N=15 <sup>a,b</sup> )	HGB-205 (N=4 <sup>a,b</sup> )	HGB-204 (N=10 <sup>a,b</sup> )	HGB-212 (N=3 <sup>a,b</sup> )	Gesamt (N=32 <sup>a,b</sup> )
<b>Gewichteter durchschnittlicher Hb-Nadir vor Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten</b>						
g/dl	N	15	4	10	3	32
	MW (StD)	9,49 (0,80)	9,46 (1,48)	8,73 (1,01)	9,75 (0,93)	9,27 (1,00)
	Median (Min; Max)	9,60 (7,5; 11,0)	9,44 (8,1; 10,8)	9,11 (7,0; 9,8)	9,75 (8,8; 10,7)	9,55 (7,0; 11,0)
<b>Anzahl an Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten</b>						
Transfusionen/Jahr	N	15	4	10	3	32
	MW (StD)	18,73 (6,43)	12,13 (1,18)	13,45 (1,817)	26,17 (11,719)	16,95 (6,74)
	Median (Min; Max)	17,50 (11,5; 37,0)	12,50 (10,5; 13,0)	13,75 (10,0; 16,5)	21,50 (17,5; 39,5)	14,75 (10,0; 39,5)
<p>a: Transplant Population (TP), definiert als alle Studienteilnehmer, die die Behandlung mit Zynteglo™ erhalten haben. Der Übersicht halber ist der Patientenfluss sämtlicher Studienteilnehmer in Tabelle 4-31 dargestellt.</p> <p>b: Im Rahmen des vorliegenden Dossiers werden ausschließlich Studienteilnehmer im zugelassenen Anwendungsgebiet von Zynteglo™ beschrieben.</p> <p>Ref.: (115)</p> <p>dl: Deziliter; g: Gramm; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Gruppengröße; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Wert in der jeweiligen Kategorie; StD: Standardabweichung; TDT: transfusionsabhängige <math>\beta</math>-Thalassämie; TP: Transplant Population</p>						



Die Datenschnitte der eingeschlossenen Studien HGB-207, HGB-205, HGB-204, HGB-212 und LTF-303 sind in Tabelle 4-33 beschrieben. Hierbei sind die Datenschnitte der Studienberichte dargestellt, sowie der aktuellste 2. Datenschnitt, welcher die Studienergebnisse aller eingeschlossenen Studien mit dem bisher längsten Follow-up der Studienteilnehmer enthält und daher den größten Informationsgewinn bietet. Die finalen Ergebnisse der Studien HGB-205 und HGB-204 sind, je nach Operationalisierung der Endpunkte, entweder zum 1. Datenschnitt (finalen Studienberichts) oder zu einer späteren Studienuntersuchungen im Rahmen der LTF-303 Studie innerhalb des aktuellsten 2. Datenschnitts berichtet.

Tabelle 4-33: Datenschnitte der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	1. Datenschnitt	2. Datenschnitt
<b>HGB-207</b>		
<b>Datum der Datenextraktion</b>	22.02.2018	12.06.2019
<b>Quelle</b>	Interim Studienbericht 1.0 (102)	Interim Studienbericht 2.0 (103) Zusatzanalysen (115, 116)
Anzahl Studienteilnehmer (N) (Transplant Population <sup>a</sup> )	10	15
<b>Follow-up (Monate)<sup>b</sup></b>		
MW (StD)	6,33 (4,31)	16,57 (6,35)
Median (Min; Max)	5,59 (0,8; 13,2)	16,89 (6,9; 26,3)
<b>HGB-205<sup>c</sup></b>		
<b>Datum der Datenextraktion</b>	11.10.2017	12.06.2019
<b>Quelle</b>	Finaler Studienbericht (104)	Zusatzanalysen (115, 116)
Anzahl Studienteilnehmer (N) (Transplant Population <sup>a</sup> )	4	4
<b>Follow-up (Monate)<sup>b</sup></b>		
MW (StD)	25,03 (1,34)	50,05 (11,05)
Median (Min; Max)	24,61 (24,02; 26,91)	49,58 (40,5; 60,6)
<b>HGB-204<sup>c</sup></b>		
<b>Datum der Datenextraktion</b>	07.03.2018	12.06.2019
<b>Quelle</b>	Finaler Studienbericht (106)	Zusatzanalysen (115, 116)
Anzahl Studienteilnehmer (N) (Transplant Population <sup>a</sup> )	10	10
<b>Follow-up (Monate)<sup>b</sup></b>		
MW (StD)	30,84 (7,78)	46,10 (8,06)
Median (Min; Max)	29,59 (23,1; 41,9)	44,63 (35,8; 61,3)

	1. Datenschnitt	2. Datenschnitt
<b>HGB-212<sup>d</sup></b>		
<b>Datum der Datenextraktion</b>	12.04.2019	12.06.2019
<b>Quelle</b>	Interim Studienbericht (107)	Zusatzanalysen (115, 116)
Anzahl Studienteilnehmer (N) (Transplant Population <sup>a</sup> )	3	3
<b>Follow-up (Monate)<sup>b</sup></b>		
MW (StD)	5,83 (1,16)	7,30 (1,58)
Median (Min; Max)	6,00 (4,6; 6,9)	7,75 (5,6; 8,6)
<b>LTF-303<sup>c</sup></b>		
<b>Datum der Datenextraktion</b>	20.11.2017	12.06.2019
<b>Quelle</b>	Interim Studienbericht 1.0 (108)	Interim Studienbericht 2.0 (109) Zusatzanalysen (115, 116)
Anzahl Studienteilnehmer (N) (Transplant Population <sup>a</sup> )	11	17
<b>Follow-up (Monate)<sup>b</sup></b>		
MW (StD)	32,74 (8,62)	43,36 (11,70)
Median (Min; Max)	29,63 (23,1; 47,3)	40,90 (24,0; 61,3)
<p>a: Transplant Population (TP), definiert als alle Studienteilnehmer, die die Behandlung mit Zynteglo™ erhalten haben. Der Übersicht halber ist der Patientenfluss sämtlicher Studienteilnehmer in Tabelle 4-31 dargestellt.</p> <p>b: Die Angabe bezieht sich auf die Transplant Population.</p> <p>c: Im Rahmen des vorliegenden Dossiers werden ausschließlich Studienteilnehmer im zugelassenen Anwendungsgebiet von Zynteglo™ beschrieben.</p> <p>Ref.: (102-104, 106-109, 115, 116)</p> <p>HSZ: hämatopoetische Stammzellen; HSZT: hämatopoetische Stammzelltransplantation; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Gruppengröße; StD: Standardabweichung; TDT: transfusionsabhängige <math>\beta</math>-Thalassämie; TP: Transplant Population CSR: Studienbericht</p>		

*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.*

Für die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Zynteglo™ werden gemäß dem zu bewertenden Anwendungsgebiet nachfolgend ausschließlich Studienteilnehmer im Alter ab zwölf Jahren mit TDT, die keinen  $\beta^0/\beta^0$ -Genotyp haben, und die für eine HSZT geeignet sind, für die aber kein HLA-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht, berücksichtigt. Des Weiteren werden in der nachfolgenden Beschreibung der eingeschlossenen Studien HGB-207, HGB-205, HGB-204, HGB-212 und LTF-303 ausschließlich die für vorliegende Nutzenbewertung als patientenrelevant identifizierten

Endpunkte dargestellt. Eine detaillierte Zusammenfassung sämtlicher Studienendpunkte ist in der Beschreibung der Methodik der eingeschlossenen Studien in Anhang 4-E aufgeführt.

### **HGB-207**

Bei der pivotalen Zulassungsstudie Studie HGB-207 handelt es sich um eine nicht randomisierte, nicht kontrollierte, einarmige, internationale, unverblindete Phase 3-Studie. Ziel der Studie ist es die Wirksamkeit und Sicherheit der Transplantation von Zynteglo™ bei Patienten mit TDT, die keinen  $\beta^0/\beta^0$ -Genotyp haben, zu untersuchen.

Es können weibliche und männliche Patienten mit TDT eingeschlossen werden, die keinen  $\beta^0/\beta^0$ -Genotyp aufweisen und  $\leq 50$  Jahre alt sind. Patienten, die eine  $\beta^0$ -Mutation auf beiden HBB-Allelen tragen werden von der Studienteilnahme ausgeschlossen, ebenso wie Patienten, die einen HLA-kompatiblen, verwandten HSZ-Spender zur Verfügung haben.

Die Studie ist zum Datum der Dossiererstellung laufend. Insgesamt ist die Behandlung von 23 Studienteilnehmer mit Zynteglo™ geplant. Im zu bewertenden Anwendungsgebiet wurden 16 Patienten in die Studie eingeschlossen, von denen 15 Studienteilnehmer mit Zynteglo™ behandelt wurden. Ein Studienteilnehmer wurde nach einem Zyklus der Stammzell-Mobilisierung aufgrund von Schwangerschaft von der weiteren Studienbehandlung ausgeschlossen.

Die Studienteilnehmer erhielten eine Behandlung mit Filgrastim und Plerixafor zur Mobilisierung und Gewinnung der autologen CD34<sup>+</sup>-Stammzellen mittels Apherese, die für die Herstellung von Zynteglo™ verwendet wurden. Zudem wurden native autologe CD34<sup>+</sup> Zellen (Rescue-Zellen) für den Fall zur Notwendigkeit einer rettenden Behandlungsmaßnahme zurückgehalten.

Nach der Freigabe von Zynteglo™ für die klinische Anwendung durchliefen die Studienteilnehmer eine myeloablative Konditionierung mit Busulfan als intravenöse Infusion über vier aufeinanderfolgende Tage. Nach einer Auswaschphase von mindestens 48h Stunden erhielten die Studienteilnehmer eine einmalige Behandlung mit Zynteglo™ als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von weniger als 30 min innerhalb von maximal vier Stunden nach dem Auftauen Zynteglo™.

Vom Zeitpunkt der Zynteglo™-Infusion erfolgte die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung über insgesamt 24 Monate. Der primäre patientenrelevante Endpunkt der Studie ist die Erfassung der Transfusionsunabhängigkeit, definiert als kontinuierlicher Zeitraum von mindestens zwölf Monaten ohne den Erhalt von einer Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten und einem gewichteten durchschnittlichen Hb-Wert von  $\geq 9$  g/dl zu jeder Zeit nach der Zynteglo™-Infusion. Sekundäre patientenrelevante Endpunkte umfassen die Transfusionsreduktion, die Veränderung des Hb-Wertes zu Baseline und die Reduktion des Bedarfs einer Therapie zur Eisenelimination. Zu den patientenrelevanten exploratorischen Endpunkten zählen die Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands gemessen anhand der EQ-5D(-Y) VAS (in Abhängigkeit vom Alter) und die Veränderung der gesundheitsbezogene Lebensqualität zu Baseline gemessen anhand des PedsQL, des SF-36v2

und des FACT-BMT (jeweils in Abhängigkeit vom Alter). Patientenrelevante sicherheitsbezogene Endpunkte sind das Gesamtüberleben sowie die transplantationsbezogene Mortalität, unerwünschte Ereignisse, der Nachweis von Vektor-abgeleiteten RCL und der Anteil Studienteilnehmer, die die Definition der klonalen Dominanz erfüllen.

Im Anschluss an die Nachbeobachtung der Studienteilnehmer über 24 Monate im Rahmen der Studie HGB-207 werden die Studienteilnehmer in die Langzeit Follow-up Studie LTF-303 aufgenommen. Dabei wird die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Zynteglo™ über 13 weitere Jahre erfasst.

### **HGB-205**

Bei der Studie HGB-205 handelt es sich um eine nicht randomisierte, nicht kontrollierte (einarmlige), multizentrische, unverblindete Studie der Phase 1/2. Ziel der Studie war es die Sicherheit und Verträglichkeit, sowie das erfolgreiche Engraftment von Zynteglo™ bei Studienteilnehmer mit schwerer Sichelzellerkrankung oder  $\beta$ -Thalassämie major zu untersuchen.

Es konnten weibliche und männliche Patienten mit TDT oder schwerer SCD unabhängig vom Genotyp eingeschlossen werden, die zwischen fünf und 35 Jahre alt sind. Patienten, die einen HLA-kompatiblen, verwandten HSZ-Spender zur Verfügung haben wurden von der Studie ausgeschlossen.

Im zu bewertenden Anwendungsgebiet wurden vier Patienten in die Studie eingeschlossen und mit Zynteglo™ behandelt. Kein Studienteilnehmer hat die Studienbehandlung oder das Follow-up abgebrochen.

Die Studienteilnehmer erhielten eine Behandlung mit Filgrastim und Plerixafor zur Mobilisierung und Gewinnung der autologen CD34<sup>+</sup>-Stammzellen mittels Apherese für die Herstellung von Zynteglo™, sowie zur Aufbewahrung von nativen autologen CD34<sup>+</sup> Zellen (Rescue-Zellen) für den Fall zur Notwendigkeit einer rettenden Behandlungsmaßnahme. Alternativ zur Stammzell-Mobilisierung und Apherese war eine Knochenmarksentnahme der Stammzellen möglich.

Nach der Freigabe von Zynteglo™ für die klinische Anwendung durchliefen die Studienteilnehmer eine myeloablative Konditionierung mit Busulfan als intravenöse Infusion über vier aufeinanderfolgende Tage. Nach einer Auswaschphase von etwa 72 Stunden erhielten die Studienteilnehmer eine einmalige Behandlung mit Zynteglo™ als intravenöse Infusion.

Im Anschluss an die Zynteglo™-Infusion erfolgte die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung über insgesamt 24 Monate. Hierbei ist anzumerken, dass für die Studie HGB-205 für den Antrag auf Marktzulassung bei der EMA weitere Endpunkte ergänzend zu den im Studienprotokoll spezifizierten Endpunkten definiert wurden. Eine umfassende Beschreibung der Studie ist in der Beschreibung der Methodik der eingeschlossenen Studien in Anhang 4-E aufgeführt. Zu den primären patientenrelevanten Endpunkten der Studie zählten, nach Anpassung der Endpunkte für den Antrag auf Marktzulassung, die Erfassung der Transfusionsunabhängigkeit und der

Transfusionsreduktion, sowie die Veränderung des Hb-Wertes zu Baseline. Die Transfusionsunabhängigkeit war definiert als kontinuierlicher Zeitraum von mindestens zwölf Monaten ohne den Erhalt von einer Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten und einem gewichteten durchschnittlichen Hb-Wert von  $\geq 9$  g/dl zu jeder Zeit nach der Zynteglo™-Infusion. Die Transfusionsreduktion wurde durch den Anteil an Studienteilnehmern mit einer Reduktion des Transfusionsvolumens an Erythrozytenkonzentraten von mindestens 50 %, 60 %, 75 %, 90 % oder 100 % operationalisiert. Dazu wurde das Transfusionsvolumen an Erythrozytenkonzentraten in ml/kg/Jahr zwischen Monat 6 nach der Zynteglo™-Infusion bis zur letzten Studienuntersuchung mit dem durchschnittlichen annualisierten Transfusionsvolumen an Erythrozytenkonzentraten in ml/kg/Jahr der letzten zwei Jahre vor Studieneinschluss verglichen. Die Reduktion des Bedarfs einer Therapie zur Eisenelimination war ein patientenrelevanter exploratorischer Endpunkt der Studie zur Einreichung der Zulassung. Zu den patientenrelevanten sicherheitsbezogenen Endpunkten zur Einreichung der Zulassung zählten das Gesamtüberleben, die transplantationsbezogene Mortalität, unerwünschte Ereignisse, der Nachweis von Vektor-abgeleiteten RCL und der Anteil Studienteilnehmer, die die Definition der klonalen Dominanz erfüllen. Die Erfassung der Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität waren im Rahmen der Studie HGB-205 nicht vorgesehen.

Im Anschluss an die Nachbeobachtung der Studienteilnehmer über 24 Monate im Rahmen der Studie HGB-205 wurden die Studienteilnehmer in die Langzeit Follow-up Studie LTF-303 aufgenommen. Dabei wird die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Zynteglo™ über 13 weitere Jahre erfasst.

#### **HGB-204**

Bei der Studie HGB-204 handelt es sich um eine nicht randomisierte, nicht kontrollierte (einarmlige), internationale, unverblindete Studie der Phase 1/2. Ziel der Studie war es die Sicherheit und Wirksamkeit von Zynteglo™ bei Patienten mit  $\beta$ -Thalassämie major zu untersuchen.

Es konnten weibliche und männliche Patienten mit TDT unabhängig vom Genotyp eingeschlossen werden, die zwischen zwölf und 35 Jahre alt sind.

Im zu bewertenden Anwendungsgebiet wurden elf Patienten eingeschlossen, von denen zehn Studienteilnehmer mit Zynteglo™ behandelt wurden. Ein Studienteilnehmer wurde nach einem Zyklus der Mobilisierung mit G-CSF und Plerixafor aufgrund von einer inadäquaten Stammzell-Mobilisierung von der weiteren Studienbehandlung ausgeschlossen.

Die Studienteilnehmer erhielten eine Behandlung mit Filgrastim und Plerixafor zur Mobilisierung und Gewinnung der autologen CD34<sup>+</sup>-Stammzellen mittels Apherese für die Herstellung von Zynteglo™, sowie zur Aufbewahrung von nativen autologen CD34<sup>+</sup> Zellen (Rescue-Zellen) für den Fall zur Notwendigkeit einer rettenden Behandlungsmaßnahme.

Nach der Freigabe von Zynteglo™ für die klinische Anwendung durchliefen die Studienteilnehmer eine myeloablative Konditionierung mit Busulfan als intravenöse Infusion

über vier aufeinanderfolgende Tage. Nach einer Auswaschphase von mindestens 72 Stunden erhielten die Studienteilnehmer eine einmalige Behandlung mit Zynteglo™ als intravenöse Infusion.

Im Anschluss an die Zynteglo™-Infusion erfolgte die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung über insgesamt 24 Monate. Hierbei ist anzumerken, dass für die Studie HGB-204 für den Antrag auf Marktzulassung bei der EMA weitere Endpunkte ergänzend zu den im Studienprotokoll spezifizierten Endpunkten definiert wurden. Eine umfassende Beschreibung der Studie ist in der Beschreibung der Methodik der eingeschlossenen Studien in Anhang 4-E aufgeführt. Der primäre Endpunkte der Studien, nach Anpassung für den Antrag auf Marktzulassung, war die Erfassung der Transfusionsunabhängigkeit, definiert als kontinuierlicher Zeitraum von mindestens zwölf Monaten ohne den Erhalt von einer Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten und einem gewichteten durchschnittlichen Hb-Wert von  $\geq 9$  g/dl zu jeder Zeit nach der Zynteglo™-Infusion. Die patientenrelevanten sekundären Endpunkte der Studie zur Einreichung der Zulassung umfassten die Transfusionsreduktion und die Veränderung des Hb-Wertes zu Baseline. Die Reduktion des Bedarfs einer Therapie zur Eisnelimination, die Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands gemessen anhand der EQ-5D(-Y) VAS (in Abhängigkeit vom Alter) und die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des PedsQL und des SF-36v2 (jeweils in Abhängigkeit vom Alter) zählten zu den patientenrelevanten exploratorischen Endpunkten der Studie zur Einreichung der Zulassung. Patientenrelevante sicherheitsbezogene Endpunkte zur Einreichung der Zulassung sind das Gesamtüberleben, die transplantationsbezogene Mortalität, unerwünschte Ereignisse, der Nachweis von Vektor-abgeleiteten RCL, und der Anteil Studienteilnehmer, die die Definition der klonalen Dominanz erfüllen.

Im Anschluss an die Nachbeobachtung der Studienteilnehmer über 24 Monate im Rahmen der Studie HGB-204 wurden die Studienteilnehmer in die Langzeit Follow-up Studie LTF-303 aufgenommen. Dabei wird die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Zynteglo™ über 13 weitere Jahre erfasst.

## **HGB-212**

Bei der Studie HGB-212 handelt es sich um eine nicht randomisierte, nicht kontrollierte (einarmlige), internationale, unverblindete Studie der Phase 3. Ziel der Studie ist es die Wirksamkeit und Sicherheit von Zynteglo™ bei Patienten mit TDT, die einen  $\beta^0/\beta^0$ -Genotyp aufweisen, zu untersuchen.

Es können weibliche und männliche Patienten mit TDT eingeschlossen werden, die einen  $\beta^0/\beta^0$ -Genotyp aufweisen und  $\leq 50$  Jahre alt sind. Patienten mit TDT, die die non- $\beta^0/\beta^0$ -Mutation IVS I-110 aufweisen, werden zusätzlich in die Studie eingeschlossen. Patienten, die einen HLA-kompatiblen, verwandten HSZ-Spender zur Verfügung haben, werden von der Studie ausgeschlossen.

Im zu bewertenden Anwendungsgebiet wurden zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung vier Patienten eingeschlossen, von denen bisher drei Studienteilnehmer mit Zynteglo™ behandelt wurden.

Die Studienteilnehmer erhielten eine Behandlung mit Filgrastim und Plerixafor zur Mobilisierung und Gewinnung der autologen CD34<sup>+</sup>-Stammzellen mittels Apherese für die Herstellung von Zynteglo™, sowie zur Aufbewahrung von nativen autologen CD34<sup>+</sup> Zellen (Rescue-Zellen) für den Fall zur Notwendigkeit einer rettenden Behandlungsmaßnahme.

Nach der Freigabe von Zynteglo™ für die klinische Anwendung durchliefen die Studienteilnehmer eine myeloablative Konditionierung mit Busulfan als intravenöse Infusion über vier aufeinanderfolgende Tage. Nach einer Auswaschphase von mindestens 48 Stunden erhielten die Studienteilnehmer eine einmalige Behandlung mit Zynteglo™ als intravenöse Infusion.

Im Anschluss an die Zynteglo™-Infusion erfolgt die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung über insgesamt 24 Monate. Der primäre Endpunkt der Studie ist die Erfassung der Transfusionsunabhängigkeit, definiert als kontinuierlicher Zeitraum von mindestens zwölf Monaten ohne den Erhalt von einer Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten und einem gewichteten durchschnittlichen Hb-Wert von  $\geq 9$  g/dl zu jeder Zeit nach der Zynteglo™-Infusion. Sekundäre Endpunkte umfassen die Transfusionsreduktion, die Veränderung des Hb-Wertes zu Baseline, die Charakterisierung der Chelattherapie, die Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands gemessen anhand der EQ-5D(-Y) VAS (in Abhängigkeit vom Alter), die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des PedsQL, des SF-36v2 und des FACT-BMT (jeweils in Abhängigkeit vom Alter). Patientenrelevante sicherheitsbezogene Endpunkte sind das Gesamtüberleben sowie die transplantationsbezogene Mortalität, der Nachweis von Vektor-abgeleiteten RCL, der Anteil Studienteilnehmer, die die Definition der klonalen Dominanz erfüllen, und unerwünschte Ereignisse.

Im Anschluss an die Nachbeobachtung der Studienteilnehmer über 24 Monate im Rahmen der Studie HGB-212 werden die Studienteilnehmer in die Langzeit Follow-up Studie LTF-303 aufgenommen. Dabei wird die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Zynteglo™ über 13 weitere Jahre erfasst.

### **LTF-303**

Bei der Studie LTF-303 handelt es sich um eine nicht randomisierte, nicht kontrollierte (einarmige), internationale, unverblindete Langzeit Follow-up Studie. Ziel der Studie ist es die Sicherheit und Wirksamkeit von Zynteglo™ bei geeigneten Teilnehmern aus den Studien HGB-207, HGB-206, HGB-205, HGB-204 und HGB-212 über weitere 13 Jahre zu untersuchen.

Es können weibliche und männliche Patienten mit TDT unabhängig vom Genotyp und Patienten mit einer schweren SCD eingeschlossen werden, die zuvor in einer der Studien HGB-207, HGB-206, HGB-205, HGB-204 oder HGB-212 mit Zynteglo™ behandelt wurden.

Patienten werden von der Studie ausgeschlossen, wenn sie eine nicht-detektierbare Kopienanzahl des lentiviralen Vektor von  $< 0,0003$  Kopien/diploidem Genom im peripheren Blut in zwei aufeinanderfolgenden Messungen aufweisen, die mindestens einen Monat voneinander entfernt liegen und jeweils mindestens zwölf Monate nach der Zynteglo™-Infusion stattgefunden haben.

Im zu bewertenden Anwendungsgebiet wurden zum aktuellen Stand 17 Studienteilnehmer in die Studie eingeschlossen. Dabei handelt es sich um alle vier Studienteilnehmer aus der Studie HGB-204, alle zehn Studienteilnehmer aus der Studie HGB-205 und drei Teilnehmer aus der Studie HGB-207 im zugelassenen Anwendungsgebiet von Zynteglo™.

Bei der Studie LTF-303 handelt es sich um eine Langzeit Follow-up Studie der Studienteilnehmer, die in der jeweiligen Ursprungsstudie mit Zynteglo™ behandelt wurden. Die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung erfolgt über 13 Jahre. Zu den primären Endpunkten der Studie zählen die Erfassung der Transfusionsunabhängigkeit und der Transfusionsreduktion. Die Transfusionsunabhängigkeit ist definiert als kontinuierlicher Zeitraum von mindestens zwölf Monaten ohne den Erhalt von einer Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten und einem gewichteten durchschnittlichen Hb-Wert von  $\geq 9$  g/dl zu jeder Zeit nach der Zynteglo™-Infusion. Die Transfusionsreduktion wird durch den Anteil an Studienteilnehmern mit einer Reduktion des Transfusionsvolumens an Erythrozytenkonzentraten von mindestens 50 %, 60 %, 75 %, 90 % oder 100 % operationalisiert. Dazu wird das Transfusionsvolumens an Erythrozytenkonzentraten in ml/kg/Jahr zwischen dem definierten Zeitpunkt aus der Ursprungsstudie bis zur letzten Studienuntersuchung mit dem durchschnittlichen annualisierten Transfusionsvolumen an Erythrozytenkonzentraten in ml/kg/Jahr der letzten zwei Jahre vor Studieneinschluss verglichen. Weitere primäre Endpunkte umfassen die Veränderung des Hb-Wertes zu Baseline, die Reduktion des Bedarfs einer Therapie zur Eisenelimination, die Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands gemessen anhand der EQ-5D(-Y) VAS (in Abhängigkeit vom Alter) und die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des PedsQL, des SF-36v2 und des FACT-BMT (jeweils in Abhängigkeit vom Alter). Patientenrelevante sicherheitsbezogene Endpunkte sind das Gesamtüberleben, der Nachweis von Vektor-abgeleiteten RCL, der Anteil Studienteilnehmer, die die Definition der klonalen Dominanz erfüllen, und unerwünschte Ereignisse.

### **Unterschiede zwischen den Studien**

Die Studien HGB-207, HGB-205, HGB-204 und HGB-212 variieren gemäß Studienprotokoll hinsichtlich der Aufnahme verschiedener Patientenpopulationen. So werden in der Studie HGB-207 ausschließlich Patienten mit TDT, die keinen  $\beta^0/\beta^0$ -Genotyp haben, eingeschlossen, wohingegen in den Studien HGB-205 und HGB-204 Patienten mit TDT unabhängig vom zugrundeliegenden Genotyp eingeschlossen wurden. Zusätzlich wurden in der Studie HGB-205 auch Patienten mit schwerer Sichelzellerkrankung eingeschlossen. In der Studie HGB-207 werden Patienten mit TDT, die eine  $\beta^0/\beta^0$ -Genotyp aufweisen, sowie Patienten mit der non- $\beta^0/\beta^0$ -Mutation IVS I-110, eingeschlossen. Die einzelnen Patientenpopulationen im vorliegenden Anwendungsgebiet sind zwischen den eingeschlossenen Studien vergleichbar.



Die Studien unterscheiden sich weiterhin gemäß Studienprotokoll hinsichtlich der Aufnahme von Patienten unterschiedlichen Alters. In den Studien HGB-207 und HGB-212 können Patienten  $\leq 50$  Jahre eingeschlossen werden. In den Studien HGB-205 und HGB-204 erfolgte eine Alterseinschränkung der Patienten auf  $\geq 5$  bis  $\leq 35$  Jahre bzw.  $\geq 12$  bis  $\leq 35$  Jahre.

Für die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens Zynteglo™ werden im vorliegenden Dossier ausschließlich Studienteilnehmer im Alter ab zwölf Jahren mit TDT, die keinen  $\beta^0/\beta^0$ -Genotyp haben, und die für eine HSZT geeignet sind, für die aber kein HLA-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht, und somit der Zielpopulation von Zynteglo™ entsprechen, beschrieben.

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Bei den Studien HGB-207, HGB-204, HGB-212 und LTF-303 handelt es sich um multizentrische, internationale Studien, die unter anderem auch in Österreich und Deutschland durchgeführt werden. Die Studie HGB-205 ist eine nationale Studie, die in einem Studienzentrum in Frankreich durchgeführt wurde. Somit kann davon ausgegangen werden, dass die Studienpopulation mit der deutschen Zielpopulation vergleichbar ist.

Die Studienergebnisse sind unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten einhergehen, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.2.3.2.2 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 4-34: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen 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			
HGB-207	- <sup>a</sup>	nein	nein	nein	ja	ja	- <sup>a</sup>
HGB-205	- <sup>a</sup>	nein	nein	nein	ja	ja	- <sup>a</sup>
HGB-204	- <sup>a</sup>	nein	nein	nein	ja	ja	- <sup>a</sup>
HGB-212	- <sup>a</sup>	nein	nein	nein	ja	ja	- <sup>a</sup>
LTF-303	- <sup>a</sup>	nein	nein	nein	ja	ja	- <sup>a</sup>
a: Nicht zutreffend, da es sich bei den eingeschlossenen Studien um nicht randomisierte Studien handelt.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den eingeschlossenen Studien HGB-207, HGB-205, HGB-204, HGB-212 und LTF-303 handelt es sich um nicht randomisierte, nicht kontrollierte und unverblindete Studien. Aufgrund des Studiendesigns gelten die Studien somit als potenziell hoch verzerrt. Soweit nicht anderweitig beschrieben, gilt die nachfolgende Darstellung des Verzerrungspotenzials für alle eingeschlossenen Studien.

#### **Verdeckung der Gruppenzuteilung**

Da es sich um nicht randomisierte, unverblindete Studien handelt, können keine Aussagen zur Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht werden.

#### **Verblindung der Patienten und der Endpunkterheber**

Sowohl Patienten als auch Endpunkterheber waren aufgrund des nicht vergleichenden Studiendesign gegenüber der Intervention nicht verblindet.

**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP, Studienbericht und Studienregistereintrag überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Bei den Studien HGB-205 und HGB-204 findet sich auch eine Übereinstimmung mit den dargestellten Ergebnissen in der Publikation von Thompson et al., 2018 (85).

**Sonstige Aspekte**

Der Patientenfluss ist in allen eingeschlossenen Studien transparent dargestellt. Die Methodik der Auswertung ist, sofern vorhanden, transparent in Studienprotokollen, Studienberichten und SAP beschrieben und es wurden adäquate statistische Verfahren verwendet.

**4.3.2.3.3 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 4-35: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	HGB-207	HGB-205	HGB-204	HGB-212	LTF-303
<b>Mortalität<sup>a</sup></b>					
Gesamtüberleben <sup>a</sup>	ja	ja	ja	ja	ja
Transplantationsbezogene Mortalität <sup>a</sup>	ja	ja	ja	ja	nein
<b>Morbidität</b>					
Transfusionsunabhängigkeit	ja	ja	ja	ja <sup>b</sup>	ja
Transfusionsreduktion	ja	ja	ja	ja	ja
Veränderung des Hb-Wertes zu Baseline	ja	ja	ja	ja	ja
Reduktion des Bedarfs einer Therapie zur Eisenelemination	ja	ja	ja	ja	ja
Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands (EQ-5D-(Y) VAS)	ja	nein	nein	nein	nein
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des PedsQL	ja	nein	nein	nein	nein
Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des FACT-BMT	ja	nein	nein	nein	nein
Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-36v2	ja	nein	nein	nein	nein

Studie	HGB-207	HGB-205	HGB-204	HGB-212	LTF-303
<b>Sicherheit</b>					
Nachweis von Vektor-abgeleiteten RCL	ja	ja	ja	ja	ja
Anteil Studienteilnehmer, die die Definition der klonalen Dominanz erfüllen	ja	ja	ja	ja	ja
Unerwünschte Ereignisse	ja	ja	ja	ja	ja
<p>Im Rahmen des vorliegenden Dossiers werden ausschließlich die für die Nutzenbewertung von Zynteglo™ im zugelassenen Anwendungsgebiet als patientenrelevant identifizierten Endpunkte der eingeschlossenen Studien HGB-207, HGB-205, HGB-204, HGB-212 und LTF-303 dargestellt. Eine umfassende Beschreibung der dargestellten Studien ist in der Beschreibung der Methodik der eingeschlossenen Studien in Anhang 4-E aufgeführt.</p> <p>a: Der Endpunkt Mortalität wurde in den dargestellten Studien nicht als primärer oder sekundärer Endpunkt definiert. Die Dokumentation des Gesamtüberlebens sowie der transplantationsbezogenen Mortalität erfolgte im Rahmen der Nutzendimension Sicherheit.</p> <p>b: Die Studie HGB-212 ist zum Zeitpunkt der Dossiererstellung laufend, daher liegen im Rahmen des Endpunktes Transfusionsunabhängigkeit bisher ausschließlich Ergebnisse für das transfusionsfreie Überleben vor.</p> <p>EQ-5D-3L: European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version; EQ-5D-Y: European Quality of Life 5 Dimensions Youth; FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplant; Hb: Hämoglobin; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory™; RCL: replikationskompetente Lentiviren; SF-36v2: Short-Form-36 version 2; VAS: visuelle Analogskala</p>					

#### 4.3.2.3.3.1 Mortalität

In den eingeschlossenen Studien HGB-207, HGB-205, HGB-204, HGB-212 und LTF-313 wurden Todesfälle im Rahmen der Nutzendimension Sicherheit erfasst.

##### 4.3.2.3.3.1.1 Gesamtüberleben

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung des Endpunktes Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung <sup>a</sup>
HGB-207	<p><u>Endpunkt: Gesamtüberleben</u></p> <p>Das Gesamtüberleben wurde durch die Zeit zwischen dem Datum der Zynteglo™-Infusion (Studientag 1) und dem Zeitpunkt des Todes operationalisiert. Das Zensurdatum entspricht dem Tag, an dem der Studienteilnehmer zuletzt nachweislich am Leben war.</p> <p><u>Auswertung:</u> Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Intention-to-Treat (ITT) Population erfolgen, definiert als alle Studienteilnehmer, die eine Behandlung im Rahmen der Studie erhalten haben, beginnend bei der Mobilisierung mit G-CSF und Plerixafor. Die Ergebnisse wurden anhand von deskriptiver Statistik für jeden Studienteilnehmer einzeln,</p>

Studie	Operationalisierung <sup>a</sup>
	<p>sowie zusammengefasst für die analysierte Population beschrieben (Zeit zwischen dem Datum der Zynteglo™-Infusion (Studientag 1) und dem Zeitpunkt des Todes bzw. dem Zensurdatum). Die Erfassung und Dokumentation der Todesfälle erfolgte im Rahmen der Sicherheit und wurde nach MedDRA (Version 19.0) kodiert (siehe Tabelle 4-76).</p> <p>Die dargestellten Ergebnisse wurden im Rahmen des 2. Datenschnitts vom 12.06.2019 (Interim Studienbericht 2.0 und Zusatzanalysen) ermittelt (siehe Tabelle 4-33).</p>
HGB-205	<p><u>Endpunkt: Gesamtüberleben</u></p> <p>Der Endpunkt wurde analog zu Studie HGB-207 operationalisiert und ausgewertet. Die Erfassung und Dokumentation der Todesfälle erfolgte im Rahmen der Sicherheit und wurde nach MedDRA (Version 19.0) kodiert (siehe Tabelle 4-76).</p> <p>Die dargestellten Ergebnisse basieren auf dem finalen Datenschnitt der Studie vom 11.10.2017 (Finaler Studienbericht Version 1.0 vom 28.02.2018) sowie dem 2. Datenschnitt vom 12.06.2019 (Zusatzanalysen), in dem Ergebnisse des Langzeit Follow-ups der Studienteilnehmer im Rahmen der Studie LTF-303 erhoben wurden (siehe Tabelle 4-33).</p>
HGB-204	<p><u>Endpunkt: Gesamtüberleben</u></p> <p>Der Endpunkt wurde analog zu Studie HGB-207 operationalisiert und ausgewertet. Die Erfassung und Dokumentation der Todesfälle erfolgte im Rahmen der Sicherheit und wurde nach MedDRA (Version 19.0) kodiert (siehe Tabelle 4-76).</p> <p>Die dargestellten Ergebnisse basieren auf dem finalen Datenschnitt der Studie vom 07.03.2018 (Finaler Studienbericht Version 1.0 vom 14.06.2018) sowie dem 2. Datenschnitt vom 12.06.2019 (Zusatzanalysen), in dem Ergebnisse des Langzeit Follow-ups der Studienteilnehmer im Rahmen der Studie LTF-303 erhoben wurden (siehe Tabelle 4-33).</p>
HGB-212	<p><u>Endpunkt: Gesamtüberleben</u></p> <p>Der Endpunkt wurde analog zu Studie HGB-207 operationalisiert und ausgewertet. Die Erfassung und Dokumentation der Todesfälle erfolgte im Rahmen der Sicherheit und wurde nach MedDRA (Version 19.0) kodiert (siehe Tabelle 4-76).</p> <p>Die dargestellten Ergebnisse wurden im Rahmen des 2. Datenschnitts vom 12.06.2019 (Zusatzanalysen) ermittelt (siehe Tabelle 4-33).</p>
LTF-303	<p><u>Endpunkt: Gesamtüberleben</u></p> <p>Der Endpunkt wurde analog zu Studie HGB-207 operationalisiert und ausgewertet. Todesfälle werden zu Jahr 3, 5, 10 und 15 berichtet.</p> <p>Die Erfassung und Dokumentation der Todesfälle erfolgt im Rahmen der Sicherheit und wurde nach MedDRA (Version 19.0) kodiert (siehe Tabelle 4-76).</p> <p>Die dargestellten Ergebnisse wurden im Rahmen des 2. Datenschnitts vom 12.06.2019 (Interim Studienbericht 2.0 und Zusatzanalysen) ermittelt (siehe Tabelle 4-33).</p>
<p>a: Ergänzende Informationen zur Operationalisierung des Endpunktes sind in Abschnitt 4.2.5.2 aufgeführt. ITT: Intention-to-Treat; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities</p>	

*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.*

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

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HGB-207	hoch	nein	ja	ja	ja	niedrig
HGB-205	hoch	nein	ja	ja	ja	niedrig
HGB-204	hoch	nein	ja	ja	ja	niedrig
HGB-212	hoch	nein	ja	ja	ja	niedrig
LTF-303	hoch	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat						

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

Soweit nicht anderweitig beschrieben, gilt die nachfolgende Darstellung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene für alle eingeschlossenen Studien (HGB-207, HGB-205, HGB-204, HGB-212 und LTF-303).

#### ***Verzerrungspotenzial auf Studienebene***

Bei allen eingeschlossenen Studien handelt es sich um einarmige, unverblindete Studien, so dass das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als hoch eingestuft wird.

#### ***Verblindung Endpunkterheber***

Es handelt sich bei den eingeschlossenen Studien um einarmige, unverblindete Studien. Die Datenerhebung für den Endpunkt Gesamtüberleben erfolgte demnach nicht verblindet.

#### ***Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips***

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Intention-to-Treat (ITT)-Population, definiert als alle Studienteilnehmer, die eine Behandlung im Rahmen der Studie erhalten haben, beginnend bei der Mobilisierung mit G-CSF und Plerixafor.

#### ***Ergebnisunabhängige Berichterstattung***

Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent in den Studienberichten, sofern vorhanden, beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP, Studienbericht und Studienregistereintrag überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Bei den Studien HGB-205 und HGB-204 findet sich auch eine Übereinstimmung mit den dargestellten Ergebnissen in der Publikation von Thompson et al., 2018 (85).

**Sonstige Aspekte**

Die Beschreibung der Methodik des Endpunktes Gesamtüberleben ist transparent dargestellt und es wurden adäquate statistische Verfahren verwendet. Der Patientenfluss der Studien ist transparent beschrieben.

**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**

Es handelt sich bei allen eingeschlossenen Studien um einarmige, unverblindete Studien, so dass der Endpunkt unverblindet erhoben wurde. Es liegt eine transparente Analyse und Darstellung der Ergebnisse zwischen den Studienunterlagen vor. Es liegen keine sonstigen verzerrenden Aspekte bezüglich des Endpunktes vor. Die Erfassung des Endpunktes Gesamtüberleben wurde anhand des objektiv feststellbaren Ereignisses Tod bewertet, so dass aufgrund des offenen Studiendesigns keine Einschränkung hinsichtlich der Ergebnissicherheit des Endpunktes vorliegt. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben insgesamt als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Studie	HGB-207 n/N (%)	HGB-205 n/N (%)	HGB-204 n/N (%)	HGB-212 n/N (%)	Gesamt <sup>a</sup> n/N (%)
<b>Gesamtüberleben</b>	16/16 (100,0)	4/4 (100,0)	11/11 (100,0)	4/4 (100,0)	35/35 <sup>b</sup> (100,0)
a: Alle Studienteilnehmer im zu bewertenden Anwendungsgebiet von Zynteglo™ aus den Studien HGB-207, -205, -204, -212 und LTF-303. b: Von den insgesamt 35 Studienteilnehmern wurden zum Zeitpunkt der Datenextraktion 17 Studienteilnehmer bereits in der Langzeit Follow-up Studie LTF-303 nachbeobachtet. Ref.: (103, 104, 106, 109, 115) ITT: Intention-to-Treat; N: Gruppengröße; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis					

Von den 35 eingeschlossenen Studienteilnehmern in der ITT-Population sind zum Zeitpunkt des Datenschnitts alle Patienten am Leben. Aufgrund des Nichtauftretens von Todesfällen wurde die Zeit zwischen dem Datum der Zynteglo™-Infusion (Studientag 1) und dem Zeitpunkt des Todes nicht ermittelt.

**4.3.2.3.3.1.2 Transplantationsbezogene Mortalität**

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung des Endpunktes Transplantationsbezogene Mortalität – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung <sup>a</sup>
HGB-207	<p><u>Endpunkt: Transplantationsbezogene Mortalität</u></p> <p>Die transplantationsbezogene Mortalität wurde durch den Prüfarzt erhoben und für den Zeitraum zwischen dem Datum des Screenings bis zu 100 Tage sowie bis zu 365 Tage nach der Zynteglo™-Infusion erfasst.</p> <p><u>Auswertung:</u> Die Analyse des Endpunktes sollte auf Basis der Transplant Population (TP), definiert als alle Studienteilnehmer, die die Behandlung mit Zynteglo™ erhalten haben, erfolgen. Die Ergebnisse sollten anhand von deskriptiver Statistik für jeden Studienteilnehmer einzeln, sowie zusammengefasst für die analysierte Population beschrieben (Anzahl und Prozentanteil an Studienteilnehmern in jeder Kategorie). Aufgrund des Nichtauftretens von Todesfällen wurde keine Analyse des Endpunktes Transplantationsbezogenen Mortalität durchgeführt.</p> <p>Die Erfassung und Dokumentation der Todesfälle erfolgte im Rahmen der Sicherheit und wurde nach MedDRA (Version 19.0) kodiert (siehe Tabelle 4-76).</p> <p>Die dargestellten Ergebnisse wurden im Rahmen des 2. Datenschnitts vom 12.06.2019 (Interim Studienbericht 2.0 und Zusatzanalysen) ermittelt (siehe Tabelle 4-33).</p>
HGB-205	<p><u>Endpunkt: Transplantationsbezogene Mortalität</u></p> <p>Der Endpunkt wurde analog zu Studie HGB-207 operationalisiert und ausgewertet.</p> <p>Die Erfassung und Dokumentation der Todesfälle erfolgte im Rahmen der Sicherheit und wurde nach MedDRA (Version 19.0) kodiert (siehe Tabelle 4-76).</p> <p>Die dargestellten Ergebnisse basieren auf dem finalen Datenschnitt der Studie vom 11.10.2017 (Finaler Studienbericht Version 1.0 vom 28.02.2018) sowie dem 2. Datenschnitt vom 12.06.2019 (Zusatzanalysen), in dem Ergebnisse des Langzeit Follow-ups der Studienteilnehmer im Rahmen der Studie LTF-303 erhoben wurden (siehe Tabelle 4-33).</p>
HGB-204	<p><u>Endpunkt: Transplantationsbezogene Mortalität</u></p> <p>Der Endpunkt wurde analog zu Studie HGB-207 operationalisiert und ausgewertet.</p> <p>Die Erfassung und Dokumentation der Todesfälle erfolgte im Rahmen der Sicherheit und wurde nach MedDRA (Version 19.0) kodiert (siehe Tabelle 4-76).</p> <p>Die dargestellten Ergebnisse basieren auf dem finalen Datenschnitt der Studie vom 07.03.2018 (Finaler Studienbericht Version 1.0 vom 14.06.2018) sowie dem 2. Datenschnitt vom 12.06.2019 (Zusatzanalysen), in dem Ergebnisse des Langzeit Follow-ups der Studienteilnehmer im Rahmen der Studie LTF-303 erhoben wurden (siehe Tabelle 4-33).</p>
HGB-212	<p><u>Endpunkt: Transplantationsbezogene Mortalität</u></p> <p>Der Endpunkt wurde analog zu Studie HGB-207 operationalisiert und ausgewertet.</p> <p>Die Erfassung und Dokumentation der Todesfälle erfolgte im Rahmen der Sicherheit und wurde nach MedDRA (Version 19.0) kodiert (siehe Tabelle 4-76).</p> <p>Die dargestellten Ergebnisse wurden im Rahmen des 2. Datenschnitts vom 12.06.2019 (Zusatzanalysen) ermittelt (siehe Tabelle 4-33).</p>
LTF-303	<p><u>Endpunkt: Transplantationsbezogene Mortalität</u></p> <p>Die Erhebung des Endpunktes Transplantationsbezogene Mortalität war im Rahmen der Studie LTF-303 nicht vorgesehen.</p>



Studie	Operationalisierung <sup>a</sup>
a: Ergänzende Informationen zur Operationalisierung des Endpunktes sind in Abschnitt 4.2.5.2 aufgeführt. TP: Transplant Population; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities	

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Transplantationsbezogene Mortalität in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HGB-207	hoch	nein	nein	ja	ja	niedrig
HGB-205	hoch	nein	nein	ja	ja	niedrig
HGB-204	hoch	nein	nein	ja	ja	niedrig
HGB-212	hoch	nein	nein	ja	ja	niedrig
LTF-303	- <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>
a: Die Erhebung der transplantationsbezogenen Mortalität war im Rahmen der Studie LTF-303 nicht vorgesehen. ITT: Intention-to-Treat; TP: Transplant Population						

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

Soweit nicht anderweitig beschrieben, gilt die nachfolgende Darstellung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene für die eingeschlossenen Studien HGB-207, HGB-205, HGB-204 und HGB-212. Im Rahmen der Studie LTF-303 war die Erhebung des Endpunktes transplantationsbezogene Mortalität nicht vorgesehen.

#### ***Verzerrungspotenzial auf Studienebene***

Bei allen eingeschlossenen Studien handelt es sich um einarmige, unverblindete Studien, so dass das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als hoch eingestuft wird.

#### ***Verblindung Endpunkterheber***

Es handelt sich bei den eingeschlossenen Studien um einarmige, unverblindete Studien. Die Datenerhebung für den Endpunkt Transplantationsbezogene Mortalität erfolgte demnach nicht verblindet.

***Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips***

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Transplant Population (TP), definiert als alle Studienteilnehmer, die die Behandlung mit Zynteglo™ erhalten haben. Von den eingeschlossenen Studienteilnehmern, die die Mobilisierung erhalten haben (ITT Population), haben zwei Teilnehmer die Studie vorzeitig, vor der Behandlung mit Zynteglo™, abgebrochen: Ein Studienteilnehmer (HGB-207) aufgrund von Schwangerschaft und ein Studienteilnehmer (HGB-204) wegen einer unzureichenden Mobilisierung der autologen Stammzellen. Ein Teilnehmer der laufenden Studie HGB-212 hat die Behandlung mit Zynteglo™ noch nicht erhalten. Keiner der Studienteilnehmer hat die Studie oder das Follow-up nach der Behandlung mit Zynteglo™ abgebrochen. Aus methodischer Sicht erfolgte die Analyse des Endpunktes nicht anhand des ITT-Prinzips, allerdings ist davon auszugehen, dass die geringe Diskrepanz in der Anzahl der Studienteilnehmer (N=3) zwischen ITT und TP zu keinen relevanten Verzerrungen der Ergebnisse führt.

***Ergebnisunabhängige Berichterstattung***

Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent in den Studienberichten, sofern vorhanden, beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP, Studienbericht und Studienregistereintrag überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Bei den Studien HGB-205 und HGB-204 findet sich auch eine Übereinstimmung mit den dargestellten Ergebnissen in der Publikation von Thompson et al., 2018 (85).

***Sonstige Aspekte***

Die Beschreibung der Methodik des Endpunktes Transplantationsbezogene Mortalität ist transparent dargestellt und es wurden adäquate statistische Verfahren verwendet. Der Patientenfluss der Studien ist transparent beschrieben.

***Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene***

Es handelt sich bei allen eingeschlossenen Studien um einarmige, unverblindete Studien, so dass der Endpunkt unverblindet erhoben wurde. Es liegt eine transparente Analyse und Darstellung der Ergebnisse zwischen den Studienunterlagen vor. Es liegen keine sonstigen verzerrenden Aspekte bezüglich des Endpunktes vor. Die Erfassung der transplantationsbezogenen Mortalität erfolgte durch den Prüfarzt und basiert auf standardisierten und objektiven klinischen Untersuchungen. Aus diesem Grund liegt trotz des einarmigen, unverblindeten Studiendesigns keine Einschränkung hinsichtlich der Ergebnissicherheit des Endpunktes vor, so dass das Verzerrungspotenzial des Endpunktes insgesamt als niedrig eingestuft wird.

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

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt transplantationsbezogene Mortalität aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Transplant Population, TP)

Studie	HGB-207 n/N (%)	HGB-205 n/N (%)	HGB-204 n/N (%)	HGB-212 n/N (%)	Gesamt <sup>a</sup> n/N (%)
Transplantationsbezogene Mortalität	0/15	0/4	0/10	0/3	0/32

a: Alle Studienteilnehmer im zu bewertenden Anwendungsgebiet von Zynteglo™ aus den Studien HGB-207, -205, -204 und -212. Die Erhebung des Endpunktes Transplantationsbezogene Mortalität war im Rahmen der Studie LTF-303 nicht vorgesehen.  
Ref.: (103, 104, 106, 115)  
N: Gruppengröße; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; TP: Transplant Population

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts sind alle eingeschlossenen Patienten am Leben. Es sind keine transplantationsbedingten Todesfälle in den Studien aufgetreten (HGB-207, HGB-205, HGB-204, HGB-212 und LTF-303). Aufgrund des Nichtauftretens von Todesfällen wurde keine Analyse des Endpunktes Transplantationsbezogene Mortalität durchgeführt.

#### 4.3.2.3.3.2 Morbidität

##### 4.3.2.3.3.2.1 Transfusionsunabhängigkeit – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-42: Operationalisierung des Endpunktes Transfusionsunabhängigkeit – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung <sup>a</sup>
HGB-207	<p><u>Endpunkt: Transfusionsunabhängigkeit</u></p> <p>Die Transfusionsunabhängigkeit wurde definiert durch einen kontinuierlichen Zeitraum von mindestens zwölf Monaten ohne den Erhalt einer Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten und dem Vorliegen eines gewichteten durchschnittlichen Hb-Wertes von <math>\geq 9</math> g/dl zu jeder Zeit nach der Zynteglo™-Infusion. Der Transfusionsbedarf der Studienteilnehmer wurde kontinuierlich (monatlich bis maximal alle drei Monate) ab dem Datum der schriftlichen Einverständniserklärung bis zum Datum der letzten Studienuntersuchung erfasst. Der gewichtete durchschnittliche Hb-Wert zur Bestimmung der Transfusionsunabhängigkeit wurde anhand der folgenden Formel berechnet:</p> $[(t_1-t_0) \times (h_0+h_1)/2] + (t_2-t_1) \times ((h_1+h_2)/2) + \dots + (t_k-t_{k-1}) \times (h_{k-1}+h_k)/2] / (t_k-t_0)$ <p>Dabei wurde die Dauer der Transfusionsunabhängigkeit ab dem Zeitpunkt <math>t_0</math> berechnet, an dem der Hb-Wert des Studienteilnehmers das erste Mal ohne den Erhalt einer Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten innerhalb der letzten 60 Tage <math>\geq 9</math> g/dl betrug. Die im Rahmen der Studienuntersuchungen regelmäßig erfassten Hb-Werte (<math>h_0, h_1, h_2, \dots</math>) zu den Zeitpunkten (<math>t_0, t_1, t_2, \dots</math>) wurden bei der Berechnung des gewichteten durchschnittlichen Hb-Wertes zur Bestimmung der Transfusionsunabhängigkeit berücksichtigt. Dabei ist der Zeitpunkt <math>t_k</math> so definiert, dass <math>(t_k-t_0)</math> mindestens zwölf aufeinanderfolgende Monate umfasst. Für den Fall, dass ein Studienteilnehmer den Status der Transfusionsunabhängigkeit verlor (aufgrund des Erhalts einer Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten oder dem Absinken des Hb-Wertes <math>&lt; 9</math> g/dl)</p>

Studie	Operationalisierung <sup>a</sup>
	<p>erfolgte eine Neubestimmung des Zeitpunktes <math>t_0</math> für eine zukünftige Erfassung der Transfusionsunabhängigkeit.</p> <p>Im Rahmen des Endpunktes wurde die Transfusionsunabhängigkeit weiter charakterisiert durch:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• den Anteil an Studienteilnehmern mit Transfusionsunabhängigkeit.</li> <li>• die Dauer der Transfusionsunabhängigkeit. Die Dauer der Transfusionsunabhängigkeit wurde definiert als Zeitraum zwischen dem Zeitpunkt, an dem der Hb-Wert das erste Mal ohne den Erhalt von Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten innerhalb der letzten 60 Tage <math>\geq 9</math> g/dl betrug bis zu dem Zeitpunkt, an dem der Studienteilnehmer eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten erhielt oder der Hb-Werte <math>&lt; 9</math> g/dl sank.</li> <li>• die Zeit von der Zynteglo<sup>TM</sup>-Infusion bis zum Erhalt der letzten Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten.</li> <li>• die Zeit von der Zynteglo<sup>TM</sup>-Infusion bis zum Erreichen der Transfusionsunabhängigkeit.</li> <li>• das transfusionsfreie Überleben. Das transfusionsfreie Überleben wurde durch die Zeit zwischen dem Datum der letzten Transfusion bis zum Datum der letzten Studienuntersuchung definiert.</li> </ul> <p><u>Auswertung:</u> Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Transplant Population (TP), definiert als alle Studienteilnehmer, die die Behandlung mit Zynteglo<sup>TM</sup> erhalten haben. Der Anteil an Studienteilnehmern mit Transfusionsunabhängigkeit wurden anhand von deskriptiver Statistik für jeden Studienteilnehmer einzeln, sowie zusammengefasst für die analysierte Population beschrieben (Anzahl und Prozentanteil an Studienteilnehmern in jeder Kategorie). Ein zweiseitiges 95 % Konfidenzintervalls (KI) wurde unter Verwendung der Clopper-Pearson-Exakt-Methode bestimmt. Die Dauer der Transfusionsunabhängigkeit, die Zeit von der Zynteglo<sup>TM</sup>-Infusion bis zum Erhalt der letzten Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten bzw. bis zum Erreichen der Transfusionsunabhängigkeit, der gewichtete durchschnittliche Hb-Wert und das transfusionsfreie Überleben wurden anhand von deskriptiver Statistik beschrieben (Anzahl an Studienteilnehmern, Mittelwert, Standardabweichung (StD), Median, Minimum und Maximum). Die Zeit zwischen der Zynteglo<sup>TM</sup>-Infusion bis zum Erreichen der Transfusionsunabhängigkeit und das transfusionsfreie Überleben wurde mittels Kaplan-Meier (KM)-Methode unter Verwendung des 25., 50. (Median) und 75. Perzentils und dem assoziierten zweiseitigen 95 % Konfidenzintervall (KI) berichtet.</p> <p>Die dargestellten Ergebnisse wurden im Rahmen des 2. Datenschnitts vom 12.06.2019 (Interim Studienbericht 2.0 und Zusatzanalysen) ermittelt (siehe Tabelle 4-33).</p>
HGB-205	<p><u>Endpunkt: Transfusionsunabhängigkeit</u></p> <p>Der Endpunkt wurde analog zu Studie HGB-207 operationalisiert und ausgewertet.</p> <p>Die dargestellten Ergebnisse basieren auf dem finalen Datenschnitt der Studie vom 11.10.2017 (Finaler Studienbericht Version 1.0 vom 28.02.2018) sowie dem 2. Datenschnitt vom 12.06.2019 (Zusatzanalysen), in dem Ergebnisse des Langzeit Follow-ups der Studienteilnehmer im Rahmen der Studie LTF-303 erhoben wurden (siehe Tabelle 4-33).</p>
HGB-204	<p><u>Endpunkt: Transfusionsunabhängigkeit</u></p> <p>Der Endpunkt wurde analog zu Studie HGB-207 operationalisiert und ausgewertet.</p> <p>Die dargestellten Ergebnisse basieren auf dem finalen Datenschnitt der Studie vom 07.03.2018 (Finaler Studienbericht Version 1.0 vom 14.06.2018) sowie dem 2. Datenschnitt vom 12.06.2019 (Zusatzanalysen), in dem Ergebnisse des Langzeit Follow-ups der Studienteilnehmer im Rahmen der Studie LTF-303 erhoben wurden (siehe Tabelle 4-33).</p>

Studie	Operationalisierung <sup>a</sup>
HGB-212	<p><u>Endpunkt: Transfusionsunabhängigkeit</u></p> <p>Der Endpunkt wurde analog zu Studie HGB-207 operationalisiert.</p> <p>Die Studie HGB-212 ist zum Zeitpunkt der Dossiererstellung laufend, daher liegen im Rahmen des Endpunktes Transfusionsunabhängigkeit bisher ausschließlich Ergebnisse für das transfusionsfreie Überleben vor.</p> <p>Die dargestellten Ergebnisse wurden im Rahmen des 2. Datenschnitts vom 12.06.2019 (Zusatzanalysen) ermittelt (siehe Tabelle 4-33).</p>
LTF-303	<p><u>Endpunkt: Transfusionsunabhängigkeit</u></p> <p>Der Endpunkt wurde analog zu Studie HGB-207 operationalisiert und ausgewertet.</p> <p>Die Erhebung des Transfusionsbedarfs war zunächst halbjährlich ab Monat 30 bis Monat 60 der Ursprungsstudie vorgesehen, gefolgt von einer jährlichen Erfassung ab Jahr 6 bis Jahr 15.</p> <p>Die dargestellten Ergebnisse wurden im Rahmen des 2. Datenschnitts vom 12.06.2019 (Interim Studienbericht 2.0 und Zusatzanalysen) ermittelt (siehe Tabelle 4-33).</p>
<p>a: Ergänzende Informationen zur Operationalisierung des Endpunktes sind in Abschnitt 4.2.5.2 aufgeführt.</p> <p>Hb: Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; StD: Standardabweichung; TP: Transplant Population</p>	

*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.*

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

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HGB-207	hoch	nein	nein	ja	ja	niedrig
HGB-205	hoch	nein	nein	ja	ja	niedrig
HGB-204	hoch	nein	nein	ja	ja	niedrig
HGB-212	hoch	nein	nein	ja	ja	niedrig
LTF-303	hoch	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat						

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

Soweit nicht anderweitig beschrieben, gilt die nachfolgende Darstellung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene für die eingeschlossenen Studien HGB-207, HGB-205, HGB-204 und LTF-303. Die Studie HGB-212 ist zum Zeitpunkt der Dossiererstellung laufend und im Rahmen des Endpunktes Transfusionsunabhängigkeit liegen ausschließlich Ergebnisse für das transfusionsfreie Überleben vor.

### ***Verzerrungspotenzial auf Studienebene***

Bei allen eingeschlossenen Studien handelt es sich um einarmige, unverblindete Studien, so dass das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als hoch eingestuft wird.

### ***Verblindung Endpunkterheber***

Es handelt sich bei den eingeschlossenen Studien um einarmige, unverblindete Studien. Die Datenerhebung für den Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit erfolgte demnach nicht verblindet.

### ***Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips***

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Transplant Population (TP), definiert als alle Studienteilnehmer, die die Behandlung mit Zyteglo™ erhalten haben. Von den eingeschlossenen Studienteilnehmern, die die Mobilisierung erhalten haben (ITT Population), haben zwei Teilnehmer die Studie vorzeitig, vor der Behandlung mit Zyteglo™, abgebrochen: Ein Studienteilnehmer (HGB-207) aufgrund von Schwangerschaft und ein Studienteilnehmer (HGB-204) wegen einer unzureichenden Mobilisierung der autologen Stammzellen. Ein Teilnehmer der laufenden Studie HGB-212 hat die Behandlung mit Zyteglo™ noch nicht erhalten. Keiner der Studienteilnehmer hat die Studie oder das Follow-up nach der Behandlung mit Zyteglo™ abgebrochen. Aus methodischer Sicht erfolgte die Analyse des Endpunktes nicht anhand des ITT-Prinzips, allerdings ist davon auszugehen, dass die geringe Diskrepanz in der Anzahl der Studienteilnehmer (N=3) zwischen ITT und TP zu keinen relevanten Verzerrungen der Ergebnisse führt.

Bei der Studie LTF-303 handelt es sich um eine Langzeit Follow-up Studie der Studienteilnehmer, die in der jeweiligen Ursprungsstudie (HGB-207, -205, -204, -212) mit Zyteglo™ behandelt wurden (Transplant Population, TP). Die Anzahl der eingeschlossenen Studienteilnehmer entspricht der Anzahl der analysierten Studienteilnehmer, so dass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.

### ***Ergebnisunabhängige Berichterstattung***

Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent in den Studienberichten, sofern vorhanden, beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP, Studienbericht und Studienregistereintrag überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Bei den Studien HGB-205 und HGB-204 findet sich auch eine Übereinstimmung mit den dargestellten Ergebnissen in der Publikation von Thompson et al., 2018 (85).

***Sonstige Aspekte***

Die Beschreibung der Methodik des Endpunktes Transfusionsunabhängigkeit ist transparent dargestellt und es wurden adäquate statistische Verfahren verwendet. Der Patientenfluss der Studien ist transparent beschrieben.

***Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene***

Es handelt sich bei allen eingeschlossenen Studien um einarmige, unverblindete Studien, so dass der Endpunkt unverblindet erhoben wurde. Es liegt eine transparente Analyse und Darstellung der Ergebnisse zwischen den Studienunterlagen vor. Es liegen keine sonstigen verzerrenden Aspekte bezüglich des Endpunktes vor. Der Vergleich des Transfusionsbedarfs der Studienteilnehmer innerhalb der letzten zwei Jahre vor Studieneinschluss mit dem Transfusionsbedarf nach der Behandlung mit Zynteglo™ ist aufgrund der stabil eingestellten Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten der Studienteilnehmer valide und wurde von der Arbeitsgruppe für wissenschaftliche Beratung der Europäischen Arzneimittel-Agentur (SAWP) als geeignet anerkannt. Des Weiteren wird der Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit unter Berücksichtigung des Transfusionsbedarfs und des Hb-Wertes anhand von objektiven Parametern durch den Prüfarzt bewertet, so dass aufgrund des offenen Studiendesigns keine Einschränkung hinsichtlich der Ergebnissicherheit des Endpunktes vorliegt. Aus diesen Gründen wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Transfusionsunabhängigkeit insgesamt als niedrig eingestuft.

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

Im Rahmen des Endpunktes Transfusionsunabhängigkeit wurde der Anteil an Studienteilnehmern, die die Definition der Transfusionsunabhängigkeit erfüllen, erfasst. Die Ergebnisse aller eingeschlossenen Studien zum Stand der Dossiererstellung sind in Tabelle 4-44 dargestellt.

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

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit (TI) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Anteil Studienteilnehmer mit Transfusionsunabhängigkeit (Transplant Population, TP)

Studie	Anteil Studienteilnehmer mit Transfusionsunabhängigkeit <sup>a</sup> (TI) (Transplant Population)			
	n/N (%) [95 % KI]			
	HGB-207	HGB-205	HGB-204	Gesamt <sup>c</sup>
Anzahl Studienteilnehmer (Transplant Population)	N=15	N=4	N=10	N=29
Anzahl Studienteilnehmer, die für die Auswertung von TI infrage kommen <sup>b</sup>	N=10	N=4	N=10	N=24
Zu jeder Zeit <sup>e</sup>	9/10 (90,0) [55,5; 99,7]	3/4 (75,0) [19,4; 99,4]	8/10 (80,0) [44,4; 97,5]	20/24 (83,3) [62,6; 95,3]
Zur letzten Studienuntersuchung <sup>e</sup>	9/10 (90,0) [55,5; 99,7]	3/4 (75,0) [19,4; 99,4]	8/10 (80,0) [44,4; 97,5]	20/24 (83,3) [62,6; 95,3]
Zu Monat 24	2/3 (66,7) [9,4; 99,2]	3/4 (75,0) [19,4; 99,4]	8/10 (80,0) [44,4; 97,5]	13/17 (76,5) [50,1; 93,2]
Zu Monat 30 <sup>d</sup>	n.e. <sup>e</sup>	3/4 (75,0) [19,4; 99,4]	8/10 (80,0) [44,4; 97,5]	11/14 (78,6) [49,2; 95,3]
Zu Monat 36 <sup>d</sup>	n.e. <sup>e</sup>	3/4 (75,0) [19,4; 99,4]	8/10 (80,0) [44,4; 97,5]	11/14 (78,6) [49,2; 95,3]
Zu Monat 42 <sup>d</sup>	n.e. <sup>e</sup>	3/4 (75,0) [19,4; 99,4]	7/7 (100,0) [59,0; 100,0]	10/11 (90,9) [58,7; 99,8]
Zu Monat 48 <sup>d</sup>	n.e. <sup>e</sup>	2/2 (100,0) [15,8; 100,0]	5/5 (100,0) [47,8; 100,0]	7/7 (100,0) [59,0; 100,0]
Zu Monat 54 <sup>d</sup>	n.e. <sup>e</sup>	2/2 (100,0) [15,8; 100,0]	3/3 (100,0) [29,2; 100,0]	5/5 (100,0) [47,8; 100,0]
Zu Monat 60 <sup>d</sup>	n.e. <sup>e</sup>	2/2 (100,0) [15,8; 100,0]	1/1 (100,0) [2,5; 100,0]	3/3 (100,0) [29,2; 100,0]



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

	<b>Anteil Studienteilnehmer mit Transfusionsunabhängigkeit<sup>a</sup> (TI) (Transplant Population)</b>			
	<b>n/N (%) [95 % KI]</b>			
<b>Studie</b>	<b>HGB-207</b>	<b>HGB-205</b>	<b>HGB-204</b>	<b>Gesamt<sup>c</sup></b>
<b>Anzahl Studienteilnehmer (Transplant Population)</b>	<b>N=15</b>	<b>N=4</b>	<b>N=10</b>	<b>N=29</b>
<b>Anzahl Studienteilnehmer, die für die Auswertung von TI infrage kommen<sup>b</sup></b>	<b>N=10</b>	<b>N=4</b>	<b>N=10</b>	<b>N=24</b>
<p>a: Die Transfusionsunabhängigkeit wurde definiert durch einen kontinuierlichen Zeitraum von mindestens 12 Monaten ohne den Erhalt von einer Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten und einem gewichteten durchschnittlichen Hb-Wert von <math>\geq 9</math> g/dl zu jeder Zeit nach der Zynteglo<sup>TM</sup>-Infusion.</p> <p>b: In der Analyse des Endpunktes Transfusionsunabhängigkeit wurden alle Studienteilnehmer berücksichtigt, die die Definition der Transfusionsunabhängigkeit zum Zeitpunkt der Datenextraktion bereits erreichten, im Rahmen des weiteren Verlaufs der Ursprungsstudie nicht mehr erreichen können oder die Studienuntersuchung zu Monat 24 der Ursprungsstudie absolviert haben.</p> <p>c: Alle Studienteilnehmer im zu bewertenden Anwendungsgebiet von Zynteglo<sup>TM</sup> aus den Studien HGB-207, -205, -204 und LTF-303. Die Studie HGB-212 ist zum Zeitpunkt der Dossiererstellung laufend, daher liegen für den Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit noch keine Ergebnisse vor.</p> <p>d: Zeitpunkte, die in der LTF-303 Studie im Rahmen des 2. Datenschnitts erfasst wurden.</p> <p>e: Zum Zeitpunkt der Datenextraktion hatte noch kein Studienteilnehmer die angegebene Studienuntersuchung absolviert.</p> <p>Ref.: (103, 104, 106, 109, 115)</p> <p>dl: Deziliter; g: Gramm; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Gruppengröße; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; n.e.: nicht erreicht; StD: Standardabweichung; TI: Transfusionsunabhängigkeit; TP: Transplant Population.</p>				

In den eingeschlossenen Studien HGB-207, HGB-205 und HGB-204 wurden insgesamt 29 Studienteilnehmer im Anwendungsgebiet mit Zynteglo™ behandelt (Transplant Population, TP). In der Analyse des Endpunktes Transfusionsunabhängigkeit wurden alle Studienteilnehmer berücksichtigt, die die Definition der Transfusionsunabhängigkeit zum Zeitpunkt der Datenextraktion bereits erreichten, im weiteren Verlauf der Ursprungsstudie nicht mehr erreichen können oder die Studienuntersuchung zu Monat 24 der Ursprungsstudie absolviert haben. Insgesamt erfüllten 24 Studienteilnehmer aus den Studien HGB-207, HGB-205 und HGB-204 diese Kriterien, wobei zehn Teilnehmer der Studie HGB-207, vier Teilnehmer der Studie HGB-205 und zehn Teilnehmer der Studie HGB-204 in die Analyse aufgenommen wurden. Die Studienteilnehmer, die in der laufenden Studie HGB-212 mit Zynteglo™ behandelt wurden (N=3), hatten zum Zeitpunkt der Analyse noch kein ausreichend langes Follow-up zur Auswertung des Endpunktes (MW (StD): 7,30 Monate (1,58), Median (Min; Max): 7,75 Monate (5,6; 8,6)).

Eine Transfusionsunabhängigkeit zu jeder Zeit erreichten insgesamt 20 der 24 Studienteilnehmer (83,3 %) [95 % KI: 62,6; 95,3]. Diese Studienteilnehmer hatten für mindestens zwölf Monate weder eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten erhalten noch unterschritt der gewichtete durchschnittliche Hb-Wert 9 g/dl zu jeder Zeit nach der Zynteglo™-Infusion.

Zum Studienende zu Monat 24 konnte das Erreichen der Transfusionsunabhängigkeit bei 17 Studienteilnehmer ausgewertet werden, von diesen waren 13 Studienteilnehmer (76,5 %) [95 % KI: 50,1; 93,2] transfusionsunabhängig. Diese Studienteilnehmer hatten in den vorherigen 24 Monaten keine Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten mehr erhalten und hatten einen stabilen Hb-Wert  $\geq 9$  g/dl.

Die Auswertung der Transfusionsunabhängigkeit zur Studienuntersuchung zu Monat 30 bis Monat 60 wurde im Rahmen der Langzeit Follow-up Studie LTF-303 erfasst. Zum Stand der Dossiereinreichung wurden alle 14 Studienteilnehmer aus den Studien HGB-205 und HGB-204 in die LTF-303 eingeschlossen. Alle 14 Studienteilnehmer haben die Studienuntersuchung zu Monat 30 und Monat 36 absolviert und elf Studienteilnehmer (78,6 %) [95 % KI: 49,2; 95,3] blieben jeweils transfusionsunabhängig. Zur Studienuntersuchung zu Monat 42 waren zehn von elf Studienteilnehmer (90,9 %) [95 % KI: 58,7; 99,8] transfusionsunabhängig. Zu den nachfolgenden Studienuntersuchungen in den Monaten 48, 54 und 60 waren sieben Studienteilnehmer (100 %) [95 % KI: 59,0; 100] zu Monat 48, fünf Studienteilnehmer (100 %) [95 % KI: 47,8; 100,0] zu Monat 54 und drei Studienteilnehmer (100 %) [95 % KI: 29,2; 100,0] zu Monat 60 noch immer transfusionsfrei. Die Daten der Langzeitstudie LTF-303 zeigen, dass alle 20 Studienteilnehmer, die die Definition der Transfusionsunabhängigkeit erreicht hatten, diese auch zu ihrer jeweiligen letzten Studienuntersuchung beibehalten haben.

Zur weiteren Charakterisierung der Transfusionsunabhängigkeit wurde die Dauer der Transfusionsunabhängigkeit (Monate), die Zeit von der Zynteglo™-Infusion bis zur letzten Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten vor dem Erreichen der Transfusionsunabhängigkeit (Monate) und bis zum Erreichen der Transfusionsunabhängigkeit (Monate), sowie der gewichtete durchschnittliche Hb-Wert (g/dl) während der Transfusionsunabhängigkeit ermittelt. Die Ergebnisse hierzu sind in der nachfolgenden Tabelle 4-45 dargestellt.

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

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit (TI) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Charakterisierung der Transfusionsunabhängigkeit (Transplant Population, TP; Studienteilnehmer mit Transfusionsunabhängigkeit)

	Dauer TI (Monate) <sup>a</sup>	Zeit zwischen Zynteglo™-Infusion bis letzte Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten vor TI (Monate)	Zeit zwischen Zynteglo™-Infusion bis zum Erreichen der TI (Monate)	Gewichteter durchschnittlicher Hb-Wert (g/dl) während TI
<b>HGB-207 (n=9)</b>				
MW (StD)	15,94 (3,46)	1,08 (0,50)	16,01 (1,00)	12,14 (0,49)
Median (Min; Max)	15,20 (12,1; 21,3)	1,08 (0,5; 2,2)	15,90 (15,0; 17,9)	12,22 (11,4; 12,8)
<b>HGB-205 (n=3)</b>				
MW (StD)	50,70 (10,85)	0,32 (0,14)	15,13 (0,40)	11,62 (1,27)
Median (Min; Max)	56,30 (38,2; 57,6)	0,36 (0,2; 0,4)	14,90 (14,9; 15,6)	11,35 (10,5; 13,0)
<b>HGB-204 (n=8)</b>				
MW (StD)	42,26 (8,68)	2,33 (2,10)	17,60 (2,54)	10,73 (1,33)
Median (Min; Max)	44,75 (28,3; 51,3)	2,00 (0,3; 5,8)	17,10 (15,0; 20,9)	10,27 (9,3; 13,3)
<b>Gesamt<sup>b</sup> (n=20)</b>				
MW (StD)	31,69 (16,33)	1,47 (1,52)	16,52 (1,93)	11,50 (1,17)
Median (Min; Max)	31,20 (12,1; 57,6)	0,89 (0,2; 5,8)	15,70 (14,9; 20,9)	11,67 (9,3; 13,3)
<p>a: Die Berechnung der Dauer der Transfusionsunabhängigkeit erfolgte unter der Annahme, dass die Transfusionsunabhängigkeit bei der letzten Erhebung des Hb-Wertes beendet ist. Tatsächlich ist die maximale Dauer der Transfusionsunabhängigkeit nicht bekannt, und überschreitet die Dauer von t<sub>0</sub> bis zur letzten Erhebung des Hb-Wertes.</p> <p>b: Alle Studienteilnehmer im zu bewertenden Anwendungsgebiet von Zynteglo™ aus den Studien HGB-207, -205, -204 und LTF-303. Die Studie HGB-212 ist zum Zeitpunkt der Dossiererstellung laufend, daher liegen für den Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit noch keine Ergebnisse vor.</p> <p>Ref.: (115)</p> <p>dl: Deziliter; g: Gramm; Hb: Hämoglobin; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; StD: Standardabweichung; TI: Transfusionsunabhängigkeit; TP: Transplant Population</p>				

Bei den insgesamt 20 transfusionsunabhängigen Studienteilnehmern aus den Studien HGB-207, HGB-205 und HGB-204 wurde die Transfusionsunabhängigkeit über den gesamten Zeitraum des jeweiligen Follow-ups durchgängig aufrecht erhalten und dauerte zum Zeitpunkt der Analyse im Mittel 31,69 Monaten (StD: 16,33) und im Median 31,20 Monate (Min; Max: 12,1; 57,6) an. Dabei konnte eine maximale Transfusionsunabhängigkeit von mehr als vier Jahren (57,6 Monate) zum Datum der Auswertung beobachtet werden.

Der gewichtete durchschnittliche Hb-Wert während der Transfusionsunabhängigkeit lag im Mittel bei 11,50 g/dl (StD: 1,17) und im Median bei 11,67 g/dl (Min; Max: 9,3; 13,3).

Die Transfusionsunabhängigkeit wurde von diesen 20 Studienteilnehmern im Median innerhalb von 15,70 Monaten (Min; Max: 14,9; 20,9) nach der Zynteglo™-Infusion erreicht. Dabei erhielten die Studienteilnehmer im Median innerhalb des ersten Monats (Monat 0,89 (Min; Max: 0,2; 5,8) nach der Behandlung mit Zynteglo™ die letzte Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten vor dem Erreichen der Transfusionsunabhängigkeit.

Der Transfusionsbedarf aller Studienteilnehmer, die mit Zynteglo™ behandelt wurden (N=32, TP), ist in Abbildung 4-3 über die Zeit präsentiert. Dabei wird die Zeit in Monaten zwischen der Zynteglo™-Infusion bis zum Erhalt der letzten Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten (rote Balken), sowie die seit der letzten Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten vergangene Zeit in Monaten ohne eine Transfusion (blaue Balken) dargestellt.

Die Zeit zwischen der Zynteglo™-Infusion bis zum Erreichen der Transfusionsunabhängigkeit wurde ergänzend zu den Ergebnissen in Tabelle 4-45 mittels Kaplan-Meier (KM)-Methode für jede Studie einzeln, sowie insgesamt für alle Teilnehmer der eingeschlossenen Studien berichtet (siehe Abbildung 4-4). Die Analyse erfolgte jeweils auf Basis aller Studienteilnehmer mit Transfusionsunabhängigkeit und als Ereignis wurde das Erreichen der Transfusionsunabhängigkeit definiert, welches jeweils als senkrechte Linie in der Graphik dargestellt ist. Survival Probability (%) entspricht hier der Wahrscheinlichkeit zum angegebenen Zeitpunkt transfusionsunabhängig zu sein. Für die Studie HGB-207 ergibt sich somit beispielhaft, dass die neun analysierten Studienteilnehmer im Median nach 15,9 Monaten [95 % KI: 15,0; 16,9] die Definition der Transfusionsunabhängigkeit erreichten.

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

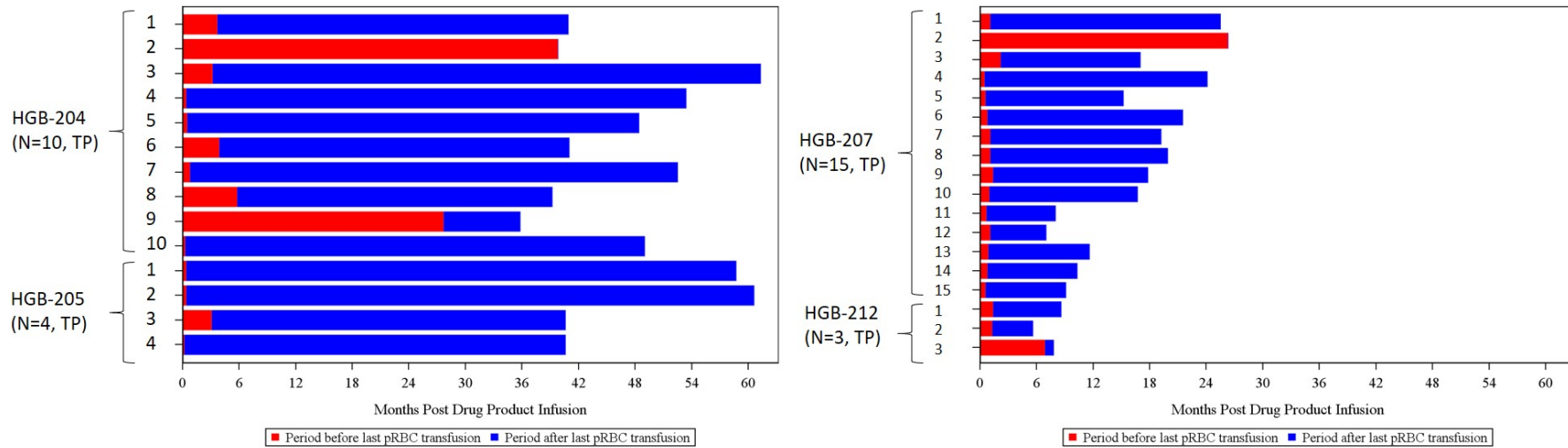


Abbildung 4-3: Transfusionsbedarf nach der Zynteglo™-Infusion (N=32, Transplant Population)

Ref.: (116)

CI: Konfidenzintervall; N: Gruppengröße; pRBC: Erythrozytenkonzentrat (packed red blood cells); TP: Transplant Population

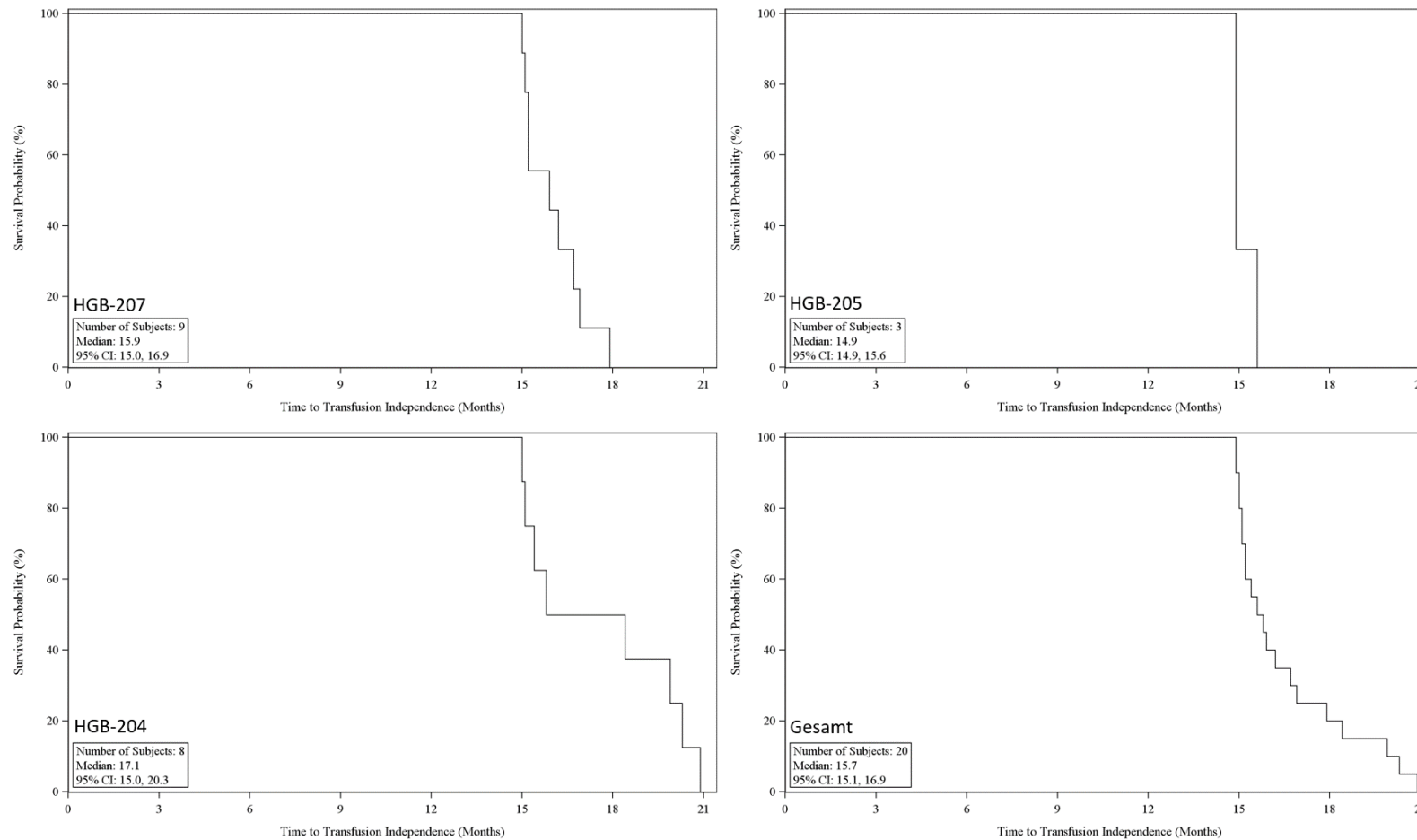


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier Plots für die Zeit zwischen der Zynteglo™-Infusion bis zum Erreichen der Transfusionsunabhängigkeit (Monate) (N=15, Studienteilnehmer, die die Definition der Transfusionsunabhängigkeit erreichten). Als Ereignis wurde das Erreichen der Transfusionsunabhängigkeit definiert. Survival Probability (%) entspricht hier der Wahrscheinlichkeit zum angegebenen Zeitpunkt transfusionsunabhängig zu sein. Ref.: (116)

CI: Konfidenzintervall; N: Gruppengröße

Im Rahmen des Endpunktes Transfusionsunabhängigkeit wurde zusätzlich das transfusionsfreie Überleben der Studienteilnehmer ermittelt. Dieses wurde aufgrund des Nichtauftretens von Todesfällen als Zeit zwischen der letzten Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten bis zur letzten Studienuntersuchung definiert (siehe nachfolgende Tabelle 4-46).

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Transfusionsfreies Überleben (Transplant Population, TP)

<b>Zeit von der letzten Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten bis zur letzten Studienuntersuchung<sup>a</sup> (Monate)</b>			
<b>Studie</b>	<b>Anzahl Studienteilnehmer (N) (Transplant Population)</b>	<b>MW (StD)</b>	<b>Median (Min; Max)</b>
<b>HGB-207</b>	15	13,93 (6,88)	14,75 (0,0; 24,4)
<b>HGB-205</b>	4	49,08 (11,82)	49,35 (37,5; 60,2)
<b>HGB-204</b>	10	37,52 (19,40)	42,56 (0,0; 58,1)
<b>HGB-212</b>	3	4,13 (3,19)	4,30 (0,9; 7,2)
<b>Gesamt<sup>b</sup></b>	32	24,78 (19,27)	18,43 (0,0; 60,2)

a: Datum des letzten Kontakts mit dem Studienteilnehmer.  
b: Alle Studienteilnehmer im zu bewertenden Anwendungsgebiet von Zynteglo™ aus den Studien HGB-207, -205, -204, -212 und LTF-303.  
Ref.: (115)  
Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Gruppengröße; StD: Standardabweichung; TP: Transplant Population

Die Bestimmung des transfusionsfreien Überlebens wurde bei allen 32 Studienteilnehmern, die in den eingeschlossenen Studien mit Zynteglo™ behandelt wurden, ermittelt (Transplant Population, TP). Dabei wurde im Mittel ein transfusionsfreies Überleben von 24,78 Monaten (StD: 19,27) und im Median von 18,43 Monaten (Min; Max: 0,0; 60,2) erreicht.

Einzelne Studienteilnehmer erlebten bisher, in Abhängigkeit von der jeweiligen Beobachtungsdauer, eine Zeit ohne jegliche Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten von mehr als fünf Jahren nach der Behandlung mit Zynteglo™. Dabei handelt es sich um Studienteilnehmer, die nach Abschluss der Nachbeobachtungszeit von 24 Monaten der Studien HGB-205 und HGB-204 in die Langzeit Follow-up Studie LTF-303 aufgenommen wurden und somit bisher über bis zu 61,3 Monate nachbeobachtet werden konnten.

Das transfusionsfreie Überleben wurde ergänzend zu den Ergebnissen in Tabelle 4-46 mittels Kaplan-Meier (KM)-Methode für jede Studie einzeln, sowie insgesamt für alle Teilnehmer der eingeschlossenen Studien berichtet (siehe Abbildung 4-5 und Abbildung 4-6). Die Analyse erfolgte jeweils auf Basis aller Studienteilnehmer, die die Behandlung mit Zynteglo™ erhalten haben (Transplant Population, TP). Als Ereignis wurde die letzte verfügbare Studienuntersuchung definiert, welche jeweils als senkrechte Linie in der Graphik dargestellt ist.

Survival Probability (%) entspricht hier der Wahrscheinlichkeit bis zur letzten Studienuntersuchung transfusionsfrei zu sein. Für die Studie HGB-207 ergibt sich somit beispielhaft, dass die Zeit von der letzten Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten bis zur letzten Studienuntersuchung der insgesamt 15 analysierten Studienteilnehmer zum aktuellen Stand im Median 14,8 Monate [95 % KI: 7,3; 18,1] betrug.



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

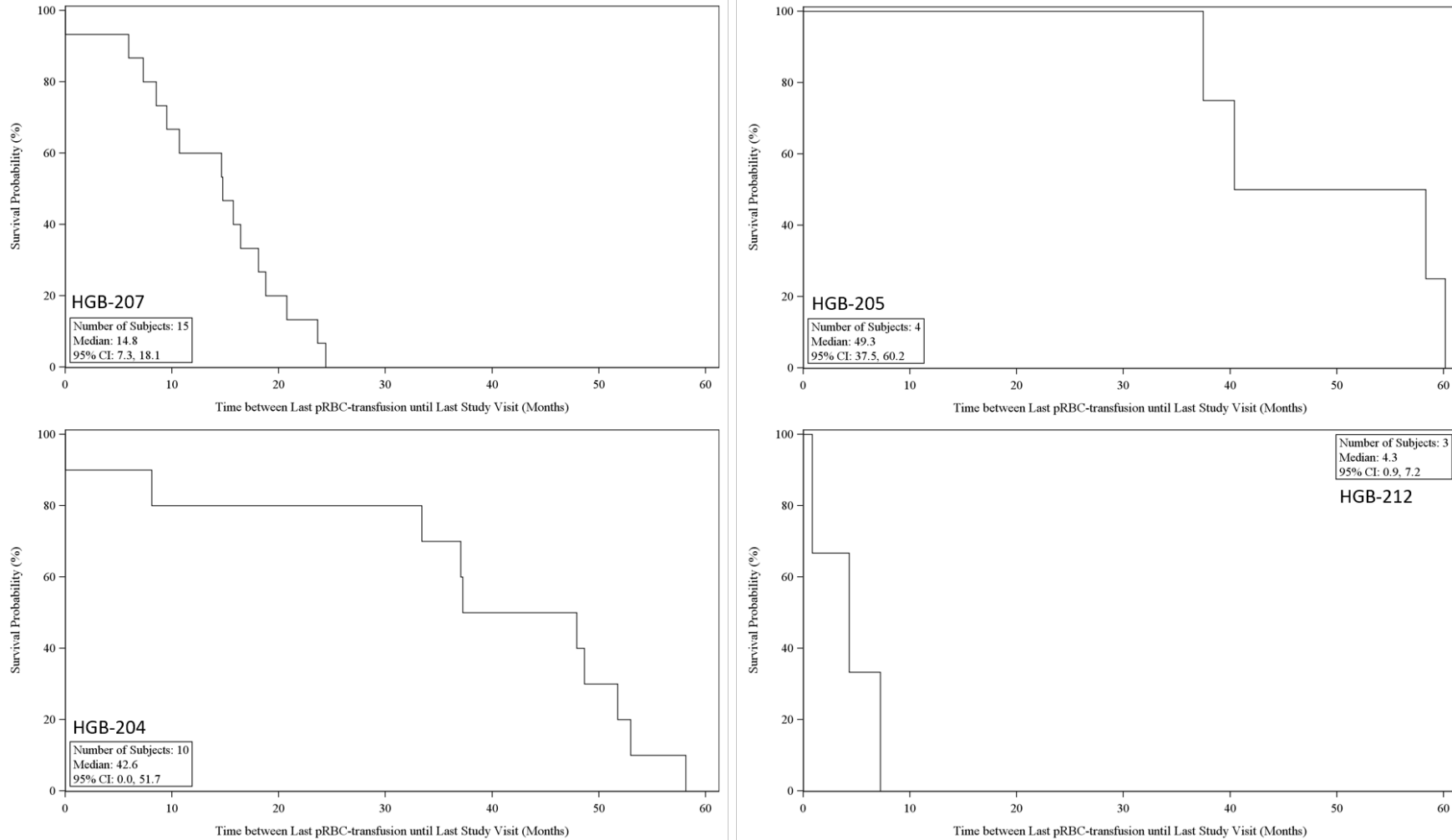


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier Plots für das transfusionsfreie Überleben (N=32; Transplant Population). Als Ereignis wurde die letzte verfügbare Studienuntersuchung definiert. Survival Probability (%) entspricht hier der Wahrscheinlichkeit bis zur letzten Studienuntersuchung transfusionsfrei zu sein.

Ref.: (116)

CI: Konfidenzintervall; N: Gruppengröße

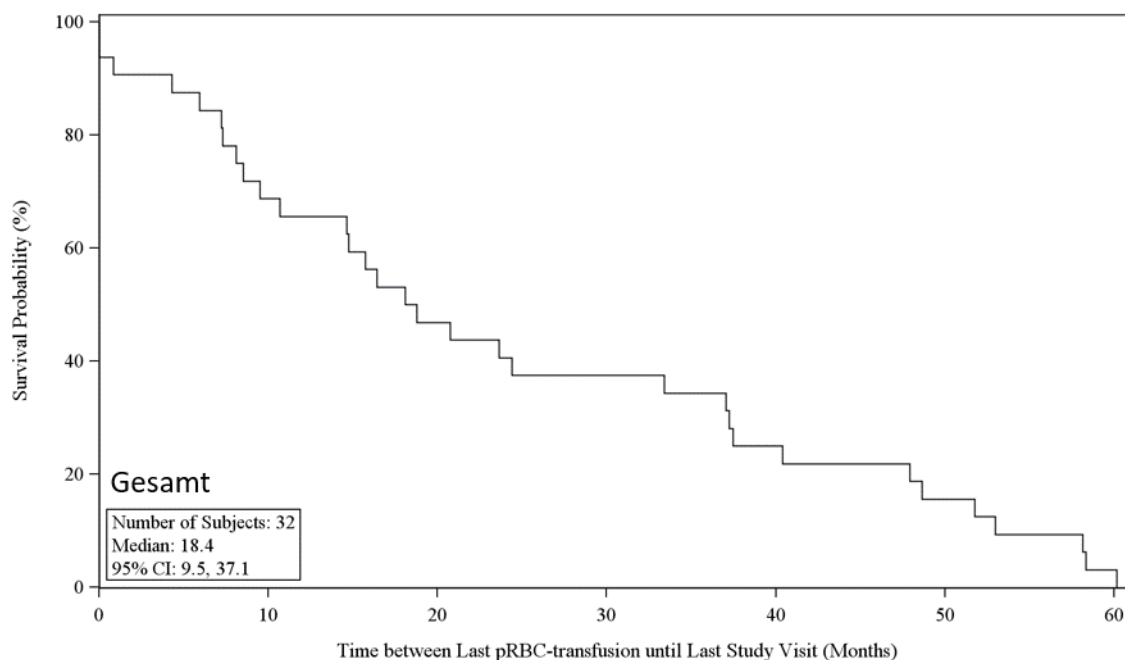


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier Plots für das transfusionsfreie Überleben (N=32; Transplant Population, TP). Als Ereignis wurde die letzte verfügbare Studienuntersuchung definiert. Survival Probability (%) entspricht hier der Wahrscheinlichkeit bis zur letzten Studienuntersuchung transfusionsfrei zu sein.

Ref.: (116)

CI: Konfidenzintervall; N: Gruppengröße

#### 4.3.2.3.3.2 Transfusionsreduktion – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-47: Operationalisierung des Endpunktes Transfusionsreduktion – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung <sup>a</sup>
HGB-207	<p><u>Endpunkt: Transfusionsreduktion</u></p> <p>Die Transfusionsreduktion wurde durch den Anteil an Studienteilnehmern mit einer Reduktion des Transfusionsvolumens an Erythrozytenkonzentraten von mindestens 50 %, 60 %, 75 %, 90 % oder 100 % operationalisiert. Dazu wurde das Transfusionsvolumens (ml/kg/Jahr) zwischen Monat 6 nach der Zynteglo™-Infusion bis zur letzten Studienuntersuchung mit dem durchschnittlichen annualisiertem Transfusionsvolumen der letzten zwei Jahre vor Studieneinschluss verglichen. Je nach Ausmaß der Reduktion des Transfusionsbedarfs wurde der entsprechende Anteil an Studienteilnehmern den vordefinierten Kategorien der Transfusionsreduktion zugeordnet: &lt; 50 %, ≥ 50 %, ≥ 60 %, ≥ 75 %, ≥ 90 % und 100 %. Der Transfusionsbedarf der Studienteilnehmer wurde kontinuierlich (monatlich bis maximal alle drei Monate) ab dem Datum der schriftlichen Einverständniserklärung bis zum Datum der letzten Studienuntersuchung erfasst.</p> <p>Des Weiteren wurde im Rahmen des Endpunktes Transfusionsreduktion die absolute und die prozentualen Veränderungen des Transfusionsvolumens (ml/kg/Jahr) und der Anzahl an Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten erhoben. Dazu wurde das durchschnittliche</p>

Studie	Operationalisierung <sup>a</sup>
	<p>annualisierte Transfusionsvolumen bzw. die annualisierte Anzahl an Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten in dem Zeitraum zwischen der Studienuntersuchung zu Monat 6 und der letzten Studienuntersuchung mit dem durchschnittlichen annualisierten Transfusionsvolumen bzw. der annualisierten Anzahl an Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten der letzten zwei Jahren vor Studieneinschluss verglichen.</p> <p><u>Auswertung:</u> Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Transplant Population (TP), definiert als alle Studienteilnehmer, die die Behandlung mit Zynteglo™ erhalten haben. Der Anteil an Studienteilnehmern, der den vordefinierten Kategorien der Transfusionsreduktion zugeordnet werden konnte, wurden anhand von deskriptiver Statistik für jeden Studienteilnehmer einzeln, sowie zusammengefasst für die analysierte Population beschrieben (Anzahl und Prozentanteil an Studienteilnehmern in jeder Kategorie). Ein zweiseitiges 95 % Konfidenzintervalls (KI) wurde unter Verwendung der Clopper-Pearson-Exakt-Methode bestimmt. Die absolute und die prozentualen Veränderungen des Transfusionsvolumens (ml/kg/Jahr) und der Anzahl an Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten wurde anhand von deskriptiver Statistik beschrieben (Anzahl an Studienteilnehmern, Mittelwert, Standardabweichung (StD), Median, Minimum und Maximum).</p> <p>Die dargestellten Ergebnisse wurden im Rahmen des 2. Datenschnitts vom 12.06.2019 (Interim Studienbericht 2.0 und Zusatzanalysen) ermittelt (siehe Tabelle 4-33).</p>
HGB-205	<p><u>Endpunkt: Transfusionsreduktion</u></p> <p>Der Endpunkt wurde analog zu Studie HGB-207 operationalisiert und ausgewertet.</p> <p>Die dargestellten Ergebnisse wurden im Rahmen des 2. Datenschnitts vom 12.06.2019 (Zusatzanalysen) ermittelt (siehe Tabelle 4-33).</p>
HGB-204	<p><u>Endpunkt: Transfusionsreduktion</u></p> <p>Der Endpunkt wurde analog zu Studie HGB-207 operationalisiert und ausgewertet.</p> <p>Die dargestellten Ergebnisse wurden im Rahmen des 2. Datenschnitts vom 12.06.2019 ermittelt (siehe Tabelle 4-33).</p>
HGB-212	<p><u>Endpunkt: Transfusionsreduktion</u></p> <p>Der Endpunkt wurde analog zu Studie HGB-207 operationalisiert und ausgewertet.</p> <p>Die dargestellten Ergebnisse wurden im Rahmen des 2. Datenschnitts vom 12.06.2019 (Zusatzanalysen) ermittelt (siehe Tabelle 4-33).</p>
LTF-303	<p><u>Endpunkt: Transfusionsreduktion</u></p> <p>Der Endpunkt wurde analog zu Studie HGB-207 operationalisiert und ausgewertet.</p> <p>Die Erhebung des Transfusionsbedarfs war zunächst halbjährlich ab Monat 30 bis Monat 60 der Ursprungsstudie vorgesehen, gefolgt von einer jährlichen Erfassung ab Jahr 6 bis Jahr 15.</p> <p>Die dargestellten Ergebnisse wurden im Rahmen des 2. Datenschnitts vom 12.06.2019 (Interim Studienbericht 2.0 und Zusatzanalysen) ermittelt (siehe Tabelle 4-33).</p>
<p>a: Ergänzende Informationen zur Operationalisierung des Endpunktes sind in Abschnitt 4.2.5.2 aufgeführt. Kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; ml: Milliliter; StD: Standardabweichung; TP: Transplant Population</p>	

*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.*

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

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Transfusionsreduktion in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HGB-207	hoch	nein	nein	ja	ja	niedrig
HGB-205	hoch	nein	nein	ja	ja	niedrig
HGB-204	hoch	nein	nein	ja	ja	niedrig
HGB-212	hoch	nein	nein	ja	ja	niedrig
LTF-303	hoch	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat						

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

Soweit nicht anderweitig beschrieben, gilt die nachfolgende Darstellung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene für die eingeschlossenen Studien HGB-207, HGB-205, HGB-204, HGB-212 und LTF-303.

#### ***Verzerrungspotenzial auf Studienebene***

Bei allen eingeschlossenen Studien handelt es sich um einarmige, unverblindete Studien, so dass das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als hoch eingestuft wird.

#### ***Verblindung Endpunkterheber***

Es handelt sich bei den eingeschlossenen Studien um einarmige, unverblindete Studien. Die Datenerhebung für den Endpunkt Transfusionsreduktion erfolgte demnach nicht verblindet.

#### ***Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips***

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Transplant Population (TP), definiert als alle Studienteilnehmer, die die Behandlung mit Zyteglo™ erhalten haben. Von den eingeschlossenen Studienteilnehmern, die die Mobilisierung erhalten haben (ITT Population), haben zwei Teilnehmer die Studie vorzeitig, vor der Behandlung mit Zyteglo™, abgebrochen: Ein Studienteilnehmer (HGB-207) aufgrund von Schwangerschaft und ein Studienteilnehmer (HGB-204) wegen einer unzureichenden Mobilisierung der autologen Stammzellen. Ein Teilnehmer der laufenden Studie HGB-212 hat die Behandlung mit Zyteglo™ noch nicht erhalten. Keiner der Studienteilnehmer hat die Studie oder das Follow-up nach der Behandlung mit Zyteglo™ abgebrochen. Aus methodischer Sicht erfolgte die Analyse des Endpunktes nicht anhand des ITT-Prinzips, allerdings ist davon auszugehen, dass die geringe Diskrepanz

in der Anzahl der Studienteilnehmer (N=3) zwischen ITT und TP zu keinen relevanten Verzerrungen der Ergebnisse führt.

Bei der Studie LTF-303 handelt es sich um eine Langzeit Follow-up Studie der Studienteilnehmer, die in der jeweiligen Ursprungsstudie (HGB-207, -205, -204, -212) mit Zynteglo™ behandelt wurden (Transplant Population, TP). Die Anzahl der eingeschlossenen Studienteilnehmer entspricht der Anzahl der analysierten Studienteilnehmer, so dass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.

### ***Ergebnisunabhängige Berichterstattung***

Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent in den Studienberichten, sofern vorhanden, beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP, Studienbericht und Studienregistereintrag überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Bei den Studien HGB-205 und HGB-204 findet sich auch eine Übereinstimmung mit den dargestellten Ergebnissen in der Publikation von Thompson et al., 2018 (85).

### ***Sonstige Aspekte***

Die Beschreibung der Methodik des Endpunktes Transfusionsreduktion ist transparent dargestellt und es wurden adäquate statistische Verfahren verwendet. Der Patientenfluss der Studien ist transparent beschrieben.

### ***Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene***

Es handelt es sich bei allen eingeschlossenen Studien um einarmige, unverblindete Studien, so dass der Endpunkt unverblindet erhoben wurde. Es liegt eine transparente Analyse und Darstellung der Ergebnisse zwischen den Studienunterlagen vor. Es liegen keine sonstigen verzerrenden Aspekte bezüglich des Endpunktes vor. Der Vergleich des Transfusionsbedarfs der Studienteilnehmer innerhalb der letzten zwei Jahre vor Studieneinschluss mit dem Transfusionsbedarf nach der Behandlung mit Zynteglo™ ist aufgrund der stabil eingestellten Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten der Studienteilnehmer valide und wurde von der SAWP als geeignet anerkannt. Des Weiteren wurde der Endpunkt Transfusionsreduktion unter Berücksichtigung des Transfusionsbedarfs und des Hb-Wertes anhand von objektiven Parametern durch den Prüfarzt bewertet, so dass aufgrund des offenen Studiendesigns keine Einschränkung hinsichtlich der Ergebnissicherheit des Endpunktes vorliegt. Aus diesen Gründen wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Transfusionsreduktion insgesamt als niedrig eingestuft.

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

Im Rahmen des Endpunktes Transfusionsreduktion wurde der Anteil an Studienteilnehmern mit einer Reduktion des Transfusionsvolumens an Erythrozytenkonzentraten von mindestens 50 %, 60 %, 75 %, 90 % oder 100 % von Monat 6 bis zur jeweiligen letzten verfügbaren Studienuntersuchung im Vergleich zu Baseline auf Basis der Transplant Population (TP)

ermittelt. Der Baseline-Wert ist dabei definiert durch den durchschnittlichen und annualisierten Transfusionsbedarf der Studienteilnehmer innerhalb der letzten zwei Jahre vor Studieneinschluss (Datum der Einverständniserklärung). Die Ergebnisse aller eingeschlossenen Studien zum Stand der Dossiererstellung sind in Tabelle 4-49 dargestellt.

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

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt Transfusionsreduktion aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Anteil Studienteilnehmer mit Reduktion des Transfusionsvolumens an Erythrozytenkonzentraten (Transplant Population, TP)

	<b>Anteil Studienteilnehmer mit Reduktion des Transfusionsvolumens an Erythrozytenkonzentraten (ml/kg/Jahr) zwischen Monat 6 bis zur letzten Studienuntersuchung im Vergleich zu Baseline<sup>a</sup> (Transplant Population)</b>				
	<b>n/N (%) [95 % KI]</b>				
<b>Ausmaß der Transfusionsreduktion</b>	<b>HGB-207 (N=15<sup>b</sup>)</b>	<b>HGB-205 (N=4<sup>b</sup>)</b>	<b>HGB-204 (N=10<sup>b</sup>)</b>	<b>HGB-212 (N=2<sup>b</sup>)</b>	<b>Gesamt<sup>c</sup> (N=31<sup>b</sup>)</b>
< 50 %	0/15	0/4	0/10	0/2	0/31
≥ 50 %	15/15 (100,0) [76,8; 100,0]	4/4 (100,0) [39,8; 100,0]	10/10 (100,0) [69,2; 100,0]	2/2 (100,0) [15,8; 100,0]	31/31 (100,0) [88,8; 100,0]
≥ 60 %	14/15 (93,3) [68,1; 99,8]	4/4 (100,0) [39,8; 100,0]	9/10 (90,0) [55,5; 99,7]	2/2 (100,0) [15,8; 100,0]	29/31 (93,5) [78,6; 99,2]
≥ 75 %	14/15 (93,3) [68,1; 99,8]	4/4 (100,0) [39,8; 100,0]	9/10 (90,0) [55,5; 99,7]	2/2 (100,0) [15,8; 100,0]	29/31 (93,5) [78,6; 99,2]
≥ 90 %	14/15 (93,3) [68,1; 99,8]	4/4 (100,0) [39,8; 100,0]	8/10 (80,0) [44,4; 97,5]	1/2 (50,0) [1,3; 98,7]	27/31 (87,1) [70,2; 96,4]
100 %	14/15 (93,3) [68,1; 99,8]	4/4 (100,0) [39,8; 100,0]	8/10 (80,0) [44,4; 97,5]	1/2 (50,0) [1,3; 98,7]	27/31 (87,1) [70,2; 96,4]

a: Baseline ist definiert als die letzten zwei Jahre vor Studieneinschluss (Datum der Einverständniserklärung).  
 b: Anzahl Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt der Datenextraktion mindestens die Studienuntersuchung zu Monat 12 absolviert haben.  
 c: Alle analysierten Studienteilnehmer im zu bewertenden Anwendungsgebiet von Zynteglo™ aus den Studien HGB-207, -205,-204, -212 und LTF-303.  
 Ref.: (115)  
 Kg: Kilogramm; Max: Maximum; Min: Minimum; ml: Milliliter; N: Gruppengröße; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; KI: Konfidenzintervall; StD: Standardabweichung; TP: Transplant Population

In allen eingeschlossenen Studien wurden im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt 32 Studienteilnehmer mit Zynteglo™ behandelt (Transplant Population, TP). In der Analyse des Endpunktes Transfusionsreduktion wurden alle Studienteilnehmer mit einem Follow-Up von mindestens zwölf Monaten berücksichtigt. Insgesamt erfüllten 31 Studienteilnehmer aus den Studien HGB-207, HGB-205, HGB-204 und HGB-212 dieses Kriterium, wobei 15 Teilnehmer der Studie HGB-207, vier Teilnehmer der Studie HGB-205, zehn Teilnehmer der Studie HGB-204 und zwei Teilnehmer der Studie HGB-212 in die Analyse aufgenommen wurden.

Eine Reduktion des Transfusionsvolumens von 100 % erreichten insgesamt 27 der 31 Studienteilnehmer (87,1 %) [95 % KI: 70,2; 96,4]. Von diesen 27 Studienteilnehmern waren 20 Studienteilnehmer transfusionsunabhängig (siehe Tabelle 4-44).

Alle 31 Studienteilnehmer (100 %) [95 % KI: 88,8; 100,0] erreichten eine Transfusionsreduktion von mindestens 50 % und bei 29 der 31 Studienteilnehmer (93,5 %) [95 % KI: 78,6; 99,2] wurde eine Transfusionsreduktion von  $\geq 60$  % ermittelt.

Zur weiteren Charakterisierung der verbleibenden zwölf Studienteilnehmer der Transplant Population (TP), die die Definition der Transfusionsunabhängigkeit zum Zeitpunkt der Analyse nicht erfüllten oder zum Zeitpunkt der Datenextraktion noch nicht hinsichtlich des Endpunktes Transfusionsunabhängigkeit analysiert wurden, wurde im Rahmen des Endpunktes Transfusionsreduktion die absolute und prozentuale Veränderung des Transfusionsbedarfs im Vergleich zu Baseline ermittelt. Die Ergebnisse aller eingeschlossenen Studien sind in der nachfolgenden Tabelle 4-50 dargestellt.



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

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt Transfusionsreduktion aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Absolute und prozentuale Veränderung des Transfusionsbedarfs im Vergleich zu Baseline (Transplant Population, TP; Studienteilnehmer, die eine Transfusionsunabhängigkeit nicht erreichten)

	Transfusionsvolumen (ml/kg/Jahr)				Anzahl an Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten			
	Baseline <sup>a</sup>	Monat 6 bis letzte Studienuntersuchung	Absolute Veränderung zu Baseline <sup>a</sup>	Prozentuale Veränderung zu Baseline <sup>a</sup>	Baseline <sup>a</sup>	Monat 6 bis letzte Studienuntersuchung	Absolute Veränderung zu Baseline <sup>a</sup>	Prozentuale Veränderung zu Baseline <sup>a</sup>
<b>HGB-207</b>								
n	6	6	6	6	6	6	6	6
MW(StD)	186,20 (24,30)	14,05 (34,42)	-172,15(39,36)	-92,72 (17,84)	19,83 (9,28)	1,18 (2,90)	-18,65 (10,33)	-92,37 (18,68)
Median (Min; Max)	191,65 (152,3; 222,0)	0,00 (0,0; 84,3)	-178,24 (-222,0; -108,6)	-100,00 (-100,0; -56,3)	15,50 (13,0; 37,0)	0,00 (0,0; 7,1)	-14,75 (-37,0; -8,4)	-100,0 (-100,0; -54,2)
<b>HGB-205</b>								
n	1	1	1	1	1	1	1	1
MW (StD)	175,98 (-)	0,00 (-)	-175,98 (-)	-100,00 (-)	13,00 (-)	0,00 (-)	-13,00 (-)	-100,00 (-)
Median (Min; Max)	175,98 (176,0; 176,0)	0,00 (0,0; 0,0)	-175,98 (-176,0; -176,0)	-100,00 (-100,0; -100,0)	13,00 (13,0; 13,0)	0,00 (0,0; 0,0)	-13,00 (-13,0; -13,0)	-100,00 (-100,0; -100,0)
<b>HGB-204</b>								
n	2	2	2	2	2	2	2	2
MW (StD)	187,25 (66,83)	70,74 (57,70)	-116,51 (9,13)	-65,52 (18,51)	14,25 (0,35)	8,81 (5,62)	-5,44 (5,26)	-38,66 (37,88)
Median (Min; Max)	187,25 (140,0; 234,5)	70,74 (29,9; 111,5)	-116,51 (-123,0; -110,1)	-65,52 (-78,6; -52,4)	14,25 (14,0; 14,5)	8,81 (4,8; 12,8)	-5,44 (-9,2; -1,7)	-38,66 (-65,4; -11,9)

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

	Transfusionsvolumen (ml/kg/Jahr)				Anzahl an Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten			
	Baseline <sup>a</sup>	Monat 6 bis letzte Studienuntersuchung	Absolute Veränderung zu Baseline <sup>a</sup>	Prozentuale Veränderung zu Baseline <sup>a</sup>	Baseline <sup>a</sup>	Monat 6 bis letzte Studienuntersuchung	Absolute Veränderung zu Baseline <sup>a</sup>	Prozentuale Veränderung zu Baseline <sup>a</sup>
<b>HGB-212</b>								
n	3	2	2	2	3	2	2	2
MW (StD)	185,29 (21,21)	23,51 (33,25)	-166,67 (5,75)	-88,78 (15,86)	26,17 (11,72)	3,45 (4,87)	-16,05 (7,70)	-80,31 (27,85)
Median (Min; Max)	175,51 (170,7; 209,6)	23,51 (0,0; 47,0)	-166,67 (-170,7; -162,6)	-88,78 (-100,0; -77,6)	21,50 (17,5; 39,5)	3,45 (0,0; 6,9)	-16,05 (-21,5; -10,6)	-80,31 (-100,0; -60,6)
<b>Gesamt<sup>b</sup></b>								
n	12	11	11	11	12	11	11	11
MW (StD)	185,30 (27,66)	24,80 (39,86)	-161,38 (35,85)	-87,72 (18,64)	19,92 (9,22)	2,87 (4,40)	-15,26 (9,43)	-81,11 (29,46)
Median (Min; Max)	183,17 (140,0; 234,5)	0,00 (0,0; 111,5)	-166,11 (-222,0; -108,6)	-100,00 (-100,0; -52,4)	15,50 (13,0; 39,5)	0,00 (0,0; 12,8)	-13,00 (-37,0; -1,7)	-100,00 (-100,0; -11,9)
a: Baseline ist definiert als die letzten zwei Jahre vor Studieneinschluss (Datum der Einverständniserklärung). b: Alle analysierten Studienteilnehmer im zu bewertenden Anwendungsgebiet von Zynteglo™ aus den Studien HGB-207, -205, -204, -212 und LTF-303. Ref.: (115) Kg: Kilogramm; Max: Maximum; Min: Minimum; ml: Milliliter; MW: Mittelwert; N: Gruppengröße; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; KI: Konfidenzintervall; StD: Standardabweichung; TP: Transplant Population								

Von den insgesamt 31 Studienteilnehmern, die in der Analyse des Endpunktes Transfusionsreduktion berücksichtigt wurden, erfüllten zwölf Studienteilnehmer nicht die Definition der Transfusionsunabhängigkeit und werden daher hinsichtlich ihres Transfusionsbedarfs in Tabelle 4-50 charakterisiert. Ein Studienteilnehmer der Studie HGB-212 hatte zum Zeitpunkt der Analyse noch kein ausreichend langes Follow-up zur Auswertung des Endpunktes. Für diesen Studienteilnehmer liegen daher ausschließlich Daten zu Baseline vor. Des Weiteren ist anzumerken, dass ein Studienteilnehmer aus der Studie HGB-205 nach der Behandlung mit Zynteglo™ keinen Bedarf an Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten zeigte und lediglich aufgrund des Hb-Wert Kriteriums in der Definition des Endpunktes Transfusionsunabhängigkeit als nicht transfusionsunabhängig gilt. Die prozentuale Veränderung des Transfusionsvolumens sowie der Anzahl an Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten liegt bei diesem Studienteilnehmer bei -100,00 %.

Insgesamt wurde bei den analysierten Studienteilnehmern, die eine Transfusionsunabhängigkeit nicht erreichten, eine prozentuale Veränderung des Transfusionsvolumens von im Mittel -87,72 % (StD: 18,64) und im Median von -100,00 % (-100,0; -52,4) erfasst, sowie eine prozentuale Veränderung der Anzahl an Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten von im Mittel -81,11 % (StD: 29,46) und im Median von -100,00 % (-100,0; -11,9).

Zusammenfassend zeigt die Auswertung der Ergebnisse, dass die Behandlung mit Zynteglo™ bei 27 von 31 Studienteilnehmer 87,1 % [95 % KI: 70,2; 96,4] zu einer vollständigen Reduktion des Transfusionsvolumens um 100 % führt, wodurch die Wirksamkeit von Zynteglo™ demonstriert wird. Bei den insgesamt zwölf analysierten Studienteilnehmern, die die Definition der Transfusionsunabhängigkeit nicht erfüllten, wurde zudem eine deutliche Reduktion des Transfusionsvolumens von im Mittel 87,72 % (StD: 18,64) und der Anzahl an Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten von im Mittel 81,11 % (StD: 29,46) festgestellt. Dabei zeigten acht der elf Studienteilnehmer (HGB-207: N=5; HGB-205: N=1; HGB-212: N=2) eine Transfusionsreduktion um 100 %.

**4.3.2.3.2.3 Veränderung des Hb-Wertes zu Baseline – weitere Untersuchungen**

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung des Endpunktes Veränderung des Hb-Wertes zu Baseline– weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung <sup>a</sup>
HGB-207	<p><u>Veränderung des Hb-Wertes zu Baseline</u></p> <p>Der Endpunkt Veränderung des Hb-Wertes zu Baseline wurde durch den Vergleich des gewichteten durchschnittlichen Hb-Nadir-Wertes der letzten zwei Jahre vor Studieneinschluss (Baseline) mit dem gewichteten durchschnittlichen Hb-Nadir-Wert zwischen Monat 6 nach der Zynteglo™-Infusion und der letzten Studienuntersuchung operationalisiert. Der gewichtete durchschnittliche Hb-Nadir-Wert war definiert als die durchschnittliche Fläche unter der Kurve mit dem aktuellsten Hb-Wert, der innerhalb von drei Tagen vor der Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten ermittelt wurde, als Hb-Nadir-Wert. Hb-Werte, die zum Datum der Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten ermittelt wurden, werden für die Berechnung des Hb-Nadir-Wertes berücksichtigt.</p> <p>Der Hb-Wert wurde zunächst täglich von Tag 1 nach der Zynteglo™- 1 bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus erfasst, gefolgt von einer monatlichen Erhebung ab der Studienuntersuchung zu Monat 1 bis 12, sowie weiteren Untersuchung zu Monat 14, 15, 16, 18, 20, 22 und 24.</p> <p><u>Auswertung:</u> Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Transplant Population (TP), definiert als alle Studienteilnehmer, die die Behandlung mit Zynteglo™ erhalten haben. Die Veränderung des Hb-Wertes zu Baseline wurde anhand von deskriptiver Statistik beschrieben (Anzahl an Studienteilnehmern, Mittelwert, Standardabweichung (StD), Median, Minimum und Maximum).</p> <p>Die dargestellten Ergebnisse wurden im Rahmen des 2. Datenschnitts vom 12.06.2019 (Interim Studienbericht 2.0 und Zusatzanalysen) ermittelt (siehe Tabelle 4-33).</p>
HGB-205	<p><u>Veränderung des Hb-Wertes zu Baseline</u></p> <p>Der Endpunkt wurde analog zu Studie HGB-207 operationalisiert und ausgewertet.</p> <p>Der Hb-Wert wurde zunächst tägliche von Tag 1 bis Tag 14 nach der Zynteglo™ -Infusion erfasst, gefolgt von Untersuchung zu Tag 15 und 30, Monat 2, 3, 4 und 5, sowie Monat 6, 9, 12, 15, 18, 21 und 24.</p> <p>Die dargestellten Ergebnisse wurden im Rahmen des 2. Datenschnitts vom 12.06.2019 (Zusatzanalysen) ermittelt (siehe Tabelle 4-33).</p>
HGB-204	<p><u>Veränderung des Hb-Wertes zu Baseline</u></p> <p>Der Endpunkt wurde analog zu Studie HGB-207 operationalisiert und ausgewertet.</p> <p>Der Hb-Wert wurde zunächst täglich von Tag 1 bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus erfasst, sowie monatlich ab der Studienuntersuchung zu Monat 1 bis 12 (und zusätzlich zu Monat 4,5), gefolgt von weiteren Untersuchungen zu Monat 14, 15, 16, 18, 20, 21, 22 und 24.</p> <p>Die dargestellten Ergebnisse wurden im Rahmen des 2. Datenschnitts vom 12.06.2019 ermittelt (siehe Tabelle 4-33).</p>
HGB-212	<p><u>Veränderung des Hb-Wertes zu Baseline</u></p> <p>Der Endpunkt wurde analog zu Studie HGB-207 operationalisiert und ausgewertet.</p> <p>Die dargestellten Ergebnisse wurden im Rahmen des 2. Datenschnitts vom 12.06.2019 (Zusatzanalysen) ermittelt (siehe Tabelle 4-33).</p>

Studie	Operationalisierung <sup>a</sup>
LTF-303	<u>Veränderung des Hb-Wertes zu Baseline</u> Der Endpunkt wurde analog zu Studie HGB-207 operationalisiert und ausgewertet. Der Hb-Wert wurde halbjährlich von Monat 30 bis 60 erhoben, gefolgt von einer jährlichen Erfassung ab Jahr 6 bis Jahr 15. Die dargestellten Ergebnisse wurden im Rahmen des 2. Datenschnitts vom 12.06.2019 (Interim Studienbericht 2.0 und Zusatzanalysen) ermittelt (siehe Tabelle 4-33).
a: Ergänzende Informationen zur Operationalisierung des Endpunktes sind in Abschnitt 4.2.5.2 aufgeführt. Hb: Hämoglobin; StD: Standardabweichung; TP: Transplant Population	

*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.*

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

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Veränderung des Hb-Wertes zu Baseline in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HGB-207	hoch	nein	nein	ja	ja	niedrig
HGB-205	hoch	nein	nein	ja	ja	niedrig
HGB-204	hoch	nein	nein	ja	ja	niedrig
HGB-212	hoch	nein	nein	ja	ja	niedrig
LTF-303	hoch	nein	ja	ja	ja	niedrig
Hb: Hämoglobin; ITT: Intention-to-Treat						

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

Soweit nicht anderweitig beschrieben, gilt die nachfolgende Darstellung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene für die eingeschlossenen Studien HGB-207, HGB-205, HGB-204, HGB-212 und LTF-303.

***Verzerrungspotenzial auf Studienebene***

Bei allen eingeschlossenen Studien handelt es sich um einarmige, unverblindete Studien, so dass das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als hoch eingestuft wird.

***Verblindung Endpunkterheber***

Es handelt sich bei den eingeschlossenen Studien um einarmige, unverblindete Studien. Die Datenerhebung für den Endpunkt Veränderung des Hb-Wertes zu Baseline erfolgt demnach nicht verblindet.

***Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips***

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Transplant Population (TP), definiert als alle Studienteilnehmer, die die Behandlung mit Zynteglo™ erhalten haben. Von den eingeschlossenen Studienteilnehmern, die die Mobilisierung erhalten haben (ITT Population), haben zwei Teilnehmer die Studie vorzeitig, vor der Behandlung mit Zynteglo™, abgebrochen: Ein Studienteilnehmer (HGB-207) aufgrund von Schwangerschaft und ein Studienteilnehmer (HGB-204) wegen einer unzureichenden Mobilisierung der autologen Stammzellen. Ein Teilnehmer der laufenden Studie HGB-212 hat die Behandlung mit Zynteglo™ noch nicht erhalten. Keiner der Studienteilnehmer hat die Studie oder das Follow-up nach der Behandlung mit Zynteglo™ abgebrochen. Aus methodischer Sicht erfolgte die Analyse des Endpunktes nicht anhand des ITT-Prinzips, allerdings ist davon auszugehen, dass die geringe Diskrepanz in der Anzahl der Studienteilnehmer (N=3) zwischen ITT und TP zu keinen relevanten Verzerrungen der Ergebnisse führt.

Bei der Studie LTF-303 handelt es sich um eine Langzeit Follow-up Studie der Studienteilnehmer, die in der jeweiligen Ursprungsstudie (HGB-207, -205, -204, -212) mit Zynteglo™ behandelt wurden (Transplant Population, TP). Die Anzahl der eingeschlossenen Studienteilnehmer entspricht der Anzahl der analysierten Studienteilnehmer, so dass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.

***Ergebnisunabhängige Berichterstattung***

Die Ergebnisse des Endpunktes wurden transparent in den Studienberichten, sofern vorhanden, beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP, Studienbericht und Studienregistereintrag überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Bei den Studien HGB-205 und HGB-204 findet sich auch eine Übereinstimmung mit den dargestellten Ergebnissen in der Publikation von Thompson et al., 2018 (85).

***Sonstige Aspekte***

Die Beschreibung der Methodik des Endpunktes Veränderung des Hb-Wertes zu Baseline ist transparent dargestellt und es wurden adäquate statistische Verfahren verwendet. Der Patientenfluss der Studien ist transparent beschrieben.

***Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene***

Es handelt es sich bei allen eingeschlossenen Studien um einarmige, unverblindete Studien, so dass der Endpunkt unverblindet erhoben wurde. Es liegt eine transparente Analyse und

Darstellung der Ergebnisse zwischen den Studienunterlagen vor. Es liegen keine sonstigen verzerrenden Aspekte bezüglich des Endpunktes vor. Der Vergleich des gewichteten durchschnittlichen Hb-Nadir-Wertes der letzten zwei Jahre vor Studieneinschluss mit dem gewichteten durchschnittlichen Hb-Nadir-Wert zwischen Monat 6 nach der Zynteglo™-Infusion und der letzten Studienuntersuchung ist aufgrund der stabil eingestellten Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten der Studienteilnehmer valide. Des Weiteren wurde der Hb-Wert anhand standardisierter Untersuchungen basierend auf einer objektiven und quantitativen Methodik bestimmt. Aus diesen Gründen wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Veränderung des Hb-Wertes zu Baseline insgesamt als niedrig eingestuft.

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

Im Rahmen des Endpunktes Veränderung des Hb-Wertes zu Baseline wurde der gewichtete durchschnittliche Hb-Nadir-Wert zu Baseline mit dem gewichteten durchschnittlichen Hb-Nadir-Wert zwischen Monat 6 und der jeweiligen letzten verfügbaren Studienuntersuchung verglichen und so die absolute und prozentuale Veränderung zu Baseline ermittelt. Die Ergebnisse aller eingeschlossenen Studien zum Stand der Dossiererstellung sind in der nachfolgenden Tabelle 4-53 dargestellt.

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

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des Hb-Wertes zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Transplant Population, TP)

Studie	Gewichteter durchschnittlicher Hb-Nadir-Wert (g/dl)			
	Baseline <sup>a</sup>	Monat 6 bis zur letzten Studienuntersuchung	Absolute Veränderung zu Baseline <sup>a</sup>	Prozentuale Veränderung zu Baseline <sup>a</sup>
<b>HGB-207</b>				
n	15	15	15	15
MW (StD)	9,49 (0,80)	11,75 (1,24)	2,26 (1,67)	25,04 (20,38)
Median (Min; Max)	9,60 (7,5; 11,0)	11,97 (8,2; 13,0)	2,57 (-1,4; 5,5)	25,72 (-14,6; 73,6)
<b>HGB-205</b>				
n	4	4	4	4
MW (StD)	9,46 (1,48)	10,80 (2,01)	1,34 (1,16)	14,20 (12,79)
Median (Min; Max)	9,44 (8,1; 10,8)	10,97 (8,2; 13,0)	1,43 (0,1; 2,4)	14,00 (1,2; 27,6)
<b>HGB-204</b>				
n	10	10	10	10
MW (StD)	8,73 (1,01)	10,20 (1,72)	1,43 (1,67)	17,70 (19,47)
Median (Min; Max)	9,11 (7,0; 9,8)	9,98 (7,8; 13,4)	1,94 (-1,5; 4,2)	20,37 (-16,6; 46,1)
<b>HGB-212</b>				
n	3	2	2	2
MW (StD)	9,75 (0,93)	9,55 (1,77)	0,26 (2,42)	3,77 (26,34)
Median (Min; Max)	9,75 (8,8; 10,7)	9,55 (8,3; 10,8)	0,26 (-1,4; 2,0)	3,77 (-14,9; 22,4)
<b>Gesamt<sup>b</sup></b>				
n	32	31	31	31
MW (StD)	9,27 (1,00)	10,99 (1,66)	1,76 (1,67)	19,90 (19,58)
Median (Min; Max)	9,55 (7,0; 11,0)	11,31 (7,8; 13,4)	2,03 (-1,5; 5,5)	21,98 (-16,6; 73,6)



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

	<b>Gewichteter durchschnittlicher Hb-Nadir-Wert (g/dl)</b>			
<b>Studie</b>	Baseline <sup>a</sup>	Monat 6 bis zur letzten Studienuntersuchung	Absolute Veränderung zu Baseline <sup>a</sup>	Prozentuale Veränderung zu Baseline <sup>a</sup>
<p>a: Baseline ist definiert als die letzten zwei Jahre vor Studieneinschluss (Datum der Einverständniserklärung).</p> <p>b: Alle analysierten Studienteilnehmer im zu bewertenden Anwendungsgebiet von Zynteglo™ aus den Studien HGB-207, -205, -204, -212 und LTF-303.</p> <p>Ref.: (115)</p> <p>dl: Deziliter; g: Gramm; Hb: Hämoglobin; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Gruppengröße; StD: Standardabweichung; TP: Transplant Population</p>				

In allen eingeschlossenen Studien wurden insgesamt 32 Studienteilnehmer mit TDT im vorliegenden Anwendungsgebiet mit Zynteglo™ behandelt (Transplant Population, TP). In der Analyse des Endpunktes Veränderung des Hb-Wertes zu Baseline wurden alle Studienteilnehmer berücksichtigt, die ein Follow-up von mindestens zwölf Monaten absolviert haben. Insgesamt erfüllten 31 Studienteilnehmer aus den Studien HGB-207, HGB-205 und HGB-204 dieses Kriterium, wobei 15 Teilnehmer der Studie HGB-207, vier Teilnehmer der Studie HGB-205, zehn Teilnehmer der Studie HGB-204 und zwei Teilnehmer der Studie HGB-212 in die Analyse aufgenommen wurden. Ein Teilnehmer der Studie HGB-212 hatte zum Zeitpunkt der Analyse noch kein ausreichend langes Follow-up zur Auswertung des Endpunktes. Für diesen Studienteilnehmer liegen daher ausschließlich Daten zu Baseline vor.

Im Mittel konnte bei den 31 Studienteilnehmer eine absolute Veränderung des gewichteten durchschnittlichen Hb-Nadir-Wertes zu Baseline von 1,76 g/dl (StD: 1,67) und im Median von 2,03 g/dl (Min; Max: -1,5; 5,5) bestimmt werden. Die prozentuale Veränderung zu Baseline beträgt im Mittel 19,90 % (StD: 19,58) und im Median 21,98 % (Min; Max: -16,6; 73,6). Somit wurde insgesamt eine deutliche Verbesserung des Hb-Wertes nach der Behandlung mit Zynteglo™ im Vergleich zu Baseline festgestellt.

Die zuvor beschriebenen Ergebnisse sind nachfolgend separat für Studienteilnehmer, die die Definition der Transfusionsunabhängigkeit erfüllen (siehe Tabelle 4-54) bzw. nicht erfüllen oder noch nicht hinsichtlich des Endpunktes Transfusionsunabhängigkeit analysiert werden konnten (siehe Tabelle 4-55) dargestellt.

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

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des Hb-Wertes zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Transplant Population, TP; Studienteilnehmer mit Transfusionsunabhängigkeit)

Studie	Gewichteter durchschnittlicher Hb-Nadir-Wert (g/dl)			
	Baseline <sup>a</sup>	Monat 6 bis zur letzten Studienuntersuchung	Absolute Veränderung zu Baseline <sup>a</sup>	Prozentuale Veränderung zu Baseline <sup>a</sup>
<b>HGB-207 (n=9<sup>b</sup>)</b>				
MW (StD)	9,41 (0,81)	12,20 (0,56)	2,79 (1,22)	30,99 (17,66)
Median (Min; Max)	9,66 (7,5; 10,2)	12,27 (11,3; 13,0)	2,61 (1,2; 5,5)	27,07 (11,4; 73,6)
<b>HGB-205 (n=3<sup>b</sup>)</b>				
MW (StD)	9,91 (1,45)	11,66 (1,27)	1,75 (1,00)	18,52 (11,55)
Median (Min; Max)	10,64 (8,2; 10,8)	11,44 (10,5; 13,0)	2,27 (0,6; 2,4)	22,48 (5,5; 27,6)
<b>HGB-204 (n=8<sup>b</sup>)</b>				
MW (StD)	8,80 (1,04)	10,79 (1,37)	1,99 (1,34)	23,52 (16,09)
Median (Min; Max)	9,11 (7,0; 9,8)	10,27 (9,3; 13,4)	1,98 (-0,4; 4,2)	22,76 (-3,9; 46,1)
<b>Gesamt<sup>c</sup> (n=20<sup>b</sup>)</b>				
MW (StD)	9,24 (1,03)	11,55 (1,20)	2,32 (1,26)	26,13 (16,25)
Median (Min; Max)	9,62 (7,0; 10,8)	11,73 (9,3; 13,4)	2,26 (-0,4; 5,5)	25,29 (-3,9; 73,6)
<p>a: Baseline ist definiert als die letzten zwei Jahre vor Studieneinschluss (Datum der Einverständniserklärung).</p> <p>b: Anzahl Studienteilnehmer mit Transfusionsunabhängigkeit, die zum Zeitpunkt der Datenextraktion mindestens die Studienuntersuchung zu Monat 12 absolviert hatten.</p> <p>c: Alle analysierten Studienteilnehmer im zu bewertenden Anwendungsgebiet von Zynteglo™ aus den Studien HGB-207, -205, -204, -212 und LTF-303. Die Studie HGB-212 ist zum Zeitpunkt der Dossiererstellung laufend und es hatte noch kein Studienteilnehmer eine Transfusionsunabhängigkeit erreicht.</p> <p>Ref.: (115)</p> <p>dl: Deziliter; g: Gramm; Hb:Hämoglobin; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; StD: Standardabweichung; TP: Transplant Population</p>				

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

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des Hb-Wertes zu Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Transplant Population, TP; Studienteilnehmer, die eine Transfusionsunabhängigkeit nicht erreichten)

Studie	Gewichteter durchschnittlicher Hb-Nadir-Wert (g/dl)			
	Baseline <sup>a</sup>	Monat 6 bis zur letzten Studienuntersuchung	Absolute Veränderung zu Baseline <sup>a</sup>	Prozentuale Veränderung zu Baseline <sup>a</sup>
<b>HGB-207</b>				
n	6	6	6	6
MW (StD)	9,62 (0,83)	11,07 (1,70)	1,46 (2,04)	16,12 (22,47)
Median (Min; Max)	9,55 (8,6; 11,0)	11,06 (8,2; 12,9)	1,77 (-1,4; 4,1)	19,10 (-14,6; 47,8)
<b>HGB-205</b>				
n	1	1	1	1
MW (StD)	8,13 (-)	8,23 (-)	0,10 (-)	1,24 (-)
Median (Min; Max)	8,13 (8,1; 8,1)	8,23 (8,2; 8,2)	0,10 (0,1; 0,1)	1,24 (1,2; 1,2)
<b>HGB-204</b>				
n	2	2	2	2
MW (StD)	8,45 (1,24)	7,88 (0,15)	-0,57 (1,38)	-5,58 (15,57)
Median (Min; Max)	8,45 (7,6; 9,3)	7,88 (7,8; 8,0)	-0,57 (-1,5; 0,4)	-5,58 (-16,6; 5,4)
<b>HGB-212</b>				
n	3	2	2	2
MW (StD)	9,75 (0,93)	9,55 (1,77)	0,26 (2,42)	3,77 (26,34)
Median (Min; Max)	9,75 (8,8; 10,7)	9,55 (8,3; 10,8)	0,26 (-1,4; 2,0)	3,77 (-14,9; 22,4)
<b>Gesamt<sup>b</sup></b>				
n	12	11	11	11
MW (StD)	9,33 (0,99)	9,96 (1,93)	0,75 (1,90)	8,58 (20,74)
Median (Min; Max)	9,43 (7,6; 11,0)	10,62 (7,8; 12,9)	0,41 (-1,5; 4,1)	5,43 (-16,6; 47,8)

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

Studie	Gewichteter durchschnittlicher Hb-Nadir-Wert (g/dl)			
	Baseline <sup>a</sup>	Monat 6 bis zur letzten Studienuntersuchung	Absolute Veränderung zu Baseline <sup>a</sup>	Prozentuale Veränderung zu Baseline <sup>a</sup>
<p>a: Baseline ist definiert als die letzten zwei Jahre vor Studieneinschluss (Datum der Einverständniserklärung).</p> <p>b: Alle analysierten Studienteilnehmer im zu bewertenden Anwendungsgebiet von Zynteglo™ aus den Studien HGB-207, -205, -204, -212 und LTF-303.</p> <p>Ref.: (115)</p> <p>dl: Deziliter; g: Gramm; Hb: Hämoglobin; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; StD: Standardabweichung; TP: Transplant Population</p>				

Von den insgesamt 31 analysierten Studienteilnehmer sind 20 Studienteilnehmer transfusionsunabhängig und wiesen im Mittel eine absolute Veränderung des gewichteten durchschnittlichen Hb-Nadir-Wertes im Vergleich zu Baseline von 2,32 g/dl (StD: 1,26) und im Median von 2,26 g/dl (Min; Max: -0,4; 5,5) auf (siehe Tabelle 4-54). Die prozentuale Veränderung zu Baseline beträgt im Mittel 26,13 % (StD: 16,25) und im Median 25,29 % (Min; Max: -3,9; 73,6).

Elf der insgesamt 31 analysierten Studienteilnehmer erfüllten nicht die Definition der Transfusionsunabhängigkeit (HGB-207: N=6; HGB-205: N=1; HGB-204: N=2; HGB-212: N=2) (siehe Tabelle 4-55). Bei den elf Studienteilnehmern konnte im Mittel eine absolute Veränderung des gewichteten durchschnittlichen Hb-Nadir-Wertes zu Baseline von 0,75 g/dl (StD: 1,90) und im Median von 0,41 g/dl (Min; Max: -1,5; 4,1) erfasst werden. Die prozentuale Veränderung zu Baseline beträgt im Mittel 8,58 % (StD: 20,74) und im Median 5,43 % (Min; Max: -16,6; 47,8).

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse, dass der Hb-Wert der 31 analysierten Studienteilnehmer im Mittel um 19,90 % (StD: 19,58) gesteigert werden konnte. Insgesamt demonstrieren die Ergebnisse zur Veränderung des Hb-Wertes im Vergleich zu Baseline, dass die Bildung von funktionsfähigem Hämoglobin durch die Behandlung mit Zynteglo™ ermöglicht wird.

#### 4.3.2.3.3.2.4 Reduktion des Bedarfs einer Therapie zur Eisenelimination – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-56: Operationalisierung des Endpunktes Reduktion des Bedarfs einer Therapie zur Eisenelimination – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung <sup>a</sup>
HGB-207	<p><u>Reduktion des Bedarfs einer Therapie zur Eisenelimination</u></p> <p>Der Endpunkt Reduktion des Bedarfs einer Therapie zur Eisenelimination wurde operationalisiert durch:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>den Anteil an Studienteilnehmern, die eine Chelattherapie nach der Behandlung mit Zynteglo™ für mindestens sechs Monate abgesetzt haben</li> <li>den Anteil an Studienteilnehmern, die mit einer Phlebotomie nach der Behandlung mit Zynteglo™ begonnen haben.</li> </ul> <p>Die Laboruntersuchungen zur Erfassung der Eisenlast und der damit einhergehenden Erhebung des Endpunktes Reduktion des Bedarfs einer Therapie zur Eisenelimination erfolgten zur Studienuntersuchung zu Monat 3, 6, 12, 15, 18 und 24.</p> <p><u>Auswertung:</u> Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Transplant Population (TP), definiert als alle Studienteilnehmer, die die Behandlung mit Zynteglo™ erhalten haben. Der Anteil an Studienteilnehmern, die eine Chelattherapie für mindestens sechs Monate nach der Behandlung mit Zynteglo™ abgesetzt haben bzw. die mit einer Phlebotomie zu jeder Zeit während der Studie begonnen haben, erfolgte anhand deskriptiver Statistik (Anzahl und Prozentanteil an Studienteilnehmern).</p> <p>Die dargestellten Ergebnisse wurden im Rahmen des 2. Datenschnitts vom 12.06.2019 (Interim Studienbericht 2.0 und Zusatzanalysen) ermittelt (siehe Tabelle 4-33).</p>

Studie	Operationalisierung <sup>a</sup>
HGB-205	<p><u>Reduktion des Bedarfs einer Therapie zur Eisenelemination</u></p> <p>Der Endpunkt wurde analog zu Studie HGB-207 operationalisiert und ausgewertet.</p> <p>Die Laboruntersuchungen zur Erfassung der Eisenlast und der damit einhergehenden Erhebung des Endpunktes Charakterisierung der Chelattherapie wurden zu Monat 3, 6, 12 und 24 durchgeführt.</p> <p>Die dargestellten Ergebnisse wurden im Rahmen des Datenschnitts vom 12.06.2019 ermittelt (siehe Tabelle 4-33).</p>
HGB-204	<p><u>Reduktion des Bedarfs einer Therapie zur Eisenelemination</u></p> <p>Der Endpunkt wurde analog zu Studie HGB-207 operationalisiert und ausgewertet.</p> <p>Die Laboruntersuchungen zur Erfassung der Eisenlast und der damit einhergehenden Erhebung des Endpunktes Charakterisierung der Chelattherapie wurden zu Monat 3, 12 und 24 durchgeführt.</p> <p>Die dargestellten Ergebnisse wurden im Rahmen des 2. Datenschnitts vom 12.06.2019 ermittelt (siehe Tabelle 4-33).</p>
HGB-212	<p><u>Reduktion des Bedarfs einer Therapie zur Eisenelemination</u></p> <p>Der Endpunkt wurde analog zu Studie HGB-207 operationalisiert und ausgewertet.</p> <p>Die dargestellten Ergebnisse wurden im Rahmen des 2. Datenschnitts vom 12.06.2019 (Zusatzanalysen) ermittelt (siehe Tabelle 4-33).</p>
LTF-303	<p><u>Reduktion des Bedarfs einer Therapie zur Eisenelemination</u></p> <p>Der Endpunkt wurde analog zu Studie HGB-207 operationalisiert und ausgewertet.</p> <p>Die Laboruntersuchungen zur Erfassung der Eisenlast und der damit einhergehenden Erhebung des Endpunktes Charakterisierung der Chelattherapie wurden zunächst halbjährlich von Monat 30 bis 60 der Ursprungsstudie erfasst, gefolgt von einer jährlichen Erfassung ab Jahr 6 bis Jahr 15.</p> <p>Die dargestellten Ergebnisse wurden im Rahmen des 2. Datenschnitts vom 12.06.2019 (Interim Studienbericht 2.0 und Zusatzanalysen) ermittelt (siehe Tabelle 4-33).</p>
<p>a: Ergänzende Informationen zur Operationalisierung des Endpunktes sind in Abschnitt 4.2.5.2 aufgeführt.</p> <p>TP: Transplant Population</p>	

*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.*

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

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Reduktion des Bedarfs einer Therapie zur Eisenelimination in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HGB-207	hoch	nein	nein	ja	ja	niedrig
HGB-205	hoch	nein	nein	ja	ja	niedrig
HGB-204	hoch	nein	nein	ja	ja	niedrig
HGB-212	hoch	nein	nein	ja	ja	niedrig
LTF-303	hoch	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat						

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

Soweit nicht anderweitig beschrieben, gilt die nachfolgende Darstellung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene für die eingeschlossenen Studien HGB-207, HGB-205, HGB-204, HGB-212 und LTF-303.

#### ***Verblindung Endpunkterheber***

Es handelt sich bei den eingeschlossenen Studien um einarmige, unverblindete Studien. Die Datenerhebung für den Endpunkt Reduktion des Bedarfs einer Therapie zur Eisenelimination erfolgt demnach nicht verblindet.

#### ***Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips***

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Transplant Population (TP), definiert als alle Studienteilnehmer, die die Behandlung mit Zyteglo™ erhalten haben. Von den eingeschlossenen Studienteilnehmern, die die Mobilisierung erhalten haben (ITT Population), haben zwei Teilnehmer die Studie vorzeitig, vor der Behandlung mit Zyteglo™, abgebrochen: Ein Studienteilnehmer (HGB-207) aufgrund von Schwangerschaft und ein Studienteilnehmer (HGB-204) wegen einer unzureichenden Mobilisierung der autologen Stammzellen. Ein Teilnehmer der laufenden Studie HGB-212 hat die Behandlung mit Zyteglo™ noch nicht erhalten. Keiner der Studienteilnehmer hat die Studie oder das Follow-up nach der Behandlung mit Zyteglo™ abgebrochen. Aus methodischer Sicht erfolgte die Analyse des Endpunktes nicht anhand des ITT-Prinzips, allerdings ist davon auszugehen, dass die geringe Diskrepanz in der Anzahl der Studienteilnehmer (N=3) zwischen ITT und TP zu keinen relevanten Verzerrungen der Ergebnisse führt.



Bei der Studie LTF-303 handelt es sich um eine Langzeit Follow-up Studie der Studienteilnehmer, die in der jeweiligen Ursprungsstudie (HGB-207, -205, -204, -212) mit Zynteglo™ behandelt wurden (Transplant Population, TP). Die Anzahl der eingeschlossenen Studienteilnehmer entspricht der Anzahl der analysierten Studienteilnehmer, so dass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.

### ***Ergebnisunabhängige Berichterstattung***

Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent in den Studienberichten, sofern vorhanden, beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP, Studienbericht und Studienregistereintrag überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Bei den Studien HGB-205 und HGB-204 findet sich auch eine Übereinstimmung mit den dargestellten Ergebnissen in der Publikation von Thompson et al., 2018 (85).

### ***Sonstige Aspekte***

Die Beschreibung der Methodik des Endpunktes Reduktion des Bedarfs einer Therapie zur Eisenelimination ist transparent dargestellt und es wurden adäquate statistische Verfahren verwendet. Der Patientenfluss der Studien ist transparent beschrieben.

### ***Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene***

Es handelt sich bei allen eingeschlossenen Studien um einarmige, unverblindete Studien, so dass der Endpunkt unverblindet erhoben wurde. Es liegt eine transparente Analyse und Darstellung der Ergebnisse zwischen den Studienunterlagen vor. Es liegen keine sonstigen verzerrenden Aspekte bezüglich des Endpunktes vor. Der Endpunkt Reduktion des Bedarfs einer Therapie zur Eisenelimination wird in den dargestellten Studien objektiv erfasst und nicht durch das einarmige Studiendesign verzerrt, so dass das Verzerrungspotenzial des Endpunktes insgesamt als niedrig eingestuft wird.

*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.*

Patienten mit TDT leiden sowohl aufgrund der krankheitsbedingten erhöhten Eisenaufnahme durch die regelmäßigen und lebenslangen Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten, als auch aus der Nahrung, an den Folgen einer zunehmenden Eisenüberladung der Organe, zu denen unter anderem Wachstumsstörungen sowie Beeinträchtigungen des Herzens, der Leber und der endokrinen Drüsen zählen (13, 17). Aus diesem Grund werden die Patienten in der Regel dauerhaft mit chelatbildenden Medikamenten therapiert, die die Ausscheidung von überschüssigem Eisen aus dem Körper ermöglichen.

Im Rahmen des Endpunktes Reduktion des Bedarfs einer Therapie zur Eisenelimination wurde der Anteil an Studienteilnehmern, die eine Chelattherapie nach der Behandlung mit Zynteglo™ für mindestens sechs Monate abgesetzt haben, sowie der Anteil an Studienteilnehmern, die eine Phlebotomie nach der Behandlung mit Zynteglo™ begonnen haben, erfasst. Die Ergebnisse

aller eingeschlossenen Studien zum Stand der Dossiererstellung sind in Tabelle 4-58 und Tabelle 4-59 dargestellt.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt Reduktion des Bedarfs einer Therapie zur Eisenelimination aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Anteil Studienteilnehmer, die eine Chelattherapie nach der Behandlung mit Zynteglo™ für mindestens sechs Monate abgesetzt haben (Transplant Population, TP)

<b>Anteil Studienteilnehmer, die eine Chelattherapie für mindestens sechs Monate abgesetzt haben</b>	<b>HGB-207</b>	<b>HGB-205</b>	<b>HGB-204</b>	<b>HGB-212</b>	<b>Gesamt<sup>b</sup></b>
<b>n/N<sup>a</sup> (%)</b>	9/15 (60,0)	2/4 (50,0)	2/10 (20,0)	0/3	13/32 (40,6)
a: Studienteilnehmer, die mindestens die Studienuntersuchung zu Monat 6 absolviert haben. b: Alle analysierten Studienteilnehmer im zu bewertenden Anwendungsgebiet von Zynteglo™ aus den Studien HGB-207, -205, -204, -212 und LTF-303. Ref.: (115) N: Gruppengröße; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; TP: Transplant Population					

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt Reduktion des Bedarfs einer Therapie zur Eisenelimination aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Anteil Studienteilnehmer, die eine Phlebotomie nach der Behandlung mit Zynteglo™ begonnen haben (Transplant Population, TP)

<b>Anteil Studienteilnehmer, die eine Phlebotomie begonnen haben</b>	<b>HGB-207</b>	<b>HGB-205</b>	<b>HGB-204</b>	<b>HGB-212</b>	<b>Gesamt<sup>b</sup></b>
<b>n/N<sup>a</sup> (%)</b>	5/15 (33,3)	3/4 (75,0)	0/10	0/3	8/32 (25,0)
a: Studienteilnehmer, die mindestens die Studienuntersuchung zu Monat 6 absolviert haben. b: Alle analysierten Studienteilnehmer im zu bewertenden Anwendungsgebiet von Zynteglo™ aus den Studien HGB-207, -205, -204, -212 und LTF-303. Ref.: (115) N: Gruppengröße; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; TP: Transplant Population					

Die Analyse des Endpunktes erfolgte anhand aller Studienteilnehmer, die mit Zynteglo™ behandelt wurden (Transplant Population, TP) und die mindestens die Studienuntersuchung zu Monat 6 absolviert haben. Somit konnten der Endpunkt Reduktion des Bedarfs einer Therapie zur Eisenelimination bei insgesamt 32 Studienteilnehmer ausgewertet werden, wovon 15 Teilnehmer aus der Studie HGB-207, vier Teilnehmer aus der Studie HGB-205, zehn Teilnehmer aus der Studie HGB-204 und drei Teilnehmer aus der Studie HGB-212 in die Analyse aufgenommen wurden.

Von den 15 analysierten Studienteilnehmern der Studie HGB-207 bestand für neun Studienteilnehmer (60 %) nach der Behandlung mit Zynteglo™ über mindestens sechs Monate keinerlei Bedarf mehr für eine Chelattherapie zur Eisenelimination. Bei fünf der

15 Studienteilnehmern (33,3 %) konnte eine therapeutische Phlebotomie anstelle einer Behandlung mit chelatbildenden Medikamenten zur Eisenelimination eingesetzt werden.

In der Studie HGB-205 konnte bei drei von vier Studienteilnehmern (75,0 %) eine therapeutische Phlebotomie anstelle der Behandlung mit chelatbildenden Medikamenten zur Eisenelimination eingesetzt werden. Zwei Studienteilnehmer (50,0 %) haben für mindestens sechs Monate nach der Behandlung mit Zynteglo™ keine Chelattherapie erhalten.

In der Studie HGB-204 haben zwei von zehn Studienteilnehmern (20,0 %) nach der Behandlung mit Zynteglo™ über mindestens sechs Monate keine Chelattherapie erhalten. Keiner der analysierten Studienteilnehmer hat nach der Behandlung mit Zynteglo™ eine Phlebotomie begonnen.

Zum aktuellen Stand der Dossiererstellung hatte noch keiner der drei analysierten Teilnehmer der Studie HGB-212 eine Chelattherapie nach der Behandlung mit Zynteglo™ für mindestens sechs Monate abgesetzt oder eine Phlebotomie begonnen.

Insgesamt konnte bei acht der 32 Studienteilnehmern (25 %) anstelle der Behandlung mit chelatbildenden Medikamenten eine therapeutische Phlebotomie zur Eisenelimination begonnen werden. Des Weiteren bestand bei 13 der analysierten 32 Studienteilnehmern (40,6 %) nach der Behandlung mit Zynteglo™ über mindestens sechs Monate kein Bedarf mehr für eine Chelattherapie zur Eisenelimination. Die langsame Reduktion des Bedarfs einer Chelattherapie zur Eisenelimination stimmt mit den Erwartungen basierend auf einer allogenen Stammzelltransplantation zur kausalen Behandlung der TDT überein, nach der eine vollständige Eliminierung von angesammeltem Eisen in den Organen mittels einer Chelattherapie über einen Zeitraum von weiteren sechs Monaten bis zu fünf Jahren erforderlich sein kann (33, 117).

#### 4.3.2.3.3.2.5 Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D(-Y) VAS – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-60: Operationalisierung des Endpunktes Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D(-Y) VAS – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung <sup>a</sup>
HGB-207	<p><u>Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D(-Y) VAS</u></p> <p>Die Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands der Studienteilnehmer im Erwachsenenalter (<math>\geq 18</math> Jahre) wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Messinstruments EQ-5D-3L im Vergleich zu Baseline erhoben. Bei Studienteilnehmern im heranwachsenden Alter (12-17 Jahre) wurde die VAS des Messinstruments EQ-5D-Y verwendet. Bei beiden Fragebögen handelt es sich um standardisierte und indikationsübergreifende Patient Reported Outcome (PRO)-Instrumente, die den allgemeinen Gesundheitszustand von Patienten anhand deskriptiver Fragen aus fünf Kategorien zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Mobilität, Selbstversorgung, gewöhnliche Tätigkeiten, Schmerz/Unbehagen, Angst/Depression) und einer visuellen Analogskala (VAS) beurteilen. Von den in der Studie HGB-207 erfassten Teilen des EQ-5D-3L und des EQ-5D-Y ist jeweils nur die visuelle Analogskala (VAS) als patientenrelevant anzusehen, die die Selbsteinschätzung des Gesundheitszustandes der Studienteilnehmer erfasst. Die Endpunkte der VAS sind der „denkbar beste Gesundheitszustand“ (100 auf der Skala) und der „denkbar schlechteste Gesundheitszustand“ (null auf der Skala). Eine positive Veränderung vom Ausgangswert ist gleichbedeutend mit einer Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands.</p> <p>Die Erfassung des EQ-5D(-Y) VAS ist zu Baseline und in regelmäßigen Abständen zur Studienuntersuchung zu Monat 3, 6, 12, 18 und 24 vorgesehen.</p> <p><u>Auswertung:</u> Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Transplant Population (TP), definiert als alle Studienteilnehmer, die die Behandlung mit Zytenglo™ erhalten haben. Die Ergebnisse wurden tabellarisch anhand deskriptiver Statistik (Mittelwert, Standardabweichung (StD), Anzahl der in die Analyse einfließenden Studienteilnehmer) für jeden Erhebungszeitpunkt präsentiert. Des Weiteren wurde die mittlere Veränderung zu Baseline für jeden Erhebungszeitpunkt berechnet, einschließlich eines zweiseitigen 95 % KI.</p> <p>Die Compliance-Rate ist definiert als Anzahl der erhaltenen Fragebögen dividiert durch die Anzahl der erwarteten Fragebögen zu den jeweiligen Zeitpunkten der Analyse. Die Anzahl der erwarteten Fragebögen ergibt sich aus der Anzahl an Studienteilnehmern, die die Studienuntersuchung zum jeweiligen angegebenen Zeitpunkt absolviert haben.</p> <p>Die dargestellten Ergebnisse wurden im Rahmen des 2. Datenschnitts vom 12.06.2019 (Interim Studienbericht 2.0 und Zusatzanalysen) ermittelt (siehe Tabelle 4-33).</p>
HGB-205	<p><u>Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D(-Y) VAS</u></p> <p>Die Erfassung der Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D(-Y) VAS war in der Studie HGB-205 kein im Studienprotokoll präspezifizierter Endpunkt. Aus diesem Grund liegen für die Studienteilnehmer keine Werte zu Baseline vor, so dass die Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes im Vergleich zu Baseline nicht ermittelt werden konnte. Nach Abschluss des Follow-ups von 24 Monaten wurden geeignete Studienteilnehmer aus der Studie HGB-205 in die Langzeit Follow-up Studie LTF-303 überführt, in der die Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes anhand der EQ-5D(-Y) VAS fortan erfasst wurde. Auf die Präsentation der Skalenwerte des EQ-5D(-Y) VAS ab Monat 24 wird im vorliegenden Dossier verzichtet, da kein Vergleich zu Baseline möglich ist.</p>

Studie	Operationalisierung <sup>a</sup>
HGB-204	<p><u>Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D(-Y) VAS</u></p> <p>Der Endpunkt wurde analog zu Studie HGB-207 operationalisiert und ausgewertet.</p> <p>Die EQ-5D(-Y) VAS wurde zu Baseline und in regelmäßigen Abständen zur Studienuntersuchung zu Monat 6, 12, 18 und 24 erhoben.</p> <p>Der Endpunkt Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D(-Y) VAS im Vergleich zu Baseline wurde in der Studie HGB-204 nachträglich in die Version 5.0 des Studienprotokolls (29. Juni 2015) aufgenommen. Aus diesem Grund liegt ausschließlich für einen Studienteilnehmer ein Wert zu Baseline vor, auf dessen Darstellung im vorliegenden Dossier verzichtet wurde.</p>
HGB-212	<p><u>Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D(-Y) VAS</u></p> <p>Der Endpunkt wurde analog zu Studie HGB-207 operationalisiert.</p> <p>Die Studie HGB-212 ist zum Zeitpunkt der Dossiererstellung laufend und es sind noch keine Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D(-Y) VAS im Vergleich zu Baseline verfügbar.</p>
LTF-303	<p><u>Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D(-Y) VAS</u></p> <p>Der Endpunkt wurde analog zu Studie HGB-207 operationalisiert.</p> <p>Die Studie LTF-303 ist zum Zeitpunkt der Dossiererstellung laufend und es wurden zum aktuellen Stand drei Teilnehmer der Studie HGB-207 in die Studie LTF-303 aufgenommen. Keiner dieser drei Studienteilnehmer hat bisher das Follow-up für den nächsten vorgesehenen Erhebungszeitpunkt zu Monat 36 erreicht.</p>
<p>a: Ergänzende Informationen zur Operationalisierung des Endpunktes sind in Abschnitt 4.2.5.2 aufgeführt.</p> <p>EQ-5D-3L: European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version; EQ-5D-Y: European Quality of Life 5 Dimensions Youth; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktor; KI: Konfidenzintervall; PRO: Studienteilnehmer Reported Outcome; StD: Standardabweichung; TP: Transplant Population; VAS: visuelle Analogskala</p>	

*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.*

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

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D(-Y) VAS in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HGB-207	hoch	nein	nein	ja	ja	hoch
HGB-205 <sup>a</sup>	-	-	-	-	-	-
HGB-204 <sup>b</sup>	-	-	-	-	-	-
HGB-212 <sup>c</sup>	-	-	-	-	-	-
LTF-303 <sup>d</sup>	-	-	-	-	-	-

a: Die Erhebung der Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes anhand der EQ-5D(-Y) VAS war im Rahmen der Studie HGB-205 nicht vorgesehen. Aus diesem Grund liegen für die Studienteilnehmer keine Werte zu Baseline vor.

b: Der Endpunkt wurde nachträglich in die Version 5.0 des Studienprotokolls (29. Juni 2015) der Studie HGB-204 aufgenommen. Aus diesem Grund liegt ausschließlich für einen Studienteilnehmer ein Wert zu Baseline vor, auf dessen Darstellung im vorliegenden Dossier verzichtet wurde.

c: Die Studie HGB-212 ist zum Zeitpunkt der Dossiererstellung laufend und für den Endpunkt liegen noch keine Ergebnisse vor.

d: Die Studie LTF-303 ist zum Zeitpunkt der Dossiererstellung laufend und es hat noch kein eingeschlossener Teilnehmer der Studie HGB-207 das Follow-up für den nächsten vorgesehenen Erhebungszeitpunkt zu Monat 36 erreicht.

EQ-5D-3L: European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version; EQ-5D-Y: European Quality of Life 5 Dimensions Youth; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktor; ITT: Intention-to-Treat; VAS: visuelle Analogskala

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

Soweit nicht anderweitig beschrieben, gilt die nachfolgende Darstellung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene für die eingeschlossenen pivotale Zulassungsstudie Studie HGB-207. Zum aktuellen Stand wurden drei Teilnehmer der Studie HGB-207 in die Studie LTF-303 aufgenommen. Keiner dieser drei Studienteilnehmer hat bisher das Follow-up für den nächsten vorgesehenen Erhebungszeitpunkt zu Monat 36 erreicht. In der Studie HGB-205 war die Erfassung des Endpunktes Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D(-Y) VAS im Studienprotokoll nicht vorgesehen. In der Studie HGB-204 wurde der Endpunkt nachträglich in die Version 5.0 des Studienprotokolls (29. Juni 2015) aufgenommen. Aus diesem Grund liegt ausschließlich für einen Studienteilnehmer ein Wert zu Baseline vor, auf dessen Darstellung im vorliegenden Dossier verzichtet wurde. Die Studie HGB-212 ist zum Zeitpunkt der Dossiererstellung laufend und es liegen noch keine Ergebnisse vor.

***Verzerrungspotenzial auf Studienebene***

Bei allen eingeschlossenen Studien handelt es sich um einarmige, unverblindete Studien, so dass das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als hoch eingestuft wird.

***Verblindung Endpunkterheber***

Es handelt sich bei den eingeschlossenen Studien um einarmige, unverblindete Studien. Die Datenerhebung für den Endpunkt Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D(-Y) VAS erfolgte demnach nicht verblindet.

***Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips***

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Transplant Population (TP), definiert als alle Studienteilnehmer, die die Behandlung mit Zynteglo™ erhalten haben. Von den eingeschlossenen Studienteilnehmern, die die Mobilisierung erhalten haben (ITT Population), hat ein Teilnehmer die Studie HGB-207 vorzeitig, vor der Behandlung mit Zynteglo™, aufgrund von Schwangerschaft abgebrochen: Keiner der Studienteilnehmer hat die Studie oder das Follow-up nach der Behandlung mit Zynteglo™ abgebrochen. Aus methodischer Sicht erfolgte die Analyse des Endpunktes nicht anhand des ITT-Prinzips, allerdings ist davon auszugehen, dass die geringe Diskrepanz in der Anzahl der Studienteilnehmer (N=1) zwischen ITT und TP zu keinen relevanten Verzerrungen der Ergebnisse führt.

***Ergebnisunabhängige Berichterstattung***

Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent in den Studienberichten, sofern vorhanden, beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP, Studienbericht und Studienregistereintrag überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig.

***Sonstige Aspekte***

Die Beschreibung der Methodik des Endpunktes Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D(-Y) VAS ist transparent dargestellt und es werden adäquate statistische Verfahren verwendet. Der Patientenfluss der Studien ist transparent beschrieben.

***Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene***

Es handelt es sich bei allen eingeschlossenen Studien um einarmige, unverblindete Studien, so dass der Endpunkt unverblindet erhoben wurde. Es liegt eine transparente Analyse und Darstellung der Ergebnisse zwischen den Studienunterlagen vor. Es liegen keine sonstigen verzerrenden Aspekte bezüglich des Endpunktes vor. Aufgrund des einarmigen, unverblindeten Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes insgesamt als hoch eingestuft, da die Studienteilnehmer unter Kenntnis der Intervention ihren allgemeinen Gesundheitszustand selbst bewerten.

*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.*

Aus den zuvor genannten Gründen sind in der nachfolgenden Tabelle 4-62 und Tabelle 4-63 ausschließlich die Ergebnisse der pivotalen Zulassungsstudie HGB-207 für den Endpunkt Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D(-Y) VAS im Vergleich zu Baseline dargestellt.

In der anschließenden Tabelle 4-62 wird die Compliance-Rate der Studienteilnehmer präsentiert, die für die Analyse des Endpunktes berücksichtigt werden konnten.



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

Tabelle 4-62: Compliance der Studienteilnehmer (HGB-207) bei der Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der EQ-5D(-Y) VAS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Transplant Population, TP)

	Compliance n (%)		
	erwartet	erhalten	fehlend
<b>EQ-5D VAS</b>			
<b>HGB-207 N=9 (Studienteilnehmer ≥ 18 Jahre)</b>			
<b>Baseline</b>	9	9 (100,0)	0
<b>Monat 3</b>	9	3 (33,3)	6 (66,7)
<b>Monat 6</b>	9	9 (100,0)	0
<b>Monat 12</b>	7	7 (100,0)	0
<b>Monat 18</b>	6	6 (100,0)	0
<b>Monat 24</b>	3	3 (100,0)	0
<b>EQ-5D-Y VAS</b>			
<b>HGB-207 N=6 (Studienteilnehmer zwischen zwölf und 17 Jahren)</b>			
<b>Baseline</b>	6	6 (100,0)	0
<b>Monat 3</b>	6	3 (50,0)	3 (50,0)
<b>Monat 6</b>	6	6 (100,0)	0
<b>Monat 12</b>	4	3 (75,0)	1 (25,0)
<b>Monat 18</b>	2	2 (100,0)	0
<b>Monat 24</b>	n.e. <sup>a</sup>	n.e. <sup>a</sup>	n.e. <sup>a</sup>
<p>a: Zum aktuellen Stand der Dossiererstellung hatte noch kein Studienteilnehmer im Alter zwischen zwölf und 17 Jahren in der Studie HGB-207 ein Follow-up von mindestens 24 Monaten erreicht.            Ref.: (116)            EQ-5D-3L: European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version; EQ-5D-Y: European Quality of Life 5 Dimensions Youth; N: Gruppengröße; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; n.e.: nicht erreicht; TP: Transplant Population</p>			

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

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes der Studie HGB-207 gemessen anhand der EQ-5D(-Y) VAS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Transplant Population, TP)

	n/N (%)	MW (StD)	Mittlere Differenz zu Baseline [95 % KI]
<b>EQ-5D VAS</b>			
<b>HGB-207 N=9 (Studienteilnehmer ≥ 18 Jahre)</b>			
<b>Baseline</b>	9/9 (100,0)	83,22 (10,85)	-
<b>Monat 3</b>	3/9 (33,3)	76,67 (2,89)	-15,00 [-27,42; -2,58]
<b>Monat 6</b>	9/9 (100,0)	88,00 (10,48)	4,78 [-7,23; 16,79]
<b>Monat 12</b>	7/7 (100,0)	91,29 (6,32)	7,29 [-2,37; 16,94]
<b>Monat 18</b>	6/6 (100,0)	93,50 (6,66)	10,50 [-2,55; 23,55]
<b>Monat 24</b>	3/3 (100,0)	88,33 (12,58)	0,00 [-24,84; 24,84]
<b>EQ-5D-Y VAS</b>			
<b>HGB-207 N=6 (Studienteilnehmer zwischen zwölf und 17 Jahren)</b>			
<b>Baseline</b>	6/6 (100,0)	68,83 (19,88)	-
<b>Monat 3</b>	3/6 (50,0)	77,67 (4,93)	24,33 [-2,23; 50,90]
<b>Monat 6</b>	6/6 (100,0)	93,33 (4,56)	24,50 [2,72; 46,28]
<b>Monat 12</b>	3/4 (75,0)	90,67 (5,13)	6,33 [-38,47; 51,14]
<b>Monat 18</b>	2/2 (100,0)	89,00 (5,66)	7,50 [-227,56; 242,56]
<b>Monat 24</b>	n.e. <sup>a</sup>	n.e. <sup>a</sup>	n.e. <sup>a</sup>
<p>a: Zum aktuellen Stand der Dossiererstellung hatte noch kein Studienteilnehmer im Alter zwischen zwölf und 17 Jahren in der Studie HGB-207 ein Follow-up von mindestens 24 Monaten erreicht.            Ref.: (115, 116)            KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Gruppengröße; ; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; n.e.: nicht erreicht; StD: Standardabweichung; TP: Transplant Population</p>			

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts lagen auswertbare Daten von neun Patienten zu Baseline, drei Patienten zu Monat 3 und neun Patienten zu Monat 6 vor, sowie von sieben Patienten zu Monat 12, sechs Patienten zu Monat 18 und drei Patienten zu Monat 24 in einem Alter von  $\geq 18$  Jahren vor. Für die Analyse von Studienteilnehmern im Alter zwischen zwölf und 17 Jahren lagen auswertbare Daten von sechs Patienten zu Baseline, drei Patienten zu Monat 3 und sechs Patienten zu Monat 6 vor, sowie von drei Patienten zu Monat 12 und zwei Patienten zu Monat 18. Zum aktuellen Stand der Dossiererstellung hatte noch kein Studienteilnehmer im Alter zwischen zwölf und 17 Jahren ein Follow-up von mindestens 24 Monaten erreicht.

Zum Datum des Screenings (Baseline) ergab die Bewertung des allgemeinen Gesundheitszustandes von insgesamt neun Studienteilnehmer (100,0 %)  $\geq 18$  Jahren aus der pivotalen Zulassungsstudie HGB-207 einen mittleren Gesamtwert der EQ-5D VAS von 83,22 Punkten (StD: 10,85). Zu der Studienuntersuchung zu Monat 3 bewerteten insgesamt drei Studienteilnehmer (33,3 %) ihren allgemeinen Gesundheitszustand im Durchschnitt mit 76,67 Punkten (StD: 2,89), wodurch sich eine mittlere Differenz zu Baseline von -15,00 Punkten [95 % KI: -27,42; -2,58] ergab. Sechs Monate nach der Behandlung mit Zynteglo™ zeigte die Bewertung von neun Studienteilnehmern (100,0 %) einen Mittelwert von 88,00 Punkten (StD: 10,48) und eine mittlere Differenz zu Baseline von 4,78 Punkten [95 % KI: -7,23; 16,79]. Im weiteren Studienverlauf wurde anhand der Bewertung durch sieben Studienteilnehmern (100,0 %) zu Monat 12 bzw. sechs Studienteilnehmern (100,0 %) zu Monat 18 eine mittlere Differenz zu Baseline von 7,29 Punkten [95 % KI: -2,37; 16,94] bzw. 10,50 Punkten [95 % KI: -2,55; 23,55] ermittelt. Zu Monat 24 bewerteten drei Studienteilnehmer (100,0 %) ihren allgemeinen Gesundheitszustand durchschnittlich mit 88,33 Punkten (StD: 12,58), wodurch sich eine mittlere Differenz zu Baseline von 0,00 Punkten (95 % KI: -24,84; 24,84) ergab.

Die Analyse des allgemeinen Gesundheitszustandes der insgesamt sechs Studienteilnehmer im Alter zwischen zwölf und 17 Jahren der Studie HGB-207 erfolgte anhand der EQ-5D-Y VAS und ergab zum Datum des Screenings (Baseline) einen mittleren Gesamtwert von 68,83 Punkten (StD: 19,88). Die Bewertung durch drei Studienteilnehmer (50,0 %) zu Monat 3 nach der Zynteglo™-Infusion ergab eine mittlere Differenz zu Baseline von 24,33 Punkten [95 % KI: -2,23; 50,90]. Im weiteren Studienverlauf wurde anhand der Bewertung von sechs Studienteilnehmern (100,0 %) zu Monat 6 bzw. drei Studienteilnehmer (75,0 %) zu Monat 12 eine mittleren Differenz zu Baseline von 24,50 Punkten [95 % KI: 2,72; 46,28] bzw. 6,33 Punkten [95 % KI: -38,47; 51,14] erfasst. Zu Monat 18 bewerteten zwei Studienteilnehmer (100,0 %) ihren allgemeinen Gesundheitszustand durchschnittlich mit 89,00 Punkten (StD: 5,66), wodurch sich eine mittlere Differenz zu Baseline von 7,50 Punkten (95 % KI: -227,56; 242,56) ergab. Zum aktuellen Stand hat noch kein Studienteilnehmer im Alter zwischen zwölf und 17 Jahren ein Follow-up von mindestens 24 Monaten erreicht.

Insgesamt sind die erhobenen und auswertbaren Daten zum allgemeinen Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D(-Y) VAS noch zu unreif um valide Aussagen über Veränderungen treffen zu können. Eine längere Nachbeobachtung der Studienteilnehmer im Rahmen der Studie LTF-303 wird Aufschluss über Änderungen geben können.

#### 4.3.2.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die nachfolgend präsentierten Ergebnisse für die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand der Instrumente PedsQL, SF-26v2 und FACT-BMT werden ausschließlich für die pivotale Studie HGB-207 dargestellt. Dies wird wie folgt begründet:

In der Studie HGB-205 war die Erfassung der Veränderung gesundheitsbezogener Lebensqualität kein im Studienprotokoll präspezifizierter Endpunkt. Aus diesem Grund liegen für die Patienten keine Werte zu Baseline vor, so dass die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zu Baseline nicht ermittelt werden konnte. Nach Abschluss des Follow-ups von 24 Monaten wurden geeignete Patienten aus der Studie HGB-205 in die Langzeit Follow-up Studie LTF-303 überführt, in der die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des PedsQL, SF-26v2 und FACT-BMT fortan erfasst wurde. Auf die Präsentation der Skalenwerte ab Monat 24 wird im vorliegenden Dossier verzichtet, da kein Vergleich zu Baseline möglich ist.

In der Studie HGB-204 wurden die Endpunkte zur Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des PedsQL und des SF36v2 im Vergleich zu Baseline nachträglich in die Version 5.0 des Studienprotokolls (29. Juni 2015) aufgenommen. Aus diesem Grund konnte ausschließlich für einen Patienten ein Wert zu Baseline erfasst werden, auf dessen Darstellung im vorliegenden Dossier verzichtet wurde. Die Erfassung der Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des FACT-BMT war im Rahmen der Studie nicht vorgesehen.

Die Studie HGB-212 ist zum Zeitpunkt der Dossiererstellung laufend. Aus diesem Grund sind noch keine Studienergebnisse verfügbar.

Die Studie LTF-303 ist zum Zeitpunkt der Dossiererstellung laufend und es wurden zum aktuellen Stand drei Teilnehmer der Studie HGB-207 in die Studie LTF-303 aufgenommen. Keiner dieser drei Studienteilnehmer hat bisher das Follow-up für den nächsten vorgesehenen Erhebungszeitpunkt zu Monat 36 erreicht.

#### 4.3.2.3.3.1 Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des PedsQL– weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-64: Operationalisierung des Endpunktes Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des PedsQL – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung <sup>a</sup>
HGB-207	<p><u>Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des PedsQL</u></p> <p>Die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde bei Kindern und Jugendlichen (12-17 Jahre) anhand des Patient Reported Outcome (PRO)-Instruments PedsQL im Vergleich zu Baseline erfasst. Bei dem PedsQL handelt es sich um einen validierten, krankheitsübergreifenden und häufig verwendeten Fragebogen zur Beurteilung des allgemeinen Gesundheitszustandes bestehend aus 23 Items zur Einschätzung der körperlichen, emotionalen, sozialen und schulischen Funktionsfähigkeit der Patienten. Aus diesen vier Kategorien können zwei Summenscores gebildet werden: der körperliche Summenscore (bestehend aus acht Items) und der mentale Summenscore (bestehend aus 15 Items). Dazu werden die Items auf einer fünf Punkte-Skala von null (nie ein Problem) bis vier (fast immer ein Problem) bewertet und das Ergebnis anschließend auf eine Gesamtskala von null bis 100 transformiert, wobei ein höherer Wert eine bessere Lebensqualität widerspiegelt. Der PedsQL Fragebogen besteht aus zwei Versionen: In der Standardversion des PedsQL wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität durch den Patienten selbst eingeschätzt; die zweite Version dient zur Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität des Patienten durch die Eltern für den Fall, dass der Patient selbst aufgrund seines Alters oder physischer/ psychischer Einschränkungen nicht in der Lage ist, den Fragebogen selbstständig auszufüllen.</p> <p>Die Erfassung der Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des PedsQL ist zur Studienuntersuchung zu Baseline, Monat 3, 6, 12, 18 und 24 vorgesehen.</p> <p><u>Auswertung:</u> Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Transplant Population (TP), definiert als alle Studienteilnehmer, die die Behandlung mit Zynteglo™ erhalten haben. Die Ergebnisse wurden tabellarisch anhand deskriptiver Statistik (Mittelwert, StD, Anzahl der in die Analyse einfließenden Studienteilnehmer) für jeden Erhebungszeitpunkt präsentiert. Des Weiteren wurde die mittlere Veränderung zu Baseline für jeden Erhebungszeitpunkt berechnet, einschließlich eines zweiseitigen 95 % KI.</p> <p>Die Compliance-Rate ist definiert als Anzahl der erhaltenen Fragebögen dividiert durch die Anzahl der erwarteten Fragebögen zu den jeweiligen Zeitpunkten der Analyse. Die Anzahl der erwarteten Fragebögen ergibt sich aus der Anzahl an Studienteilnehmern, die die Studienuntersuchung zum jeweiligen angegebenen Zeitpunkt absolviert haben.</p> <p>Die dargestellten Ergebnisse wurden im Rahmen des 2. Datenschnitts vom 12.06.2019 (Interim Studienbericht 2.0 und Zusatzanalysen) ermittelt (siehe Tabelle 4-33).</p>
HGB-205	<p><u>Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des PedsQL</u></p> <p>In der Studie HGB-205 war die Erfassung der Veränderung gesundheitsbezogener Lebensqualität kein im Studienprotokoll präspezifizierter Endpunkt. Aus diesem Grund liegen für die Patienten keine Werte zu Baseline vor, so dass die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zu Baseline nicht ermittelt werden konnte. Nach Abschluss des Follow-ups von 24 Monaten wurden geeignete Patienten aus der Studie HGB-205 in die Langzeit Follow-up Studie LTF-303 überführt, in der die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des PedsQL fortan erfasst wurde. Auf die Präsentation der Skalenwerte ab Monat 24 wird im vorliegenden Dossier verzichtet, da kein Vergleich zu Baseline möglich ist.</p>

Studie	Operationalisierung <sup>a</sup>
HGB-204	<u>Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des PedsQL</u> Der Endpunkt wurde nachträglich in die Version 5.0 des Studienprotokolls (29. Juni 2015) aufgenommen und analog zu Studie HGB-207 operationalisiert. Aus diesem Grund liegt ausschließlich für einen Studienteilnehmer ein Wert zu Baseline vor, auf dessen Darstellung im vorliegenden Dossier verzichtet wurde.
HGB-212	<u>Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des PedsQL</u> Der Endpunkt wird analog zu Studie HGB-207 operationalisiert. Die Studie HGB-212 ist zum Zeitpunkt der Dossiererstellung laufend und es sind noch keine Ergebnisse für den Endpunkt verfügbar.
LTF-303	<u>Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des PedsQL</u> Der Endpunkt wird analog zu Studie HGB-207 operationalisiert. Die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird anhand des PedsQL zur Studienuntersuchung zu Monat 36, 48 und 60 der Ursprungsstudie erhoben. Die Studie LTF-303 ist zum Zeitpunkt der Dossiererstellung laufend und es wurden zum aktuellen Stand drei Teilnehmer der Studie HGB-207 in die Studie LTF-303 aufgenommen. Keiner dieser drei Studienteilnehmer hat bisher das Follow-up für den nächsten vorgesehenen Erhebungszeitpunkt zu Monat 36 erreicht.
a: Ergänzende Informationen zur Operationalisierung des Endpunktes sind in Abschnitt 4.2.5.2 aufgeführt. PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory™; TP: Transplant Population	

*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.*

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

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des PedsQL in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HGB-207	hoch	nein	nein	ja	ja	hoch
HGB-205 <sup>a</sup>	-	-	-	-	-	-
HGB-204 <sup>b</sup>	-	-	-	-	-	-
HGB-212 <sup>c</sup>	-	-	-	-	-	-
LTF-303 <sup>d</sup>	-	-	-	-	-	-

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<p>a: Die Erhebung der Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes anhand des PedsQL war im Rahmen der Studie HGB-205 nicht vorgesehen.</p> <p>b: Der Endpunkt wurde nachträglich in die Version 5.0 des Studienprotokolls (29. Juni 2015) der Studie HGB-204 aufgenommen. Aus diesem Grund liegt ausschließlich für einen Studienteilnehmer ein Wert zu Baseline vor, auf dessen Darstellung im vorliegenden Dossier verzichtet wurde.</p> <p>c: Die Studie HGB-212 ist zum Zeitpunkt der Dossiererstellung laufend und für den Endpunkt liegen noch keine Ergebnisse vor.</p> <p>d: Die Studie LTF-303 ist zum Zeitpunkt der Dossiererstellung laufend und es hat noch kein eingeschlossener Teilnehmer der Studie HGB-207 das Follow-up für den nächsten vorgesehenen Erhebungszeitpunkt zu Monat 36 erreicht.</p> <p>PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory™</p>						

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

Soweit nicht anderweitig beschrieben, gilt die nachfolgende Darstellung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene für die eingeschlossenen pivotale Zulassungsstudien HGB-207. Zum aktuellen Stand wurden drei Teilnehmer der Studie HGB-207 in die Studie LTF-303 aufgenommen. Keiner dieser drei Studienteilnehmer hat bisher das Follow-up für den nächsten vorgesehenen Erhebungszeitpunkt zu Monat 36 erreicht. In der Studie HGB-205 war die Erfassung des Endpunktes Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des PedsQL im Studienprotokoll nicht vorgesehen. In der Studie HGB-204 liegt ausschließlich für einen Studienteilnehmer ein Wert zu Baseline vor, da der Endpunkt nachträglich in die Version 5.0 des Studienprotokolls (29. Juni 2015) aufgenommen wurde. Diese Ergebnisse werden im Rahmen des vorliegenden Dossiers nicht dargestellt. Die Studie HGB-212 ist zum Zeitpunkt der Dossiererstellung laufend und es liegen noch keine Ergebnisse vor.

### ***Verzerrungspotenzial auf Studienebene***

Bei allen eingeschlossenen Studien handelt es sich um einarmige, unverblindete Studien, so dass das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als hoch eingestuft wird.

### ***Verblindung Endpunkterheber***

Es handelt sich bei den eingeschlossenen Studien um einarmige, unverblindete Studien. Die Datenerhebung für den Endpunkt Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des PedsQL erfolgte demnach nicht verblindet.

***Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips***

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Transplant Population (TP), definiert als alle Studienteilnehmer, die die Behandlung mit Zynteglo™ erhalten haben. Von den eingeschlossenen Studienteilnehmern, die die Mobilisierung erhalten haben (ITT Population), hat ein Teilnehmer die Studie HGB-207 vorzeitig, vor der Behandlung mit Zynteglo™, aufgrund von Schwangerschaft abgebrochen: Keiner der Studienteilnehmer hat die Studie oder das Follow-up nach der Behandlung mit Zynteglo™ abgebrochen. Aus methodischer Sicht erfolgte die Analyse des Endpunktes nicht anhand des ITT-Prinzips, allerdings ist davon auszugehen, dass die geringe Diskrepanz in der Anzahl der Studienteilnehmer (N=1) zwischen ITT und TP zu keinen relevanten Verzerrungen der Ergebnisse führt.

***Ergebnisunabhängige Berichterstattung***

Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent in den Studienberichten, sofern vorhanden, beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP, Studienbericht und Studienregistereintrag überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig.

***Sonstige Aspekte***

Die Beschreibung der Methodik des Endpunktes Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des PedsQL ist transparent und es werden adäquate statistische Verfahren verwendet. Der Patientenfluss der Studien ist transparent beschrieben.

***Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene***

Es handelt es sich bei allen eingeschlossenen Studien um einarmige, unverblindete Studien, so dass der Endpunkt unverblindet erhoben wurde. Es liegt eine transparente Analyse und Darstellung der Ergebnisse zwischen den Studienunterlagen vor. Es liegen keine sonstigen verzerrenden Aspekte bezüglich des Endpunktes vor. Aufgrund des einarmigen, unverblindeten Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes insgesamt als hoch eingestuft, da die Studienteilnehmer unter Kenntnis der Intervention ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität selbst bewerten. Die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Studienteilnehmer durch die Eltern ist durch die Kenntnis über die Intervention verzerrt.

*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.*

In Tabelle 4-66 wird die Compliance-Rate der Studienteilnehmer präsentiert, definiert als die Anzahl der erhaltenen Fragebögen dividiert durch die Anzahl der erwarteten Fragebögen zu den jeweiligen Zeitpunkten der Analyse. Die Anzahl der erwarteten Fragebögen ergibt sich aus der Anzahl an Studienteilnehmern, die die Studienuntersuchung zum jeweiligen angegebenen Zeitpunkt absolviert haben.



In der nachfolgenden Tabelle 4-67 sind die Ergebnisse der pivotalen Zulassungsstudie HGB-207 für den Endpunkt Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des PedsQL im Vergleich zu Baseline dargestellt.

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

Tabelle 4-66: Compliance der Studienteilnehmer (HGB-207) bei der Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des PedsQL (Bewertung durch den Patienten) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Transplant Population, TP)

	Compliance n (%)								
	Gesamtscore			Summenscore körperliche Gesundheit			Summenscore mentale Gesundheit		
	erwartet	erhalten	fehlend	erwartet	erhalten	fehlend	erwartet	erhalten	fehlend
<b>HGB-207 N=6</b>									
<b>Bewertung durch die Patienten</b>									
<b>Baseline</b>	6	6 (100,0)	0	6	6 (100,0)	0	6	6 (100,0)	0
<b>Monat 6</b>	6	6 (100,0)	0	6	6 (100,0)	0	6	6 (100,0)	0
<b>Monat 12</b>	4	3 (75,0)	1 (25,0)	4	3 (75,0)	1 (25,0)	4	3 (75,0)	1 (25,0)
<b>Monat 18</b>	2	2 (100,0)	0	2	2 (100,0)	0	2	2 (100,0)	0
<b>Bewertung durch die Eltern</b>									
<b>Baseline</b>	6	6 (100,0)	0	6	6 (100,0)	0	6	6 (100,0)	0
<b>Monat 6</b>	6	5 (83,3)	1 (16,7)	6	6 (100,0)	0	6	5 (83,3)	1 (16,7)
<b>Monat 12</b>	4	3 (75,0)	1 (25,0)	4	3 (75,0)	1 (25,0)	4	3 (75,0)	1 (25,0)
<b>Monat 18</b>	2	2 (100,0)	0	2	2 (100,0)	0	2	2 (100,0)	0
Ref.: (116)									
PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory™; N: Gruppengröße; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; TP: Transplant Population									

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

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Studie HGB-207 gemessen anhand des PedsQL aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Transplant Population, TP)

	Baseline		Monat 6			Monat 12			Monat 18		
	n/N (%)	MW (StD)	n/N (%)	MW (StD)	Mittlere Differenz zu Baseline [95 % KI]	n/N (%)	MW (StD)	Mittlere Differenz zu Baseline [95 % KI]	n/N (%)	MW (StD)	Mittlere Differenz zu Baseline [95 % KI]
<b>Bewertung durch den Patienten</b>											
<b>Gesamtscore</b>	6/6 (100,0)	71,01 (14,71)	6/6 (100,0)	80,98 (13,93)	9,96 [-15,54; 35,46]	3/4 (75,0)	81,52 (5,65)	8,70 [-10,21; 27,60]	2/2 (100,0)	73,37 (11,53)	7,61 [-47,64; 62,85]
<b>Summenscore körperliche Gesundheit</b>	6/6 (100,0)	73,96 (15,01)	6/6 (100,0)	79,69 (20,13)	5,73 [-21,43; 32,88]	3/4 (75,0)	72,92 (10,05)	-2,08 [-6,57; 2,40]	2/2 (100,0)	70,31 (15,47)	1,56 [-97,70; 100,83]
<b>Summenscore mentale Gesundheit</b>	6/6 (100,0)	69,44 (14,63)	6/6 (100,0)	81,67 (13,90)	12,22 [-15,29; 39,74]	3/4 (75,0)	86,11 (3,47)	14,44 [-12,49; 41,38]	2/2 (100,0)	75,00 (9,43)	10,83 [-20,93; 42,60]
<b>Bewertung durch die Eltern</b>											
<b>Gesamtscore</b>	6/6 (100,0)	66,30 (16,34)	5/6 (83,3)	79,78 (10,33)	12,17 [-11,29; 35,64]	3/4 (75,0)	74,64 (15,42)	0,00 [-15,03; 15,03]	2/2 (100,0)	63,99 (15,56)	-5,03 [-27,47; 17,42]
<b>Summenscore körperliche Gesundheit</b>	6/6 (100,0)	69,27 (21,23)	6/6 (100,0)	75,00 (13,55)	5,73 [-15,57; 27,02]	3/4 (75,0)	71,88 (13,62)	-5,21 [-28,92; 18,51]	2/2 (100,0)	56,25 (17,68)	-17,19 [-76,75; 42,37]
<b>Summenscore mentale Gesundheit</b>	6/6 (100,0)	64,72 (15,11)	5/6 (83,3)	81,00 (12,45)	14,67 [-12,45; 41,78]	3/4 (75,0)	76,11 (16,69)	2,78 [-7,64; 13,20]	2/2 (100,0)	68,13 (14,44)	1,46 [-1,19; 4,11]
Ref.: (115, 116)											
KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Gruppengröße; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory™; StD: Standardabweichung; TP: Transplant Population											

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts lagen auswertbare Daten von sechs Patienten zu Baseline und zu Monat 6 (bzw. fünf Patienten bei der Bewertung durch die Eltern) vor, sowie von vier Patienten zu Monat 12 und zwei Patienten zu Monat 18. Zum aktuellen Stand der Dossiererstellung hatte noch kein Studienteilnehmer im Alter zwischen zwölf und 17 Jahren ein Follow-up von mindestens 24 Monaten erreicht. Insgesamt sind die erhobenen und auswertbaren Daten bisher noch zu unreif um valide Aussagen über Veränderungen treffen zu können. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse im Folgenden rein deskriptiv beschrieben.

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis aller Studienteilnehmer, die die Behandlung mit Zynteglo™ erhalten haben (Transplant Population, TP). Zum Datum des Screenings (Baseline) ergab die Selbsteinschätzung von insgesamt sechs Studienteilnehmer (100,0 %) im Alter zwischen zwölf und 17 Jahren aus der pivotalen Zulassungsstudie HGB-207 einen PedsQL-Gesamtwert von im Mittel 71,01 Punkten (StD: 14,71). Zur Studienuntersuchung zu Monat 6 bewerteten sechs Studienteilnehmer (100,0 %) ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität im Mittel um 9,96 Punkte [95 % KI: -15,54; 35,64] besser im Vergleich zu Baseline. Bei der Selbsteinschätzung zu Monat 12 (drei Studienteilnehmer, 75 % Rücklaufquote) bzw. zu Monat 18 (zwei Studienteilnehmer, 100 % Rücklaufquote) wurde eine mittlere Differenz zu Baseline von 8,70 Punkten [95 % KI: -10,21; 27,60] bzw. 7,61 Punkten [95 % KI: -47,64; 62,86] erfasst.

Für den Summenscore körperliche Gesundheit wurde eine mittlere Differenz zu Baseline zur Studienuntersuchung zu Monat 6 bzw. zu Monat 12 und Monat 18 von 5,73 Punkten [95 % KI: -21,43; 32,88] bzw. -2,08 Punkten [95 % KI: -6,57; 2,40] und 1,56 Punkten [95 % KI: -97,70; 100,83] ermittelt. Die Selbsteinschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten anhand des Summenscores zur mentalen Gesundheit zeigte zu den Studienuntersuchungen zu Monat 6, Monat 12 und Monat 18 eine mittlere Differenz zu Baseline von 12,22 Punkten [95 % KI: -15,29; 39,74], 14,44 Punkten [95 % KI: -12,49; 41,38] und 10,83 Punkten [95 % KI: -20,93; 42,60].

Die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Studienteilnehmer durch die Eltern führte zu teilweise abweichenden Ergebnissen. Zum Datum des Screenings (Baseline) ergab die Bewertung der Eltern von allen sechs Studienteilnehmer (100,0 %) einen PedsQL-Gesamtwert von im Mittel 66,30 Punkten (StD: 16,34). Zur Studienuntersuchung zu Monat 6 bewerteten die Eltern von fünf Studienteilnehmer (83,3 %) die gesundheitsbezogene Lebensqualität ihrer Kinder im Mittel um 12,17 Punkte besser im Vergleich zu Baseline [95 % KI: -11,29; 35,64]. Zur Studienuntersuchung zu Monat 12 bzw. zu Monat 18 zeigten die Ergebnisse für drei (75,0 %) bzw. zwei (100,0 %) Studienteilnehmer eine reduzierte mittlere Differenz zu Baseline von 0,00 Punkten [95 % KI: -15,03; 15,03] bzw. von -5,03 Punkten [95 % KI: -27,47; 17,42].

Bei der Betrachtung des Summenscores der körperlichen Gesundheit wurde zu Monat 6, Monat 12 und Monat 18 eine mittlere Differenz zu Baseline von 5,73 Punkten [95 % KI: -15,57; 27,02], -5,21 Punkten [95 % KI: -28,92; 18,51] bzw. -17,19 Punkten [-76,75; 42,37] berichtet. Hinsichtlich des Summenscores zur mentalen Gesundheit zeigte sich durch die Bewertung der Eltern, analog zu der Bewertung durch die Patienten selbst, insgesamt eine

Verbesserung der mentalen Gesundheit der Studienteilnehmer zur Studienuntersuchung zu Monat 6, zu Monat 12 und zu Monat 18 mit einer mittleren Differenz zu Baseline von 14,67 Punkten [95 % KI: -12,45; 41,78], von 2,78 Punkten [95 % KI: -7,64; 13,20] und von 1,46 Punkten [95 % KI: -1,19; 4,11].

#### 4.3.2.3.3.2 Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-36v2– weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-68: Operationalisierung des Endpunktes Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-36v2 – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung <sup>a</sup>
HGB-207	<p><u>Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-36v2</u></p> <p>Die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde bei Studienteilnehmer im Erwachsenenalter (&gt; 18 Jahre) anhand des SF-36v2 im Vergleich zu Baseline erfasst. Dabei handelt es sich um einen standardisierten und indikationsübergreifenden Fragebogen zur Erfassung der körperlichen Funktionsfähigkeit, der körperlichen Rollenfunktion, der körperlichen Schmerzen, der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung, der Vitalität, der sozialen Funktionsfähigkeit, der emotionalen Rollenfunktion sowie des psychischen Wohlbefindens des Patienten. Aus diesen acht Kategorien können zwei Summenscores gebildet werden: der körperliche Summenscore (PCS, bestehend aus den Subdimensionen körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung) und der mentale Summenscore (MCS, bestehend aus den Subdimensionen Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion, psychisches Wohlbefinden). Das Ergebnis der Messung kann anschließend auf eine Gesamtskala von null bis 100 standardisiert werden, wobei ein höherer Wert einen besseren Gesundheitszustand widerspiegelt. Die klinische Relevanz einer Verbesserung der Summenscores PCS und MCS um mindestens drei Punkte wird im Handbuch zur Anwendung des SF-36v2 definiert.</p> <p>Die Erfassung der Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des SF-36v2 ist zur Studienuntersuchung zu Monat 3, 6, 12, 18 und 24 vorgesehen.</p> <p><u>Auswertung:</u> Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Transplant Population (TP), definiert als alle Studienteilnehmer, die die Behandlung mit Zynteglo™ erhalten haben. Die Ergebnisse wurden tabellarisch anhand deskriptiver Statistik (Mittelwert, StD, Anzahl der in die Analyse einfließenden Studienteilnehmer) für jeden Erhebungszeitpunkt präsentiert. Des Weiteren wurde die mittlere Veränderung zu Baseline für jeden Erhebungszeitpunkt berechnet, einschließlich eines zweiseitigen 95 % KI.</p> <p>Die Compliance-Rate ist definiert als Anzahl der erhaltenen Fragebögen dividiert durch die Anzahl der erwarteten Fragebögen zu den jeweiligen Zeitpunkten der Analyse. Die Anzahl der erwarteten Fragebögen ergibt sich aus der Anzahl an Studienteilnehmern, die die Studienuntersuchung zum jeweiligen angegebenen Zeitpunkt absolviert haben.</p> <p>Die dargestellten Ergebnisse wurden im Rahmen des 2. Datenschnitts vom 12.06.2019 (Interim Studienbericht 2.0 und Zusatzanalysen) ermittelt (siehe Tabelle 4-33).</p>

Studie	Operationalisierung <sup>a</sup>
HGB-205	<p><u>Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-36v2</u></p> <p>In der Studie HGB-205 war die Erfassung der Veränderung gesundheitsbezogener Lebensqualität kein im Studienprotokoll präspezifizierter Endpunkt. Aus diesem Grund liegen für die Patienten keine Werte zu Baseline vor, so dass die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zu Baseline nicht ermittelt werden konnte. Nach Abschluss des Follow-ups von 24 Monaten wurden geeignete Patienten aus der Studie HGB-205 in die Langzeit Follow-up Studie LTF-303 überführt, in der die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des SF-36v2 fortan erfasst wurde. Auf die Präsentation der Skalenwerte ab Monat 24 wird im vorliegenden Dossier verzichtet, da kein Vergleich zu Baseline möglich ist.</p>
HGB-204	<p><u>Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-36v2</u></p> <p>Der Endpunkt wurde nachträglich in die Version 5.0 des Studienprotokolls (29. Juni 2015) aufgenommen und analog zu Studie HGB-207 operationalisiert. Aus diesem Grund liegt ausschließlich für einen Studienteilnehmer ein Wert zu Baseline vor, auf dessen Darstellung im vorliegenden Dossier verzichtet wurde.</p>
HGB-212	<p><u>Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-36v2</u></p> <p>Der Endpunkt wird analog zu Studie HGB-207 operationalisiert.</p> <p>Die Studie HGB-212 ist zum Zeitpunkt der Dossiererstellung laufend und es sind noch keine Ergebnisse für den Endpunkt verfügbar.</p>
LTF-303	<p><u>Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-36v2</u></p> <p>Der Endpunkt wird analog zu Studie HGB-207 operationalisiert.</p> <p>Die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des SF-36v2 wird zur Studienuntersuchung zu Monat 36, 48 und 60 der Ursprungsstudie erhoben.</p> <p>Die Studie LTF-303 ist zum Zeitpunkt der Dossiererstellung laufend und es wurden zum aktuellen Stand drei Teilnehmer der Studie HGB-207 in die Studie LTF-303 aufgenommen. Keiner dieser drei Studienteilnehmer hat bisher das Follow-up für den nächsten vorgesehenen Erhebungszeitpunkt zu Monat 36 erreicht.</p>
<p>a: Ergänzende Informationen zur Operationalisierung des Endpunktes sind in Abschnitt 4.2.5.2 aufgeführt.  MCS: mentaler Summenscore; PCS: körperlicher Summenscore; SF-36v2: Short-Form-36 version 2; TP: Transplant Population</p>	

*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.*

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

Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-36v2 in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HGB-207	hoch	nein	nein	ja	ja	hoch
HGB-205 <sup>a</sup>	-	-	-	-	-	-
HGB-204 <sup>b</sup>	-	-	-	-	-	-
HGB-212 <sup>c</sup>	-	-	-	-	-	-
LTF-303 <sup>d</sup>	-	-	-	-	-	-

a: Die Erhebung der Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-36v2 war im Rahmen der Studie HGB-205 nicht vorgesehen.

b: Der Endpunkt wurde nachträglich in die Version 5.0 des Studienprotokolls (29. Juni 2015) der Studie HGB-204 aufgenommen. Aus diesem Grund liegt ausschließlich für einen Studienteilnehmer ein Wert zu Baseline vor, auf dessen Darstellung im vorliegenden Dossier verzichtet wurde.

c: Die Studie HGB-212 ist zum Zeitpunkt der Dossiererstellung laufend und für den Endpunkt liegen noch keine Ergebnisse vor.

d: Die Studie LTF-303 ist zum Zeitpunkt der Dossiererstellung laufend und es hat noch kein eingeschlossener Teilnehmer der Studie HGB-207 das Follow-up für den nächsten vorgesehenen Erhebungszeitpunkt zu Monat 36 erreicht.

ITT: Intention-to-Treat; SF-36v2: Short-Form-36 version 2

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

Soweit nicht anderweitig beschrieben, gilt die nachfolgende Darstellung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene für die eingeschlossene pivotale Zulassungsstudien HGB-207. Zum aktuellen Stand wurden drei Teilnehmer der Studie HGB-207 in die Studie LTF-303 aufgenommen. Keiner dieser drei Studienteilnehmer hat bisher das Follow-up für den nächsten vorgesehenen Erhebungszeitpunkt zu Monat 36 erreicht. In der Studie HGB-205 war die Erfassung des Endpunktes Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-36v2 im Studienprotokoll nicht vorgesehen. In der Studie HGB-204 liegt ausschließlich für einen Studienteilnehmer ein Wert zu Baseline vor, da der Endpunkt nachträglich in die Version 5.0 des Studienprotokolls (29. Juni 2015) aufgenommen wurde. Diese Ergebnisse werden im Rahmen des vorliegenden Dossiers nicht dargestellt. Die Studie HGB-212 ist zum Zeitpunkt der Dossiererstellung laufend und es liegen noch keine Ergebnisse vor.

***Verzerrungspotenzial auf Studienebene***

Bei allen eingeschlossenen Studien handelt es sich um einarmige, unverblindete Studien, so dass das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als hoch eingestuft wird.

***Verblindung Endpunkterheber***

Es handelt sich bei den eingeschlossenen Studien um einarmige, unverblindete Studien. Die Datenerhebung für den Endpunkt Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-36v2 erfolgt demnach nicht verblindet.

***Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips***

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Transplant Population (TP), definiert als alle Studienteilnehmer, die die Behandlung mit Zynteglo™ erhalten haben. Von den eingeschlossenen Studienteilnehmern, die die Mobilisierung erhalten haben (ITT Population), hat ein Teilnehmer die Studie HGB-207 vorzeitig, vor der Behandlung mit Zynteglo™, aufgrund von Schwangerschaft abgebrochen: Keiner der Studienteilnehmer hat die Studie oder das Follow-up nach der Behandlung mit Zynteglo™ abgebrochen. Aus methodischer Sicht erfolgte die Analyse des Endpunktes nicht anhand des ITT-Prinzips, allerdings ist davon auszugehen, dass die geringe Diskrepanz in der Anzahl der Studienteilnehmer (N=1) zwischen ITT und TP zu keinen relevanten Verzerrungen der Ergebnisse führt.

***Ergebnisunabhängige Berichterstattung***

Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent in den Studienberichten, sofern vorhanden, beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP, Studienbericht und Studienregistereintrag überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig.

***Sonstige Aspekte***

Die Beschreibung der Methodik des Endpunktes Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des SF-36v2 ist transparent und es wurden adäquate statistische Verfahren verwendet. Der Patientenfluss der Studien ist transparent beschrieben.

***Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene***

Es handelt es sich bei allen eingeschlossenen Studien um einarmige, unverblindete Studien, so dass der Endpunkt unverblindet erhoben wurde. Es liegt eine transparente Analyse und Darstellung der Ergebnisse zwischen den Studienunterlagen vor. Es liegen keine sonstigen verzerrenden Aspekte bezüglich des Endpunktes vor. Aufgrund des einarmigen, unverblindeten Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes insgesamt als hoch eingestuft, da die Studienteilnehmer unter Kenntnis der Intervention ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität selbst bewerten.

*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.*



Die Rücklaufquote der Fragebögen ist in Tabelle 4-70 dargestellt und liegt bei beiden Scores (PCS, MSC) bei 100%.

In der nachfolgenden Tabelle 4-71 sind die Ergebnisse der pivotalen Zulassungsstudie HGB-207 für den Endpunkt Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-36v2 im Vergleich zu Baseline dargestellt.

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

Tabelle 4-70: Compliance der Studienteilnehmer (HB-207) bei der Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des SF-36v2 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Transplant Population, TP)

	Compliance n (%)					
	Körperlicher Summenscore (PCS)			Mentaler Summenscore (MSC)		
	erwartet	erhalten	fehlend	erwartet	erhalten	fehlend
<b>HGB-207 N=9</b>						
<b>Baseline</b>	9	9 (100,0)	0	9	9 (100,0)	0
<b>Monat 6</b>	9	9 (100,0)	0	9	9 (100,0)	0
<b>Monat 12</b>	7	7 (100,0)	0	7	7 (100,0)	0
<b>Monat 18</b>	6	6 (100,0)	0	6	6 (100,0)	0
<b>Monat 24</b>	3	3 (100,0)	0	3	3 (100,0)	0
Ref.: (116) MCS: mentaler Summenscore; N: Gruppengröße; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; PCS: körperlicher Summenscore; SF-36v2: Short-Form-36 version 2; TP: Transplant Population						

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

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Studie HGB-207 gemessen anhand des SF-36v2 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Transplant Population, TP)

	n/N (%)	MW (StD)	Mittlere Differenz zu Baseline [95 % KI]
<b>Körperlicher Summenscore (PCS)</b>			
<b>Baseline</b>	9/9 (100,0)	53,38 (4,43)	-
<b>Monat 6</b>	9/9 (100,0)	53,70 (6,29)	0,32 [-3,83; 4,46]
<b>Monat 12</b>	7/7 (100,0)	55,75 (3,86)	2,72 [0,13; 5,32]
<b>Monat 18</b>	6/6 (100,0)	54,88 (5,05)	0,76 [-5,06; 6,58]
<b>Monat 24</b>	3/3 (100,0)	53,37 (4,65)	0,05 [-9,44; 9,55]
<b>Mentaler Summenscore (MSC)</b>			
<b>Baseline</b>	9/9 (100,0)	49,94 (6,54)	-
<b>Monat 6</b>	9/9 (100,0)	55,60 (2,43)	5,66 [0,02; 11,30]
<b>Monat 12</b>	7/7 (100,0)	50,20 (7,75)	1,61 [-7,10; 10,31]
<b>Monat 18</b>	6/6 (100,0)	54,12 (6,64)	5,53 [-8,10; 19,17]
<b>Monat 24</b>	3/3(100,0)	48,20 (11,21)	-4,05 [-22,03; 13,93]
Ref.: (115, 116)			
KI: Konfidenzintervall; MCS: mentaler Summenscore; MW: Mittelwert; N: Gruppengröße; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; PCS: körperlicher Summenscore; SF-36v2: Short-Form-36 version 2; StD: Standardabweichung; TP: Transplant Population			

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts lagen auswertbare Daten von neun Patienten zu Baseline und zu Monat 6, sieben Patienten zu Monat 12, sechs Patienten zu Monat 18 und drei Patienten zu Monat 24 vor. Insgesamt sind die erhobenen und auswertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-36v2 bisher noch zu unreif um valide Aussagen über Veränderungen treffen zu können. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse im Folgenden rein deskriptiv beschrieben.

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis aller Studienteilnehmer, die die Behandlung mit Zynteglo™ erhalten haben (Transplant Population, TP). Zum Datum des Screenings (Baseline) lag der mittlere Wert für den körperlichen Summenscore (PCS) der Studienteilnehmer (insgesamt neun Studienteilnehmer, 100,0 % Rücklaufquote) bei 53,38 Punkten (StD: 4,43). Zur Studienuntersuchung zu Monat 6 konnte basierend auf der Selbsteinschätzung von neun Studienteilnehmern (100,0 %) eine mittlere Differenz des körperlichen Summenscores (PCS) zu Baseline von 0,32 Punkten [95 % KI: -3,83; 4,46] ermittelt werden. Zu Monat 12 bewerteten insgesamt sieben Studienteilnehmer (100,0 %) ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität mit einem körperlichen Summenscore von im Mittel 55,75 Punkten (StD: 3,86), wodurch sich eine mittlere Differenz zu Baseline von 2,72 Punkten [95 % KI: 0,13; 5,32] ergab. Die mittlere Differenz des körperlichen Summenscores der sechs analysierten Studienteilnehmer (100,0 %) zu Monat 18 bzw. der drei analysierten Studienteilnehmer (100,0 %) zu Monat 24 lag bei 0,76 Punkten [95 % KI: -5,06; 6,58] bzw. 0,05 Punkten [95 % KI: -9,44; 9,55].

Zum Datum des Screenings (Baseline) lag der mittlere Wert für den mentalen Summenscore (MSC) der Studienteilnehmer (insgesamt neun Studienteilnehmer, 100,0 % Rücklaufquote) im Mittel bei 49,94 Punkten (StD: 6,54). Zur Studienuntersuchung zu Monat 6 bzw. zu Monat 12 zeigte sich eine mittlere Differenz von 5,66 Punkten [95 % KI: 0,02; 11,30] bzw. 1,61 Punkten [95 % KI: -7,10; 10,31] im Vergleich zu Baseline. Zur Studienuntersuchung zu Monat 18 bzw. zu Monat 24 wurde eine mittlere Differenz zu Baseline von 5,53 Punkten [95 % KI: -8,10; 19,17] bzw. von -4,05 Punkten [95 % KI: -22,03; 13,93] berichtet. Eine klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität um mindestens drei Punkte zeigte sich im mentalen Summenscore der analysierten Studienteilnehmer zu Monat 6 und zu Monat 18 (66).

#### 4.3.2.3.3.3 Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des FACT-BMT– weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-72: Operationalisierung des Endpunktes Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des FACT-BMT – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung <sup>a</sup>
HGB-207	<p><u>Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des FACT-BMT</u></p> <p>Die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde bei Studienteilnehmer im Erwachsenenalter (<math>\geq 18</math> Jahre) anhand des FACT-BMT im Vergleich zu Baseline erfasst. Dabei handelt es sich um ein standardisiertes PRO-Instrument zur Messung der Lebensqualität, welches speziell für Patienten entwickelt wurde, die eine Knochenmarkstransplantation erhalten haben. Der FACT-BMT Fragebogen setzt sich aus dem FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy) Fragebogen und der zusätzlichen Subskala BMTS (Bone Marrow Transplantation Subscale) zusammen. Der FACT-G Fragebogen besteht aus vier Kategorien mit insgesamt 27 Fragen zur Erfassung der physischen, sozialen/familiären, emotionalen und funktionalen Gesundheit des Studienteilnehmer. Die BMT Subskala dient zur Erfassung des Wohlbefindens der Studienteilnehmer unter Berücksichtigung spezieller Bedenken im Rahmen einer Knochenmarkstransplantation und besteht aus fünf Kategorien (physische Gesundheit, soziale/familiäre Gesundheit, emotionale Gesundheit, funktionale Gesundheit und weitere Bedenken) mit insgesamt 23 Fragen. Der FACT-G und die BMTS werden auf einer Skala von null (überhaupt nicht) bis vier (sehr) durch den Studienteilnehmer selbst bewertet und auf eine Gesamtskala von null bis 196 transformiert, wobei ein höherer Wert einen besseren Gesundheitszustand des Patienten abbildet. Des Weiteren wird der Gesamtscore des Trial Outcome Index ermittelt, welcher sich aus den Subskalenwerten der physischen und funktionalen Gesundheit, sowie der BMT-Subskala zu weiteren Bedenken im Rahmen einer Knochenmarkstransplantation zusammensetzt.</p> <p>Die Erfassung der Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des FACT-BMT ist zur Studienuntersuchung zu Monat 3, 6, 12, 18 und 24 vorgesehen.</p> <p><u>Auswertung:</u> Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Transplant Population (TP), definiert als alle Studienteilnehmer, die die Behandlung mit Zynteglo™ erhalten haben. Die Ergebnisse wurden tabellarisch anhand deskriptiver Statistik (Mittelwert, StD, Anzahl der in die Analyse einfließenden Studienteilnehmer) für jeden Erhebungszeitpunkt präsentiert. Des Weiteren wurde die mittlere Veränderung zu Baseline für jeden Erhebungszeitpunkt berechnet, einschließlich eines zweiseitigen 95 % KI.</p> <p>Die Compliance-Rate ist definiert als Anzahl der erhaltenen Fragebögen dividiert durch die Anzahl der erwarteten Fragebögen zu den jeweiligen Zeitpunkten der Analyse. Die Anzahl der erwarteten Fragebögen ergibt sich aus der Anzahl an Studienteilnehmern, die die Studienuntersuchung zum jeweiligen angegebenen Zeitpunkt absolviert haben.</p> <p>Die dargestellten Ergebnisse wurden im Rahmen des 2. Datenschnitts vom 12.06.2019 (Interim Studienbericht 2.0 und Zusatzanalysen) ermittelt (siehe Tabelle 4-33).</p>
HGB-205	<p><u>Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des FACT-BMT</u></p> <p>Die Erhebung der Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des FACT-BMT war im Rahmen der Studie HGB-205 nicht vorgesehen.</p>
HGB-204	<p><u>Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des FACT-BMT</u></p> <p>Die Erhebung der Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des FACT-BMT war im Rahmen der Studie HGB-204 nicht vorgesehen.</p>

Studie	Operationalisierung <sup>a</sup>
HGB-212	<u>Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des FACT-BMT</u> Der Endpunkt wurde analog zu Studie HGB-207 operationalisiert. Die Studie HGB-212 ist zum Zeitpunkt der Dossiererstellung laufend und es sind noch keine Ergebnisse für den Endpunkt verfügbar.
LTF-303	<u>Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des FACT-BMT</u> Der Endpunkt wurde analog zu Studie HGB-207 operationalisiert. Die Erfassung der Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des FACT-BMT ist zur Studienuntersuchung zu Monat 36, 48 und 60 der Ursprungsstudie vorgesehen. Die Studie LTF-303 ist zum Zeitpunkt der Dossiererstellung laufend und es wurden zum aktuellen Stand drei Teilnehmer der Studie HGB-207 in die Studie LTF-303 aufgenommen. Keiner dieser drei Studienteilnehmer hat bisher das Follow-up für den nächsten vorgesehenen Erhebungszeitpunkt zu Monat 36 erreicht.
a: Ergänzende Informationen zur Operationalisierung des Endpunktes sind in Abschnitt 4.2.5.2 aufgeführt. BMTS: Bone Marrow Transplantation Subscale; FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplant; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy; TP: Transplant Population	

*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.*

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

Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des FACT-BMT in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HGB-207	hoch	nein	nein	ja	ja	hoch
HGB-205 <sup>a</sup>	-	-	-	-	-	-
HGB-204 <sup>a</sup>	-	-	-	-	-	-
HGB-212 <sup>b</sup>	-	-	-	-	-	-
LTF-303 <sup>c</sup>	-	-	-	-	-	-
<p>a: Die Erhebung der Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes anhand des FACT-BMT war im Rahmen der Studie HGB-205 und HGB-204 nicht vorgesehen.</p> <p>b: Die Studie HGB-212 ist zum Zeitpunkt der Dossiererstellung laufend und es sind noch keine Ergebnisse für den Endpunkt verfügbar.</p> <p>c: Die Studie LTF-303 ist zum Zeitpunkt der Dossiererstellung laufend und es hat noch kein eingeschlossener Teilnehmer der Studie HGB-207 das Follow-up für den nächsten vorgesehenen Erhebungszeitpunkt zu Monat 36 erreicht.</p> <p>BMTs: Bone Marrow Transplantation Subscale; FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy- Bone Marrow Transplant; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy; ITT: Intention-to-Treat</p>						

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

Soweit nicht anderweitig beschrieben gilt die nachfolgende Darstellung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene für die eingeschlossene pivotale Zulassungsstudie HGB-207. Zum aktuellen Stand wurden drei Teilnehmer der Studie HGB-207 in die Studie LTF-303 aufgenommen. Keiner dieser drei Studienteilnehmer hat bisher das Follow-up für den nächsten vorgesehenen Erhebungszeitpunkt zu Monat 36 erreicht. In den Studie HGB-205 und HGB-204 war die Erfassung des Endpunktes Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand FACT-BMT im Studienprotokoll nicht vorgesehen. Die Studie HGB-212 ist zum Zeitpunkt der Dossiererstellung laufend und es liegen noch keine Ergebnisse vor.

***Verzerrungspotenzial auf Studienebene***

Bei allen eingeschlossenen Studien handelt es sich um einarmige, unverblindete Studien, so dass das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als hoch eingestuft wird.

***Verblindung Endpunkterheber***

Es handelt sich bei den eingeschlossenen Studien um einarmige, unverblindete Studien. Die Datenerhebung für den Endpunkt Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des FACT-BMT erfolgte demnach nicht verblindet.

***Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips***

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Transplant Population (TP), definiert als alle Studienteilnehmer, die die Behandlung mit Zynteglo™ erhalten haben. Von den eingeschlossenen Studienteilnehmern, die die Mobilisierung erhalten haben (ITT Population), hat ein Teilnehmer die Studie HGB-207 vorzeitig, vor der Behandlung mit Zynteglo™, aufgrund von Schwangerschaft abgebrochen: Keiner der Studienteilnehmer hat die Studie oder das Follow-up nach der Behandlung mit Zynteglo™ abgebrochen. Aus methodischer Sicht erfolgte die Analyse des Endpunktes nicht anhand des ITT-Prinzips, allerdings ist davon auszugehen, dass die geringe Diskrepanz in der Anzahl der Studienteilnehmer (N=1) zwischen ITT und TP zu keinen relevanten Verzerrungen der Ergebnisse führt.

***Ergebnisunabhängige Berichterstattung***

Die Ergebnisse des Endpunktes wurden transparent in den Studienberichten, sofern vorhanden, beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP, Studienbericht und Studienregistereintrag überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig.

***Sonstige Aspekte***

Die Beschreibung der Methodik des Endpunktes Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des FACT-BMT ist transparent und es wurden adäquate statistische Verfahren verwendet. Der Patientenfluss der Studien ist transparent beschrieben.

***Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene***

Es handelt sich bei allen eingeschlossenen Studien um einarmige, unverblindete Studien, so dass der Endpunkt unverblindet erhoben wurde. Es liegt eine transparente Analyse und Darstellung der Ergebnisse zwischen den Studienunterlagen vor. Es liegen keine sonstigen verzerrenden Aspekte bezüglich des Endpunktes vor. Aufgrund des einarmigen, unverblindeten Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes insgesamt als hoch eingestuft, da die Studienteilnehmer unter Kenntnis der Intervention ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität selbst bewerten.

*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.*



In Tabelle 4-74 wird die Compliance-Rate der Teilnehmer der Studie HGB-207 präsentiert, die mit Zynteglo™ behandelt wurden (Transplant Population, TP) und für die Analyse des Endpunktes berücksichtigt wurden.

In der nachfolgenden Tabelle 4-75 sind die Ergebnisse der pivotalen Zulassungsstudie HGB-207 für den Endpunkt Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des FACT-BMT im Vergleich zu Baseline dargestellt.

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

Tabelle 4-74: Compliance der Studienteilnehmer (HGB-207) bei der Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des FACT-BMT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Transplant Population)

	Compliance n (%)					
	FACT-BMT Gesamtscore			FACT-BMT Trial Outcome Index		
	erwartet	erhalten	fehlend	erwartet	erhalten	fehlend
<b>HGB-207 N=9</b>						
<b>Baseline</b>	9	9 (100,0)	0	9	9 (100,0)	0
<b>Monat 3</b>	9	3 (33,3)	6 (66,7)	9	3 (33,3)	6 (66,7)
<b>Monat 6</b>	9	9 (100,0)	0	9	9 (100,0)	0
<b>Monat 12</b>	7	7 (100,0)	0	7	7 (100,0)	0
<b>Monat 18</b>	6	6 (100,0)	0	6	6 (100,0)	0
<b>Monat 24</b>	3	3 (100,0)	0	3	3 (100,0)	0
Ref.: (116)						
BMTS: Bone Marrow Transplantation Subscale; FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplant; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy; ITT: Intention-to-Treat; N: Gruppengröße; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; TP: Transplant Population						

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

Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Studie HGB-207 gemessen anhand des FACT-BMT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Transplant Population, TP)

	n/N (%)	MW (StD)	Mittlere Differenz zu Baseline [95 % KI]
<b>FACT-BMT Gesamtscore</b>			
Baseline	9/9 (100,0)	126,04 (12,13)	-
Monat 3	3/9 (33,3)	121,74 (8,52)	-5,59 [-40,60; 29,42]
Monat 6	9/9 (100,0)	131,31 (10,25)	5,26 [-4,78; 15,31]
Monat 12	7/7 (100,0)	130,95 (9,29)	6,13 [-11,06; 23,33]
Monat 18	6/6 (100,0)	125,72 (14,68)	-1,18 [-22,62; 20,27]
Monat 24	3/3 (100,0)	125,67 (12,58)	-5,00 [-37,58; 27,58]
<b>FACT-BMT Trial Outcome Index</b>			
Baseline	9/9 (100,0)	82,01 (8,40)	-
Monat 3	3/9 (33,33)	76,07 (7,77)	-7,48 [-34,38; 19,41]
Monat 6	9/9 (100,0)	84,58 (6,64)	2,58 [-5,18; 10,33]
Monat 12	7/7 (100,0)	83,86 (6,64)	2,52 [-9,76; 14,79]
Monat 18	6/6 (100,0)	80,50 (12,57)	-1,40 [-19,31; 16,51]
Monat 24	3/3 (100,0)	81,00 (11,53)	-4,00 [-29,21; 21,21]
Ref.: (115, 116)			
BMTS: Bone Marrow Transplantation Subscale; FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplant; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy; KI: Konfidenzintervall; MCS: mentaler Summenscore; MW: Mittelwert; N: Gruppengröße; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; TP: Transplant Population			

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts lagen auswertbare Daten von neun Patienten zu Baseline, drei Patienten zu Monat 3, neun Patienten zu Monat 12, sieben Patienten zu Monat 12, sechs Patienten zu Monat 18 und drei Patienten zu Monat 24 vor. Insgesamt sind die erhobenen und auswertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des FACT-BMT bisher noch zu unreif um valide Aussagen über Veränderungen treffen zu können. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse im Folgenden rein deskriptiv beschrieben.

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis aller Studienteilnehmer, die die Behandlung mit Zynteglo™ erhalten haben (Transplant Population, TP). Zum Datum des Screenings (Baseline) lag der mittlere FACT-BMT Gesamtwert der neun Studienteilnehmer (100,0 %) bei 126,04 Punkten (StD: 12,13). Zur Studienuntersuchung zu Monat 3 bewerteten insgesamt drei Studienteilnehmer (33,3 %) ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität mit einer mittleren Differenz zu Baseline von -5,59 Punkten [95 % KI: -40,60; 29,42]. Zu Monat 6 und zu Monat 12 bewerteten neun (100,0 %) bzw. sieben (100,0 %) Studienteilnehmer ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität mit einer mittleren Differenz zu Baseline von 5,26 Punkten [95 % KI: -4,78; 15,31] bzw. von 6,13 Punkten [95 % KI: -11,06; 23,33]. Zur Studienuntersuchung zu Monat 18 bzw. zu Monat 24 lag die Selbsteinschätzung von insgesamt sechs (100,0 %) bzw. drei (100,0 %) Studienteilnehmern bei einem mittleren FACT-BMT Gesamtwert von 125,72 Punkten (StD: 14,68) bzw. 125,67 Punkten (StD: 12,58), wodurch sich eine mittlere Differenz zu Baseline von -1,18 Punkte [95 % KI: -22,62; 20,27] bzw. -5,00 Punkten [95 % KI: -37,58; 27,58] ergab.

Hinsichtlich des FACT-BMT Trial Outcome Index wurde zu Baseline von neun Studienteilnehmern (100,0 %) ein mittlerer Wert von 82,01 Punkten (StD: 8,40) erfasst. Zur Studienuntersuchung zu Monat 3 ergab die Bewertung durch drei Studienteilnehmer eine mittlere Differenz zu Baseline von -7,48 Punkten [95 % KI: -34,38; 19,41] erfasst. Zu Monat 6 bzw. zu Monat 12 zeigte sich auf der Basis der Bewertung durch neun bzw. sieben Studienteilnehmer eine mittlere Differenz zu Baseline von 2,58 Punkten [95 % KI: -5,18; 10,33] bzw. von 2,52 Punkten [95 % KI: -9,76; 14,79]. Demgegenüber steht wiederum eine mittlere Differenz von -1,40 Punkten [95 % KI: -19,31; 16,51], die von sechs Studienteilnehmern (100,0 %) zu Monat 18 berichtet wurde, bzw. von -4,00 Punkten [95 % KI: -29,21; 21,21], die von drei Studienteilnehmern (100,0 %) zu Monat 18 berichtet wurde.

#### 4.3.2.3.3.4 Sicherheit

##### 4.3.2.3.3.4.1 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-76: Operationalisierung des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung <sup>a</sup>
HGB-207	<p><u>Unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>Im Rahmen des Endpunktes wurden folgende unerwünschte Ereignisse berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jegliche unerwünschte Ereignisse (UE)</li> <li>• Jegliche schwerwiegenden UE (SUE)</li> <li>• Schwere UE (Grad <math>\geq 3</math>)</li> <li>• UE, die zum Studienabbruch führten</li> <li>• UE, die zum Tod führten</li> </ul> <p>Ein UE war definiert als jede unerwünschte Reaktion eines Studienteilnehmers, dem ein pharmazeutisches Produkt appliziert worden war, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung. Jedes unvorteilhafte oder unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich anormaler Laborbefunde), jedes Symptom oder jede Erkrankung, die zeitlich mit der Verwendung eines medizinischen Produktes assoziiert sind, konnten deshalb unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit dem Arzneimittel ein UE sein. Das schloss jedes neu auftretende Ereignis oder frühere Zustände, deren Schweregrad oder Frequenz seit Applikation der Studienmedikation zugenommen hatten, mit ein.</p> <p>Als SUE wurde jedes UE gezählt, das gemäß NCI CTCAE, Version 4.03 mit einem Schweregrad von 3 oder höher klassifiziert wurde.</p> <p>Als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) wurde jedes UE klassifiziert, das fatal oder lebensbedrohlich war, in einer Krankenhauseinweisung oder der Verlängerung einer Krankenhausbehandlung resultierte, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung/Invalidität führte, eine kongenitale Anomalie/Geburtsfehler zur Folge hatte oder medizinisch signifikant war.</p> <p>Zusätzlich erfolgte die Kategorisierung der UE in Abhängigkeit ihres zeitlichen Auftretens in sechs unterschiedliche Zeiträume:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ICF bis &lt; M: Datum der Einverständniserklärung bis zum Datum der Mobilisierung</li> <li>• M bis &lt; C: Datum der Mobilisierung bis zum Datum der Konditionierung</li> <li>• C bis &lt; NE: Datum der Konditionierung bis zum Datum des Engraftments der neutrophilen Granulozyten</li> <li>• NE bis M24: Datum des Engraftments der neutrophilen Granulozyten bis zum Datum der Studienuntersuchung zu Monat 24</li> <li>• D1 bis M24: Datum der Zytoglo™-Infusion (Studientag 1) bis zum Datum der Studienuntersuchung zu Monat 24</li> <li>• Insgesamt (ICF bis M24): Datum der Einverständniserklärung bis zum Datum der Studienuntersuchung zu Monat 24</li> </ul> <p>Die Erfassung und Dokumentation der UE erfolgte durch den Prüfarzt und kontinuierlich (monatlich bis maximal alle drei Monate), mit Beginn zum Datum der Einverständniserklärung des jeweiligen Studienteilnehmer bis zum Datum der letzten Studienuntersuchung. Die</p>

Studie	Operationalisierung <sup>a</sup>
	<p>unerwünschten Ereignisse wurden nach MedDRA (Version 19.0) klassifizierten Systemorganklassen (SOC) und Preferred Terms (PT) kodiert.</p> <p><u>Auswertung:</u> Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Intention-to-Treat (ITT) Population, definiert als alle Studienteilnehmer, die eine Behandlung im Rahmen der Studie erhalten haben, beginnend bei der Mobilisierung mit G-CSF und Plerixafor. Die Ergebnisse wurden anhand von deskriptiver Statistik beschrieben (Anzahl und Prozentanteil an Studienteilnehmer, die mindestens einmal das berichtete (S)UE erfahren haben). Des Weiteren wurden alle berichteten (S)UE für jeden Studienteilnehmer einzeln tabellarisch aufgelistet. Die Zeit zwischen dem Datum der Einverständniserklärung bzw. dem Datum der Zyteglo™-Infusion bis zum ersten UE, SUE und UE Grad <math>\geq 3</math> wurde mittels Kaplan-Meier (KM)-Methode unter Verwendung des 25th, 50th (Median) und 75th Perzentils und dem assoziierten zweiseitigen 95 % Konfidenzintervall (KI) berichtet (siehe Anhang 4-H).</p> <p>Die dargestellten Ergebnisse wurden im Rahmen des 2. Datenschnitts vom 12.06.2019 (Interim Studienbericht 2.0 und Zusatzanalysen) ermittelt (siehe Tabelle 4-33).</p>
HGB-205	<p><u>Unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>Der Endpunkt wurde analog zu Studie HGB-207 operationalisiert und ausgewertet.</p> <p>Die dargestellten Ergebnisse basieren auf dem finalen Datenschnitt der Studie vom 11.10.2017 (Finaler Studienbericht Version 1.0 vom 28.02.2018) sowie dem 2. Datenschnitt vom 12.06.2019 (Zusatzanalysen), in dem Ergebnisse des Langzeit Follow-ups der Studienteilnehmer im Rahmen der Studie LTF-303 erhoben wurden (siehe Tabelle 4-33).</p>
HGB-204	<p><u>Unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>Der Endpunkt wurde analog zu Studie HGB-207 operationalisiert und ausgewertet.</p> <p>Die dargestellten Ergebnisse basieren auf dem finalen Datenschnitt der Studie vom 07.03.2018 (Finaler Studienbericht Version 1.0 vom 14.06.2018) sowie dem 2. Datenschnitt vom 12.06.2019 (Zusatzanalysen), in dem Ergebnisse des Langzeit Follow-ups der Studienteilnehmer im Rahmen der Studie LTF-303 erhoben wurden (siehe Tabelle 4-33).</p>
HGB-212	<p><u>Unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>Der Endpunkt wurde analog zu Studie HGB-207 operationalisiert und ausgewertet.</p> <p>Die dargestellten Ergebnisse wurden im Rahmen des 2. Datenschnitts vom 12.06.2019 (Zusatzanalysen) ermittelt (siehe Tabelle 4-33).</p>
LTF-303	<p><u>Unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>Der Endpunkt wurde analog zu Studie HGB-207 operationalisiert und ausgewertet.</p> <p>Zusätzlich erfolgte die Kategorisierung der unerwünschten Ereignisse in Abhängigkeit ihres zeitlichen Auftretens in drei weitere Zeiträume:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt; M24 bis M36: Datum der Studienuntersuchung zu Monat 24 bis zum Datum der Studienuntersuchung zu Monat 36</li> <li>• &gt; M36 bis M48: Datum der Studienuntersuchung zu Monat 36 bis zum Datum der Studienuntersuchung zu Monat 48</li> <li>• &gt; M48 bis M60: Datum der Studienuntersuchung zu Monat 48 bis zum Datum der Studienuntersuchung zu Monat 60</li> </ul> <p>Des Weiteren wurden in der Studie LTF-303 anstelle der Zeiträume „D1 bis M24“ und „Insgesamt (ICF bis M24)“ die Zeiträume „D1 bis zur letzten Studienuntersuchung“ und „Insgesamt (ICF bis zur letzten Studienuntersuchung)“ dargestellt. Als letzte Studienuntersuchung zählte jede Untersuchung in der Ursprungsstudie oder der LTF-303 Studie, bei der relevante Endpunkte zur Sicherheit erhoben wurden, selbst wenn die Untersuchung nach der, im Studienprotokoll vorgesehenen letzten Untersuchung stattgefunden hat.</p> <p>Die dargestellten Ergebnisse wurden im Rahmen des 2. Datenschnitts vom 12.06.2019 (Interim Studienbericht 2.0 und Zusatzanalysen) ermittelt (siehe Tabelle 4-33).</p>

Studie	Operationalisierung <sup>a</sup>
	<p>a: Ergänzende Informationen zur Operationalisierung des Endpunktes sind in Abschnitt 4.2.5.2 aufgeführt.</p> <p>C: Datum zum Start der Konditionierung; D1: Tag 1 nach der Zynteglo™-Infusion; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktor; ICF: Datum der Einverständniserklärung; ITT: Intention-to-Treat; M: Datum zum Start der Mobilisierung; M24: Monat 24 nach der Zynteglo™-Infusion; M36: Monat 36 nach der Zynteglo™-Infusion; M48: Monat 48 nach der Zynteglo™-Infusion; M60: Monat 60 nach der Zynteglo™-Infusion; N: Anzahl an Studienteilnehmer; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Wert zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt; NE: Datum des Engraftments der neutrophilen Granulozyten; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>

*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.*

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

Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HGB-207	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
HGB-205	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
HGB-204	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
HGB-212	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
LTF-303	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
ITT: Intention-to-Treat						

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

Soweit nicht anderweitig beschrieben, gilt die nachfolgende Darstellung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene für die eingeschlossenen Studien HGB-207, HGB-205, HGB-204, HGB-212 und LTF-303.

***Verzerrungspotenzial auf Studienebene***

Bei allen eingeschlossenen Studien handelt es sich um einarmige, unverblindete Studien, so dass das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als hoch eingestuft wird.

***Verblindung Endpunkterheber***

Es handelt sich bei den eingeschlossenen Studien um einarmige, unverblindete Studien. Die Datenerhebung für den Endpunkt Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D(-Y) VAS erfolgte demnach nicht verblindet.

***Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips***

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Intention-to-Treat Population (ITT), definiert als alle Studienteilnehmer, die eine Behandlung im Rahmen der Studie erhalten haben, beginnend bei der Mobilisierung mit G-CSF und/oder Plerixafor.

***Ergebnisunabhängige Berichterstattung***

Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent in den Studienberichten, sofern vorhanden, beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP, Studienbericht und Studienregistereintrag überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig.

***Sonstige Aspekte***

Die Beschreibung der Methodik des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse ist transparent dargestellt und es werden adäquate statistische Verfahren verwendet. Der Patientenfluss der Studien ist transparent beschrieben.

***Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene***

Es handelt es sich bei allen eingeschlossenen Studien um einarmige, unverblindete Studien, so dass der Endpunkt unverblindet erhoben wurde. Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt und es liegt eine transparente Analyse und Darstellung der Ergebnisse zwischen den Studienunterlagen vor. Es liegen keine sonstigen verzerrenden Aspekte bezüglich des Endpunktes vor. Aufgrund des einarmigen, unverblindeten Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes insgesamt als hoch eingestuft.

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

In Tabelle 4-78 ist die Gesamtrate an Studienteilnehmer mit unerwünschten Ereignissen (UE) für die eingeschlossenen Studien HGB-207, HGB-205, HGB-204 und HGB-212 separat, sowie zusammengefasst für alle Studien (Gesamt) dargestellt.

Zusätzlich zu der Beschreibung der unerwünschten Ereignisse über den gesamten Studienverlauf erfolgte eine kategorisierte Betrachtung unter Berücksichtigung des Zeitraums,



in dem die unerwünschten Ereignisse während der Studie aufgetreten sind. Dazu werden in Tabelle 4-79 die unerwünschten Ereignisse aller eingeschlossenen Studien zusammen dargestellt.

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

Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

Studie	HGB-207 n/N <sup>b</sup> (%)	HGB-205 n/N <sup>b</sup> (%)	HGB-204 n/N <sup>b</sup> (%)	HGB-212 n/N <sup>b</sup> (%)	Gesamt <sup>a</sup> n/N <sup>b</sup> (%)
<b>Gesamtrate an Studienteilnehmer mit UE</b>	16/16 (100,0)	4/4 (100,0)	10/11 (90,0)	4/4 (100,0)	34/35 (97,1)
<b>Gesamtrate an Studienteilnehmer mit SUE</b>	9/16 (56,3)	3/4 (75,0)	6/11 (54,5)	1/4 (25,0)	19/35 (54,3)
<b>Gesamtrate an Studienteilnehmer mit schweren UE (Grad ≥ 3)</b>	15/16 (93,8)	4/4 (100,0)	10/11 (90,9)	4/4 (100,0)	33/35 (94,3)
<b>Gesamtrate an Studienteilnehmer mit UE, die zum Studienabbruch führten</b>	0/16	0/4	0/11	0/4	0/35
<b>Gesamtrate an Studienteilnehmer mit UE, die zum Tod führten</b>	0/16	0/4	0/11	0/4	0/35

Unerwünschte Ereignisse im Zeitraum zwischen dem Datum der Einverständniserklärung und der letzte Studienuntersuchung. Die letzte Studienuntersuchung ist definiert als jede relevante Erhebung von unerwünschten Ereignissen, selbst wenn diese Erhebung außerhalb der geplanten Studienuntersuchungen stattgefunden hat, und kann in der Ursprungsstudie oder in der LTF-303 stattgefunden haben.

a: Alle Studienteilnehmer im zu bewertenden Anwendungsgebiet von Zytéglo™ aus den Studien HGB-207, -205, -204, -212 und LTF-303.  
b: Studienteilnehmer unter Risiko.

Ref.: (115, 116)

ITT: Intention-to-Treat; M: Datum zum Start der Mobilisierung; N: Gruppengröße; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; NE: Datum des Engraftments der neutrophilen Granulozyten; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

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

Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – alle Studien (ITT Population)

	ICF bis <M n/N <sup>a</sup> (%)	M bis <C n/N <sup>a</sup> (%)	C bis <NE n/N <sup>a</sup> (%)	NE bis M24 n/N <sup>a</sup> (%)	>M24 bis M36 <sup>b</sup> n/N <sup>a</sup> (%)	>M36 bis M48 <sup>b</sup> n/N <sup>a</sup> (%)	>M48 bis M60 <sup>b</sup> n/N <sup>a</sup> (%)	D1 bis letzte Studien- untersuchung <sup>c</sup> n/N <sup>a</sup> (%)	Insgesamt <sup>d</sup> n/N <sup>a</sup> (%)
<b>Gesamtrate an Studienteilnehmer mit UE</b>									
<b>Gesamt<sup>e</sup></b>	19/35 (54,3)	31/35 (88,6)	32/32 (100,0)	31/32 (96,9)	1/17 (5,9)	0/13	0/7	32/32 (100,0)	34/35 (97,1)
<b>Gesamtrate an Studienteilnehmer mit SUE</b>									
<b>Gesamt<sup>e</sup></b>	5/35 (14,3)	4/35 (11,4)	4/32 (12,5)	11/32 (34,4)	1/17 (5,9)	0/13	0/7	13/32 (40,6)	19/35 (54,3)
<b>Gesamtrate an Studienteilnehmer mit schweren UE (Grad ≥ 3)</b>									
<b>Gesamt<sup>e</sup></b>	5/35 (14,3)	3/35 (8,6)	32/32 (100,0)	17/32 (53,1)	1/17 (5,9)	0/13	0/7	32/32 (100,0)	33/35 (94,3)
<b>Gesamtrate an Studienteilnehmer mit UE, die zum Studienabbruch führten</b>									
<b>Gesamt<sup>e</sup></b>	0/35	0/35	0/32	0/32	0/17	0/13	0/7	0/32	0/35
<b>Gesamtrate an Studienteilnehmer mit UE, die zum Tod führten</b>									
<b>Gesamt<sup>e</sup></b>	0/35	0/35	0/32	0/32	0/17	0/13	0/7	0/32	0/35
<p>a: Studienteilnehmer unter Risiko.</p> <p>b: Diese Zeiträume wurden in der Langzeit Follow-up Studie LTF-303 im Rahmen des 2. Datenschnitts erfasst.</p> <p>c: Letzte Studienuntersuchung ist definiert als jede relevante Erhebung von unerwünschten Ereignissen, selbst wenn diese Erhebung außerhalb der geplanten Studienuntersuchungen stattgefunden hat, und kann in der Ursprungsstudie oder in der LTF-303 stattgefunden haben.</p> <p>d: Unerwünschte Ereignisse im Zeitraum zwischen dem Datum der Einverständniserklärung und der letzte Studienuntersuchung.</p> <p>e: Alle Studienteilnehmer im zu bewertenden Anwendungsgebiet von Zynteglo™ aus den Studien HGB-207, -205, -204, -212 und LTF-303.</p> <p>Ref.: (115, 116)</p> <p>C: Datum zum Start der Konditionierung; D1: Tag 1 nach der Zynteglo™-Infusion; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktor; ICF: Datum der Einverständniserklärung; ITT: Intention-to-Treat; M: Datum zum Start der Mobilisierung; M24: Monat 24 nach der Zynteglo™-Infusion; M36: Monat 36 nach der Zynteglo™-Infusion; M48: Monat 48 nach der Zynteglo™-Infusion; M60: Monat 60 nach der Zynteglo™-Infusion N: Gruppengröße; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; NE: Datum des Engraftments der neutrophilen Granulozyten; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>									

Unter Betrachtung aller eingeschlossenen Studien zusammen (siehe Tabelle 4-78) wurden über den gesamten Zeitraum der Studien (einschließlich des Langzeit Follow-up der Studie LTF-303) von dem Datum der Einverständniserklärung (ICF) bis zur letzten Studienuntersuchung bei 34 von 35 Studienteilnehmern unter Risiko (97,1 %) mindestens ein UE und bei 19 von 35 Studienteilnehmern (54,3 %) mindestens ein schwerwiegendes UE (SUE) berichtet. Bei 33 von 35 Studienteilnehmern (94,3 %) wurde zudem mindestens ein schweres unerwünschtes Ereignis vom Grad  $\geq 3$  erfasst. In keiner der eingeschlossenen Studien führte ein unerwünschtes Ereignis zum Studienabbruch oder zum Tod. Des Weiteren ist kein Studienteilnehmer aufgrund von transplantationsbezogenen Komplikationen verstorben.

In Tabelle 4-79 sind die aufgetretenen unerwünschten Ereignisse kategorisiert unter Berücksichtigung des Zeitraums, in dem sie während der Studie aufgetreten sind, dargestellt. In dem Zeitraum vom Datum der Einverständniserklärung (ICF) bis zum Datum des Beginns der Mobilisierung (M) ist bei insgesamt 19 von 35 Studienteilnehmer (54,3 %) mindestens ein UE und bei jeweils fünf von 35 Studienteilnehmern (14,3 %) wurde mindestens ein SUE und ein schweres UE von Grad  $\geq 3$  berichtet.

In dem Zeitraum vom Datum des Beginns der Mobilisierung (M) bis zum Datum des Beginns der Konditionierung (C) ist bei 31 von 35 Studienteilnehmern (88,6 %) mindestens ein UE aufgetreten. Des Weiteren zeigten vier von 35 Studienteilnehmer (11,4 %) mindestens ein SUE und bei drei von 35 Studienteilnehmern (8,6 %) wurde mindestens ein schweres UE von Grad  $\geq 3$  festgestellt.

Zwischen dem Datum des Beginns der Konditionierung (C) bis zum Datum des Engraftments der neutrophilen Granulozyten (NE) zeigten 32 von 32 Studienteilnehmer (100 %) mindestens ein UE und vier von 32 Studienteilnehmer (12,5 %) mindestens ein SUE. Mindestens ein schweres UE von Grad  $\geq 3$  wurde bei 32 von 32 Studienteilnehmer (100,0 %) erfasst.

In dem Zeitraum vom Datum des Engraftments der neutrophilen Granulozyten (NE) bis zur Studienuntersuchung zu Monat 24 nach der Zynteglo™-Infusion wurde bei 31 von 32 Studienteilnehmer (96,9 %) mindestens ein UE berichtet. Elf von 32 Studienteilnehmer (34,4 %) zeigten mindestens ein SUE und bei 17 von 32 Studienteilnehmer (53,1 %) wurde mindestens ein UE vom Grad  $\geq 3$  festgestellt.

Zwischen der Studienuntersuchung zu Monat 24 und Monat 36 zeigte jeweils nur einer von 17 Studienteilnehmer (5,9 %) mindestens ein UE, mindestens ein SUE und mindestens ein UE vom Grad  $\geq 3$ .

In dem Zeitraum von der Studienuntersuchung zu Monat 36 und Monat 48 sowie in dem Zeitraum von der Studienuntersuchung zu Monat 48 und Monat 60 wurden bei keinem der 13 bzw. sieben analysierten Studienteilnehmer unerwünschte Ereignisse festgestellt.

Neben der Analyse zur Gesamtrate des Anteils an Studienteilnehmer mit unerwünschten Ereignissen werden diese zudem, in Abhängigkeit der Häufigkeit ihres Auftretens, nach SOC und PT klassifiziert. Die Ergebnisse der Analyse nach SOC und PT sind für die eingeschlossenen Studien HGB-207, HGB-205, HGB-204 und HGB-212 zusammengefasst in Tabelle 4-80 (UE, welche bei  $\geq 10$  % der Studienteilnehmer auftraten), Tabelle 4-81 (SUE, welche bei  $\geq 2$  % der Studienteilnehmer auftraten) und in Tabelle 4-82 (schwere UE, welche bei  $\geq 3$  der Studienteilnehmer auftraten) dargestellt. Zusätzlich sind diese Ergebnisse nach den

einzelnen eingeschlossenen Studien separiert im Anhang 4-G in Tabelle 4-99 (UE, welche bei  $\geq 10\%$  der Studienteilnehmer auftraten), Tabelle 4-100 (SUE, welche bei  $\geq 2\%$  der Studienteilnehmer auftraten) und in Tabelle 4-101 (schwere UE, welche bei  $\geq 3$  der Studienteilnehmer auftraten) hinterlegt.

Die Zeit zwischen dem Datum der Einverständniserklärung bzw. dem Datum der Zyteglo-Infusion bis zum ersten UE, SUE und UE Grad  $\geq 3$  wurde mittels KM-Methode unter Verwendung des 25., 50. (Median) und 75. Perzentsils und dem assoziierten zweiseitigen 95 % KI berichtet (siehe Anhang 4-H).

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

Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – UE, welche bei  $\geq 10\%$  der Studienteilnehmer auftraten, nach **SOC** und **PT** aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

ICF bis <M n/N <sup>a</sup> (%)	M bis <C n/N <sup>a</sup> (%)	C bis <NE n/N <sup>a</sup> (%)	NE bis M24 n/N <sup>a</sup> (%)	>M24 bis M36 <sup>b</sup> n/N <sup>a</sup> (%)	>M36 bis M48 <sup>b</sup> n/N <sup>a</sup> (%)	>M48 bis M60 <sup>b</sup> n/N <sup>a</sup> (%)	D1 bis letzte Studien- untersuchung <sup>c</sup> n/N <sup>a</sup> (%)	Insgesamt <sup>d</sup> n/N <sup>a</sup> (%)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>								
0/35	11/35 (31,4)	32/32 (100,0)	11/32 (34,4)	1/17 (5,9)	0/13	0/7	32/32 (100,0)	33/35 (94,3)
<b>Thrombozytopenie</b>								
0/35	7/35 (20,0)	32/32 (100,0)	4/32 (12,5)	0/17	0/13	0/7	32/32 (100,0)	33/35 (94,3)
<b>Anämie</b>								
0/35	3/35 (8,6)	26/32 (81,3)	6/32 (18,8)	0/17	0/13	0/7	26/32 (81,3)	27/35 (77,1)
<b>Neutropenie</b>								
0/35	0/35	24/32 (75,0)	4/32 (12,5)	1/17 (5,9)	0/13	0/7	24/32 (75,0)	24/35 (68,6)
<b>Leukopenie</b>								
0/35	0/35	16/32 (50,0)	4/32 (12,5)	0/17	0/13	0/7	17/32 (53,1)	17/35 (48,6)
<b>Febrile Neutropenie</b>								
0/35	0/35	12/32 (37,5)	0/32	0/17	0/13	0/7	12/32 (37,5)	12/35 (34,3)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>								
4/35 (11,4)	11/35 (31,4)	30/32 (93,8)	14/32 (43,8)	0/17	0/13	0/7	32/32 (100,0)	34/35 (97,1)
<b>Stomatitis</b>								
0/35	0/35	25/32 (78,1)	0/32	0/17	0/13	0/7	24/32 (75,0)	25/35 (71,4)
<b>Übelkeit</b>								
1/35 (2,9)	7/35 (20,0)	18/32 (56,3)	3/32 (9,4)	0/17	0/13	0/7	6/32 (18,8)	20/35 (57,1)
<b>Erbrechen</b>								
1/35 (2,9)	6/35 (17,1)	13/32 (40,6)	4/32 (12,5)	0/17	0/13	0/7	10/32 (31,3)	16/35 (45,7)

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

ICF bis <M n/N <sup>a</sup> (%)	M bis <C n/N <sup>a</sup> (%)	C bis <NE n/N <sup>a</sup> (%)	NE bis M24 n/N <sup>a</sup> (%)	>M24 bis M36 <sup>b</sup> n/N <sup>a</sup> (%)	>M36 bis M48 <sup>b</sup> n/N <sup>a</sup> (%)	>M48 bis M60 <sup>b</sup> n/N <sup>a</sup> (%)	D1 bis letzte Studien- untersuchung <sup>c</sup> n/N <sup>a</sup> (%)	Insgesamt <sup>d</sup> n/N <sup>a</sup> (%)
<b>Abdominalschmerz</b>								
1/35 (2,9)	1/35 (2,9)	12/32 (37,5)	3/32 (9,4)	0/17	0/13	0/7	13/32 (40,6)	15/35 (42,9)
<b>Diarrhö</b>								
0/35	1/35 (2,9)	10/32 (31,3)	2/32 (6,3)	0/17	0/13	0/7	10/32 (31,3)	12/35 (34,3)
<b>Obstipation</b>								
0/35	0/35	10/32 (31,3)	1/32 (3,1)	0/17	0/13	0/7	9/32 (28,1)	11/35 (31,4)
<b>Dyspepsie</b>								
0/35	2/35 (5,7)	3/32 (9,4)	2/32 (6,3)	0/17	0/13	0/7	5/32 (15,6)	6/35 (17,1)
<b>Zahnfleischbluten</b>								
0/35	1/35 (2,9)	1/32 (3,1)	3/32 (9,4)	0/17	0/13	0/7	4/32 (12,5)	5/35 (14,3)
<b>Schmerzen Oberbauch</b>								
0/35	0/35	3/32 (9,4)	1/32 (3,1)	0/17	0/13	0/7	3/32 (9,4)	4/35 (11,4)
<b>Analentzündung</b>								
0/35	0/35	2/32 (6,3)	2/32 (6,3)	0/17	0/13	0/7	4/32 (12,5)	4/35 (11,4)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>								
1/35 (2,9)	16/35 (45,7)	20/32 (62,5)	14/32 (43,8)	0/17	0/13	0/7	24/32 (75,0)	29/35 (82,9)
<b>Fieber</b>								
0/35	1/35 (2,9)	14/32 (43,8)	5/32 (15,6)	0/17	0/13	0/7	17/32 (53,1)	17/35 (48,6)
<b>Ermüdung</b>								
0/35	1/35 (2,9)	4/32 (12,5)	4/32 (12,5)	0/17	0/13	0/7	7/32 (21,9)	9/35 (25,7)
<b>Schmerzen an der Katheterstelle</b>								
0/35	6/35 (17,1)	2/32 (6,3)	1/32 (3,1)	0/17	0/13	0/7	2/32 (6,3)	8/35 (22,9)

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

ICF bis <M n/N <sup>a</sup> (%)	M bis <C n/N <sup>a</sup> (%)	C bis <NE n/N <sup>a</sup> (%)	NE bis M24 n/N <sup>a</sup> (%)	>M24 bis M36 <sup>b</sup> n/N <sup>a</sup> (%)	>M36 bis M48 <sup>b</sup> n/N <sup>a</sup> (%)	>M48 bis M60 <sup>b</sup> n/N <sup>a</sup> (%)	D1 bis letzte Studien- untersuchung <sup>c</sup> n/N <sup>a</sup> (%)	Insgesamt <sup>d</sup> n/N <sup>a</sup> (%)
<b>Schmerz</b>								
0/35	3/35 (8,6)	1/32 (3,1)	0/32	0/17	0/13	0/7	0/32	4/35 (11,4)
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>								
0/35	0/35	3/32 (9,4)	4/32 (12,5)	0/17	0/13	0/7	6/32 (18,8)	6/35 (17,1)
<b>Leberkrankheit mit Venenokklusion</b>								
0/35	0/35	2/32 (6,3)	3/32 (9,4)	0/17	0/13	0/7	5/32 (15,6)	5/35(14,3)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>								
8/35 (22,9)	8/35 (22,9)	13/32 (40,6)	21/32 (65,6)	1/17 (5,9)	0/13	0/7	23/32 (71,9)	28/35 (80,0)
<b>Follikulitis</b>								
0/35	1/35 (2,9)	3/32 (9,4)	2/32 (6,3)	0/17	0/13	0/7	5/32 (15,6)	6/35 (17,1)
<b>Nasopharyngitis</b>								
1/35 (2,9)	0/35	0/32	3/32 (9,4)	0/17	0/13	0/7	3/32 (9,4)	4/35 (11,4)
<b>Infektion der oberen Atemwege</b>								
0/35	2/35 (5,7)	0/32	3/32 (9,4)	0/17	0/13	0/7	3/32 (9,4)	4/35 (11,4)
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>								
9/35 (25,7)	12/35 (34,3)	9/32 (28,1)	10/32 (31,3)	0/17	0/13	0/7	15/32 (46,9)	23/35 (65,7)
<b>Schmerzen während eines Eingriffes</b>								
7/35 (20,0)	9/35 (25,7)	1/32 (3,1)	0/32	0/17	0/13	0/7	1/32 (3,1)	14/35 (40,0)
<b>Transfusionsreaktion</b>								
0/35	1/35 (2,9)	6/32 (18,8)	1/32 (3,1)	0/17	0/13	0/7	7/32 (21,9)	8/35 (22,9)
<b>Hautabschürfung</b>								
0/35	0/35	1/32 (3,1)	3/32 (9,4)	0/17	0/13	0/7	4/32 (12,5)	4/35 (11,4)



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

ICF bis <M n/N <sup>a</sup> (%)	M bis <C n/N <sup>a</sup> (%)	C bis <NE n/N <sup>a</sup> (%)	NE bis M24 n/N <sup>a</sup> (%)	>M24 bis M36 <sup>b</sup> n/N <sup>a</sup> (%)	>M36 bis M48 <sup>b</sup> n/N <sup>a</sup> (%)	>M48 bis M60 <sup>b</sup> n/N <sup>a</sup> (%)	D1 bis letzte Studien- untersuchung <sup>c</sup> n/N <sup>a</sup> (%)	Insgesamt <sup>d</sup> n/N <sup>a</sup> (%)
<b>Untersuchungen</b>								
1/35 (2,9)	2/35 (5,7)	11/32 (34,4)	18/32 (56,3)	0/17	0/13	0/7	19/32 (59,4)	20/35 (57,1)
<b>Alaninaminotransferase erhöht</b>								
0/35	0/35	2/32 (6,3)	10/32 (31,3)	0/17	0/13	0/7	11/32 (34,4)	11/35 (31,4)
<b>Aspartataminotransferase erhöht</b>								
0/35	0/35	3/32 (9,4)	8/32 (25,0)	0/17	0/13	0/7	10/32 (31,3)	10/35 (28,6)
<b>Bilirubin im Blut erhöht</b>								
0/35	0/35	5/32 (15,6)	3/32 (9,4)	0/17	0/13	0/7	6/32 (18,8)	7/35 (20,0)
<b>Gamma-Glutamyltransferase erhöht</b>								
0/35	0/35	2/32 (6,3)	4/32 (12,5)	0/17	0/13	0/7	6/32 (18,8)	6/35 (17,1)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>								
2/35 (5,7)	5/35 (14,3)	12/32 (37,5)	6/32 (18,8)	0/17	0/13	0/7	13/32 (40,6)	16/35 (45,7)
<b>Hypokaliämie</b>								
1/35 (2,9)	2/35 (5,7)	4/32 (12,5)	3/32 (9,4)	0/17	0/13	0/7	5/32 (15,6)	8/35 (22,9)
<b>Appetit vermindert</b>								
0/35	0/35	3/32 (9,4)	1/32 (3,1)	0/17	0/13	0/7	3/32 (9,4)	4/35 (11,4)
<b>Hypokalzämie</b>								
0/35	3/35 (8,6)	3/32 (8,6)	0/32	0/17	0/13	0/7	1/32 (3,1)	4/35 (11,4)
<b>Hypophosphatämie</b>								
1/35 (2,9)	0/35	2/32 (6,3)	1/32 (3,1)	0/17	0/13	0/7	3/32 (9,4)	4/35 (11,4)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>								
1/35 (2,9)	9/35 (25,7)	5/32 (15,6)	7/32 (21,9)	0/17	0/13	0/7	10/32 (31,3)	17/35 (48,6)

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

ICF bis <M n/N <sup>a</sup> (%)	M bis <C n/N <sup>a</sup> (%)	C bis <NE n/N <sup>a</sup> (%)	NE bis M24 n/N <sup>a</sup> (%)	>M24 bis M36 <sup>b</sup> n/N <sup>a</sup> (%)	>M36 bis M48 <sup>b</sup> n/N <sup>a</sup> (%)	>M48 bis M60 <sup>b</sup> n/N <sup>a</sup> (%)	D1 bis letzte Studien- untersuchung <sup>c</sup> n/N <sup>a</sup> (%)	Insgesamt <sup>d</sup> n/N <sup>a</sup> (%)
<b>Knochenschmerzen</b>								
0/35	5/35 (14,3)	1/32 (3,1)	1/32 (3,1)	0/17	0/13	0/7	1/32 (3,1)	7/35 (20,0)
<b>Schmerz in einer Extremität</b>								
0/35	1/35 (2,9)	2/32 (6,3)	3/32 (9,4)	0/17	0/13	0/7	4/32 (12,5)	5/35 (14,3)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>								
2/35 (5,7)	9/35 (25,7)	10/32 (31,3)	5/32 (15,6)	0/17	0/13	0/7	9/32 (28,1)	17/35 (48,6)
<b>Kopfschmerz</b>								
1/35 (2,9)	7/35 (20,0)	6/32 (18,8)	4/32 (12,5)	0/17	0/13	0/7	6/32 (18,8)	15/35 (42,9)
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>								
0/35	3/35 (8,6)	9/32 (28,1)	3/32 (9,4)	0/17	0/13	0/7	9/32 (28,1)	11/35 (31,4)
<b>Schlaflosigkeit</b>								
0/35	1/35 (2,9)	7/32 (21,9)	2/32 (6,3)	0/17	0/13	0/7	7/32 (21,9)	9/35 (25,7)
<b>Angst</b>								
0/35	0/35	4/32 (12,5)	0/32	0/17	0/13	0/7	2/32 (6,3)	4/35 (11,4)
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>								
1/35 (2,9)	2/35 (5,7)	5/32 (15,6)	7/32 (21,9)	0/17	0/13	0/7	8/32 (25,0)	9/41 (25,7)
<b>Menstruation unregelmäßig</b>								
0/35	0/35	1/32 (3,1)	4/32 (12,5)	0/17	0/13	0/7	5/32 (15,6)	4/35 (11,4)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>								
1/35 (2,9)	7/35 (20,0)	14/32 (43,8)	18/32 (56,3)	0/17	0/13	0/7	22/32 (68,8)	25/35 (71,4)
<b>Epistaxis</b>								
0/35	1/35 (2,9)	10/32 (31,3)	8/32 (25,0)	0/17	0/13	0/7	14/32 (43,8)	15/35 (42,9)

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

ICF bis <M n/N <sup>a</sup> (%)	M bis <C n/N <sup>a</sup> (%)	C bis <NE n/N <sup>a</sup> (%)	NE bis M24 n/N <sup>a</sup> (%)	>M24 bis M36 <sup>b</sup> n/N <sup>a</sup> (%)	>M36 bis M48 <sup>b</sup> n/N <sup>a</sup> (%)	>M48 bis M60 <sup>b</sup> n/N <sup>a</sup> (%)	D1 bis letzte Studien- untersuchung <sup>c</sup> n/N <sup>a</sup> (%)	Insgesamt <sup>d</sup> n/N <sup>a</sup> (%)
<b>Husten</b>								
0/35	1/35 (2,9)	0/32	6/32 (18,8)	0/17	0/13	0/7	6/32 (18,8)	7/35 (20,0)
<b>Dyspnoe</b>								
0/35	0/35	2/32 (6,3)	2/32 (6,3)	0/17	0/13	0/7	4/32 (12,5)	4/35 (11,4)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>								
1/35 (2,9)	2/35 (5,7)	23/32 (71,9)	14/32 (43,8)	0/17	0/13	0/7	27/32 (84,4)	28/35 (80,0)
<b>Alopezie</b>								
0/35	0/35	18/32 (56,3)	2/32 (6,3)	0/17	0/13	0/7	19/32 (59,4)	20/35 (57,1)
<b>Pruritus</b>								
0/35	0/35	7/38 (21,9)	2/32 (6,3)	0/17	0/13	0/7	6/32 (18,8)	9/35 (25,7)
<p>a: Studienteilnehmer unter Risiko.                      b: Diese Zeiträume wurden in der Langzeit Follow-up Studie LTF-303 im Rahmen des 2. Datenschnitts erfasst.                      c: Letzte Studienuntersuchung ist definiert als jede relevante Erhebung von unerwünschten Ereignissen, selbst wenn diese Erhebung außerhalb der geplanten Studienuntersuchungen stattgefunden hat, und kann in der Ursprungsstudie oder in der LTF-303 stattgefunden haben.                      d: Unerwünschte Ereignisse im Zeitraum zwischen dem Datum der Einverständniserklärung und der letzte Studienuntersuchung.                      Ref.: (115, 116)</p> <p>C: Datum zum Start der Konditionierung; D1: Tag 1 nach der Zynteglo™-Infusion; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktor; ICF: Datum der Einverständniserklärung; ITT: Intention-to-Treat; M: Datum zum Start der Mobilisierung; M24: Monat 24 nach der Zynteglo™-Infusion; M36: Monat 36 nach der Zynteglo™-Infusion; M48: Monat 48 nach der Zynteglo™-Infusion; M60: Monat 60 nach der Zynteglo™-Infusion; N: Gruppengröße; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; NE: Datum des Engraftments der neutrophilen Granulozyten; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>								

In Tabelle 4-80 werden alle unerwünschten Ereignisse zusammengefasst für die eingeschlossenen Studien HGB-207, HGB-205, HGB-204 und HGB-212 nach SOC und PT klassifiziert dargestellt. Dabei werden UE angezeigt, die bei  $\geq 10\%$  der Studienteilnehmer auftraten. Analog zu der Beschreibung der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse erfolgt auch hier eine kategorisierte Betrachtung der unerwünschten Ereignisse unter Berücksichtigung des Zeitraums, in dem sie während der Studie aufgetreten sind. In Ergänzung zu der zusammengefassten Darstellung aller eingeschlossenen Studien sind diese Ergebnisse nach den einzelnen Studien (HGB-207, HGB-205, HGB-204 und HGB-212) separiert im Anhang 4-G in Tabelle 4-99 hinterlegt.

Insgesamt sind über den gesamten Zeitraum der Studien (einschließlich des Langzeit Follow-up der Studie LTF-303) Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (97,1 %) und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (94,3 %) am häufigsten aufgetreten. Bei den Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts wurden Stomatitis (71,4 %), Übelkeit (57,1 %) und Erbrechen (45,7 %) am häufigsten berichtet. Bei den Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems waren es Thrombozytopenie (94,3 %), Anämie (77,1 %), Neutropenie (68,6 %) und Leukopenie (48,6 %).

Der überwiegende Anteil der berichteten Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und des Blutes und des Lymphsystems trat zwischen dem Datum der Konditionierung (C) und dem Datum des Engraftments der neutrophilen Granulozyten (NE) auf. Nach dem Datum des Engraftments der neutrophilen Granulozyten (NE) bis zur Studienuntersuchung zu Monat 24 wurde ein deutlich reduzierter Anteil an Studienteilnehmer mit diesen unerwünschten Ereignissen berichtet und ab der Studienuntersuchung zu Monat 24 wird ausschließlich bei einem von 17 Studienteilnehmer (5,9 %) eine Neutropenie beobachtet.

Zu den weiteren häufig aufgetretenen unerwünschten Ereignissen zählen allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (82,9 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (80,0 %), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (80,0 %), sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (71,4 %), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (65,7 %) und Untersuchungen (57,1 %). Hierbei ist anzumerken, dass diese unerwünschten Ereignisse hauptsächlich in dem Zeitraum zwischen dem Datum der Konditionierung (C) und der Studienuntersuchung zu Monat 24 aufgetreten sind und anschließend nicht mehr berichtet wurden, mit der Ausnahme des UE Infektion und parasitäre Erkrankungen, welches bei einem von 17 analysierten Studienteilnehmer (5,9%) in dem Zeitraum zwischen der Studienuntersuchung zu Monat 24 und Monat 36 beobachtet wurde.

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

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – SUE, welche bei  $\geq 2\%$  der Studienteilnehmer auftraten, nach **SOC** und **PT** aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

ICF bis <M n/N <sup>a</sup> (%)	M bis <C n/N <sup>a</sup> (%)	C bis <NE n/N <sup>a</sup> (%)	NE bis M24 n/N <sup>a</sup> (%)	>M24 bis M36 <sup>b</sup> n/N <sup>a</sup> (%)	>M36 bis M48 <sup>b</sup> n/N <sup>a</sup> (%)	>M48 bis M60 <sup>b</sup> n/N <sup>a</sup> (%)	D1 bis letzte Studien- untersuchung <sup>c</sup> n/N <sup>a</sup> (%)	Insgesamt <sup>d</sup> n/N <sup>a</sup> (%)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>								
0/35	1/35 (2,9)	0/32	1/32 (3,1)	1/17 (5,9)	0/13	0/7	2/32 (6,3)	3/35 (8,6)
<b>Thrombozytopenie</b>								
0/35	1/35 (2,9)	0/32	1/32 (3,1)	0/17	0/13	0/7	1/32 (3,1)	2/35 (5,7)
<b>Neutropenie</b>								
0/35	0/35	0/32	0/32	1/17 (5,9)	0/13	0/7	1/32 (3,1)	1/35 (2,9)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>								
0/35	1/35 (2,9)	0/32	0/32	0/17	0/13	0/7	0/32	1/35 (2,9)
<b>Schmerzen an der Katheterstelle</b>								
0/35	1/35 (2,9)	0/32	0/32	0/17	0/13	0/7	0/32	1/35 (2,9)
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>								
0/35	0/35	1/32 (3,1)	3/32 (9,4)	0/17	0/13	0/7	4/32 (12,5)	4/35 (11,4)
<b>Leberkrankheit mit Venenokklusion</b>								
0/35	0/35	1/32 (3,1)	3/32 (9,4)	0/17	0/13	0/7	4/32 (12,5)	4/35 (11,4)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>								
2/35 (5,7)	1/35 (2,9)	3/32 (9,4)	4/32 (12,5)	1/17 (5,9)	0/13	0/7	6/32 (18,8)	9/35 (25,7)
<b>Appendizitis</b>								
0/35	0/35	1/32 (3,1)	0/32	0/17	0/13	0/7	1/32 (3,1)	1/35 (2,9)
<b>Asymptomatische HIV-Infektion</b>								
0/35	0/35	0/32	1/32 (3,1)	0/17	0/13	0/7	1/32 (3,1)	1/35 (2,9)

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

ICF bis <M n/N <sup>a</sup> (%)	M bis <C n/N <sup>a</sup> (%)	C bis <NE n/N <sup>a</sup> (%)	NE bis M24 n/N <sup>a</sup> (%)	>M24 bis M36 <sup>b</sup> n/N <sup>a</sup> (%)	>M36 bis M48 <sup>b</sup> n/N <sup>a</sup> (%)	>M48 bis M60 <sup>b</sup> n/N <sup>a</sup> (%)	D1 bis letzte Studien- untersuchung <sup>c</sup> n/N <sup>a</sup> (%)	Insgesamt <sup>d</sup> n/N <sup>a</sup> (%)
<b>Bakterielle Bakteriämie</b>								
0/35	0/35	0/32	0/32	1/17 (5,9)	0/13	0/7	1/32 (3,1)	1/35 (2,9)
<b>Diarrhoe infektiös</b>								
0/35	0/35	0/32	1/32 (3,1)	0/17	0/13	0/7	1/32 (3,1)	1/35 (2,9)
<b>Gastroenteritis</b>								
0/35	0/35	0/32	1/32 (3,1)	0/17	0/13	0/7	1/32 (3,1)	1/35 (2,9)
<b>Virale Gastroenteritis</b>								
1/35 (2,9)	0/35	0/32	0/32	0/17	0/13	0/7	0/32	1/35 (2,9)
<b>Infektion der unteren Atemwege</b>								
0/35	0/35	1/32 (3,1)	0/32	0/17	0/13	0/7	1/32 (3,1)	1/35 (2,9)
<b>Pneumonie</b>								
0/35	0/35	0/32	1/32 (3,1)	0/17	0/13	0/7	1/32 (3,1)	1/35 (2,9)
<b>Salmonella Bakteriämie</b>								
0/35	0/35	0/32	1/32 (3,1)	0/17	0/13	0/7	1/32 (3,1)	1/35 (2,9)
<b>Neutropenische Sepsis</b>								
0/35	0/35	1/32 (3,1)	0/32	0/17	0/13	0/7	1/32 (3,1)	1/35 (2,9)
<b>Weichteilinfektion</b>								
1/35 (2,9)	0/35	0/32	0/32	0/17	0/13	0/7	0/32	1/35 (2,9)
<b>Zahninfektion</b>								
0/35	0/35	0/32	1/32 (3,1)	0/17	0/13	0/7	1/32 (3,1)	1/35 (2,9)
<b>Virusinfektion</b>								
0/35	1/35 (2,9)	0/32	0/32	0/17	0/13	0/7	0/32	1/35 (2,9)

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

ICF bis <M n/N <sup>a</sup> (%)	M bis <C n/N <sup>a</sup> (%)	C bis <NE n/N <sup>a</sup> (%)	NE bis M24 n/N <sup>a</sup> (%)	>M24 bis M36 <sup>b</sup> n/N <sup>a</sup> (%)	>M36 bis M48 <sup>b</sup> n/N <sup>a</sup> (%)	>M48 bis M60 <sup>b</sup> n/N <sup>a</sup> (%)	D1 bis letzte Studien- untersuchung <sup>c</sup> n/N <sup>a</sup> (%)	Insgesamt <sup>d</sup> n/N <sup>a</sup> (%)
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>								
2/35 (5,7)	0/35	0/32	2/32 (6,3)	0/17	0/13	0/7	2/32 (6,3)	4/35 (11,4)
<b>Unabsichtliche Überdosierung</b>								
1/35 (2,9)	0/35	0/32	0/32	0/17	0/13	0/7	0/32	1/35 (2,9)
<b>Kontusion</b>								
0/35	0/35	0/35	1/32 (3,1)	0/17	0/13	0/7	1/32 (3,1)	1/35 (2,9)
<b>Blutung nach einem Eingriff</b>								
1/35 (2,9)	0/35	0/32	0/32	0/17	0/13	0/7	0/32	1/35 (2,9)
<b>Transfusionsreaktion</b>								
0/35	0/35	0/32	1/32 (3,1)	0/17	0/13	0/7	1/32 (3,1)	1/35 (2,9)
<b>Untersuchungen</b>								
0/35	1/35 (2,9)	0/32	0/32	0/17	0/13	0/7	0/32	1/35 (2,9)
<b>Blutkultur positiv</b>								
0/35	1/35 (2,9)	0/32	0/32	0/17	0/13	0/7	0/32	1/35 (2,9)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>								
1/35 (2,9)	1/35 (2,9)	0/32	0/32	0/17	0/13	0/7	0/32	2/35 (5,7)
<b>Hypokaliämie</b>								
0/35	1/35 (2,9)	0/32	0/32	0/17	0/13	0/7	0/32	1/35 (2,9)
<b>Hypophosphatämie</b>								
1/35 (2,9)	0/35	0/32	0/32	0/17	0/13	0/7	0/32	1/35 (2,9)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>								
1/35 (2,9)	0/35	0/32	0/32	0/17	0/13	0/7	0/32	1/35 (2,9)

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

ICF bis <M n/N <sup>a</sup> (%)	M bis <C n/N <sup>a</sup> (%)	C bis <NE n/N <sup>a</sup> (%)	NE bis M24 n/N <sup>a</sup> (%)	>M24 bis M36 <sup>b</sup> n/N <sup>a</sup> (%)	>M36 bis M48 <sup>b</sup> n/N <sup>a</sup> (%)	>M48 bis M60 <sup>b</sup> n/N <sup>a</sup> (%)	D1 bis letzte Studien- untersuchung <sup>c</sup> n/N <sup>a</sup> (%)	Insgesamt <sup>d</sup> n/N <sup>a</sup> (%)
<b>Krampfanfall</b>								
1/35 (2,9)	0/35	0/32	0/32	0/17	0/13	0/7	0/32	1/35 (2,9)
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>								
0/35	0/35	0/32	1/32 (3,1)	0/17	0/13	0/7	1/32 (3,1)	1/35 (2,9)
<b>Endogene Depression</b>								
0/35	0/35	0/32	1/32 (3,1)	0/17	0/13	0/7	1/32 (3,1)	1/35 (2,9)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>								
0/35	0/35	0/32	1/32 (3,1)	0/17	0/13	0/7	1/32 (3,1)	1/35 (2,9)
<b>Hypoxie</b>								
0/35	0/35	0/32	1/32 (3,1)	0/17	0/13	0/7	1/32 (3,1)	1/35 (2,9)
<b>Gefäßerkrankungen</b>								
0/35	0/35	1/32 (3,1)	1/32 (3,1)	0/17	0/13	0/7	2/32 (6,3)	2/35 (5,7)
<b>Hypotonie</b>								
0/35	0/35	1/32 (3,1)	0/32	0/17	0/13	0/7	1/32 (3,1)	1/35 (2,9)
<b>Thrombose der Vena cava</b>								
0/35	0/35	0/32	1/32 (3,1)	0/17	0/13	0/7	1/32 (3,1)	1/35 (2,9)



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

<b>ICF bis &lt;M n/N<sup>a</sup> (%)</b>	<b>M bis &lt;C n/N<sup>a</sup> (%)</b>	<b>C bis &lt;NE n/N<sup>a</sup> (%)</b>	<b>NE bis M24 n/N<sup>a</sup> (%)</b>	<b>&gt;M24 bis M36<sup>b</sup> n/N<sup>a</sup> (%)</b>	<b>&gt;M36 bis M48<sup>b</sup> n/N<sup>a</sup> (%)</b>	<b>&gt;M48 bis M60<sup>b</sup> n/N<sup>a</sup> (%)</b>	<b>D1 bis letzte Studien- untersuchung<sup>c</sup> n/N<sup>a</sup> (%)</b>	<b>Insgesamt<sup>d</sup> n/N<sup>a</sup> (%)</b>
<p>a: Studienteilnehmer unter Risiko.</p> <p>b: Diese Zeiträume wurden in der Langzeit Follow-up Studie LTF-303 im Rahmen des 2 Datenschnitts erfasst.</p> <p>c: Letzte Studienuntersuchung ist definiert als jede relevante Erhebung von unerwünschten Ereignissen, selbst wenn diese Erhebung außerhalb der geplanten Studienuntersuchungen stattgefunden hat, und kann in der Ursprungsstudie oder in der LTF-303 stattgefunden haben.</p> <p>d: Unerwünschte Ereignisse im Zeitraum zwischen dem Datum der Einverständniserklärung und der letzte Studienuntersuchung<sup>d</sup>.</p> <p>Ref.: (116)</p> <p>C: Datum zum Start der Konditionierung; D1: Tag 1 nach der Zynteglo<sup>TM</sup>-Infusion; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktor; ICF: Datum der Einverständniserklärung; ITT: Intention-to-Treat; M: Datum zum Start der Mobilisierung; M24: Monat 24 nach der Zynteglo<sup>TM</sup>-Infusion; M36: Monat 36 nach der Zynteglo<sup>TM</sup>-Infusion; M48: Monat 48 nach der Zynteglo<sup>TM</sup>-Infusion; M60: Monat 60 nach der Zynteglo<sup>TM</sup>-Infusion N: Gruppengröße; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; NE: Datum des Engraftments der neutrophilen Granulozyten; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>								

In Tabelle 4-81 werden alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zusammengefasst für die eingeschlossenen Studien HGB-207, HGB-205, HGB-204 und HGB-212 nach SOC und PT klassifiziert dargestellt. Dabei werden SUE angezeigt, die bei  $\geq 2\%$  der Studienteilnehmer auftraten. Analog zu der vorherigen Darstellungsweise erfolgt auch hier eine kategorisierte Betrachtung der unerwünschten Ereignisse unter Berücksichtigung des Zeitraums, in dem sie während der Studie aufgetreten sind. In Ergänzung zu der zusammengefassten Darstellung aller eingeschlossenen Studien sind diese Ergebnisse nach den einzelnen Studien (HGB-207, HGB-205, HGB-204 und HGB-212) separiert im Anhang 4-G in Tabelle 4-100 hinterlegt.

Zusammengefasst sind bei den 35 analysierten Studienteilnehmern über den gesamten Zeitraum der Studien (einschließlich des Langzeit Follow-up der Studie LTF-303) bei neun Studienteilnehmern (25,7 %) Infektionen und parasitäre Erkrankungen, bei jeweils vier Studienteilnehmern (11,4 %) Leber- und Gallenerkrankungen sowie Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen und bei drei Studienteilnehmern (8,6 %) Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems am häufigsten berichtet worden. Hierbei ist anzumerken, dass diese schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse hauptsächlich in dem Zeitraum zwischen dem Datum der Konditionierung (C) und der Studienuntersuchung zu Monat 24 aufgetreten sind und anschließend nicht mehr berichtet wurden. Ausnahme ist hierbei eine Neutropenie und eine bakteriellen Bakteriämie bei jeweils einem von 17 analysierten Studienteilnehmern (5,9 %) zwischen der Studienuntersuchung zu Monat 24 und Monat 36.

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

Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Schwere UE ( $\geq$  Grad 3), welche bei  $\geq 3\%$  der Studienteilnehmer auftraten, nach **SOC** und **PT** aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

ICF bis <M n/N <sup>a</sup> (%)	M bis <C n/N <sup>a</sup> (%)	C bis <NE n/N <sup>a</sup> (%)	NE bis M24 n/N <sup>a</sup> (%)	>M24 bis M36 <sup>b</sup> n/N <sup>a</sup> (%)	>M36 bis M48 <sup>b</sup> n/N <sup>a</sup> (%)	>M48 bis M60 <sup>b</sup> n/N <sup>a</sup> (%)	D1 bis letzte Studien- untersuchung <sup>c</sup> n/N <sup>a</sup> (%)	Insgesamt <sup>d</sup> n/N <sup>a</sup> (%)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>								
0/35	2/35 (5,7)	32/32 (100,0)	11/32 (34,4)	1/17 (5,9)	0/13	0/7	32/32 (100,0)	32/35 (91,4)
<b>Thrombozytopenie</b>								
0/35	1/35 (2,9)	31/32 (96,9)	3/32 (9,4)	0/17	0/13	0/7	32/32 (100,0)	32/35 (91,4)
<b>Anämie</b>								
0/35	0/35	23/32 (71,9)	5/32 (15,6)	0/17	0/13	0/7	23/32 (71,9)	24/35 (68,6)
<b>Neutropenie</b>								
0/35	0/35	24/32 (75,0)	3/32 (9,4)	1/17 (5,9)	0/13	0/7	24/32 (75,0)	24/35 (68,6)
<b>Leukopenie</b>								
0/35	0/35	16/32 (50,0)	3/32 (9,4)	0/17	0/13	0/7	16/32 (50,0)	16/35 (45,7)
<b>Febrile Neutropenie</b>								
0/35	0/35	10/32 (31,3)	0/32	0/17	0/13	0/7	10/32 (31,3)	10/35 (28,6)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>								
0/35	0/35	24/32 (75,0)	1/32 (3,1)	0/17	0/13	0/7	22/32 (68,8)	24/35 (68,6)
<b>Stomatitis</b>								
0/35	0/35	23/32 (71,9)	0/32	0/17	0/13	0/7	22/32 (68,8)	23/35 (65,7)
<b>Diarrhö</b>								
0/35	0/35	2/32 (6,3)	0/32	0/17	0/13	0/7	1/32 (3,1)	2/35 (5,7)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>								
0/35	1/35 (2,9)	6/32 (18,8)	0/32	0/17	0/13	0/7	5/32 (15,6)	7/35 (20,0)

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

ICF bis <M n/N <sup>a</sup> (%)	M bis <C n/N <sup>a</sup> (%)	C bis <NE n/N <sup>a</sup> (%)	NE bis M24 n/N <sup>a</sup> (%)	>M24 bis M36 <sup>b</sup> n/N <sup>a</sup> (%)	>M36 bis M48 <sup>b</sup> n/N <sup>a</sup> (%)	>M48 bis M60 <sup>b</sup> n/N <sup>a</sup> (%)	D1 bis letzte Studien- untersuchung <sup>c</sup> n/N <sup>a</sup> (%)	Insgesamt <sup>d</sup> n/N <sup>a</sup> (%)
<b>Fieber</b>								
0/35	0/35	3/32 (9,4)	0/32	0/17	0/13	0/7	3/32 (9,4)	3/35 (8,6)
<b>Schleimhautentzündung</b>								
0/35	0/35	3/32 (9,4)	0/32	0/17	0/13	0/7	2/32 (6,3)	3/35 (8,6)
<b>Ermüdung</b>								
0/35	0/35	2/32 (6,3)	0/32	0/17	0/13	0/7	1/32 (3,1)	2/35 (5,7)
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>								
0/35	0/35	1/32 (3,1)	3/32 (9,4)	0/17	0/13	0/7	4/32 (12,5)	4/35 (11,4)
<b>Leberkrankheit mit Venenokklusion</b>								
0/35	0/35	1/32 (3,1)	3/32 (9,4)	0/17	0/13	0/7	4/32 (12,5)	4/35 (11,4)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>								
2/35 (5,7)	0/35	7/32 (21,9)	5/32 (15,6)	1/17 (5,9)	0/13	0/7	9/32 (28,1)	11/35 (31,4)
<b>Neutropenische Sepsis</b>								
0/35	0/35	2/32 (6,3)	0/32	0/17	0/13	0/7	2/32 (6,3)	2/35 (5,7)
<b>Untersuchungen</b>								
0/35	0/35	1/32 (3,1)	5/32 (15,6)	0/17	0/13	0/7	5/32 (15,6)	5/35 (14,3)
<b>Alaninaminotransferase erhöht</b>								
0/35	0/35	0/32	2/32 (6,3)	0/17	0/13	0/7	2/32 (6,3)	2/35 (5,7)
<b>Aspartataminotransferase erhöht</b>								
0/35	0/35	0/32	3/32 (9,4)	0/17	0/13	0/7	3/32 (9,4)	3/35 (8,6)
<b>Bilirubin im Blut erhöht</b>								
0/35	0/35	1/32 (3,1)	1/32 (3,1)	0/17	0/13	0/7	2/32 (6,3)	2/35 (5,7)

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

ICF bis <M n/N <sup>a</sup> (%)	M bis <C n/N <sup>a</sup> (%)	C bis <NE n/N <sup>a</sup> (%)	NE bis M24 n/N <sup>a</sup> (%)	>M24 bis M36 <sup>b</sup> n/N <sup>a</sup> (%)	>M36 bis M48 <sup>b</sup> n/N <sup>a</sup> (%)	>M48 bis M60 <sup>b</sup> n/N <sup>a</sup> (%)	D1 bis letzte Studien- untersuchung <sup>c</sup> n/N <sup>a</sup> (%)	Insgesamt <sup>d</sup> n/N <sup>a</sup> (%)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>								
1/35 (2,9)	0/35	2/32 (6,3)	0/32	0/17	0/13	0/7	2/32 (6,3)	3/35 (8,6)
<b>Hypophosphatämie</b>								
1/35 (2,9)	0/35	1/32 (3,1)	0/32	0/17	0/13	0/7	1/32 (3,1)	2/35 (5,7)
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>								
0/35	0/35	1/32 (3,1)	4/32 (12,0)	0/17	0/13	0/7	5/32 (12,5)	5/35 (14,3)
<b>Menstruation unregelmäßig</b>								
0/35	0/35	1/32 (3,1)	3/32 (9,4)	0/17	0/13	0/7	4/32 (12,5)	4/35 (11,4)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>								
0/35	0/35	5/32 (15,6)	3/32 (9,4)	0/17	0/13	0/7	7/32 (21,9)	7/35 (20,0)
<b>Epistaxis</b>								
0/35	0/35	2/32 (6,3)	1/32 (3,1)	0/17	0/13	0/7	3/32 (9,4)	3/35 (8,6)
<b>Rachenentzündung</b>								
0/35	0/35	3/32 (9,4)	0/32	0/17	0/13	0/7	3/32 (9,4)	3/35 (8,6)
<b>Hypoxie</b>								
0/35	0/35	0/32	2/32 (6,3)	0/17	0/13	0/7	2/32 (6,3)	2/35 (5,7)
<b>Gefäßerkrankungen</b>								
0/35	0/35	1/32 (3,1)	1/32 (3,1)	0/17	0/13	0/7	2/32 (6,3)	2/35 (5,7)
<b>Hypotonie</b>								
0/35	0/35	1/32 (3,1)	1/32 (3,1)	0/17	0/13	0/7	2/32 (6,3)	2/35 (5,7)

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

<b>ICF bis &lt;M n/N<sup>a</sup> (%)</b>	<b>M bis &lt;C n/N<sup>a</sup> (%)</b>	<b>C bis &lt;NE n/N<sup>a</sup> (%)</b>	<b>NE bis M24 n/N<sup>a</sup> (%)</b>	<b>&gt;M24 bis M36<sup>b</sup> n/N<sup>a</sup> (%)</b>	<b>&gt;M36 bis M48<sup>b</sup> n/N<sup>a</sup> (%)</b>	<b>&gt;M48 bis M60<sup>b</sup> n/N<sup>a</sup> (%)</b>	<b>D1 bis letzte Studien- untersuchung<sup>c</sup> n/N<sup>a</sup> (%)</b>	<b>Insgesamt<sup>d</sup> n/N<sup>a</sup> (%)</b>
<p>a: Studienteilnehmer unter Risiko.                      b: Diese Zeiträume wurden in der Langzeit Follow-up Studie LTF-303 im Rahmen des 2. Datenschnitts erfasst.                      c: Letzte Studienuntersuchung ist definiert als jede relevante Erhebung von unerwünschten Ereignissen, selbst wenn diese Erhebung außerhalb der geplanten Studienuntersuchungen stattgefunden hat, und kann in der Ursprungsstudie oder in der LTF-303 stattgefunden haben.                      d: Unerwünschte Ereignisse im Zeitraum zwischen dem Datum der Einverständniserklärung und der letzte Studienuntersuchung<sup>d</sup>.</p> <p>Ref.: (116)</p> <p>C: Datum zum Start der Konditionierung; D1: Tag 1 nach der Zynteglo<sup>TM</sup>-Infusion; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktor; ICF: Datum der Einverständniserklärung; ITT: Intention-to-Treat; M: Datum zum Start der Mobilisierung; M24: Monat 24 nach der Zynteglo<sup>TM</sup>-Infusion; M36: Monat 36 nach der Zynteglo<sup>TM</sup>-Infusion; M48: Monat 48 nach der Zynteglo<sup>TM</sup>-Infusion; M60: Monat 60 nach der Zynteglo<sup>TM</sup>-Infusion N: Gruppengröße; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; NE: Datum des Engraftments der neutrophilen Granulozyten; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>								

In Tabelle 4-82 werden alle schweren UE von Grad  $\geq 3$  zusammengefasst für die eingeschlossenen Studien HGB-207, HGB-205, HGB-204 und HGB-212 nach SOC und PT klassifiziert dargestellt. Dabei werden schwere UE von Grad  $\geq 3$  angezeigt, die bei  $\geq 3$  % der Studienteilnehmer auftraten. Analog zu der vorherigen Darstellungsweise erfolgt auch hier eine kategorisierte Betrachtung der unerwünschten Ereignisse unter Berücksichtigung des Zeitraums, in dem sie während der Studie aufgetreten sind. In Ergänzung zu der zusammengefassten Darstellung aller eingeschlossenen Studien sind diese Ergebnisse nach den einzelnen Studien (HGB-207, HGB-205, HGB-204 und HGB-212) separiert im Anhang 4-G in Tabelle 4-101 hinterlegt.

Insgesamt sind über den gesamten Zeitraum der Studien (einschließlich des Langzeit Follow-up der Studie LTF-303) Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (91,4 %) und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (68,6 %) am häufigsten aufgetreten. Diese schweren UE von Grad  $\geq 3$  sind hauptsächlich in dem Zeitraum vom Datum des Beginn der Konditionierung (C) bis zur Studienuntersuchung zu Monat 24 aufgetreten und wurden anschließend nicht mehr berichtet, mit der Ausnahme einer Neutropenie bei einem von 17 analysierten Studienteilnehmern (5,9 %) in dem Zeitraum zwischen der Studienuntersuchung zu Monat 24 und Monat 36.

Des Weiteren wurden bei den 35 analysierten Studienteilnehmer insgesamt bei elf Studienteilnehmern (31,4 %) Infektionen und parasitäre Erkrankungen und bei jeweils sieben Studienteilnehmern (20,0 %) Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums und allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort über den gesamten Verlauf der Studien berichtet. Unerwünschte Ereignisse der SOC Untersuchungen sind bei fünf Studienteilnehmern (14,3 %) aufgetreten und vier (11,4 %) bzw. fünf (8,6 %) Studienteilnehmer zeigten Leber- und Gallenerkrankungen bzw. Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse. Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen sind bei drei Studienteilnehmern (8,6 %), Gefäßerkrankungen bei zwei Studienteilnehmern (5,7 %) aufgetreten. Wie es bereits bei den zuvor beschriebenen UE und SUE der Fall war, wurden auch bei den UE von Grad  $\geq 3$  nach der Studienuntersuchung zu Monat 24 keine Ereignisse mehr berichtet, mit der Ausnahme der unerwünschten Ereignisse Neutropenie und Infektionen und parasitäre Erkrankungen, welches jeweils bei einem von 17 analysierten Studienteilnehmer (5,9 %) zwischen der Studienuntersuchung zu Monat 24 und Monat 36 beobachtet wurde.

Zusammenfassend zeigen die Daten zu den unerwünschten Ereignissen, dass die Behandlung mit Zynteglo™ gut verträglich ist. Die aufgetretenen UE, SUE und schweren UE spiegeln insgesamt ein Profil wider, welches im Bereich der Stammzelltransplantation mit vorhergehender myeloablativer Konditionierung bekannt ist. Weiterhin ist festzuhalten, dass kein Studienteilnehmer aufgrund von UE oder transplantationsbezogenen Komplikationen verstorben ist.

#### 4.3.2.3.3.4.2 Nachweis von Vektor-abgeleiteten replikationskompetenten Lentiviren - weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-83: Operationalisierung des Endpunktes Nachweis von Vektor-abgeleiteten replikationskompetenten Lentiviren (RCL) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung <sup>a</sup>
HGB-207	<p><u>Nachweis von Vektor-abgeleiteten RCL</u></p> <p>Der Endpunkt Nachweis von Vektor-abgeleiteten replikationskompetenten Lentiviren (RCL) wurde durch einen positiven Nachweis des viralen Hüllproteins p24 und/ oder eine nachgewiesene Produkt-verstärkte Aktivität des Enzyms Reverse Transkriptase (PERT-Aktivität) im peripheren Blut des Studienteilnehmer operationalisiert.</p> <p>Die Erhebung erfolgt zur Studienuntersuchung zu Monat 3, 6, 12 und 24.</p> <p><u>Auswertung:</u> Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Transplant Population (TP), definiert als alle Studienteilnehmer, die die Behandlung mit Zynteglo™ erhalten haben. Die Ergebnisse wurden anhand von deskriptiver Statistik beschrieben (Anzahl und Prozentanteil an Studienteilnehmern, mit einem positiven Nachweis von Vektor-abgeleiteten RCL).</p> <p>Die dargestellten Ergebnisse wurden im Rahmen des 2. Datenschnitts vom 12.06.2019 (Interim Studienbericht 2.0 und Zusatzanalysen) ermittelt (siehe Tabelle 4-33).</p>
HGB-205	<p><u>Nachweis von Vektor-abgeleiteten RCL</u></p> <p>Der Endpunkt wurde analog zu Studie HGB-207 operationalisiert und ausgewertet.</p> <p>Die dargestellten Ergebnisse basieren auf dem finalen Datenschnitt der Studie vom 11.10.2017 (Finaler Studienbericht Version 1.0 vom 28.02.2018) sowie dem 2. Datenschnitt vom 12.06.2019 (Zusatzanalysen), in dem Ergebnisse des Langzeit Follow-ups der Studienteilnehmer im Rahmen der Studie LTF-303 erhoben wurden (siehe Tabelle 4-33).</p>
HGB-204	<p><u>Nachweis von Vektor-abgeleiteten RCL</u></p> <p>Der Endpunkt wurde analog zu Studie HGB-207 operationalisiert und ausgewertet.</p> <p>Die dargestellten Ergebnisse basieren auf dem finalen Datenschnitt der Studie vom 07.03.2018 (Finaler Studienbericht Version 1.0 vom 14.06.2018) sowie dem 2. Datenschnitt vom 12.06.2019 (Zusatzanalysen), in dem Ergebnisse des Langzeit Follow-ups der Studienteilnehmer im Rahmen der Studie LTF-303 erhoben wurden (siehe Tabelle 4-33).</p>
HGB-212	<p><u>Nachweis von Vektor-abgeleiteten RCL</u></p> <p>Der Endpunkt wurde analog zu Studie HGB-207 operationalisiert und ausgewertet.</p> <p>Die dargestellten Ergebnisse wurden im Rahmen des 2. Datenschnitts vom 12.06.2019 (Zusatzanalysen) ermittelt (siehe Tabelle 4-33).</p>
LTF-303	<p><u>Nachweis von Vektor-abgeleiteten RCL</u></p> <p>Der Endpunkt wurde analog zu Studie HGB-207 operationalisiert und ausgewertet.</p> <p>Die Erhebung erfolgt zur Studienuntersuchung zu Monat 36, 48 und 60.</p> <p>Die dargestellten Ergebnisse wurden im Rahmen des 2. Datenschnitts vom 12.06.2019 (Interim Studienbericht 2.0 und Zusatzanalysen) ermittelt (siehe Tabelle 4-33).</p>
<p>a: Ergänzende Informationen zur Operationalisierung des Endpunktes sind in Abschnitt 4.2.5.2 aufgeführt. PERT: Produkt-verstärkte Aktivität des Enzyms Reverse Transkriptase; RCL: replikationskompetente Lentiviren; TP: Transplant Population</p>	



*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.*

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

Tabelle 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Nachweis von Vektor-abgeleiteten RCL in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HGB-207	hoch	nein	nein	ja	ja	niedrig
HGB-205	hoch	nein	nein	ja	ja	niedrig
HGB-204	hoch	nein	nein	ja	ja	niedrig
HGB-212	hoch	nein	nein	ja	ja	niedrig
LTF-303	hoch	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat; RCL: replikationskompetente Lentiviren; TP: Transplant Population						

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

Soweit nicht anderweitig beschrieben, gilt die nachfolgende Darstellung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene für die eingeschlossenen Studien HGB-207, HGB-205, HGB-204, HGB-212 und LTF-303.

#### ***Verzerrungspotenzial auf Studienebene***

Bei allen eingeschlossenen Studien handelt es sich um einarmige, unverblindete Studien, so dass das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als hoch eingestuft wird.

#### ***Verblindung Endpunkterheber***

Es handelt sich bei den eingeschlossenen Studien um einarmige, unverblindete Studien. Die Datenerhebung für den Endpunkt Nachweis von Vektor-abgeleiteten RCL erfolgt demnach nicht verblindet.

#### ***Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips***

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Transplant Population (TP), definiert als alle Studienteilnehmer, die die Behandlung mit Zynteglo™ erhalten haben. Von den

eingeschlossenen Studienteilnehmern, die die Mobilisierung erhalten haben (ITT Population), haben zwei Teilnehmer die Studie vorzeitig, vor der Behandlung mit Zynteglo™, abgebrochen: Ein Studienteilnehmer (HGB-207) aufgrund von Schwangerschaft und ein Studienteilnehmer (HGB-204) wegen einer unzureichenden Mobilisierung der autologen Stammzellen. Ein Teilnehmer der laufenden Studie HGB-212 hat die Behandlung mit Zynteglo™ noch nicht erhalten. Keiner der Studienteilnehmer hat die Studie oder das Follow-up nach der Behandlung mit Zynteglo™ abgebrochen. Aus methodischer Sicht erfolgte die Analyse des Endpunktes nicht anhand des ITT-Prinzips, allerdings ist davon auszugehen, dass die geringe Diskrepanz in der Anzahl der Studienteilnehmer (N=3) zwischen ITT und TP zu keinen relevanten Verzerrungen der Ergebnisse führt.

Bei der Studie LTF-303 handelt es sich um eine Langzeit Follow-up Studie der Studienteilnehmer, die in der jeweiligen Ursprungstudie (HGB-207, -205, -204, -212) mit Zynteglo™ behandelt wurden (Transplant Population, TP). Die Anzahl der eingeschlossenen Studienteilnehmer entspricht der Anzahl der analysierten Studienteilnehmer, so dass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.

### ***Ergebnisunabhängige Berichterstattung***

Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent in den Studienberichten, sofern vorhanden, beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP, Studienbericht und Studienregistereintrag überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Bei den Studien HGB-205 und HGB-204 findet sich auch eine Übereinstimmung mit den dargestellten Ergebnissen in der Publikation von Thompson et al., 2018 (85).

### ***Sonstige Aspekte***

Die Beschreibung der Methodik des Endpunktes Nachweis von Vektor-abgeleiteten RCL ist transparent dargestellt und es werden adäquate statistische Verfahren verwendet. Der Patientenfluss der Studien ist transparent beschrieben.

### ***Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene***

Es handelt es sich bei allen eingeschlossenen Studien um einarmige, unverblindete Studien, so dass der Endpunkt unverblindet erhoben wurde. Es liegt eine transparente Analyse und Darstellung der Ergebnisse zwischen den Studienunterlagen vor und der Endpunkt wird objektiv erfasst. Es liegen keine sonstigen verzerrenden Aspekte bezüglich des Endpunktes vor. Aus diesen Gründen wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Nachweis von Vektor-abgeleiteten RCL insgesamt als niedrig eingestuft.

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

Die Entstehung von Vektor-abgeleiteten replikationskompetenten Lentiviren (RCL) zählt zu den größten Sicherheitsbedenken einer Gentherapie und sollte im Rahmen der Nachbeobachtung aller Patienten, die eine Gentherapie erhalten haben, erfasst werden.

Vektor-abgeleitete RCL können entweder während des Herstellungsprozesses des gentherapeutischen Produkts oder durch die Rekombination mit endogenen viralen Sequenzen nach der gentherapeutischen Behandlung des Patienten entstehen und z. B. zu der Ausbildung von Leukämien führen (80, 81). Aus diesem Grund dient der Endpunkt Nachweis von Vektor-abgeleiteten RCL dazu, diese Sicherheitsbedenken im Rahmen einer Gentherapie auszuschließen.

Für die Analyse des Endpunktes wurden insgesamt in allen eingeschlossenen Studien, abhängig von dem Zeitpunkt der Studienuntersuchung, bis zu 32 Studienteilnehmer analysiert. In allen eingeschlossenen Studien konnte der Endpunkt zum aktuellen Stand der Dossiererstellung zum Zeitpunkt des Screenings und/ oder zu den Studienuntersuchung zu Monat 3, 6, 12, 24 und 30 analysiert werden. Dabei wurde bei keinem der analysierten Studienteilnehmer ein positiver Nachweis von Vektor-abgeleitete RCL erbracht (115, 116).

#### 4.3.2.3.4.3 Anteil Studienteilnehmer, die die Definition der klonalen Dominanz erfüllen -weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-85: Operationalisierung des Endpunktes Anteil Studienteilnehmer, die die Definition der klonalen Dominanz erfüllen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung <sup>a</sup>
HGB-207	<p><u>Anteil Studienteilnehmer, die die Definition der klonalen Dominanz erfüllen</u></p> <p>Der Endpunkt Anteil Studienteilnehmer, die die Definition der klonalen Dominanz erfüllen, wurde durch den Anteil an Insertionsstellen des lentiviralen Vektors BB305 in der genomischen DNA aus dem peripheren Blut des Studienteilnehmers operationalisiert. Die klonale Dominanz ist dabei definiert durch:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• einen Anteil einer einzelnen Insertionsstelle von &gt; 90 % an der Gesamtzahl an identifizierten Insertionsstellen bei Studienteilnehmer mit einer nachgewiesenen Kopienanzahl des lentiviralen Vektors (VCN) <math>\geq 0,3</math> zu jeder Zeit während der Studie definiert oder</li> <li>• einen initialen Anteil von &gt; 30 % bei Studienteilnehmern mit einer VCN <math>\geq 0,3</math> Kopien/dg, gefolgt von einem Ergebnis zwischen &gt; 30 % und <math>\leq 90</math> % bei der ersten Wiederholung und einem Ergebnis von &gt; 50 % bei der zweiten Wiederholung der Analyse.</li> </ul> <p>Die Erhebung des Anteils an Studienteilnehmern, die die Definition der klonalen Dominanz erfüllen erfolgt zur Studienuntersuchung zu Monat 6, 12, 18 und 24.</p> <p><u>Auswertung:</u> Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Transplant Population (TP), definiert als alle Studienteilnehmer, die die Behandlung mit Zynteglo™ erhalten haben. Die Ergebnisse wurden anhand von deskriptiver Statistik beschrieben (Anzahl und Prozentanteil an Studienteilnehmern, die die Definition der klonalen Dominanz erfüllen).</p> <p>Die dargestellten Ergebnisse wurden im Rahmen des 2. Datenschnitts vom 12.06.2019 (Interim Studienbericht 2.0 und Zusatzanalysen) ermittelt (siehe Tabelle 4-33).</p>

Studie	Operationalisierung <sup>a</sup>
HGB-205	<u>Anteil Studienteilnehmer, die die Definition der klonalen Dominanz erfüllen</u> Der Endpunkt wurde analog zu Studie HGB-207 operationalisiert und ausgewertet. Die dargestellten Ergebnisse basieren auf dem finalen Datenschnitt der Studie vom 11.10.2017 (Finaler Studienbericht Version 1.0 vom 28.02.2018) sowie dem 2. Datenschnitt vom 12.06.2019 (Zusatzanalysen), in dem Ergebnisse des Langzeit Follow-ups der Studienteilnehmer im Rahmen der Studie LTF-303 erhoben wurden (siehe Tabelle 4-33).
HGB-204	<u>Anteil Studienteilnehmer, die die Definition der klonalen Dominanz erfüllen</u> Der Endpunkt wurde analog zu Studie HGB-207 operationalisiert und ausgewertet. Die dargestellten Ergebnisse basieren auf dem finalen Datenschnitt der Studie vom 07.03.2018 (Finaler Studienbericht Version 1.0 vom 14.06.2018) sowie dem 2. Datenschnitt vom 12.06.2019 (Zusatzanalysen), in dem Ergebnisse des Langzeit Follow-ups der Studienteilnehmer im Rahmen der Studie LTF-303 erhoben wurden (siehe Tabelle 4-33).
HGB-212	<u>Anteil Studienteilnehmer, die die Definition der klonalen Dominanz erfüllen</u> Der Endpunkt wurde analog zu Studie HGB-207 operationalisiert und ausgewertet. Die dargestellten Ergebnisse wurden im Rahmen des 2. Datenschnitts vom 12.06.2019 (Zusatzanalysen) ermittelt (siehe Tabelle 4-33).
LTF-303	<u>Anteil Studienteilnehmer, die die Definition der klonalen Dominanz erfüllen</u> Der Endpunkt wurde analog zu Studie HGB-207 operationalisiert und ausgewertet. Die Erhebung des Anteils an Studienteilnehmer, die die Definition der klonalen Dominanz erfüllen erfolgt halbjährlich zur Studienuntersuchung zu Monat 30, 36, 42, 48, 54 und 60 der Ursprungsstudie, sowie zur Studienuntersuchung zu Jahr 7, 10 und 15. Die dargestellten Ergebnisse wurden im Rahmen des 2. Datenschnitts vom 12.06.2019 (Interim Studienbericht 2.0 und Zusatzanalysen) ermittelt (siehe Tabelle 4-33).
a: Ergänzende Informationen zur Operationalisierung des Endpunktes sind in Abschnitt 4.2.5.2 aufgeführt. dg: diploides Genom; DNA: Desoxyribonukleinsäure; TP: Transplant Population; VCN: Kopienanzahl des lentiviralen Vektors;	

*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.*

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

Tabelle 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Anteil Studienteilnehmer, die die Definition der klonalen Dominanz erfüllen in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HGB-207	hoch	nein	nein	ja	ja	niedrig
HGB-205	hoch	nein	nein	ja	ja	niedrig
HGB-204	hoch	nein	nein	ja	ja	niedrig
HGB-212	hoch	nein	nein	ja	ja	niedrig
LTF-303	hoch	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat						

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

Soweit nicht anderweitig beschrieben, gilt die nachfolgende Darstellung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene für die eingeschlossenen Studien HGB-207, HGB-205, HGB-204, HGB-212 und LTF-303.

#### ***Verzerrungspotenzial auf Studienebene***

Bei allen eingeschlossenen Studien handelt es sich um einarmige, unverblindete Studien, so dass das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als hoch eingestuft wird.

#### ***Verblindung Endpunkterheber***

Es handelt sich bei den eingeschlossenen Studien um einarmige, unverblindete Studien. Die Datenerhebung für den Endpunkt Anteil Studienteilnehmer, die die Definition der klonalen Dominanz erfüllen erfolgt demnach nicht verblindet.

#### ***Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips***

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Transplant Population (TP), definiert als alle Studienteilnehmer, die die Behandlung mit Zynteglo™ erhalten haben. Von den eingeschlossenen Studienteilnehmern, die die Mobilisierung erhalten haben (ITT Population), haben zwei Teilnehmer die Studie vorzeitig, vor der Behandlung mit Zynteglo™, abgebrochen: Ein Studienteilnehmer (HGB-207) aufgrund von Schwangerschaft und ein Studienteilnehmer (HGB-204) wegen einer unzureichenden Mobilisierung der autologen Stammzellen. Ein Teilnehmer der laufenden Studie HGB-212 hat die Behandlung mit Zynteglo™ noch nicht erhalten. Keiner der Studienteilnehmer hat die Studie oder das Follow-up nach der Behandlung

mit Zynteglo™ abgebrochen. Aus methodischer Sicht erfolgte die Analyse des Endpunktes nicht anhand des ITT-Prinzips, allerdings ist davon auszugehen, dass die geringe Diskrepanz in der Anzahl der Studienteilnehmer (N=3) zwischen ITT und TP zu keinen relevanten Verzerrungen der Ergebnisse führt.

Bei der Studie LTF-303 handelt es sich um eine Langzeit Follow-up Studie der Studienteilnehmer, die in der jeweiligen Ursprungsstudie (HGB-207, -205, -204, -212) mit Zynteglo™ behandelt wurden (Transplant Population, TP). Die Anzahl der eingeschlossenen Studienteilnehmer entspricht der Anzahl der analysierten Studienteilnehmer, so dass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.

### ***Ergebnisunabhängige Berichterstattung***

Die Ergebnisse des Endpunktes werden transparent in den Studienberichten, sofern vorhanden, beschrieben. Die Berichterstattung stimmt zwischen Studienprotokoll, SAP, Studienbericht und Studienregistereintrag überein und ist in der Darstellung von der Ausprägung der Ergebnisse unabhängig. Bei den Studien HGB-205 und HGB-204 findet sich auch eine Übereinstimmung mit den dargestellten Ergebnissen in der Publikation von Thompson et al., 2018 (85).

### ***Sonstige Aspekte***

Die Beschreibung der Methodik des Endpunktes Anteil Studienteilnehmer, die die Definition der klonalen Dominanz erfüllen ist transparent dargestellt und es werden adäquate statistische Verfahren verwendet. Der Patientenfluss der Studien ist transparent beschrieben.

### ***Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene***

Es handelt es sich bei allen eingeschlossenen Studien um einarmige, unverblindete Studien, so dass der Endpunkt unverblindet erhoben wurde. Es liegt eine transparente Analyse und Darstellung der Ergebnisse zwischen den Studienunterlagen vor und der Endpunkt wird objektiv erfasst. Es liegen keine sonstigen verzerrenden Aspekte bezüglich des Endpunktes vor. Aus diesen Gründen wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Anteil Studienteilnehmer, die die Definition der klonalen Dominanz erfüllen insgesamt als niedrig eingestuft.

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

Neben der zuvor beschriebenen Entstehung von Vektor-abgeleiteten RCL zählt auch die Insertionsmutagenese zu den größten Sicherheitsbedenken einer Gentherapie und sollte im Rahmen der Nachbeobachtung aller Patienten, die eine Gentherapie erhalten haben, erfasst werden. In Abhängigkeit von der Insertionsstelle des therapeutischen Gens in die genomische DNA des Studienteilnehmer kann die Funktion oder Expression von benachbarten Genen verändert werden, wodurch klonal dominante Zellpopulationen und letztlich Leukämien entstehen können. Aus diesem Grund dient der Endpunkt Anteil Studienteilnehmer, die die Definition der klonalen Dominanz erfüllen, dazu, diese Sicherheitsbedenken im Rahmen einer Gentherapie auszuschließen.

Für die Analyse des Endpunktes wurden insgesamt in allen eingeschlossenen Studien, abhängig von dem Zeitpunkt der Studienuntersuchung, bis zu 30 Studienteilnehmer analysiert. In allen eingeschlossenen Studien konnte der Endpunkt zum aktuellen Stand der Dossiererstellung zum Zeitpunkt des Screenings und/ oder zu den Studienuntersuchung zu Monat 3, 6, 12, 24, 30, 36, 42, 48, 54 und 60 analysiert werden. Dabei wurde bei keinem der analysierten Studienteilnehmer ein positiver Nachweis von klonal dominanten Zellpopulationen erbracht (115, 116).

#### 4.3.2.3.5 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.*

Aufgrund der geringen Anzahl an Studienteilnehmern in den zur Nutzenbewertung herangezogenen Studien wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

#### 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.*

Der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Zynteglo™ zur Behandlung von Patienten im Alter ab zwölf Jahren mit TDT, die die keinen  $\beta^0/\beta^0$ -Genotyp haben, und die für eine HSZT geeignet sind, für die aber kein HLA-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht, gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V aufgrund des OD-Status des Arzneimittels bereits durch die Zulassung als belegt. Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Zynteglo™ im zugelassenen Anwendungsgebiet erfolgt anhand der pivotalen Zulassungsstudie HGB-207. Hierbei handelt es sich um eine einarmige Phase 3-Studie, bei der Patienten mit TDT, die keine  $\beta^0/\beta^0$ -Mutation aufweisen, und für die eine HSZT geeignet ist, aber kein passender, HLA-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht, mit Zynteglo™ behandelt werden. Zusätzliche Evidenz wird durch die einarmigen, unverblindeten Phase 1/2 Studien HGB-205 und HGB-204, die einarmige, unverblindete Phase 3 Studie HGB-212, sowie die einarmige, unverblindete Langzeit Follow-up Studie LTF-303 dargestellt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die Daten aller eingeschlossenen Studien (HGB-207, HGB-205, HGB-204, HGB-212 und LTF-303) deskriptiv gepoolt. Die vorliegende Datenauswertung basiert auf dem 2. Datenschnitt vom 12.06.2019 für alle Studien, sowie dem 1. Datenschnitt (finale Studienberichte) der Studien HGB-205 vom 11.10.2017 und HGB-204 vom 07.03.2018. Im vorliegenden Dossier werden patientenrelevante Endpunkte zu den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit dargestellt.

### **Endpunktkategorie Mortalität**

In den zur Nutzenbewertung herangezogenen Studien trat kein Todesfall im beobachteten Zeitraum auf.

#### ***Gesamtüberleben***

Zum Zeitpunkt des aktuellsten Datenschnitts sind alle Studienteilnehmer am Leben.

#### ***Transplantationsbezogene Mortalität***

Insgesamt ist in keiner der eingeschlossenen Studien ein Studienteilnehmer verstorben.

### **Endpunktkategorie Morbidität**

#### ***Transfusionsunabhängigkeit***

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts erreichten 24 Studienteilnehmer, die mit Zynteglo™ behandelt wurden, die erforderliche Beobachtungszeit zur Analyse des Endpunktes. Insgesamt 20 der 24 Studienteilnehmer (83,3 %) [95 % KI: 62,6; 95,3] erreichten nach der Zynteglo™-Infusion eine Transfusionsunabhängigkeit. Die Transfusionsunabhängigkeit wurde von diesen 20 Studienteilnehmer im Median innerhalb von 15,70 Monaten (Min; Max: 14,9; 20,9) nach der Zynteglo™-Infusion erreicht, wobei die Studienteilnehmer im Median innerhalb des ersten Monats [Monat 0,89 (Min; Max: 0,2; 5,8)] nach der Behandlung Zynteglo™ ihre letzte Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten vor dem Erreichen der Transfusionsunabhängigkeit erhielten.

Alle 20 transfusionsunabhängigen Studienteilnehmer zeigten über den gesamten Zeitraum ihres jeweiligen Follow-ups eine durchgängig andauernde Transfusionsunabhängigkeit von im Mittel 31,69 Monaten (StD: 16,33) und im Median 31,20 Monaten (Min; Max: 12,1; 57,6). Dabei konnte eine maximale Transfusionsunabhängigkeit von mehr als vier Jahren (57,6 Monate) zum Datum der Auswertung beobachtet werden. Der gewichtete durchschnittliche Hb-Wert während der Transfusionsunabhängigkeit lag im Mittel bei 11,50 g/dl (StD: 1,17) und im Median bei 11,67 g/dl (Min; Max: 9,3; 13,3).

Die Analyse des transfusionsfreien Überlebens erfolgte bei allen 32 Studienteilnehmern, die in den eingeschlossenen Studien mit Zynteglo™ behandelt wurden. Dabei wurde im Mittel ein transfusionsfreies Überleben von 24,78 Monaten (StD: 19,27) und im Median von 18,43 Monaten (Min; Max: 0,0; 60,2) erreicht.

#### ***Transfusionsreduktion***

Insgesamt erreichten 31 Studienteilnehmer zum Zeitpunkt des Datenschnitts ein ausreichend langes Follow-up für die Analyse des Endpunktes. Alle 31 Studienteilnehmer (100 %) [95 % KI: 88,8; 100,0] erreichten eine Transfusionsreduktion von mindestens 50 % und bei 29 der 31 Studienteilnehmer (93,5 %) [95 % KI: 78,6; 99,2] wurde eine Transfusionsreduktion von  $\geq 60$  % ermittelt. Eine Reduktion des Transfusionsvolumens von 100 % erreichten insgesamt 27 der 31 Studienteilnehmer (87,1 %) [95 % KI: 70,2; 96,4].



Von den insgesamt 31 Studienteilnehmern, die in der Analyse des Endpunktes Transfusionsreduktion berücksichtigt wurden, erfüllten elf Studienteilnehmer nicht die Definition der Transfusionsunabhängigkeit. Bei diesen elf Studienteilnehmern wurde insgesamt eine prozentuale Veränderung des Transfusionsvolumens von im Mittel -87,72 % (StD: 18,64) und im Median von -100,00 % (-100,0; -52,4) erfasst, sowie eine prozentuale Veränderung der Anzahl an Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten von im Mittel -81,11 % (StD: 29,46) und im Median von -100,00 % (-100,0; -11,9).

#### ***Veränderung des Hb-Wertes zu Baseline***

Für die Analyse des Endpunktes konnten insgesamt 31 Studienteilnehmer, die mit Zynteglo™ behandelt wurden, herangezogen werden.

Von den insgesamt 31 Studienteilnehmer waren 20 Studienteilnehmer transfusionsunabhängig und wiesen im Mittel eine Erhöhung des gewichteten durchschnittlichen Hb-Nadir-Wertes im Vergleich zu Baseline von 2,32 g/dl (StD: 1,26) und im Median von 2,26 g/dl (Min; Max: -0,4; 5,5) auf. Dies entspricht einer prozentualen Erhöhung von im Mittel 26,13 % (StD: 16,25) und im Median 25,29 % (Min; Max: -3,9; 73,6) im Vergleich zu Baseline.

Elf der insgesamt 31 analysierten Studienteilnehmer erfüllten nicht die Definition der Transfusionsunabhängigkeit und zeigten im Mittel eine Erhöhung des gewichteten durchschnittlichen Hb-Nadir-Wertes zu Baseline von 0,75 g/dl (StD: 1,90) und im Median von 0,41 g/dl (Min; Max: -1,5; 4,1). Insgesamt erhöhte sich der gewichtete durchschnittliche Hb-Nadir-Wert somit im Mittel um 8,58 % (StD: 20,74) und im Median um 5,43 % (Min; Max: -16,6; 47,8).

#### ***Reduktion des Bedarfs einer Therapie zur Eisenelimination***

Für die Analyse des Endpunktes konnten insgesamt 32 Studienteilnehmer, die mit Zynteglo™ behandelt wurden und mindestens die Studienuntersuchung zu Monat 6 absolviert haben herangezogen werden.

Insgesamt hatten 13 der 32 analysierten Studienteilnehmern (40,6 %) nach der Behandlung mit Zynteglo™ keinerlei Bedarf mehr für eine Chelattherapie zur Eisenelimination. Bei acht der 32 Studienteilnehmern (25,0 %) konnte anstelle der Behandlung mit chelatbildenden Medikamenten eine therapeutische Phlebotomie zur Eisenelimination eingesetzt werden.

#### ***Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D(-Y) VAS***

Die Analyse des Endpunktes erfolgte unter Berücksichtigung aller neun Studienteilnehmer im Erwachsenenalter und aller sechs Studienteilnehmer im Alter zwischen zwölf und 17 Jahren der Studie HGB-207, die die Behandlung mit Zynteglo™ erhalten haben.

Hinsichtlich des EQ-5D VAS für Patienten im Erwachsenenalter ( $\geq 18$  Jahre) ergab die Selbsteinschätzung des allgemeinen Gesundheitszustandes von drei Studienteilnehmern (33,3 %) zur Studienuntersuchung zu Monat 3 eine mittlere Differenz zu Baseline von -15,00 Punkten [95 % KI: -27,42; -2,58]. Zur Studienuntersuchung zu Monat 6 bewerteten

neun Studienteilnehmern (100,0 %) ihren allgemeinen Gesundheitszustand mit einer mittleren Differenz zu Baseline von 4,78 Punkten [95 % KI: -7,23; 16,79]. Im weiteren Studienverlauf wurde anhand der Bewertung durch sieben Studienteilnehmern (100,0 %) zu Monat 12 bzw. sechs Studienteilnehmern (100,0 %) zu Monat 18 eine mittlere Differenz zu Baseline von 7,29 Punkten [95 % KI: -2,37; 16,94] bzw. 10,50 Punkten [95 % KI: -2,55; 23,55] ermittelt. Zu Monat 24 bewerteten drei Studienteilnehmer (100,0 %) ihren allgemeinen Gesundheitszustand durchschnittlich mit 88,33 Punkten (StD: 12,58), wodurch sich eine mittlere Differenz zu Baseline von 0,00 Punkten (95 % KI: -24,84; 24,84) ergab.

Hinsichtlich des EQ-5D-Y VAS für Patienten im Alter zwischen zwölf und 17 Jahren ergab die Bewertung durch drei Studienteilnehmer (50,0 %) zu Monat 3 nach der Zynteglo™-Infusion eine mittlere Differenz zu Baseline von 24,33 Punkten [95 % KI: -2,23; 50,90]. Im weiteren Studienverlauf wurde anhand der Bewertung von sechs Studienteilnehmern (100,0 %) zu Monat 6 bzw. drei Studienteilnehmer (75,0 %) zu Monat 12 und zwei Studienteilnehmern zu Monat 18 eine mittleren Differenz zu Baseline von 24,50 Punkten [95 % KI: 2,72; 46,28] bzw. von 6,33 Punkten [95 % KI: -38,47; 51,14] und von 7,50 Punkten (95 % KI: -227,56; 242,56) erfasst. Zum aktuellen Stand hat noch kein Studienteilnehmer im Alter zwischen zwölf und 17 Jahren ein Follow-up von mindestens 24 Monaten erreicht.

#### ***Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des PedsQL***

Die Analyse des Endpunktes erfolgte unter Berücksichtigung aller sechs Studienteilnehmer im Alter zwischen zwölf und 17 Jahren der Studie HGB-207, die die Behandlung mit Zynteglo™ erhalten haben.

Die gemessene Differenz des PedsQL Gesamtscores zu Baseline zu den Studienuntersuchungen zu Monat 6 bzw. Monat 12 zeigte bei Selbsteinschätzung von sechs (100,0 %) bzw. drei (75 %) Studienteilnehmern einen Anstieg um 9,96 Punkte [95 % KI: -15,54; 35,64] bzw. um 8,70 Punkte [95 % KI: -10,21; 27,60] und bei der Einschätzung durch die Eltern von fünf (83,3 %) bzw. drei (75,0 %) Studienteilnehmern eine Veränderung von 12,17 Punkten [95 % KI: -11,29; 35,64] bzw. 0,00 Punkten [95 % KI: -15,03; 15,03]. Zu Monat 18 ergab die Bewertung durch zwei Studienteilnehmer (100,0 %) bzw. durch ihre Eltern eine mittlere Differenz zu Baseline von 7,61 Punkten [95 % KI: -47,64; 62,85] bzw. von -5,03 Punkten [95 % KI: -27,47; 17,42].

Für den Summenscore körperliche Gesundheit ergab die Selbsteinschätzung durch die Studienteilnehmer eine mittlere Differenz zu Baseline zur Studienuntersuchung zu Monat 6 bzw. zu Monat 12 und Monat 18 von 5,73 Punkten [95 % KI: -21,43; 32,88] bzw. -2,08 Punkten [95 % KI: -6,57; 2,40] und 1,56 Punkten [95 % KI: -97,70; 100,83]. Die Bewertung durch die Eltern ergab hierbei einen vergleichbaren Trend mit einer mittleren Differenz zu Baseline von 5,73 Punkten [95 % KI: -15,57; 27,02] zu Monat 6, -5,21 Punkten [95 % KI: -28,92; 18,51] zu Monat 12 und -17,19 Punkten [95 % KI: -76,75; 42,37] zu Monat 18.

Die Selbsteinschätzung der mentalen Gesundheit der Patienten zeigte zu den Studienuntersuchungen zu Monat 6, Monat 12 und Monat 18 eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand einer mittleren Differenz zu Baseline von 12,22 Punkten [95 % KI: -15,29; 39,74], 14,44 Punkten [95 % KI: -12,49; 41,38] und 10,83 Punkten [95 % KI: -20,93; 42,60]. Eine vergleichbare Einschätzung zeigte sich auch durch die Bewertung der mentalen Gesundheit der Studienteilnehmer durch die Eltern zu Monat 6, zu Monat 12 und zu Monat 18 mit einer mittleren Differenz zu Baseline von 14,67 Punkten [95 % KI: -12,45; 41,78], von 2,78 Punkten [95 % KI: -7,64; 13,20] und von 1,46 Punkten [95 % KI: -1,19; 4,11].

### ***Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-36v2***

Die Analyse des Endpunktes erfolgte unter Berücksichtigung aller neun Studienteilnehmer im Erwachsenenalter (> 18 Jahre) der Studie HGB-207, die die Behandlung mit Zynteglo™ erhalten haben.

Hinsichtlich des körperlichen Summenscores ergab die Bewertung des Gesundheitszustandes von neun (100,0 %) bzw. sieben (100,0 %) Studienteilnehmern zur Studienuntersuchung zu Monat 6 bzw. Monat 12 eine mittlere Veränderung zu Baseline um 0,32 Punkte [95 % KI: -3,83; 4,46] bzw. 2,72 Punkte [95 % KI: 0,13; 5,32]. Die mittlere Differenz des körperlichen Summenscores der sechs analysierten Studienteilnehmer (100,0 %) zu Monat 18 bzw. der drei analysierten Studienteilnehmer (100,0 %) zu Monat 24 lag bei 0,76 Punkten [95 % KI: -5,06; 6,58] bzw. 0,05 Punkten [95 % KI: -9,44; 9,55].

Für den mentalen Summenscore zeigte sich zur Studienuntersuchung zu Monat 6 bzw. zu Monat 12 eine mittlere Differenz von 5,66 Punkten [95 % KI: 0,02; 11,30] bzw. 1,61 Punkten [95 % KI: -7,10; 10,31] im Vergleich zu Baseline. Zur Studienuntersuchung zu Monat 18 bzw. zu Monat 24 wurde eine mittlere Differenz zu Baseline von 5,53 Punkten [95 % KI: -8,10; 19,17] bzw. von -4,05 Punkten [95 % KI: -22,03; 13,93] berichtet. Eine klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität um mindestens drei Punkte gemäß dem Handbuch zur Anwendung des SF-36v2 zeigte sich demnach im mentalen Summenscore der analysierten Studienteilnehmer zu Monat 6 und zu Monat 18.

### ***Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des FACT-BMT***

Die Analyse des Endpunktes erfolgte unter Berücksichtigung aller neun Studienteilnehmer im Erwachsenenalter (≥ 18 Jahre) der Studie HGB-207, die die Behandlung mit Zynteglo™ erhalten haben.

Zur Studienuntersuchung zu Monat 3 bewerteten drei Studienteilnehmer (33,3 %) ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-BMT Gesamtwertes im Mittel um -5,59 Punkte [95 % KI: -40,60; 29,42] geringer im Vergleich zu Baseline. Zu Monat 6 und zu Monat 12 bewerteten neun (100,0 %) bzw. sieben (100,0 %) Studienteilnehmer ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität mit einer mittleren Differenz zu Baseline von 5,26 Punkten [95 % KI: -4,78; 15,31] bzw. von 6,13 Punkten [95 % KI: -11,06; 23,33]. Zur Studienuntersuchung zu Monat 18 bzw. zu Monat 24 ergab die Selbsteinschätzung von sechs

(100,0 %) bzw. drei (100,0 %) Studienteilnehmern eine mittlere Differenz zu Baseline von -1,18 Punkten [95 % KI: -22,62; 20,27] bzw. -5,00 Punkten [95 % KI: -37,58; 27,58].

Hinsichtlich des FACT-BMT Trial Outcome Index wurde zur Studienuntersuchung zu Monat 3 anhand der Bewertung durch drei Studienteilnehmer (33,3 %) eine mittlere Differenz zu Baseline von -7,48 Punkten [95 % KI: -34,38; 19,41] ermittelt. Zu Monat 6 bzw. zu Monat 12 zeigte sich auf der Basis der Bewertung durch neun (100,0 %) bzw. sieben (100,0 %) Studienteilnehmer eine mittlere Differenz zu Baseline von 2,58 Punkten [95 % KI: -5,18; 10,33] bzw. von 2,52 Punkten [95 % KI: -9,76; 14,79]. Demgegenüber steht wiederum eine mittlere Differenz von -1,40 Punkten [95 % KI: -19,31; 16,51], die von sechs Studienteilnehmern (100,0 %) zu Monat 18 berichtet wurde, bzw. von -4,00 Punkten [95 % KI: -29,21; 21,21], die von drei Studienteilnehmern (100,0 %) zu Monat 24 berichtet wurde.

## Sicherheit

### *Unerwünschte Ereignisse*

In den eingeschlossenen Studien wurden jegliche unerwünschten Ereignisse, jegliche schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse (Grad  $\geq 3$ ), sowie unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch oder zum Tod führten, berichtet und nach MedDRA (Version 19.0) klassifizierten Systemorganklassen (SOC) und Preferred Terms (PT) kodiert.

Über den gesamten Studienverlauf vom Datum der Einverständniserklärung bis zur letzten verfügbaren Studienuntersuchung wurde bei 34 von 35 Studienteilnehmer unter Risiko (97,1 %) mindestens ein UE berichtet. Hierbei waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (97,1 %), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (94,3 %), Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (82,9 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (80,0 %) sowie Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (80,0 %) am häufigsten. Bei 54,3 % der Studienteilnehmer wurde mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichtet, wobei Infektionen und parasitäre Erkrankungen (25,7 %), Leber- und Gallenerkrankungen (11,4 %), Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (11,4 %) und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (8,6 %) am häufigsten auftraten. Bei 94,3 % der Studienteilnehmer wurde mindestens ein schweres unerwünschtes Ereignis von Grad  $\geq 3$  erfasst. Dabei handelte es sich in erster Linie um Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (91,4 %), sowie Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (68,6 %). In keiner der eingeschlossenen Studien führte ein unerwünschtes Ereignis zum Studienabbruch oder zum Tod. Bei der Auswertung der unerwünschten Ereignisse ist festzustellen, dass die überwiegende Mehrheit der unerwünschten Ereignisse zwischen dem Datum des Beginns der myeloablativen Konditionierung und dem Datum des Engraftments der neutrophilen Granulozyten aufgetreten ist, dem Profil der bekannten Nebenwirkungen der eingesetzten Wirkstoffe entsprach und reversibel war.

Insgesamt spiegeln die Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen ein Profil wider, welches im Bereich der autologen Stammzelltransplantation üblich ist und im Wesentlichen durch die myeloablative Konditionierung mit Chemotherapie begründet ist.

#### ***Nachweis von Vektor-abgeleiteten replikationskompetenten Lentiviren***

Die Entstehung von Vektor-abgeleiteten replikationskompetenten Lentiviren (RCL) zählt zu den größten Sicherheitsbedenken einer Gentherapie und sollte im Rahmen der Nachbeobachtung aller Studienteilnehmer, die eine Gentherapie erhalten haben, erfasst werden. Für die Analyse des Endpunktes wurden insgesamt in allen eingeschlossenen Studien, abhängig von dem Zeitpunkt der Studienuntersuchung, bis zu 32 Studienteilnehmer analysiert.

Bei keinem der analysierten Studienteilnehmer wurde ein positiver Nachweis von Vektor-abgeleitete RCL erbracht.

#### ***Anteil Studienteilnehmer, die die Definition der klonalen Dominanz erfüllen***

Neben der zuvor beschriebenen Entstehung von Vektor-abgeleiteten RCL zählt auch die Insertionsmutagenese zu den größten Sicherheitsbedenken einer Gentherapie und sollte im Rahmen der Nachbeobachtung aller Studienteilnehmer, die eine Gentherapie erhalten haben, erfasst werden.

Für die Analyse des Endpunktes wurden insgesamt in allen eingeschlossenen Studien, abhängig von dem Zeitpunkt der Studienuntersuchung, bis zu 30 Studienteilnehmer analysiert.

Bei keinem der analysierten Studienteilnehmer wurde zu dem jeweiligen Zeitpunkt der Studienuntersuchung ein positiver Nachweis von klonaler Dominanz erbracht

### **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.*

Eine genetisch modifizierte, autologe, mit CD34<sup>+</sup>-Zellen angereicherte Population, die mit einem für das  $\beta^{A-T87Q}$ -Globin-Gen kodierenden lentiviralen Vektor (LVV) transduzierte hämatopoetische Stammzellen (HSZ) enthält (Zynteglo™) ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16 Dezember 1999 (2). Der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V bereits durch die Zulassung als belegt (7).

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Zynteglo™ für Patienten im Alter ab zwölf Jahren mit TDT, die keinen  $\beta^0/\beta^0$ -Genotyp haben, und die für eine HSZT geeignet sind, für die aber kein HLA-kompatibler, verwandter

HSZ-Spender zur Verfügung steht, auf Grundlage der der pivotalen Zulassungsstudie HGB-207, einer einarmigen, unverblindeten Phase 3-Studie, bestimmt. Zusätzliche Evidenz wird durch die einarmigen, unverblindeten Phase 1/2 Studien HGB-205 und HGB-204, die einarmige, unverblindete Phase 3 Studie HGB-212 sowie die einarmige, unverblindete Langzeit Follow-up Studie LTF-303 dargestellt. Die Daten aller eingeschlossenen Studien (HGB-207, HGB-205, HGB-204, HGB-212 und LTF-303) wurden für die vorliegende Nutzenbewertung deskriptiv gepoolt. Alle eingeschlossenen Studien wurden anhand des TREND-Statement und der Cochrane-Kriterien zur Bewertung des potenziellen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse (siehe Abschnitt 4.2.3.4 und Abschnitt 4.2.5.1) in Bezug auf die Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität hin überprüft und bewertet. Die vorliegende Datenauswertung basiert auf dem 2. Datenschnitt vom 12.06.2019 für alle Studien, sowie dem 1. Datenschnitt (finale Studienberichte) der Studien HGB-205 vom 11.10.2017 und HGB-204 vom 07.03.2018.

Die für die Zulassung und Nutzenbewertung herangezogenen Studien entsprechen gemäß dem 5. Kapitel der Verfo § 5, Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) und besitzen aufgrund des einarmigen Studiendesigns ein hohes Verzerrungspotenzial.

Eine ethisch vertretbare und geeignete Vergleichsgruppe konnte aufgrund der Besonderheiten in den patientenrelevanten Endpunkten bei  $\beta$ -Thalassämie und der Therapie mit Zynteglo™, der eine myeloablative Konditionierung vorausgeht, nicht identifiziert werden (siehe auch Abschnitt 4.5.2). Aus diesem Grund sind einarmige Studien hier geeignet, um das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens festzustellen, und wurden auch von der SAWP akzeptiert (118).

Insgesamt ist trotz des einarmigen Studiendesigns der zulassungsbegründenden Studien von einer hohen Ergebnissicherheit und Aussagekraft der Studienergebnisse auszugehen. Die Studienergebnisse weisen ausnahmslos alle in dieselbe Richtung, sind valide operationalisiert und nicht durch zufällige Verzerrungen aufgrund des Studiendesigns erklärbar.

#### **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.*

Basierend auf dem OD-Status von Zynteglo™ im zugelassenen Anwendungsgebiet wird das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Basis der pivotalen Zulassungsstudie HGB-207, einer einarmigen, unverblindeten Phase 3-Studie, bestimmt. Zusätzliche Evidenz wird durch die einarmigen, unverblindeten Phase 1/2 Studien HGB-205 und HGB-204, die einarmige, unverblindete Phase 3 Studie HGB-212, sowie die einarmige, unverblindete Langzeit Follow-up Studie LTF-303 dargestellt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die Daten aller eingeschlossenen Studien (HGB-207, HGB-205, HGB-204, HGB-212 und LTF-303) deskriptiv gepoolt.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da die Studien insgesamt die deutsche Versorgungssituation widerspiegeln und auch deutsche Patienten eingeschlossen wurden. Es liegen zudem keine Gründe auf Endpunktebene vor, welche die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext einschränken. Zwei Studienzentren in Deutschland haben Patienten eingeschlossen.

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Zynteglo™ erfolgt unter Berücksichtigung der patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit, die im vorliegenden Modul 4A anhand verschiedener patientenrelevanter Endpunkte operationalisiert wurden. Das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene ist in der nachfolgenden Tabelle 4-87 zusammengefasst. Aufgrund der für die Zulassung und Nutzenbewertung herangezogenen Studien, welche gemäß dem 5. Kapitel der Verfo § 5, Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entsprechen, kann jeweils ein **Anhaltspunkt** für das angegebene Ausmaß des Zusatznutzens von Zynteglo™ abgeleitet werden.

Tabelle 4-87: Ausmaß des Zusatznutzens von Zynteglo™ auf Endpunktebene

Endpunkt	Ergebnis (Gesamt <sup>a</sup> )	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Mortalität<sup>b</sup></b>		
Gesamtüberleben <sup>b</sup>	N=35 (ITT) n/N (%): 35/35 (100 %) keine Todesfälle	<b>Nicht quantifizierbar</b>
Transplantationsbezogene Mortalität <sup>b</sup>	N=32 (TP) n/N (%): 0/32	<b>Nicht quantifizierbar</b>
<b>Morbidität</b>		
<b>Transfusionsunabhängigkeit<sup>c</sup></b>		
Anteil Patienten mit Transfusionsunabhängigkeit <sup>c</sup>	N=24 (Studienteilnehmer, die die Definition der Transfusionsunabhängigkeit <sup>c</sup> zum Zeitpunkt der Datenextraktion bereits erreichten, im Rahmen des weiteren Verlaufs der Ursprungsstudie nicht mehr erreichen können oder die Studienuntersuchung zu Monat 24 der Ursprungsstudie absolviert haben) n/N: 20/24 (83,3 %) [95 % KI: 62,6; 95,3]	<b>Erheblich</b>
Dauer der Transfusionsunabhängigkeit <sup>c</sup> (Monate)	N=20 (Studienteilnehmer mit Transfusionsunabhängigkeit <sup>c</sup> ) MW (StD): 31,69 (16,33); Median (Min; Max): 31,20 (12,1; 57,6)	
Zeit zwischen der Zynteglo™-Infusion bis zur letzten Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten (Monate)	N=20 (Studienteilnehmer mit Transfusionsunabhängigkeit <sup>c</sup> ) MW (StD): 1,47 (1,52); Median (Min; Max): 0,89 (0,2; 5,8)	
Zeit zwischen der Zynteglo™-Infusion bis zum Erreichen der Transfusionsunabhängigkeit <sup>c</sup> (Monate)	N=20 (Studienteilnehmer mit Transfusionsunabhängigkeit <sup>c</sup> ) MW (StD): 16,52 (1,93) Median (Min; Max): 15,70 (14,9; 20,9)	
Gewichteter durchschnittlicher Hb-Wert (g/dl) während der Transfusionsunabhängigkeit <sup>c</sup>	N=20 (Studienteilnehmer mit Transfusionsunabhängigkeit <sup>c</sup> ) MW (StD): 11,50 (1,17) Median (Min; Max): 11,67 (9,3; 13,3)	
Transfusionsfreies Überleben: Zeit zwischen dem Datum der letzten Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten bis zum Datum der letzten Studienuntersuchung (Monate)	N=32 (TP) MW (StD): 24,78 (19,27) Median (Min; Max): 18,43 (0,0; 60,2)	



Endpunkt	Ergebnis (Gesamt <sup>a</sup> )	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Transfusionsreduktion</b>		
Anteil Patienten mit einer Reduktion des Transfusionsvolumens an Erythrozytenkonzentraten (ml/kg/Jahr) zwischen Monat 6 bis zur letzten Studienuntersuchung im Vergleich zu Baseline <sup>d</sup>	N=31 (Studienteilnehmer, die mind. die Studienuntersuchung zu Monat 12 absolviert haben) n/N (%) [95 % KI] < 50 %: 0/31 ≥ 50 %: 31/31(100,0) [88,8; 100,0] ≥ 60 %: 29/31 (93,5) [78,6; 99,2] ≥ 75 %: 29/31 (93,5) [78,6; 99,2] ≥ 90 %: 27/31 (87,1) [70,2; 96,4] 100 %: 27/31 (87,1) [70,2; 96,4]	<b>Erheblich</b>
<b>Veränderung des Hb-Wertes zu Baseline<sup>d</sup></b>		
Absolute Veränderung des gewichteten durchschnittlichen Hb-Nadir-Werts (g/dl)	N=31 (Studienteilnehmer, die mind. die Studienuntersuchung zu Monat 12 absolviert haben) MW (StD): 1,76 (1,67) Median (Min; Max): 2,03 (-1,5; 5,5) N=20 (Studienteilnehmer, mit Transfusionsunabhängigkeit) MW (StD): 2,32 (1,26) Median (Min; Max): 2,26 (-0,4; 5,5) N=11 (Studienteilnehmer, die die Definition der Transfusionsunabhängigkeit nicht erreichten) MW (StD): 0,75 (1,90) Median (Min; Max): 0,41 (-1,5; 4,1)	<b>Erheblich</b>
Prozentuale Veränderung des gewichteten durchschnittlichen Hb-Nadir-Werts (%)	N=31 (Studienteilnehmer, die mind. die Studienuntersuchung zu Monat 12 absolviert haben) MW (StD): 19,90 (19,58) Median (Min; Max): 21,98 (-16,6; 73,6) N=20 (Studienteilnehmer, mit Transfusionsunabhängigkeit) MW (StD): 26,13 (16,25) Median (Min; Max): 25,29 (-3,9; 73,6) N=11 (Studienteilnehmer, die die Definition der Transfusionsunabhängigkeit nicht erreichten) MW (StD): 8,58 (20,74) Median (Min; Max): 5,43 (-16,6; 47,8)	<b>Erheblich</b>
<b>Reduktion des Bedarfs einer Therapie zur Eisenelimination</b>		
Studienteilnehmer, die eine Chelattherapie für mindestens sechs Monate nach der Behandlung mit Zynteglo <sup>TM</sup> abgesetzt haben	N=32 (Studienteilnehmer, die mind. die Studienuntersuchung zu Monat 6 absolviert haben) n/N (%): 13/32 (40,6)	<b>Nicht quantifizierbar</b>

Endpunkt	Ergebnis (Gesamt <sup>a</sup> )	Ausmaß des Zusatznutzens
Studienteilnehmer, die eine Phlebotomie begonnen haben	N=32 (Studienteilnehmer, die mind. die Studienuntersuchung zu Monat 6 absolviert haben) n/N (%): 8/32 (25,0)	
<b>Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D(-Y) VAS<sup>e</sup></b>		
EQ-5D VAS	n/N (%) (TP; Anzahl erhaltener Fragebögen (n)/Anzahl erwarteter Fragebögen (N)) Mittlere Differenz zu Baseline [95 % KI] Monat 3: 3/9 (33,3) -15,00 [-27,42; -2,58] Monat 6: 9/9 (100,0) 4,78 [-7,23; 16,79] Monat 12: 7/7 (100,0) 7,29 [-2,37; 16,94] Monat 18: 6/6 (100,0) 10,50 [-2,55; 23,55] Monat 24: 3/3 (100) 0,00 [-24,84; 24,84]	<b>Nicht quantifizierbar</b>
EQ-5D-Y VAS	n/N (%) (TP; Anzahl erhaltener Fragebögen (n)/Anzahl erwarteter Fragebögen (N)) Mittlere Differenz zu Baseline [95 % KI] Monat 3: 3/6 (50,0) 24,33 [-2,23; 50,90] Monat 6: 6/6 (100,0) 24,50 [2,72; 46,28] Monat 12: 3/4 (75,0) 6,33 [-38,47; 51,14] Monat 18: 2/2 (100,0) 7,50 [-227,56; 242,56] Monat 24: n.e.	<b>Nicht quantifizierbar</b>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität<sup>e</sup></b>		
<b>Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des PedsQL<sup>e</sup></b>		
Bewertung durch den Patienten		
PedsQL Gesamtscore	n/N (%) (TP; Anzahl erhaltener Fragebögen (n)/Anzahl erwarteter Fragebögen (N)) Mittlere Differenz zu Baseline [95 % KI] Monat 6: 6/6 (100,0) 9,96 [-15,54; 35,46] Monat 12: 3/4 (75,0) 8,70 [-10,21; 27,60] Monat 18: 2/2 (100,0) 7,61 [-47,64; 62,85] Monat 24: n.e.	<b>Nicht quantifizierbar</b>

Endpunkt	Ergebnis (Gesamt <sup>a</sup> )	Ausmaß des Zusatznutzens
PedsQL Summenscore körperliche Gesundheit	n/N (%) (TP; Anzahl erhaltener Fragebögen (n)/Anzahl erwarteter Fragebögen (N)) Mittlere Differenz zu Baseline [95 % KI] Monat 6: 6/6 (100,0) 5,73 [-21,43; 32,88] Monat 12: 3/4 (75,0) -2,08 [-6,57; 2,40] Monat 18: 2/2 (100,0) 1,56 [-97,70; 100,83] Monat 24: n.e.	
PedsQL Summenscore mentale Gesundheit	n/N (%) (TP; Anzahl erhaltener Fragebögen (n)/Anzahl erwarteter Fragebögen (N)) Mittlere Differenz zu Baseline [95 % KI] Monat 6: 6/6 (100,0), 12,22 (-15,29; 39,74) Monat 12: 3/4 (75,0) 14,44 [-12,49; 41,38] Monat 18: 2/2 (100,0) 10,83; [-20,93; 42,60] Monat 24: n.e.	
Bewertung durch die Eltern		
PedsQL Gesamtscore	n/N (%) (TP; Anzahl erhaltener Fragebögen (n)/Anzahl erwarteter Fragebögen (N)) Mittlere Differenz zu Baseline [95 % KI] Monat 6: 5/6 (83,3), 12,17 [-11,29; 35,64] Monat 12: 3/4 (75,0) 0,00 [-15,03; 15,03] Monat 18: 2/2 (100,0) -5,03 [-27,47; 17,42] Monat 24: n.e.	
PedsQL Summenscore körperliche Gesundheit	n/N (%) (TP; Anzahl erhaltener Fragebögen (n)/Anzahl erwarteter Fragebögen (N)) Mittlere Differenz zu Baseline [95 % KI] Monat 6: 6/6 (100,0), 5,73 [-15,57; 27,02] Monat 12: 3/4 (75,0) -5,21 [-28,92; 18,51] Monat 18: 2/2 (100) -17,19 [-76,75; 42,37] Monat 24: n.e.	

Endpunkt	Ergebnis (Gesamt <sup>a</sup> )	Ausmaß des Zusatznutzens
PedsQL Summenscore mentale Gesundheit	n/N (%) (TP; Anzahl erhaltener Fragebögen (n)/Anzahl erwarteter Fragebögen (N)) Mittlere Differenz zu Baseline [95 % KI] Monat 6: 5/6 (83,3) 14,67 [-12,45; 41,78] Monat 12: 3/4 (75,0) 2,78 [-7,64; 13,20] Monat 18: 2/2 (100,0) 1,46 [-1,19; 4,11] Monat 24: n.e.	
<b>Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des SF-36v2<sup>e</sup></b>		
Körperlicher Summenscore (PCS)	n/N (%) (TP; Anzahl erhaltener Fragebögen (n)/Anzahl erwarteter Fragebögen (N)) Mittlere Differenz zu Baseline [95 % KI] Monat 6: 9/9 (100,0) 0,32 [-3,83; 4,46] Monat 12: 7/7 (100,0) 2,72 [0,13; 5,32] Monat 18: 6/6 (100,0) 0,76 [-5,06; 6,58] Monat 24: 3/3 (100,0) 0,05 [-9,44; 9,55]	<b>Nicht quantifizierbar</b>
Mentaler Summenscore (MCS)	n/N (%) (TP; Anzahl erhaltener Fragebögen (n)/Anzahl erwarteter Fragebögen (N)) Mittlere Differenz zu Baseline [95 % KI] Monat 6: 9/9 (100,0) 5,66 [0,02; 11,30] Monat 12: 7/7 (100,0) 1,61 [-7,10; 10,31] Monat 18: 6/6 (100,0) 5,53 [-8,10; 19,17] Monat 24: 3/3 (100,0) -4,05 [-22,03; 13,93]	

Endpunkt	Ergebnis (Gesamt <sup>a</sup> )	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des FACT-BMT<sup>e</sup></b>		
FACT-BMT Gesamtscore	n/N (%) (TP; Anzahl erhaltener Fragebögen (n)/Anzahl erwarteter Fragebögen (N)) Mittlere Differenz zu Baseline [95 % KI] Monat 3: 3/9 (33,3), -5,59 (-40,60; 29,42) Monat 6: 9/9 (100,0), 5,26 [-4,78; 15,31] Monat 12: 7/7 (100,0) 6,13 [-11,06; 23,33] Monat 18: 6/6 (100,0) -1,18 [-22,62; 20,27] Monat 24: 3/3 (100,0) -5,00 [-37,58; 27,58]	<b>Nicht quantifizierbar</b>
FACT-BMT Trial Outcome Index	n/N (%) (TP; Anzahl erhaltener Fragebögen (n)/Anzahl erwarteter Fragebögen (N)) Mittlere Differenz zu Baseline [95 % KI] Monat 3: 3/9 (33,3), -7,48 (-34,38; 19,41) Monat 6: 9/9 (100,0) 2,58 [-5,18; 10,33] Monat 12: 7/7 (100,0) 2,52 [-9,76; 14,79] Monat 18: 6/6 (100,0) -1,40 [-19,31; 16,51] Monat 24: 3/3 (100,0) -4,00 [-29,21; 21,21]	
<b>Sicherheit</b>		
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>		
Gesamtrate an Patienten mit UE	N=35 (ITT) n/N (%): 34/35 (97,1)	<b>Kein Schaden</b>
Gesamtrate an Patienten mit SUE	N=35 (ITT) n/N (%): 19/35 (54,3)	
Gesamtrate an Patienten mit schweren UE (≥ Grad 3)	N=35 (ITT) n/N (%): 33/35 (94,3)	
Gesamtrate an Patienten mit UE, die zum Studienabbruch führten	N=35 (ITT) n/N (%): 0/35	
Gesamtrate an Patienten mit UE, die zum Tod führten	N=35 (ITT) n/N (%): 0/35	
<b>Nachweis von Vektor-abgeleiteten RCL</b>	n/N (%): 0/32 Kein Ereignis	<b>Kein Schaden</b>

Endpunkt	Ergebnis (Gesamt <sup>a</sup> )	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Anteil Patienten, die die Definition der klonalen Dominanz erfüllen</b>	n/N (%): 0/30 Kein Ereignis	<b>Kein Schaden</b>
<p>a: Zusammengefasste Ergebnisse der dargestellten Studien HGB-207, HGB-205, HGB-204, HGB-212 und LTF-303.</p> <p>b: Zu der Nutzendimension Mortalität wurden in den dargestellten Studien keine direkten primären oder sekundären Endpunkte definiert. Die Dokumentation des Gesamtüberlebens sowie der transplantationsbezogenen Mortalität erfolgte im Rahmen der Erfassung der Nebenwirkungen.</p> <p>c: Die Transfusionsunabhängigkeit wurde definiert durch einen kontinuierlichen Zeitraum von mindestens zwölf Monaten ohne den Erhalt einer Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten und dem Vorliegen eines gewichteten durchschnittlichen Hb-Wertes <math>\geq 9</math> g/dl zu jeder Zeit nach der Zynteglo<sup>TM</sup>-Infusion.</p> <p>d: Baseline ist definiert als die letzten zwei Jahre vor Studieneinschluss (Datum der Einverständniserklärung).</p> <p>e: In der vorliegenden Nutzenbewertung werden ausschließlich Ergebnisse der pivotalen Zulassungsstudie HGB-207 präsentiert.</p> <p>EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version; dl: Deziliter; EQ-5D-Y: European Quality of Life 5 Dimensions Youth; FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplant; g: Gramm; ITT: Intention-to-Treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; MCS: Mentaler Summenscore; Min: Minimum; ml: Milliliter; MW: Mittelwert; n.e.: nicht erreicht; PCS: Körperlicher Summenscore; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory<sup>TM</sup>; RCL: Replikationskompetente Lentiviren; StD: Standardabweichung; SUE: Schwerwiegende UE; SF-36v2: Short-Form-36 version 2; TP: Transplant Population; TI: Transfusionsunabhängigkeit; UE: Unerwünschte Ereignisse; VAS: Visuelle Analogskala</p>		

## Mortalität

### **Endpunkt: Gesamtüberleben**

Todesfälle wurde in den Studien als schweres unerwünschtes Ereignis erfasst und sind *per definitionem* patientenrelevant. Für die Beurteilung der Wirksamkeit, des Nutzens und des Zusatznutzens einer neuen Therapie bei Patienten mit TDT im vorliegenden Anwendungsgebiet eignet sich der Endpunkt Gesamtüberleben jedoch nur bedingt, da die Lebenserwartung der Patienten – bei gut eingestellter Therapie – nur mäßig eingeschränkt ist. Da die Patienten in den vorliegenden Studien in der Regel sehr jung sind, sind Einflüsse auf das Überleben nur schwer erfassbar. Unter anderem aus diesen Gründen wurde das Gesamtüberleben als Sicherheitsendpunkt in den Studien erfasst, um dadurch die Sicherheit der Anwendung beurteilen zu können.

Bei Patienten mit TDT besteht die Standardtherapie aus lebenslangen und regelmäßigen Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer dauerhaften Chelattherapie. Diese Therapiekombination hat in den letzten Jahrzehnten zu einem Anstieg der Lebenserwartung von TDT-Patienten geführt (8-10). Nichtsdestotrotz ist das Mortalitätsrisiko für Patienten mit TDT im Vergleich zu der allgemeinen Bevölkerung weiterhin signifikant erhöht. Dazu ergab z. B. eine historisch prospektive Studie aus Griechenland eine 13,5-fach erhöhte Mortalitätsrate für Patienten mit TDT (standardisiert für Geschlecht und Alter zwischen 20 und 40 Jahren) in den Jahren 2002 bis 2008 im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (11). In Ergänzung dazu berichtet die Datenbank zur Krankenhausstatistik des nationalen Gesundheitsdienstes in Großbritannien und Nordirland (England

National Health Service's Hospital Episode Statistics) für einen Zeitraum von zehn Jahren eine Krankenhaussterblichkeit von 4,2 % für Patienten mit TDT. Diese Rate ist im Vergleich zu der berichteten Krankenhaussterblichkeit von 0,8 % für die allgemeine Bevölkerung (adjustiert für Geschlecht und Alter) signifikant erhöht (12).

In den zur Nutzenbewertung herangezogenen Studien trat im beobachteten Zeitraum kein Todesfall auf. Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich entsprechend AM-NutzenV § 5 Absatz 7 und § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß **nicht quantifizierbar**.

#### ***Endpunkt: Transplantationsbezogene Mortalität***

Für etwa 25-30 % der Patienten mit TDT besteht die Möglichkeit einer allogenen Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen eines HLA-kompatiblen, verwandten Spenders. Dabei besteht trotz stringenter Spenderauswahl grundsätzlich ein hohes Risiko für transplantationsassoziierte Komplikationen, wie akute und chronische Abstoßungsreaktionen zwischen Spender und Empfänger (engl. Graft-versus-Host Disease, GvHD), Infektionen und Transplantatversagen und Tod. Studien zur Beurteilung des Erfolgs einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation bei  $\beta$ -Thalassämie berichten von einer transplantationsbezogenen Mortalität von Patienten im Erwachsenenalter zwischen 20,7 % und 27 % (15, 16). Patienten mit  $\beta$ -Thalassämie, welche im Kindesalter (zwischen zwei und 16 Jahren) eine hämatopoetischen Stammzelltransplantation erhalten, haben mit einer berichteten transplantationsbezogenen Mortalität zwischen 5 % und 10 % insgesamt eine besser Prognose (16).

Nach der Therapie mit Zynteglo™ sind alle Patienten am Leben. In keiner der zur Nutzenbewertung herangezogenen Studien traten Fälle von transplantationsbezogener Mortalität aufgrund der Behandlung auf. Für den Endpunkt transplantationsbezogene Mortalität ergibt sich daher entsprechend AM-NutzenV § 5 Absatz 7 und § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß **nicht quantifizierbar**.

#### **Fazit zur Nutzendimension Mortalität**

Die Nutzendimension Mortalität ist in der Indikation grundsätzlich patientenrelevant. Die Endpunkte Gesamtüberleben und transplantationsbezogene Mortalität wurden im Rahmen der Sicherheit als schwere unerwünschte Ereignisse erhoben. Das einarmige Studiendesign hat keinen Einfluss auf das Ergebnis. Sämtliche Studienteilnehmer waren zum Zeitpunkt der letzten Auswertung am Leben.

In der Gesamtschau lässt sich für die Nutzendimension Mortalität daher entsprechend AM-NutzenV § 5 Absatz 7 und § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß **nicht quantifizierbar** ableiten.

## Morbidität

### *Endpunkt: Transfusionsunabhängigkeit*

Bei TDT handelt es sich um eine genetische Erkrankung, deren Diagnose durch eindeutige und standardisierte genetische Untersuchungen und unter Berücksichtigung der objektiv beurteilbaren Symptomschwere einwandfrei gestellt werden kann. Patienten mit TDT sind lebenslang auf regelmäßige Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer dauerhaften Chelattherapie zur Behandlung der fortschreitenden Eisenüberladung der Organe angewiesen. Unbehandelt sterben die Patienten bereits in der frühen Kindheit (13, 17, 31). Die notwendige Transfusionsmenge an Erythrozytenkonzentraten, sowie das Transfusionsintervall, werden für jeden Patienten individuell und unter Berücksichtigung aktueller Leitlinie zur Behandlung der  $\beta$ -Thalassämie bestimmt. Mit Bezug zu der DGHO-Leitlinie, die grundsätzlich ein Intervall von drei Wochen mit einer Transfusionsmenge von 15 ml pro Kilogramm Körpergewicht empfiehlt (13), ergibt sich für einen Patienten mit TDT pro Jahr eine Anzahl von etwa 17 Transfusionen mit einem transfundierten Volumen an Erythrozytenkonzentraten von insgesamt 260 ml/kg Körpergewicht. Diese Abschätzung stimmt gut mit dem dokumentierten Transfusionsbedarf der Studienpopulation im Anwendungsgebiet überein, die mit Zynteglo™ behandelt wurden. Diese 32 Patienten wurden innerhalb der letzten zwei Jahre vor Studieneinschluss im Mittel pro Jahr mit etwa 17 Transfusionen und einem Transfusionsvolumen von etwa 183 ml/kg Körpergewicht behandelt.

Die regelmäßige und lebenslange Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten ermöglicht das Überleben der Patienten, sowie eine Linderung krankheitsbedingter Morbidität, geht jedoch auch mit einer Reihe von teilweise schweren therapiebedingten Komplikationen einher. Zudem wird durch die symptomatische Standardtherapie durch Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten die genetisch bedingte Störung der Hämoglobin-Bildung als Krankheitsursache der  $\beta$ -Thalassämie nicht adressiert.

Zu den Komplikationen der Transfusionstherapie zählen Abwehrreaktionen des Immunsystems der Patienten gegen die Spenderzellen, die unter anderem zu Lungenerkrankungen, Störungen von Organfunktionen, Kreislaufschock und Nierenversagen führen können (17-20). Des Weiteren geht die regelmäßige und dauerhafte Transfusionstherapie mit einer zunehmenden Eisenüberladung der Organe einher, die zu Störungen des Wachstums und der Geschlechtsreife, sowie zu einer Beeinträchtigung des Herzens (Herzmuskelschwäche und Herzrhythmusstörungen), der Leber (Leberfunktionsstörungen) und der endokrinen Drüsen (Insuffizienz der Nebenschilddrüse, Schilddrüse, Hirnanhangs- und Bauchspeicheldrüse) führen kann und wesentlich zur Morbidität und Mortalität der Patienten beiträgt (13, 17). Um diesen schweren Komplikationen durch die Eisenüberladung entgegenzuwirken, werden die Patienten in der Regel mit einer begleitenden Chelattherapie zur Eisenelimination behandelt, welche allerdings wiederum mit schweren Nebenwirkungen assoziiert ist. Dazu zählen unter anderem Skelettschäden, Magen-Darm-Beschwerden, eine Schädigung der Nieren und des Nervengewebes, Lungenentzündungen, sowie schwere Erkrankungen der Leber (13, 21). Zusätzlich besteht bei



Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten die Gefahr zur Übertragung von Infektionskrankheiten, welche zurzeit nicht bei den spezifischen transfusionsmedizinischen Untersuchungen erfasst werden, wie z. B. das West-Nil-Virus, sowie die Erreger von transmissiblen spongiformen Enzephalopathien (Creutzfeldt-Jakob-Krankheit des Menschen) (22-25). Insgesamt wird deutlich, dass die Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten zu einer deutlichen Beeinträchtigung der physischen und psychischen Verfassung, sowie des sozialen Lebens und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten führt (26).

In den dargestellten Studien zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Zynteglo™ wurde bei insgesamt 20 der 24 Studienteilnehmer (83,3 %), die für die Auswertung der Endpunkts Transfusionsunabhängigkeit herangezogen werden konnten, nach der Behandlung mit Zynteglo™ eine vollständige Transfusionsunabhängigkeit von Erythrozytenkonzentraten erreicht. Diese Studienteilnehmer hatten für mindestens zwölf Monate weder eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten erhalten noch unterschritt der gewichtete durchschnittliche Hb-Wert 9 g/dl zu jeder Zeit nach der Transplantation mit Zynteglo™. Des Weiteren wurde die Transfusionsunabhängigkeit bei allen 20 Studienteilnehmern über den gesamten Zeitraum des jeweiligen Follow-ups durchgängig aufrechterhalten und dauerte zum Zeitpunkt der Analyse im Mittel 31,69 Monate (StD: 16,33) und im Median 31,20 Monate (Min; Max: 12,1; 57,6) an. Dabei konnte zum Datum der Auswertung eine maximale Dauer der Transfusionsunabhängigkeit von mehr als vier Jahren (57,6 Monate) beobachtet werden. Das transfusionsfreie Überleben, welches aufgrund des Nichtauftretens von Todesfällen als Zeit zwischen der letzten Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten bis zur letzten Studienuntersuchung definiert ist, betrug für alle 32 Studienteilnehmer, die bisher in den eingeschlossenen Studien mit Zynteglo™ behandelt wurden, im Mittel 24,78 Monate (StD: 19,27) und im Median 18,43 Monate (Min; Max: 0,0; 60,2).

Bei der Therapie von Patienten mit TDT im Anwendungsgebiet mit Zynteglo™ handelt es sich um einen Therapieansatz, bei dem funktionsfähiges Hämoglobin ( $\beta^{A-T87Q}$ -Globin-Gen) in die patienteneigenen Zellen eingebracht wird. Zynteglo™ ist somit die erste Therapie, die die zugrundeliegende genetische Ursache der  $\beta$ -Thalassämie adressiert. Dadurch können die Patienten nach der Behandlung mit Zynteglo™ eine vollständige und langanhaltende Transfusionsunabhängigkeit erreichen. Es wird erwartet, dass die Wirkung von Zynteglo™ nach erfolgreichem Engraftment und Erreichen von Transfusionsunabhängigkeit im Patienten lebenslang anhält. Dieser Endpunkt mit hoher Relevanz für den Patienten wurde im Rahmen des Beratungsgesprächs nach § 8 AM-NutzenV (Beratungsanforderung 2017-B-250) als patientenrelevanter Endpunkt vom G-BA anerkannt (27).

Unter Berücksichtigung, dass Patienten mit TDT aufgrund der Krankheitsschwere unbehandelt bereits in der frühen Kindheit versterben, ermöglicht die einmalige Behandlung mit Zynteglo™ das Überleben der Patienten ohne weitere regelmäßige und dauerhafte Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten. Des Weiteren werden Krankheitssymptome, die aufgrund von unzureichenden therapeutischen Maßnahmen im Rahmen der Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten und Chelattherapie auftreten können, durch die Behandlung mit Zynteglo™ vermieden, da der Transfusionsbedarf der Patienten nicht mehr besteht. Ergänzend hierzu führt

die langanhaltende Transfusionsunabhängigkeit nach der Behandlung der Patienten mit Zynteglo™ zu einer Vermeidung der schweren Komplikationen im Rahmen der Transfusionstherapie und verhindert eine weiter zunehmende Eisenüberladung, sowie die damit einhergehenden schweren körperliche Folgen für die Patienten. Zusätzlich ermöglicht die langanhaltende Unabhängigkeit von Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten im Hinblick auf den hohen Zeitaufwand der Transfusionstherapie eine deutliche Entlastung, sowie eine Wiederherstellung des alltäglichen Lebens der Patienten.

Insgesamt stellt Zynteglo™ für Patienten mit TDT im vorliegenden Anwendungsgebiet die einzige Therapieoption zur Vermeidung des deterministischen Verlaufs der Erkrankung dar. Die vollständige und langanhaltende Transfusionsunabhängigkeit der Patienten nach der Behandlung mit Zynteglo™ ist von erheblicher Patientenrelevanz und in den dargestellten Studien objektiv erfassbar, da das spontane Erreichen einer Transfusionsunabhängigkeit aufgrund der genetischen Ursache der Erkrankung unwahrscheinlich ist. Das einarmige Studiendesign führt daher nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial bei der Erhebung des Endpunktes Transfusionsunabhängigkeit.

Eine Transfusionsunabhängigkeit für Patienten mit TDT bedeutet gemäß AM-NutzenV eine bisher nicht erreichte dramatische Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV durch langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen. Es wird erwartet, dass die Wirkung des Arzneimittels nach erfolgreichem Engraftment und Erreichen von Transfusionsunabhängigkeit im Patienten lebenslang anhält. Entsprechend AM-NutzenV § 5 Absatz 7 und § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V ergibt sich für den Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit ein **Zusatznutzen mit dem Ausmaß erheblich**.

#### ***Endpunkt: Transfusionsreduktion***

Im Rahmen des Endpunktes Transfusionsreduktion konnten 31 Studienteilnehmer mit einem Follow-up von mindestens zwölf Monaten in der Analyse berücksichtigt werden. Dabei wurde gezeigt, dass insgesamt bei allen 31 Studienteilnehmern (100 %) [95 % KI: 88,8; 100,0] eine Reduktion des Transfusionsbedarfs von  $\geq 50$  % nach der Behandlung mit Zynteglo™ erzielt wurde. 27 der 31 Studienteilnehmer (87,1 %) [95 % KI: 70,2; 96,4] erreichten eine Transfusionsreduktion von 100 % und benötigten keine Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten mehr.

Unter Berücksichtigung der vorhergegangenen Beschreibung des erheblichen therapeutischen Nutzens einer vollständigen und langanhaltenden Transfusionsunabhängigkeit, ist für den Endpunkt Transfusionsreduktion ebenfalls eine hohe Patientenrelevanz festzustellen. Bei Patienten, die nach der Behandlung mit Zynteglo™ keine vollständige Transfusionsunabhängigkeit erreichen, führt das berichtete Ausmaß der Reduktion des Transfusionsbedarfs dennoch zu einer erheblichen Verbesserung des Krankheitszustandes, sowie zu einer enormen Verringerung von schweren Komplikationen, die mit den Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten als Standardtherapie einhergehen. Aufgrund des direkt proportionalen Zusammenhangs zwischen der Menge des Transfusionsvolumens und der Menge an aufgenommenem Eisen ermöglicht die Reduktion des Transfusionsbedarfs nach der

Behandlung mit Zynteglo™ eine Verringerung der zunehmenden Eisenüberladung des Körpers, so dass schwerwiegende Organkomplikationen vermieden werden können (29). Des Weiteren führt auch die Transfusionsreduktion aufgrund der deutlich reduzierten Anzahl an notwendigen Arztterminen für die Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in den behandelnden Zentren zu einer Verringerung der zeitlichen und psychischen Belastung stellt eine deutliche Entlastung für den Studienteilnehmer dar.

Insgesamt ist die Reduktion des Transfusionsbedarfs nach der Behandlung mit Zynteglo™ von erheblicher Patientenrelevanz und die objektive Erfassung des Endpunktes wird nicht durch das einarmige Studiendesign beeinträchtigt. In Anbetracht der bisher nicht erreichten dramatischen Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV wird entsprechend AM-NutzenV § 5 Absatz 7 und § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V aufgrund der dargestellten Ergebnisse für den Endpunkt Transfusionsreduktion ein **erheblicher Zusatznutzen** abgeleitet.

#### ***Endpunkt: Veränderung des Hb-Wertes zu Baseline***

Patienten mit TDT leiden aufgrund der beeinträchtigten Bildung der  $\beta$ -Globinkette des Hämoglobins und der damit einhergehenden ineffektiven Erythropoese bei unzureichender Transfusionstherapie grundsätzlich an den Folgen einer hämolytischen Anämie (119). Eine  $\beta$ -Thalassämie wird daher standardmäßig im Routinelabor anhand eines roten oder großen Blutbildes diagnostiziert, wobei der Hb-Wert gemäß der deutschen Leitlinien zur Behandlung der  $\beta$ -Thalassämie als entscheidender Laborparameter für die Diagnose der Erkrankung und den Therapieverlauf gilt (13, 17, 30, 31). Die Behandlungsbedürftigkeit der Patienten mit einer Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten wird durch ein wiederholtes Absinken des Hb-Wertes  $< 8$  g/dl indiziert, wobei ein Hb-Wert von 9-10,5 g/dl als erstrebenswerter Richtwert im Rahmen der Therapie für eine weitgehende und permanente Suppression der patienteneigenen (endogenen) Erythropoese gilt (31). Dies ist klinisch relevant, da durch die Unterdrückung der patienteneigenen ineffektiven Erythropoese die Anämie und ihre Folgen verhindert werden können. Des Weiteren dient der Hb-Wert als Parameter zur Abschätzung der Belastung der Patienten durch die Symptome der bestehenden Anämie, wie z. B. Fatigue. Gemäß den Empfehlungen der WHO wird ein Hb-Wert ab 12 g/dl (für Kinder zwischen zwölf und 14 Jahren sowie Frauen ab 15 Jahren) bzw. ab 13 g/dl (für Männer ab 15 Jahren) als Normalwert betrachtet (32). Hb-Werte zwischen 11,0-11,9 g/dl bzw. 11,0-12,9 g/dl für gesunde Frauen bzw. Männer ab 15 Jahren zeigen eine milde Form der Anämie an, Hb-Werte zwischen 8,0-10,9 g/dl führen sowohl für Frauen als auch für Männer ab 15 Jahren zu der Diagnose einer moderaten Anämie und Hb-Werte unter 8,0 g/dl beschreiben eine schwere Form der Anämie (32). Insofern dient der Hb-Wert zur Einschätzung der patientenrelevanten Symptom- und Krankheitslast der  $\beta$ -Thalassämie.

In den dargestellten Studien zur Herleitung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Zynteglo™ konnten 31 Studienteilnehmer, die mit Zynteglo™ behandelt wurden, in der Analyse des Endpunktes Veränderung des Hb-Wertes im Vergleich zu Baseline berücksichtigt werden. In dem Zeitraum zwischen Monat 6 nach der Behandlung mit Zynteglo™ und der letzten Studienuntersuchung zeigte sich im Mittel eine absolute Erhöhung des gewichteten

durchschnittlichen Hb-Nadir-Werts um 1,76 g/dl (StD: 1,67). Dies entspricht einer prozentualen Erhöhung um 19,90 % (StD: 19,58) im Vergleich zu Baseline und stellt insgesamt eine deutliche Verbesserung des Hb-Wertes der Studienteilnehmer dar.

Insbesondere ist hierbei hervorzuheben, dass der gewichtete durchschnittliche Hb-Wert der 20 Studienteilnehmer, die nach der Behandlung mit Zyteglo™ vollständig transfusionsunabhängig waren, um 26,13 % (StD: 16,25) im Vergleich zu Baseline und damit auf 11,55 g/dl (StD: 1,20) gesteigert werden konnte. Bei den elf Studienteilnehmern, die zum Zeitpunkt der Analyse nicht die Definition des Endpunktes Transfusionsunabhängigkeit erreichten bzw. nicht in der Analyse des Endpunktes berücksichtigt wurden, konnte im Mittel eine prozentuale Veränderung zu Baseline beträgt im Mittel 8,58 % (StD: 20,74) und im Median 5,43 % (Min; Max: -16,6; 47,8) gezeigt werden.

Durch die Behandlung mit Zyteglo™ zeigten die Studienteilnehmer, die eine Transfusionsunabhängigkeit erreichten, dauerhaft einen Hb-Wert, der deutlich über den Richtwerten zur Definition der Behandlungsbedürftigkeit liegt (17). Darüber hinaus erreichten sieben Studienteilnehmer einen Hb-Wert, der gemäß den WHO-Richtwerten gesunde Frauen und Männer beschreibt (32). Des Weiteren ist hervorzuheben, dass auch bei den Studienteilnehmern, die keine vollständige Transfusionsunabhängigkeit erreichten, trotz des deutlich reduzierten Transfusionsvolumens über den Studienverlauf ein stabiler Hb-Wert gemessen werden konnte. Das Aufrechterhalten eines stabilen Hb-Wertes ohne Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten belegt, dass der zugrunde liegende Defekt im HBB-Gen der TDT, der die Bildung von funktionalem Hämoglobin verhindert, durch die Behandlung mit Zyteglo™ behoben wird. Der Hb-Wert ist ein objektives Kriterium, so dass die Erhebung des Endpunktes durch das einarmige Studiendesign nicht beeinflusst wird. Da das spontane Erreichen eines stabilen und gemäß WHO und Leitlinien empfohlenen Hb-Wertes durch die genetisch bedingte Krankheitsursache ausgeschlossen ist, ist die Ableitung des Zusatznutzens anhand der dargestellten Studien möglich.

Insgesamt stellt die Erhöhung des Hb-Wertes nach der Behandlung mit Zyteglo™, insbesondere ohne eine weitere Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten, eine patientenrelevante Verbesserung der Krankheitslast der  $\beta$ -Thalassämie dar, da die Ursache der Erkrankung behandelt wird. Aufgrund der dargestellten Ergebnisse ergibt sich für den Endpunkt Veränderung des Hb-Wertes zu Baseline entsprechend AM-NutzenV § 5 Absatz 7 und § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V ein **Zusatznutzen mit dem Ausmaß erheblich**.

#### ***Endpunkt: Reduktion des Bedarfs einer Therapie zur Eisenelimination***

Patienten mit TDT leiden unter anderem aufgrund der krankheitsbedingten erhöhten Eisenaufnahme durch die regelmäßige und lebenslange Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten an den Folgen einer zunehmenden Eisenüberladung der Organe, die unter anderem zu Störungen des Wachstums und der Geschlechtsreife, sowie zu einer Beeinträchtigung des Herzens (Herzmuskelschwäche und Herzrhythmusstörungen), der Leber (Leberfunktionsstörungen) und der endokrinen Drüsen (Insuffizienz der Nebenschilddrüse, Schilddrüse, Hirnanhangs- und Bauchspeicheldrüse) führt (13, 17). Aus diesem Grund werden die Patienten

in der Regel dauerhaft mit chelatbildenden Medikamenten therapiert, die die Ausscheidung von überschüssigem Eisen aus dem Körper ermöglichen. Bei Patienten mit TDT, deren übermäßige Eisenaufnahme z. B. durch eine allogene Stammzelltransplantation oder durch eine Behandlung mit Zynteglo™ kausal behoben wurde, ist zu berücksichtigen, dass für eine vollständige Eliminierung von angesammeltem Eisen in den Organen eine Chelattherapie über einen weiteren Zeitraum von sechs Monaten bis zu fünf Jahren erforderlich sein kann (33, 117). Dies ist unter anderem durch die jeweilige Wirkweise des verwendeten chelatbildende Medikaments, die eingesetzte Dosis sowie die Mitarbeit des Patienten begründet.

Die Chelattherapie geht mit einer Reihe von Nebenwirkungen einher, wie z. B. Kopfschmerzen, Fieber, Seh- und Hörstörungen, Wachstumsverzögerung, Skelettschäden, Magen-Darm-Beschwerden, Hautreaktionen und eine Verminderung der Anzahl an neutrophilen Granulozyten im Blut (schwere Neutropenie) (13, 21). Zu den seltenen schweren Nebenwirkungen der Chelattherapie zählen z. B. eine Schädigung der Nieren und des Nervengewebes, Lungenentzündungen sowie schwere Erkrankungen der Leber (21). Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass zur Primärtherapie der Eisenüberladung von Patienten mit TDT in erster Linie das chelatbildende Medikament Deferoxamin empfohlen wird, welches als tägliche subkutane Infusion über zwölf Stunden mit einer tragbaren Pumpe verabreicht wird (21, 120). Die damit einhergehenden Schmerzen und Nebenwirkungen an der Injektionsstelle sowie weiteren Einschränkungen des täglichen Lebens und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zählen zu den Faktoren, die zu einem Abbruch der Behandlung durch den Patienten und zu der Ausbildung einer schweren Eisenüberladung, trotz einer verordneten Chelattherapie, führen können (21). Neben Deferoxamin kommt Deferasirox zur Primärtherapie der Eisenüberladung von Patienten mit  $\beta$ -Thalassämie major ab einem Alter von sechs Jahren in Frage (21, 121). Bei jüngeren Patienten zwischen zwei und fünf Jahren sollte Deferasirox gemäß Zulassung allerdings nur im Falle einer Kontraindikation für Deferoxamin eingesetzt werden (21, 121). Zur Sekundärtherapie der Eisenüberladung von Patienten mit  $\beta$ -Thalassämie wird eine Empfehlung für Deferasirox ausgesprochen (21, 121). Des Weiteren kann Deferipron zur Sekundärtherapie der Eisenüberladung von Patienten mit  $\beta$ -Thalassämie major eingesetzt werden (21, 122). Die Chelatbildner Deferasirox und Deferipron werden in Form von Filmtabletten oral verabreicht. Unter Voraussetzung eines stabilen Hb-Wertes im Anschluss an eine allogene Stammzelltransplantation oder nach einer Behandlung mit Zynteglo™ besteht außerdem die Möglichkeit, dass die Patienten anstelle der Weiterführung einer Chelattherapie mit einer Phlebotomie beginnen können. Die therapeutische Phlebotomie ist eine effektive und sichere alternative Behandlungsmöglichkeit, welche übergangsweise bis zur vollständigen Eisenelemination eingesetzt werden kann und den Vorteil besitzt, dass die teilweise schweren Nebenwirkungen der Chelattherapie vermieden werden können (34).

In den dargestellten Studien bestand bei 13 der 32 Studienteilnehmer (40,6 %) nach der Behandlung mit Zynteglo™ über mindestens sechs Monate kein Bedarf mehr für eine Therapie zur Eisenelemination. Des Weiteren wurde bei acht der 32 Studienteilnehmer (25,0 %) nach der Behandlung mit Zynteglo™ eine therapeutische Phlebotomie anstelle der Behandlung mit chelatbildenden Medikamente zur Eisenelemination eingesetzt. Unter Berücksichtigung der möglicherweise über einen längeren Zeitraum nach der Behebung der Krankheitsursache

indizierten Chelattherapie zur vollständigen Eisenelimination des über die Krankheitsjahre angesammelten Eisens in den Organen der Patienten entspricht der bestehenbleibende Bedarf für eine Chelattherapie bei etwa der Hälfte der Studienteilnehmer unter Berücksichtigung des bisher vergangenen Zeitraums nach der Behandlung mit Zynteglo™ durchaus den Erwartungen.

Insgesamt stellt das Absetzen der Chelattherapie bzw. der Therapiewechsel auf eine Phlebotomie bis zur vollständigen Eisenelimination nach der Behandlung mit Zynteglo™, einen patientenrelevanten therapeutischen Nutzen dar. Der Endpunkt Veränderung des Bedarfs einer Therapie zur Eisenelimination wird in den dargestellten Studien objektiv erfasst und nicht durch das einarmige Studiendesign verzerrt. Zur verlässlichen Bewertung der Korrelation zwischen der Reduktion des Bedarfs einer Therapie zur Eisenelimination und einem verringerten Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen und einer Verbesserung der Symptom- und Krankheitslast der  $\beta$ -Thalassämie werden die Studienteilnehmer in der Langzeit Follow-up Studie LTF-303 über insgesamt 15 Jahre nach der Behandlung mit Zynteglo™ beobachtet. Zum aktuellen Stand wird aufgrund der dargestellten Ergebnisse entsprechend AM-NutzenV § 5 Absatz 7 und § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** abgeleitet.

***Endpunkt: Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D(-Y) VAS***

Patienten mit TDT leiden aufgrund der krankheitsbedingten Symptomatik sowie der dauerhaft notwendigen Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie und den damit einhergehenden Komplikationen unter einer deutlichen Beeinträchtigung ihres allgemeinen Gesundheitszustandes.

Die Analyse des Endpunktes erfolgte unter Berücksichtigung aller neun Studienteilnehmer im Erwachsenenalter und aller sechs Studienteilnehmer im Alter zwischen zwölf und 17 Jahren der Studie HGB-207, die die Behandlung mit Zynteglo™ erhalten haben. Zum Datum des Screenings (Baseline) ergab die Bewertung des allgemeinen Gesundheitszustandes von insgesamt neun Studienteilnehmer (100,0 %)  $\geq$  18 Jahren bzw. sechs Studienteilnehmern (100 %) im Alter zwischen zwölf und 17 Jahren aus der pivotalen Zulassungsstudie HGB-207 einen mittleren Gesamtwert der EQ-5D VAS von 83,22 Punkten (StD: 10,85) bzw. der EQ-5D-Y VAS von 68,83 Punkten (StD: 19,88). Zum jeweils letzten verfügbaren Zeitpunkt der Analyse bewerteten drei Studienteilnehmer (100,0 %)  $\geq$  18 Jahren zu Monat 24 und zwei Studienteilnehmer im Alter zwischen zwölf und 17 Jahren zu Monat 18 ihren allgemeinen Gesundheitszustand mit einer mittleren Differenz zu Baseline von 0,00 Punkten (95 % KI: -24,84; 24,84) bzw. 7,50 Punkten (95 % KI: -227,56; 242,56).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass für die Studie HGB-207 Studie bislang nur wenig Patienten eine für den Endpunkt adäquate Neobachtungsdauer erreicht haben, so dass eine valide Aussage zu der Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes der Studienteilnehmer nicht möglich ist. Eine längere Nachbeobachtungszeit, sowie die Auswertung der gesamten Studienpopulation sind notwendig, um valide Aussagen zu der

Veränderung der Lebensqualität der Studienteilnehmer treffen zu können. Für eine verlässliche Bewertung der Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes werden die Studienteilnehmer in der Langzeit Follow-up Studie LTF-303 über insgesamt 15 Jahre nach der Behandlung mit Zynteglo™ beobachtet. Zum aktuellen Stand wird aufgrund der dargestellten Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D(-Y) VAS entsprechend der AM-NutzenV § 5 Absatz 7 und § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** abgeleitet.

### **Fazit zur Nutzendimension Morbidität**

In der Gesamtsicht ergibt sich für die Nutzendimension Morbidität eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch eine zuvor nie erlebte Transfusionsunabhängigkeit von Erythrozytenkonzentraten. Bei Zynteglo™ handelt es sich um die erste Therapie, die die zugrundeliegende genetische Ursache der  $\beta$ -Thalassämie adressiert. Es wird erwartet, dass die Wirkung des Arzneimittels nach erfolgreichem Engraftment und Erreichen von Transfusionsunabhängigkeit im Patienten lebenslang anhält. Diese Schlussfolgerung ergibt sich aus dem erheblichen Zusatznutzen für die Endpunkte Transfusionsunabhängigkeit, Transfusionsreduktion und Veränderung des Hb-Wertes zu Baseline.

Im Hinblick auf fehlende effektive Therapiealternativen und entsprechend der AM-NutzenV § 5 Absatz 7 und § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V ergibt sich daraus für die Nutzendimension Morbidität insgesamt ein **Zusatznutzen mit dem Ausmaß erheblich**.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

#### ***Endpunkte: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des PedsQL, FACT-BMT und SF-36v2***

Im Zusammenhang mit der Beeinträchtigung des allgemeinen Gesundheitszustandes der Patienten mit TDT führt die krankheitsbedingte Symptomatik und die belastende und lebenslange Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie zu Einschränkungen in sämtlichen Aspekten des alltäglichen Lebens. Dazu zählen die physische und psychische Verfassung, das soziale Leben und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten (26, 64).

In den dargestellten Studien wurde die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Studienteilnehmer selbst anhand der Fragebögen PedsQL, FACT-BMT und SF-36v2 bewertet. Der PedsQL Fragebogen dient zur Bewertung der selbst empfundenen Einschränkungen bei Alltagsaktivitäten und wurde bei den sechs Studienteilnehmern der Studie HGB-207 zwischen zwölf und 17 Jahren eingesetzt. Für die neun erwachsenen Studienteilnehmer ab 18 Jahren der Studie HGB-207 wurde die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des SF-36v2 Instruments ermittelt. Ergänzend dazu wurde der FACT-BMT Fragebogen bei den neun Studienteilnehmern ab 18 Jahren herangezogen, welcher zusätzlich spezielle Aspekte im Rahmen einer Knochenmarkstransplantation berücksichtigt. Im vorliegenden Dossier werden ausschließlich die Ergebnisse der pivotalen Zulassungsstudie HGB-207 präsentiert.

Basierend auf der Selbsteinschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von insgesamt sechs Studienteilnehmern (100,0 %) zum Datum des Screenings (Baseline) im Alter zwischen zwölf und 17 Jahren aus der pivotalen Zulassungsstudie HGB-207 wurde ein PedsQL-Gesamtwert von im Mittel 71,01 Punkten (StD: 14,71) ermittelt. Zur letzten verfügbaren Studienuntersuchung zu Monat 18 ergab die Bewertung durch zwei Studienteilnehmer (100,0 %) eine mittlere Differenz des PedsQL-Gesamtwertes zu Baseline von 7,61 Punkten [95 % KI: -47,64; 62,85]. Hinsichtlich der Bewertung durch die Eltern der Studienteilnehmer ergab sich zu Monat 18 eine mittlere Differenz von -5,03 Punkten [95 % KI: -27,47;17,42] im Vergleich zum Baseline-Wert von im Mittel 66,30 (StD: 16,34).

Die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des SF-36v2 Fragebogens ergab für die neun Studienteilnehmern (100,0 %) zum Datum des Screenings (Baseline) einen Mittelwert des körperlichen Summenscore (PCS) bzw. des mentalen Summenscores (MSC) von 53,38 Punkten (StD: 4,43) bzw. 49,94 Punkten (StD: 6,54). Zur letzten verfügbaren Studienuntersuchung zu Monat 24 bewerteten drei Studienteilnehmer ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität mit einer mittleren Veränderung des PCS zu Baseline von 0,05 Punkten [95 % KI: -9,44; 9,55) bzw. mit einer mittleren Veränderung des MCS zu Baseline von -4,05 Punkten [95 % KI: -22,03; 13,93].

Der Mittelwert des FACT-BMT Gesamtwertes zu Baseline basierend auf der Bewertung von neun Studienteilnehmern (100 %) betrug 126,04 Punkten (StD: 12,13). Zur letzten verfügbaren Studienuntersuchung zu Monat 24 wurde von drei Studienteilnehmern (100 %) eine mittlere Differenz zu Baseline von -5,00 Punkte [95 % KI: -37,58; 27,58] erfasst. Die Ergebnisse des FACT-BMT Trial Outcome Index ergaben zu Baseline einen Mittelwert von 82,01 Punkten (StD: 8,40). Zu Monat 24 bewerteten die Studienteilnehmer ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität mit einer mittleren Differenz zu Baseline von -4,00 Punkten [95 % KI: -29,21; 21,21].

Zusammenfassend ist basierend auf der bisherigen Interimsanalyse der Studie HGB-207 keine valide Aussage zu der Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Studienteilnehmer möglich, da bislang nur wenig Patienten eine für den Endpunkt adäquate Neobachtungsdauer erreicht haben. Eine längere Nachbeobachtungszeit, sowie die Auswertung der gesamten Studienpopulation sind notwendig, um valide Aussagen zu der Veränderung der Lebensqualität der Studienteilnehmer treffen zu können.

Unter Berücksichtigung der herausragenden Ergebnisse zu den Endpunkten Transfusionsunabhängigkeit und Transfusionsreduktion wird davon ausgegangen, dass die Behandlung mit Zynteglo™ langfristig zu einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten führt. Dabei können die weiteren Ergebnisse der laufenden Studien HGB-207 und HGB-212 sowie der Langzeit Follow-up Studie LTF-303 weitere Erkenntnisse liefern. Zum aktuellen Stand wird aufgrund der dargestellten Ergebnisse der pivotalen Zulassungsstudie HGB-207 für den Endpunkt Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des PedsQL, FACT-BMT und SF-36v2 entsprechend der AM-NutzenV § 5 Absatz 7 und § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** abgeleitet.



## **Fazit zur Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Entsprechend der AM-NutzenV § 5 Absatz 7 und § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V ergibt sich daraus für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität insgesamt ein **Zusatznutzen mit dem Ausmaß nicht quantifizierbar**.

## **Sicherheit**

### ***Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse***

Aufgrund des Einsatzes von patienteneigenen, autologen Stammzellen bei der Therapie mit Zynteglo™ ist davon auszugehen, dass Komplikationen wie akute und chronische Abstoßungsreaktionen zwischen Spender und Empfänger (engl. Graft-versus-Host Disease, GvHD), Infektionen und Transplantatversagen, die im Rahmen einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation auftreten können, ausbleiben. Es ist weiterhin zu erwarten, dass aufgrund der vorbereitenden Maßnahmen für die Behandlung mit Zynteglo™, wie der medikamentösen Stammzellmobilisierung, Apherese und myeloablativen Konditionierung, ein charakteristisches Profil an unerwünschten Ereignissen auftritt, welches im Bereich der Stammzelltransplantation bekannt ist.

In den dargestellten Studien konnte zusätzlich zu der ausgezeichneten Wirksamkeit von Zynteglo™ eine sehr gute Verträglichkeit und Sicherheit gezeigt werden. Es traten keine Todesfälle in den Studien auf und kein Studienteilnehmer hat die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen. Insgesamt trat bei 97,1 % der Studienteilnehmer mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf, die sich im Wesentlichen in der Konditionierung mit Chemotherapie begründen. Hierbei waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (97,1 %), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (94,3 %), Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (82,9 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (80,0 %) sowie Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (80,0 %) am häufigsten. Bei 54,3 % der Studienteilnehmer wurde mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichtet, wobei Infektionen und parasitäre Erkrankungen (25,7 %), Leber- und Gallenerkrankungen (11,4 %), Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (11,4 %) und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (8,6 %) am häufigsten auftraten. Bei 94,3 % der Studienteilnehmer wurde mindestens ein schweres unerwünschtes Ereignis von Grad  $\geq 3$  erfasst. Dabei handelte es sich in erster Linie um Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (91,4 %), sowie Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (68,6 %).

Insgesamt ist bei der Auswertung der unerwünschten Ereignisse festzustellen, dass die überwiegende Mehrheit der unerwünschten Ereignisse zwischen dem Datum des Beginns der myeloablativen Konditionierung (C) und dem Datum des Engraftments der neutrophilen Granulozyten (NE) aufgetreten ist. Dabei sind die häufig berichteten und teilweise schwerwiegenden bzw. schweren (Grad  $\geq 3$ ) Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts wie z. B. Stomatitis und Diarrhö, sowie die teilweise schwerwiegenden bzw. schweren (Grad  $\geq 3$ ) Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, wie z. B. Thrombozytopenie und Neutropenie, und eine Leberkrankheit mit Venenokklusion bekannte Ereignisse bei einer

Stammzelltransplantation mit vorhergehender myeloablativen Konditionierung und in den dargestellten Studien in erster Linie der Toxizität von Busulfan zuzuschreiben (123). Hierbei ist zu ergänzen, dass sämtliche aufgetretenen Ereignisse einer Leberkrankheit mit Venenokklusion bei den Studienteilnehmern reversibel waren. Die Korrelation dieser Ereignisse mit der Toxizität von Busulfan wird dadurch bekräftigt, dass nach dem Datum des Engraftments der neutrophilen Granulozyten (NE) bis zu Monat 24 nach der Behandlung mit Zynteglo™ ein deutlich reduzierter Anteil dieser unerwünschten Ereignisse berichtet wurde und ab Monat 24 lediglich bei einem von 17 Studienteilnehmern (5,9 %) eine Neutropenie aufgetreten ist. Zudem sind Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems (Leukozytopenie, Thrombozytopenie und Anämie) sowie die venookklusive Erkrankung der Leber als anerkannte Nebenwirkungen in der Fachinformation von Busulfan genannt (124). Auch die häufig beobachteten und teilweise schwerwiegenden bzw. schweren (Grad  $\geq 3$ ) Infektionen und parasitären Erkrankungen zählen zu den bekannten unerwünschten Ereignissen im Rahmen einer Stammzelltransplantation mit vorhergehender myeloablativen Konditionierung und können in erster Linie mit der vollständigen Zerstörung des patienteneigenen Blut- und Immunsystems in Vorbereitung auf die Transplantation in Verbindung gebracht (123, 124).

Zusammenfassend zeigen die Daten zu dem Endpunkt unerwünschte Ereignisse, dass die aufgetretenen UE, schwerwiegenden UE und schweren (Grad  $\geq 3$ ) UE insgesamt ein Profil widerspiegeln, welches im Bereich der Stammzelltransplantation mit vorhergehender myeloablativer Konditionierung bekannt ist. Insgesamt wurde **kein Schaden** zu Ungunsten der Behandlung mit Zynteglo™ festgestellt.

***Endpunkte: Nachweis von Vektor-abgeleiteten RCL und Anteil Patienten, die die Definition der klonalen Dominanz erfüllen***

Die Entstehung von Vektor-abgeleiteten replikationskompetenten Lentiviren (RCL) sowie die Ausbildung von klonal dominanten Zellpopulationen aufgrund von Insertionsmutagenese zählen zu den größten Sicherheitsbedenken einer Gentherapie und können z. B. die Entwicklung von Leukämien verursachen, die im schlimmsten Fall zum Tod des Patienten führen können. Aus diesem Grund werden Untersuchungen zum Ausschluss von Vektor-abgeleiteten RCL und klonal dominanten Zellpopulationen aufgrund von Insertionsmutagenese in der EMA-Leitlinie zur Nachbeobachtung von Patienten, die mit einem gentherapeutischen Produkt behandelt wurden, explizit empfohlen (80).

Für die Analyse des Endpunktes Nachweis von Vektor-abgeleiteten RCL bzw. Anteil Studienteilnehmer, die die Definition der klonalen Dominanz erfüllen wurden insgesamt in allen eingeschlossenen Studien, abhängig von dem Zeitpunkt der Studienuntersuchung, bis zu 32 Studienteilnehmer bzw. bis zu 30 Studienteilnehmer analysiert. Während der gesamten Beobachtungszeit wurde bei keinem der analysierten Studienteilnehmer ein positiver Nachweis von Vektor-abgeleitete RCL oder klonal dominanten Zellpopulationen erbracht, wodurch die Sicherheit von Zynteglo™ demonstriert wurde. Insgesamt wurde somit **kein Schaden** zu Ungunsten der Behandlung mit Zynteglo™ festgestellt.

### Fazit zur Nutzendimension Sicherheit

Für die Nutzendimension Sicherheit ergibt sich daher entsprechend AM-NutzenV § 5 Absatz 7 und § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V in der Gesamtschau **kein Schaden** zu Ungunsten der Behandlung mit Zynteglo™.

### *Abschließende Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Zynteglo™®*

Die langanhaltende Transfusionsunabhängigkeit durch die Behandlung mit Zynteglo™ stellt für Patienten im Alter ab zwölf Jahren mit TDT, die keinen  $\beta^0/\beta^0$ -Genotyp haben, und die für eine HSZT geeignet sind, für die aber kein HLA-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht, einen **erheblichen Zusatznutzen** dar. Die Transfusionsunabhängigkeit resultiert in langanhaltender Therapiefreiheit, der Vermeidung der mit der Dauertransfusions- und Chelattherapie verbundenen Nebenwirkungen sowie der Symptombefreiheit der Grunderkrankung. Aufgrund der Behebung der genetischen Ursache der Erkrankung durch die Behandlung mit Zynteglo™ wird zudem erwartet, dass die Transfusionsunabhängigkeit der Patienten ein Leben lang anhält. Die Zynteglo™-Therapie ermöglicht den Patienten durch die Bildung intakter  $\beta$ -Globinketten eine effektive Erythropoese, mit der damit einhergehenden Vermeidung von Anämie, extramedullärer Hämatopoese, Knochenmarksexpansion und diverser Symptome. Dies wird durch die langfristige Erhaltung eines stabilen Hb-Wertes der Teilnehmer der herangezogenen Studien abgebildet und stellt ebenfalls einen **erheblichen Zusatznutzen** dar. Die Daten zum allgemeinen Gesundheitszustand (EQ-5D(-Y) VAS) sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (PedsQL, SF-36v2 und FACT-BMT) der Studie HGB-207 basieren bisher auf einer Interimsanalyse mit nur wenigen Patienten. Daher sind die Daten bislang zu unreif um eine valide Aussagen zu der Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu treffen. Für die Nutzendimension der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird daher ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** abgeleitet. Die in den dargestellten Studien beobachteten UE, schwerwiegenden UE und schweren (Grad  $\geq 3$ ) UE spiegeln insgesamt ein Profil wider, welches im Bereich der autologen Stammzelltransplantation mit vorhergehender myeloablativer Konditionierung bekannt und zu erwarten ist. Insgesamt wurde somit **kein Schaden** zu Ungunsten der Behandlung mit Zynteglo™ festgestellt. Todesfälle sowie Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen traten nicht auf.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der für die Nutzenbewertung herangezogenen Studien, für welche aufgrund der Besonderheiten in den patientenrelevanten Endpunkten bei  $\beta$ -Thalassämie und der Therapie mit Zynteglo™, der eine myeloablativ Konditionierung vorausgeht, eine Alternative aus ethischen Gründen nicht vertretbar wäre, ist auf Studienebene von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Da die Transfusionsunabhängigkeit jedoch ein objektiver Endpunkt ist, der durch das einarmige Studiendesign keinem Verzerrungspotenzial unterliegt und ein spontanes Erreichen einer Transfusionsunabhängigkeit aufgrund der genetischen Ursache der Erkrankung unwahrscheinlich ist, kann der Zusatznutzen für diesen Endpunkt mit einer hohen Ergebnissicherheit abgeleitet werden.

In Anbetracht der langanhaltenden Therapiefreiheit, die einen dramatischen therapeutischen Effekt bisher unbekanntem Ausmaßes im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV darstellt, der

potenziellen Vermeidung von Spätfolgen durch jahrelange Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten und Organschäden durch Eisentoxizität, der möglichen Verbesserung der Lebensqualität durch Vermeidung von Krankenhausbesuchen wegen Transfusionen und des akzeptablen Sicherheitsprofils lässt sich zusammenfassend ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen** für Zynteglo™ zur Behandlung von Patienten im Alter ab zwölf Jahren mit TDT, die keinen  $\beta^0/\beta^0$ -Genotyp haben, und die für eine HSZ geeignet sind, für die aber kein HLA-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung, ableiten.

#### 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 4-88: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten im Alter ab 12 Jahren mit TDT, die keinen $\beta^0/\beta^0$ -Genotyp haben, und die für eine HSZ geeignet sind, für die aber kein HLA-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht	Erheblich
HLA: humanes Leukozyten-Antigen; HSZ: hämatopoetische Stammzellen; HSZT: hämatopoetische Stammzelltransplantation; TDT: transfusionsabhängiger $\beta$ -Thalassämie	

#### 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.*

Nicht zutreffend.

##### 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.*

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Zynteglo™ im zugelassenen Anwendungsgebiet wird auf Basis der pivotalen Zulassungsstudie HGB-207, einer einarmigen, unverblindeten Phase 3-Studie, bestimmt. Zusätzliche Evidenz wird durch die einarmigen, unverblindeten Phase 1/2 Studien HGB-205 und HGB-204, die einarmige, unverblindete Phase 3 Studie HGB-212, sowie die einarmige, unverblindete Langzeit Follow-up Studie LTF-303 dargestellt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die Daten aller eingeschlossenen Studien (HGB-207, HGB-205, HGB-204, HGB-212 und LTF-303) deskriptiv gepoolt.

Die Standardbehandlung von Patienten mit TDT besteht aus einer lebenslangen und regelmäßigen Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer dauerhaften Chelattherapie zur Behandlung der fortschreitenden Eisenüberladung der Organe. Aufgrund der genetischen Ursache der  $\beta$ -Thalassämie, welche durch die symptomatische Standardtherapie mit Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer dauerhaften Chelattherapie nicht adressiert wird, ist eine spontane Verbesserung des Transfusionsbedarfs der Patienten nicht möglich. Aus diesem Grund ist eine entsprechende Vergleichsgruppe unter der zuvor beschriebenen symptomatischen Standardtherapie nicht für die Einschätzung der Wirksamkeit von Zynteglo™ basierend auf den primären und sekundären Studienendpunkten Transfusionsunabhängigkeit und Transfusionsreduktion geeignet. Die einzige kurative Behandlungsmöglichkeit von Patienten mit TDT ist bis heute eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation in Kombination mit einer vorhergehenden myeloablativen Konditionierung. Aufgrund des zugelassenen Anwendungsgebiets von Zynteglo™ für Patienten ab zwölf Jahren mit TDT, die keinen  $\beta^0/\beta^0$ -Genotyp haben, und die für eine HSZT geeignet sind, für die aber kein HLA-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht, ist eine allogene Stammzelltransplantation als Vergleichsgruppe für die Studienbehandlung mit Zynteglo™ nicht geeignet. Des Weiteren ist eine Vergleichsgruppe, die statt Zynteglo™ mit Placebo behandelt wird, aufgrund der potenziellen Toxizität von Busulfan, welches in den eingeschlossenen Studien zur myeloablativen Konditionierung eingesetzt wurde, aus ethischer Sicht ebenfalls nicht zu vertreten.

Aus diesen Gründen wurde ein einarmiges Studiendesign gewählt, bei dem die Studienteilnehmer durch den Vergleich der relevanten Parameter innerhalb der letzten zwei Jahre vor Studieneinschluss mit den entsprechenden Parametern nach der Behandlung mit Zynteglo™ jeweils als ihre eigene Kontrolle dienten. Diese Vorgehensweise wurde von der SAWP als geeignet anerkannt und kann für die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Zynteglo™ im zugelassenen Anwendungsgebiet herangezogen werden (118).

#### 4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Nicht zutreffend.

#### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>13</sup>, Molenberghs 2010<sup>14</sup>). 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 2006<sup>15</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>16</sup>) 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

<sup>13</sup> Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

<sup>14</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

<sup>15</sup> Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

<sup>16</sup> Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.6 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).*

Studie	Quelle
HGB-207 (NCT02906202)	<u>Studienprotokoll</u> (113) <u>Studienbericht</u> (102, 103) <u>Registereinträge:</u> clinicaltrials.gov (86) clinicaltrialsregister.eu (87) WHO ICTRP (88, 89) PharmNet.Bund (90)
HGB-205 (NCT02151526)	<u>Studienprotokoll</u> (111) <u>Studienbericht</u> (104) <u>Registereinträge:</u> clinicaltrials.gov (91) clinicaltrialsregister.eu (92) WHO ICTRP (93) <u>Publikation:</u> Thompson et al., 2018 (85)
HGB-204 (NCT01745120)	<u>Studienprotokoll</u> (110) <u>Studienbericht</u> (106) <u>Registereinträge:</u> clinicaltrials.gov (94) WHO ICTRP (95) <u>Publikation:</u> Thompson et al., 2018 (85)

Studie	Quelle
HGB-212 (NCT03207009)	<u>Studienprotokoll</u> (114) <u>Studienbericht</u> (107) <u>Registereinträge:</u> clinicaltrials.gov (96) clinicaltrialsregister.eu (97) WHO ICTRP (98) PharmNet.Bund (99)
LTF-303 (NCT02633943)	<u>Studienprotokoll</u> (112) <u>Studienbericht</u> (108, 109) <u>Registereinträge:</u> clinicaltrials.gov (100) WHO ICTRP (101)



#### 4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. bluebird bio (Netherlands) B.V. Fachinformation: Zynteglo 1,2–20 × 10<sup>6</sup> Zellen/ml Infusionsdispersion. 2019.
2. Europäische Gemeinschaft (EG). Verordnung (Eg) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates. 2009.
3. bluebird bio Inc. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: Zynteglo. 2019.
4. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *American journal of public health*. 2004;94(3):361-6.
5. Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA). Scientific recommendation on classification of advanced therapy medicinal products. 2012.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 5.0 vom 10.07.2017. 2017.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. 2019.
8. Borgna-Pignatti C. The life of patients with thalassemia major. *Haematologica*. 2010;95(3):345-8.
9. Modell B, Khan M, Darlison M, Westwood MA, Ingram D, Pennell DJ. Improved survival of thalassaemia major in the UK and relation to T2\* cardiovascular magnetic resonance. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2008;10:42.
10. Borgna-Pignatti C. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *haematologica*. 2004;89(10):1187-93.
11. Ladis V, Chouliaras G, Berdoukas V, Chatziliami A, Fragodimitri C, Karabatsos F, et al. Survival in a large cohort of Greek patients with transfusion-dependent beta thalassaemia and mortality ratios compared to the general population. *European Journal of Haematology*. 2011;86(4):332-8.
12. bluebird bio Inc. Analyses of Transfusion-Dependent  $\beta$ -Thalassemia Patients Based on Hospital Episode Statistics Database (England). 2018.
13. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). Leitlinie Beta Thalassämie 2012. [Access Date: 23.09.2019].
14. Baronciani D, Angelucci E, Potschger U, Gaziev J, Yesilipek A, Zecca M, et al. Hemopoietic stem cell transplantation in thalassemia: a report from the European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation Hemoglobinopathy Registry, 2000-2010. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(4):536-41.
15. Gaziev J, Sodani P, Polchi P, Andreani M, Lucarelli G. Bone marrow transplantation in adults with thalassemia: Treatment and long-term follow-up. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1054:196-205.
16. Lucarelli G, Isgro A, Sodani P, Gaziev J. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia and sickle cell anemia. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2012;2(5):a011825.
17. Cario H. Beta ( $\beta$ )-Thalassämie. Kompetenznetz Pädiatrische Onkologie und Hämatologie; 2012.

18. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). Leitlinie Graft-versus-Host Erkrankung, chronisch. 2017. [Access Date: 23.09.2019].
19. Bundesärztekammer (BÄK). Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. 2014.
20. Müller MM, Geisen C, Zacharowski K, Tonn T, Seifried E. Transfusion von Erythrozytenkonzentraten. Deutsches Ärzteblatt. 2015;112(29-30):507-18.
21. Cario H. Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der sekundären Eisenüberladung bei Patienten mit angeborenen Anämien. AWMF online; 2015. [Access Date: 23.09.2019].
22. Chamberland ME, Alter HJ, Busch MP, Nemo G, Ricketts M. Emerging infectious disease issues in blood safety. Emerging infectious diseases. 2001;7(3 Suppl):552-3.
23. Guertler L. Virus safety of human blood, plasma, and derived products. Thrombosis research. 2002;107 Suppl 1:S39-45.
24. Busch MP, Kleinman SH, Nemo GJ. Current and emerging infectious risks of blood transfusions. JAMA. 2003;289(8):959-62.
25. Offergeld R, Stark K, Hamouda O. Infektionen bei Blutspendern. Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz. 2003;46:775-9.
26. Javanbakht M, Keshtkaran A, Shabaninejad H, Karami H, Zakerinia M, Delavari S. Comparison of Blood Transfusion Plus Chelation Therapy and Bone Marrow Transplantation in Patients with beta-Thalassemia: Application of SF-36, EQ-5D, and Visual Analogue Scale Measures. Int J Health Policy Manag. 2015;4(11):733-40.
27. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2017-B-250. LentiGlobin zur Behandlung einer transfusions-abhängigen  $\beta$ -Thalassämie. 2018.
28. Wood JC. Guidelines for quantifying iron overload. Hematology American Society of Hematology Education Program. 2014;2014(1):210-5.
29. Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, Ripalti M, Baronciani D, Giardini C, et al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major. The New England journal of medicine. 2000;343(5):327-31.
30. Cappellini MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V. Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT), 3rd edition: Thalassaemia International Federation; 2014.
31. Cario H, Kohne E. Leitlinie AWMF 025/017 Thalassämie. 2016. [Access Date: 23.09.2019].
32. World Health Organization (WHO). Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Geneva: Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva; 2011.
33. Kontoghiorghe CN, Kontoghiorghe GJ. Efficacy and safety of iron-chelation therapy with deferoxamine, deferiprone, and deferasirox for the treatment of iron-loaded patients with non-transfusion-dependent thalassemia syndromes. Drug design, development and therapy. 2016;10:465-81.
34. Angelucci E, Muretto P, Lucarelli G, Ripalti M, Baronciani D, Erer B, et al. Phlebotomy to reduce iron overload in patients cured of thalassemia by bone marrow transplantation. Italian Cooperative Group for Phlebotomy Treatment of Transplanted Thalassaemia Patients. Blood. 1997;90(3):994-8.
35. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-3L User Guide. 2018.
36. Wille N, Badia X, Bonsel G, Burstrom K, Cavrini G, Devlin N, et al. Development of the EQ-5D-Y: a child-friendly version of the EQ-5D. Quality of life research : an

- international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation. 2010;19(6):875-86.
37. EuroQol Group. EuroQol-a new facility for the measurement of health-related quality of life. Health policy (Amsterdam, Netherlands). 1990;16(3):199-208.
  38. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Pitolisant. 2016.
  39. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Lumacaftor/Ivacaftor. 2016.
  40. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Osimertinib – (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung) 2017. 2017.
  41. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Fingolimod – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2012. 2012.
  42. Seyedifar M, Dorkoosh FA, Hamidieh AA, Naderi M, Karami H, Karimi M, et al. Health-Related Quality of Life and Health Utility Values in Beta Thalassemia Major Patients Receiving Different Types of Iron Chelators in Iran. International journal of hematology-oncology and stem cell research. 2016;10(4):224-31.
  43. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health and quality of life outcomes. 2007;5:70.
  44. Chen P, Lin KC, Liang RJ, Wu CY, Chen CL, Chang KC. Validity, responsiveness, and minimal clinically important difference of EQ-5D-5L in stroke patients undergoing rehabilitation. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation. 2016;25(6):1585-96.
  45. Ravens-Sieberer U, Wille N, Badia X, Bonsel G, Burstrom K, Cavrini G, et al. Feasibility, reliability, and validity of the EQ-5D-Y: results from a multinational study. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation. 2010;19(6):887-97.
  46. Scott D, Ferguson GD, Jelsma J. The use of the EQ-5D-Y health related quality of life outcome measure in children in the Western Cape, South Africa: psychometric properties, feasibility and usefulness - a longitudinal, analytical study. Health and quality of life outcomes. 2017;15(1):12.
  47. Scalone L, Tomasetto C, Matteucci MC, Selleri P, Broccoli S, Pacelli B, et al. Assessing quality of life in children and adolescents: development and validation of the Italian version of the EQ-5D-Y. Italian Journal of Public Health. 2011;8(4):331-41.
  48. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Eftrenonacog alfa. 2016.
  49. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJufVS). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-

- Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). Bundesgesetzblatt Jahrgang 10 Teil I Nr 68. 2010.
50. Varni JW, Seid M, Kurtin PS. PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations. *Medical care*. 2001;39(8):800-12.
  51. Desai AD, Zhou C, Stanford S, Haaland W, Varni JW, Mangione-Smith RM. Validity and responsiveness of the pediatric quality of life inventory (PedsQL) 4.0 generic core scales in the pediatric inpatient setting. *JAMA pediatrics*. 2014;168(12):1114-21.
  52. Amaya-Arias AC, Alzate JP, Eslava-Schmalbach JH. Construct and Criterion Validity of the PedsQL 4.0 Instrument (Pediatric Quality of Life Inventory) in Colombia. *International journal of preventive medicine*. 2017;8:57.
  53. Felder-Puig R, Frey E, Proksch K, Varni JW, Gadner H, Topf R. Validation of the German version of the Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) in childhood cancer patients off treatment and children with epilepsy. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2004;13(1):223-34.
  54. Boonchooduang N, Louthrenoo O, Choeyprasert W, Charoenkwan P. Health-Related Quality of Life in Adolescents with Thalassemia. *Pediatric Hematology and Oncology*. 2015;32(5):341-8.
  55. Caocci G, Efficace F, Ciotti F, Roncarolo MG, Vacca A, Piras E, et al. Health related quality of life in Middle Eastern children with beta-thalassemia. *BMC Blood Disorders*. 2012;12(1):6.
  56. Abdul-Zahra HA, Hassan MK, Ahmed BA. Health-related Quality of Life in Children and Adolescents With beta-Thalassemia Major on Different Iron Chelators in Basra, Iraq. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2016;38(7):503-11.
  57. Sharma S, Seth B, Jawade P, Ingale M, Setia MS. Quality of Life in Children with Thalassemia and their Caregivers in India. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2017;84(3):188-94.
  58. Ayoub MD, Radi SA, Azab AM, Abulaban AA, Balkhoyor AH, Bedair SW, et al. Quality of life among children with beta-thalassemia major treated in Western Saudi Arabia. *Saudi medical journal*. 2013;34(12):1281-6.
  59. Wahyuni MS, Ali M, Rosdiana N, Lubis B. Quality of life assessment of children with thalassemia. *Paediatrica Indonesiana*. 2011;51(3):163-9.
  60. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo. Wirkstoff: Ataluren. 2015.
  61. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo. Wirkstoff: Cerliponase alfa. 2017.
  62. Hilliard ME, Lawrence JM, Modi AC, Anderson A, Crume T, Dolan LM, et al. Identification of minimal clinically important difference scores of the PedsQL in children, adolescents, and young adults with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2013;36(7):1891-7.
  63. Strullu M, Rakotonjanahary J, Tarral E, Savagner C, Thomas C, Mechinaud F, et al. Evaluation of health related quality of life in children with immune thrombocytopenia

- with the PedsQL 4.0 Generic Core Scales: a study on behalf of the pays de Loire pediatric hematology network. Health and quality of life outcomes. 2013;11:193.
64. Scalone L, Mantovani LG, Krol M, Rofail D, Ravera S, Bisconte MG, et al. Costs, quality of life, treatment satisfaction and compliance in patients with beta-thalassemia major undergoing iron chelation therapy: the ITHACA study. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(7):1905-17.
  65. Ware JE, Jr. SF-36 health survey update. *Spine.* 2000;25(24):3130-9.
  66. Frendl DM, Ware JE, Jr. Patient-reported functional health and well-being outcomes with drug therapy: a systematic review of randomized trials using the SF-36 health survey. *Medical care.* 2014;52(5):439-45.
  67. Ellert U, Kurth BM. Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Erwachsenen in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt.* 2013;56:643-9.
  68. Sobota A, Yamashita R, Xu Y, Trachtenberg F, Kohlbry P, Kleinert DA, et al. Quality of life in thalassemia: a comparison of SF-36 results from the thalassemia longitudinal cohort to reported literature and the US norms. *Am J Hematol.* 2011;86(1):92-5.
  69. Klaassen RJ, Barrowman N, Merelles-Pulcini M, Vichinsky EP, Sweeters N, Kirby-Allen M, et al. Validation and reliability of a disease-specific quality of life measure (the TranQol) in adults and children with thalassaemia major. *Br J Haematol.* 2014;164(3):431-7.
  70. Haghpanah S, Nasirabadi S, Ghaffarpasand F, Karami R, Mahmoodi M, Parand S, et al. Quality of life among Iranian patients with beta-thalassemia major using the SF-36 questionnaire. *Sao Paulo medical journal = Revista paulista de medicina.* 2013;131(3):166-72.
  71. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 521. Baricitinib (Rheumatoide Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2017.
  72. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo. Wirkstoff: Siltuximab. 2014.
  73. McQuellon RP, Russell GB, Cella DF, Craven BL, Brady M, Bonomi A, et al. Quality of life measurement in bone marrow transplantation: development of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplant (FACT-BMT) scale. *Bone Marrow Transplant.* 1997;19(4):357-68.
  74. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo. Wirkstoff: Letemovir. 2018.
  75. Kopp M, Schweigkofler H, Holzner B, Nachbaur D, Niederwieser D, Fleischhacker WW, et al. EORTC QLQ-C30 and FACT-BMT for the measurement of quality of life in bone marrow transplant recipients: a comparison. *Eur J Haematol.* 2000;65(2):97-103.
  76. La Nasa G, Caocci G, Efficace F, Dessi C, Vacca A, Piras E, et al. Long-term health-related quality of life evaluated more than 20 years after hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia. *Blood.* 2013;122(13):2262-70.

77. Sastry L, Xu Y, Duffy L, Koop S, Jasti A, Roehl H, et al. Product-enhanced reverse transcriptase assay for replication-competent retrovirus and lentivirus detection. *Human gene therapy*. 2005;16(10):1227-36.
78. Sastry L, Xu Y, Johnson T, Desai K, Rissing D, Marsh J, et al. Certification assays for HIV-1-based vectors: frequent passage of gag sequences without evidence of replication-competent viruses. *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy*. 2003;8(5):830-9.
79. Cornetta K, Duffy L, Turtle CJ, Jensen M, Forman S, Binder-Scholl G, et al. Absence of Replication-Competent Lentivirus in the Clinic: Analysis of Infused T Cell Products. *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy*. 2018;26(1):280-8.
80. Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA). COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE: GUIDELINE ON FOLLOW-UP OF PATIENTS ADMINISTERED WITH GENE THERAPY MEDICINAL PRODUCTS. 2008.
81. Donahue RE, Kessler SW, Bodine D, McDonagh K, Dunbar C, Goodman S, et al. Helper virus induced T cell lymphoma in nonhuman primates after retroviral mediated gene transfer. *The Journal of experimental medicine*. 1992;176(4):1125-35.
82. Schmidt M, Schwarzwaelder K, Bartholomae C, Zaoui K, Ball C, Pilz I, et al. High-resolution insertion-site analysis by linear amplification-mediated PCR (LAM-PCR). *Nature methods*. 2007;4(12):1051-7.
83. Biasco L, Baricordi C, Aiuti A. Retroviral integrations in gene therapy trials. *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy*. 2012;20(4):709-16.
84. Fehse B, Roeder I. Insertional mutagenesis and clonal dominance: biological and statistical considerations. *Gene therapy*. 2008;15(2):143-53.
85. Thompson AA, Walters MC, Kwiatkowski J, Rasko JEJ, Ribeil JA, Hongeng S, et al. Gene Therapy in Patients with Transfusion-Dependent beta-Thalassemia. *The New England journal of medicine*. 2018;378(16):1479-93.
86. bluebird bio Inc. Registerbericht. ClinicalTrials.gov: A Phase 3 Single Arm Study Evaluating the Efficacy and Safety of Gene Therapy in Subjects With Transfusion-dependent  $\beta$ -Thalassemia, Who do Not Have a  $\beta^0/\beta^0$  Genotype, by Transplantation of Autologous CD34<sup>+</sup> Stem Cells Transduced Ex Vivo With a Lentiviral  $\beta^{A-T87Q}$ -Globin Vector in Subjects  $\leq 50$  Years of Age (NCT02906202) 2019 [Access Date: 01.10.2019]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02906202>].
87. bluebird bio Inc. Registerbericht. EU Clinical Trials Register: A Phase 3 Single Arm Study Evaluating the Efficacy and Safety of Gene Therapy in Subjects with Transfusion-dependent  $\beta$ -Thalassemia, who do not have  $\beta^0/\beta^0$  Genotype, by Transplantation of Autologous CD34<sup>+</sup> Stem Cells Transduced Ex Vivo with a Lentiviral  $\beta^{A-T87Q}$ -Globin Vector in Subjects  $\leq 50$  Years of Age (EudraCT 2015-004122-33) 2019 [Access Date: 01.10.2019]. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-004122-33>].
88. bluebird bio Inc. Registerbericht. WHO ICTRP: A Phase 3 Single Arm Study Evaluating the Efficacy and Safety of Gene Therapy in Subjects with Transfusion-dependent  $\beta$ -Thalassemia, who do not have  $\beta^0/\beta^0$  Genotype, by Transplantation of Autologous CD34<sup>+</sup> Stem Cells Transduced Ex Vivo with a Lentiviral  $\beta^{A-T87Q}$ -Globin Vector in Subjects  $\leq 50$  Years of Age (EUCTR2015-004122-33-DE) 2019 [Access Date: 01.10.2019]. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004122-33-DE>].

89. bluebird bio Inc. Registerbericht. WHO ICTRP: A Phase 3 Single Arm Study Evaluating the Efficacy and Safety of Gene Therapy in Subjects with Transfusion-dependent  $\beta$ -Thalassemia, who do not have  $\beta^0/\beta^0$  Genotype, by Transplantation of Autologous CD34<sup>+</sup> Stem Cells Transduced Ex Vivo with a Lentiviral  $\beta^{A-T87Q}$ -Globin Vector in Subjects  $\geq 12$  and  $\leq 50$  Years of Age (EUCTR2015-004122-33-IT) 2019 [Access Date: 01.10.2019. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004122-33-IT>].
90. bluebird bio Inc. Registerbericht. PharmNet.Bund: A Phase 3 Single Arm Study Evaluating the Efficacy and Safety of Gene Therapy in Subjects with Transfusion-dependent beta-Thalassemia, who do not have  $\beta^0/\beta^0$  Genotype, by Transplantation of Autologous CD34<sup>+</sup> Stem Cells Transduced Ex Vivo with a Lentiviral  $\beta^{A-T87Q}$ -Globin Vector in Subjects  $\leq 50$  Years of Age (EudraCT 2015-004122-33) 2019 [Access Date: 01.10.2019. Available from: [https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments#\\_DEFANCHOR\\_](https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments#_DEFANCHOR_)].
91. bluebird bio Inc. Registerbericht. ClinicalTrials.gov: A Phase I/II Open Label Study Evaluating the Safety and Efficacy of Gene Therapy of the Beta-Hemoglobinopathies (Sickle Cell Disease and Beta-Thalassemia Major) by Transplantation of Autologous CD34<sup>+</sup> Stem Cells Transduced Ex Vivo With a Lentiviral  $\beta^{A-T87Q}$  Globin Vector (LentiGlobin BB305 Drug Product) (NCT02151526) 2019 [Access Date: 01.10.2019. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02151526>].
92. bluebird bio Inc. Registerbericht. EU Clinical Trials Register: A Phase 1/2 Open Label Study Evaluating the Safety and Efficacy of Gene Therapy of the Beta-Hemoglobinopathies (Sickle Cell Disease and Beta-Thalassemia Major) by Transplantation of Autologous CD34<sup>+</sup> Stem Cells Transduced Ex Vivo With a Lentiviral  $\beta^{A-T87Q}$  Globin Vector (LentiGlobin BB305 Drug Product) (EudraCT 2012-000695-42) 2019 [Access Date: 01.10.2019. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-000695-42>].
93. bluebird bio Inc. Registerbericht. WHO ICTRP: A Phase 1/2 Open Label Study Evaluating the Safety and Efficacy of Gene Therapy of the Beta-Hemoglobinopathies (Sickle Cell Disease and Beta-Thalassemia Major) by Transplantation of Autologous CD34<sup>+</sup> Stem Cells Transduced Ex Vivo With a Lentiviral  $\beta^{A-T87Q}$  Globin Vector (LentiGlobin BB305 Drug Product) (NCT02151526) 2019 [Access Date: 01.10.2019. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02151526>].
94. bluebird bio Inc. Registerbericht. ClinicalTrials.gov: A Phase 1/2 Open Label Study Evaluating the Safety and Efficacy of Gene Therapy in Subjects With Beta-Thalassemia Major by Transplantation of Autologous CD34<sup>+</sup> Cells Transduced Ex Vivo With a Lentiviral  $\beta^{A-T87Q}$ -Globin Vector (LentiGlobin<sup>®</sup> BB305 Drug Product) (NCT01745120) 2019 [Access Date: 01.10.2019. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01745120>].
95. bluebird bio Inc. Registerbericht. WHO ICTRP: A Phase 1/2 Open Label Study Evaluating the Safety and Efficacy of Gene Therapy in Subjects With  $\beta$ -Thalassemia Major by Transplantation of Autologous CD34<sup>+</sup> Cells Transduced Ex Vivo With a Lentiviral  $\beta^{A-T87Q}$ -Globin Vector (LentiGlobin<sup>®</sup> BB305 Drug Product) (NCT01745120) 2019 [Access Date: 01.10.2019. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01745120>].
96. bluebird bio Inc. Registerbericht. ClinicalTrials.gov: A Phase 3 Single Arm Study Evaluating the Efficacy and Safety of Gene Therapy in Subjects With Transfusion-dependent  $\beta$ -Thalassemia, Who Have a  $\beta^0/\beta^0$  Genotype, by Transplantation of

- Autologous CD34<sup>+</sup> Stem Cells Transduced Ex Vivo With a Lentiviral  $\beta^{A-T87Q}$ -Globin Vector in Subjects  $\leq 50$  Years of Age (NCT03207009) 2019 [Access Date: 01.10.2019. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02906202>].
97. bluebird bio Inc. Registerbericht. EU Clinical Trials Register: A Phase 3 Single Arm Study Evaluating the Efficacy and Safety of Gene Therapy in Subjects with Transfusion-dependent  $\beta$ -Thalassemia, who have a  $\beta^0/\beta^0$  Genotype, by Transplantation of Autologous CD34<sup>+</sup> Stem Cells Transduced Ex Vivo with a Lentiviral  $\beta^{A-T87Q}$  Globin Vector in Subjects  $\leq 50$  Years of Age (EudraCT 2016-003611-35) 2019 [Access Date: 01.10.2019. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003611-35>].
98. bluebird bio Inc. Registerbericht. WHO ICTRP: A Phase 3 Single Arm Study Evaluating the Efficacy and Safety of Gene Therapy in Subjects with Transfusion-dependent  $\beta$ -Thalassemia, who have a  $\beta^0/\beta^0$  Genotype, by Transplantation of Autologous CD34<sup>+</sup> Stem Cells Transduced Ex Vivo with a Lentiviral  $\beta^{A-T87Q}$  Globin Vector in Subjects  $\leq 50$  Years of Age (EUCTR2016-003611-35-DE) 2019 [Access Date: 01.10.2019. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003611-35-DE>].
99. bluebird bio Inc. Registerbericht. PharmNet.Bund: A Phase 3 Single Arm Study Evaluating the Efficacy and Safety of Gene Therapy in Subjects with Transfusion-dependent beta-Thalassemia by Transplantation of Autologous CD34<sup>+</sup> Stem Cells Transduced Ex Vivo with a Lentiviral  $\beta^{A-T87Q}$  Globin Vector in Subjects  $\leq 50$  Years of Age (EudraCT 2016-003611-35) 2019 [Access Date: 01.10.2019].
100. bluebird bio Inc. Registerbericht. ClinicalTrials.gov: Longterm Follow-up of Subjects With Hemoglobinopathies Treated With Ex Vivo Gene Therapy Using Autologous Hematopoietic Stem Cells Transduced With a Lentiviral Vector (NCT02633943) 2019 [Access Date: 01.10.2019. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02633943>].
101. bluebird bio Inc. Registerbericht. WHO ICTRP: Longterm Follow-up of Subjects With Hemoglobinopathies Treated With Ex Vivo Gene Therapy Using Autologous Hematopoietic Stem Cells Transduced With a Lentiviral Vettore (NCT02633943) 2019 [Access Date: 01.10.2019. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02633943>].
102. bluebird bio Inc. Interim Clinical Study Report HGB-207 (version 1.0): A Phase 3 Single Arm Study Evaluating the Efficacy and Safety of Gene Therapy in Subjects with Transfusion-dependent  $\beta$ -Thalassemia, who do not have a  $\beta^0/\beta^0$  Genotype, by Transplantation of Autologous CD34<sup>+</sup> Stem Cells Transduced Ex Vivo with a Lentiviral  $\beta^{A-T87Q}$ -Globin Vector in Subjects  $\leq 50$  Years of Age. 2018.
103. bluebird bio Inc. Interim Clinical Study Report HGB-207 (version 2.0). A Phase 3 Single Arm Study Evaluating the Efficacy and Safety of Gene Therapy in Subjects with Transfusion-dependent  $\beta$ -Thalassemia, who do not have a  $\beta^0/\beta^0$  Genotype, by Transplantation of Autologous CD34<sup>+</sup> Stem Cells Transduced Ex Vivo with a Lentiviral  $\beta^{A-T87Q}$ -Globin Vector in Subjects  $\leq 50$  Years of Age. 2019.
104. bluebird bio Inc. Clinical Study Report HGB-205 (version 1.0). A Phase 1/2 Open Label Study Evaluating The Safety And Efficacy Of Gene Therapy Of The Beta-Hemoglobinopathies (Sickle Cell Anemia And B-Thalassemia Major) By Transplantation Of Autologous CD34<sup>+</sup> Stem Cells Transduced Ex Vivo With A Lentiviral  $\beta^{A-T87Q}$ -Globin Vector (Lentiglobin BB305 Drug Product). 2018.



105. Ribeil JA, Hacein-Bey-Abina S, Payen E, Magnani A, Semeraro M, Magrin E, et al. Gene Therapy in a Patient with Sickle Cell Disease. *The New England journal of medicine*. 2017;376(9):848-55.
106. bluebird bio Inc. Clinical Study Report HGB-204 (version 1.0). A Phase 1/2, Open Label Study Evaluating the Safety and Efficacy of Gene Therapy in Subjects with  $\beta$ -Thalassemia Major by Transplantation of Autologous CD34<sup>+</sup> Stem Cells Transduced Ex Vivo with a Lentiviral  $\beta^{A-T87Q}$ -Globin Vector (LentiGlobin BB305 Drug Product). 2018.
107. bluebird bio Inc. Interim Clinical Study Report HGB-212 (version 1.0). A Phase 3 Single Arm Study Evaluating the Efficacy and Safety of Gene Therapy in Subjects with Transfusion-dependent  $\beta$ -Thalassemia by Transplantation of Autologous CD34<sup>+</sup> Stem Cells Transduced Ex Vivo with a Lentiviral  $\beta^{A-T87Q}$ -Globin Vector in Subjects  $\leq 50$  Years of Age. 2019.
108. bluebird bio Inc. Interim Clinical Study Report LTF-303 (version 1.0). Longterm Follow-up of Subjects with Hemoglobinopathies Treated with Ex Vivo Gene Therapy Using Autologous Hematopoietic Stem Cells Transduced with a Lentiviral Vector. 2018.
109. bluebird bio Inc. Interim Clinical Study Report LTF-303 (version 2.0). Longterm Follow-up of Subjects with Hemoglobinopathies Treated with Ex Vivo Gene Therapy Using Autologous Hematopoietic Stem Cells Transduced with a Lentiviral Vector. 2019.
110. bluebird bio Inc. Clinical Study Protocol HGB-204 (version 5.0). A Phase 1/2, Open Label Study Evaluating the Safety and Efficacy of Gene Therapy in Subjects with  $\beta$ -Thalassemia Major by Transplantation of Autologous CD34<sup>+</sup> Stem Cells Transduced Ex Vivo with a Lentiviral  $\beta^{A-T87Q}$ -Globin Vector (LentiGlobin BB305 Drug Product). 2015.
111. bluebird bio Inc. Clinical Study Protocol HGB-205 (version 5.0). A Phase 1/2 Open Label Study Evaluating the Safety and Efficacy of Gene Therapy of the  $\beta$ -Hemoglobinopathies Sickle Cell Anemia and  $\beta$ -Thalassemia Major) by Transplantation of Autologous CD34<sup>+</sup> Stem Cells Transduced Ex Vivo with a Lentiviral  $\beta^{A-T87Q}$ -Globin Vector (LentiGlobin BB305 Drug Product). 2016.
112. bluebird bio Inc. Clinical Study Protocol LTF-303 (version 3.0). Longterm Follow-up of Subjects With Hemoglobinopathies Treated With Ex Vivo Gene Therapy Using Autologous Hematopoietic Stem Cells Transduced With a Lentiviral Vector. 2017.
113. bluebird bio Inc. Clinical Study Protocol HGB-207 (version 3.1). A Phase 3 Single Arm Study Evaluating the Efficacy and Safety of Gene Therapy in Subjects with Transfusion-dependent  $\beta$ -Thalassemia, who do not have a  $\beta^0/\beta^0$  Genotype, by Transplantation of Autologous CD34<sup>+</sup> Stem Cells Transduced Ex Vivo with a Lentiviral  $\beta^{A-T87Q}$ -Globin Vector in Subjects  $\leq 50$  Years of Age. 2018.
114. bluebird bio Inc. Clinical Study Protocol HGB-212 (version 2.0). A Phase 3 Single Arm Study Evaluating the Efficacy and Safety of Gene Therapy in Subjects with Transfusion-dependent  $\beta$ -Thalassemia, who have a  $\beta^0/\beta^0$  Genotype, by Transplantation of Autologous CD34<sup>+</sup> Stem Cells Transduced Ex Vivo with a Lentiviral  $\beta^{A-T87Q}$ -Globin Vector in Subjects  $\leq 50$  Years of Age. 2018.
115. bluebird bio Inc. Datenschnitt Juni 2019. Analyse der Effektivität, Sicherheit und HRQoL. 2019.
116. bluebird bio Inc. Datenschnitt Juni 2019. Nachberechnungen. 2019.

117. Wood JC, Kang BP, Thompson A, Giardina P, Harmatz P, Glynos T, et al. The effect of deferasirox on cardiac iron in thalassemia major: impact of total body iron stores. *Blood*. 2010;116(4):537-43.
118. Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA). Scientific Advice Lentiglobin. 2015.
119. Cao A, Galanello R. Beta-thalassemia. *Genet Med*. 2010;12(2):61-76.
120. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Desferal®. 2017.
121. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Exjade. 2017.
122. Apotex Europe B.V. Fachinformation Ferriprox. 2017.
123. Diaconescu R, Flowers CR, Storer B, Sorror ML, Maris MB, Maloney DG, et al. Morbidity and mortality with nonmyeloablative compared with myeloablative conditioning before hematopoietic cell transplantation from HLA-matched related donors. *Blood*. 2004;104(5):1550-8.
124. Accord Healthcare Limited. Fachinformation Busulfan Accord 6 mg/ml. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2018.
125. Kontopantelis E, Doran T, Springate DA, Buchan I, Reeves D. Regression based quasi-experimental approach when randomisation is not an option: interrupted time series analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2015;350:h2750.
126. US Food and Drug Administration (FDA). Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for Industry: Gene Therapy Clinical Trials - Observing Subjects for Delayed Adverse Events. 2006.
127. bluebird bio Inc. Statistical Analysis Plan HGB-207 (version 2.0). A Phase 3 Single Arm Study Evaluating the Efficacy and Safety of Gene Therapy in Subjects with Transfusion-dependent  $\beta$ -Thalassemia, who do not have a  $\beta^0/\beta^0$  Genotype, by Transplantation of Autologous CD34<sup>+</sup> Stem Cells Transduced Ex Vivo with a Lentiviral  $\beta^{A-T87Q}$ -Globin Vector in Subjects  $\leq 50$  Years of Age. 2017.
128. bluebird bio Inc. Statistical Analysis Plan HGB-205 (version 3.0). A Phase 1/2 Open Label Study Evaluating the Safety and Efficacy of Gene Therapy of the  $\beta$ -Hemoglobinopathies (Sickle Cell Anemia and  $\beta$ -Thalassemia Major) by Transplantation of Autologous CD34<sup>+</sup> Stem Cells Transduced Ex Vivo with a Lentiviral  $\beta^{A-T87Q}$ -Globin Vector (LentiGlobin BB305 Drug Product). 2017.
129. bluebird bio Inc. Statistical Analysis Plan HGB-204 (version 1.0). A Phase 1/2 Open Label Study Evaluating the Safety and Efficacy of Gene Therapy in Subjects with  $\beta$ -thalassemia Major by Transplantation of Autologous CD34<sup>+</sup> Stem Cells Transduced Ex Vivo with a Lentiviral  $\beta^{A-T87Q}$ -globin Vector (LentiGlobin BB305 Drug Product). 2016.
130. bluebird bio Inc. Statistical Analysis Plan LTF-303 (version 1.0). Longterm Follow-up of Subjects With Hemoglobinopathies Treated With Ex Vivo Gene Therapy Using Autologous Hematopoietic Stem Cells Transduced With a Lentiviral Vector. 2017.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

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

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010	
<b>Zeitsegment</b>	1980 to 2010 week 50	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>17</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
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

<sup>17</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	23.09.2019	
<b>Zeitsegment</b>	1991 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	-	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	LentiGlobin.mp.	4
2	Zynteglo™.mp.	0
3	Stemlenta.mp.	0
4	(BB305 or HPV569).mp.	5
5	A-T87Q.mp.	0
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	5
7	(lentivir* adj10 gene therap*).mp.	20
8	exp Genetic Therapy/	164
9	exp Genetic Vectors/	168
10	8 or 9	266
11	exp Lentivirus/	2961
12	10 and 11	51
13	7 or 12	71
14	exp beta-Thalassemia/	219
15	(beta-thalassemi* or b-thalassemi*).mp.	543
16	exp Hemoglobinopathies/	905
17	h?emoglobinopath*.mp.	201
18	14 or 15 or 16 or 17	1339
19	13 and 18	4
20	6 or 19	5

<b>Datenbankname</b>	Medline	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	23.09.2019	
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	-	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	LentiGlobin.mp.	6
2	Zynteglo™.mp.	0
3	Stemlenta.mp.	0
4	(BB305 or HPV569).mp.	5
5	A-T87Q.mp.	8
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	13
7	(lentivir* adj10 gene therap*).mp.	886
8	exp Genetic Therapy/	47466
9	exp Genetic Vectors/	83102
10	8 or 9	114241
11	exp Lentivirus/	109776
12	10 and 11	7474
13	7 or 12	7773
14	exp beta-Thalassemia/	8453
15	(beta-thalassemi* or b-thalassemi*).mp.	12640
16	exp Hemoglobinopathies/	43873
17	h?emoglobinopath*.mp.	7334
18	14 or 15 or 16 or 17	47016
19	13 and 18	121
20	6 or 19	127

<b>Datenbankname</b>	Embase	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	23.09.2019	
<b>Zeitsegment</b>	1974 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	-	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp lentiglobin bb305/	7
2	LentiGlobin.mp.	60
3	Zynteglo™.mp.	2
4	Stemlenta.mp.	0
5	(BB305 or HPV569).mp.	51
6	A-T87Q.mp.	11
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	74
8	(lentivir* adj10 gene therap*).mp.	2017
9	exp gene therapy/	81345
10	exp ex vivo gene transfer/	838
11	9 or 10	81748
12	exp lentivirus vector/	18217
13	exp Lentivirus/	198945
14	12 or 13	215465
15	11 and 14	6755
16	8 or 15	7393
17	exp beta thalassemia/	12900
18	(beta-thalassemi* or b-thalassemi*).mp.	17591
19	exp hemoglobinopathy/	65198
20	h?emoglobinopath*.mp.	11717
21	17 or 18 or 19 or 20	66807
22	16 and 21	419
23	7 or 22	436
24	23 not Medline.cr.	426
25	remove duplicates from 24	346

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

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

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	23.09.2019	
<b>Zeitsegment</b>	1991 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	-	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	LentiGlobin.mp.	4
2	Zynteglo™.mp.	0
3	Stemlenta.mp.	0
4	(BB305 or HPV569).mp.	5
5	A-T87Q.mp.	0
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	5
7	(lentivir* adj10 gene therap*).mp.	20
8	exp Genetic Therapy/	164
9	exp Genetic Vectors/	168
10	8 or 9	266
11	exp Lentivirus/	2961
12	10 and 11	51
13	7 or 12	71
14	exp beta-Thalassemia/	219
15	(beta-thalassemi* or b-thalassemi*).mp.	543
16	exp Hemoglobinopathies/	905
17	h?emoglobinopath*.mp.	201
18	14 or 15 or 16 or 17	1339
19	13 and 18	4
20	6 or 19	5

<b>Datenbankname</b>	Medline	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	23.09.2019	
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	-	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	LentiGlobin.mp.	6
2	Zynteglo™.mp.	0
3	Stemlenta.mp.	0
4	(BB305 or HPV569).mp.	5
5	A-T87Q.mp.	8
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	13
7	(lentivir* adj10 gene therap*).mp.	886
8	exp Genetic Therapy/	47466
9	exp Genetic Vectors/	83102
10	8 or 9	114241
11	exp Lentivirus/	109776
12	10 and 11	7474
13	7 or 12	7773
14	exp beta-Thalassemia/	8453
15	(beta-thalassemi* or b-thalassemi*).mp.	12640
16	exp Hemoglobinopathies/	43873
17	h?emoglobinopath*.mp.	7334
18	14 or 15 or 16 or 17	47016
19	13 and 18	121
20	6 or 19	127



<b>Datenbankname</b>	Embase	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	23.09.2019	
<b>Zeitsegment</b>	1974 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	-	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp lentiglobin bb305/	7
2	LentiGlobin.mp.	60
3	Zynteglo™.mp.	2
4	Stemlenta.mp.	0
5	(BB305 or HPV569).mp.	51
6	A-T87Q.mp.	11
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	74
8	(lentivir* adj10 gene therap*).mp.	2017
9	exp gene therapy/	81345
10	exp ex vivo gene transfer/	838
11	9 or 10	81748
12	exp lentivirus vector/	18217
13	exp Lentivirus/	198945
14	12 or 13	215465
15	11 and 14	6755
16	8 or 15	7393
17	exp beta thalassemia/	12900
18	(beta-thalassemi* or b-thalassemi*).mp.	17591
19	exp hemoglobinopathy/	65198
20	h?emoglobinopath*.mp.	11717
21	17 or 18 or 19 or 20	66807
22	16 and 21	419
23	7 or 22	436
24	23 not Medline.cr.	426
25	remove duplicates from 24	346

**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:

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010
<b>Suchstrategie</b>	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase 3" OR "Phase IV") [PHASE]
<b>Treffer</b>	23

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

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced</a>
<b>Datum der Suche</b>	23.09.2019
<b>Suchstrategie</b>	LENTIGLOBIN OR STEMLENTA OR BB305 OR HPV569 OR A-T87Q OR EX VIVO GENE THERAPY OR ZYNTEGLO™ [Other Terms]
<b>Treffer</b>	63

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/">https://www.clinicaltrialsregister.eu/</a>
<b>Datum der Suche</b>	23.09.2019
<b>Suchstrategie</b>	LENTIGLOBIN OR STEMLENTA OR BB305 OR HPV569 OR A-T87Q OR EX VIVO GENE THERAPY OR ZYNTEGLO™ [Search Term]
<b>Treffer</b>	57

<b>Studienregister</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	23.09.2019
<b>Suchstrategie</b>	LENTIGLOBIN OR STEMLENTA OR BB305 OR HPV569 OR A-T87Q OR EX VIVO GENE THERAPY OR ZYNTEGLO™ [Search Term]
<b>Treffer</b>	11

<b>Studienregister</b>	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>
<b>Datum der Suche</b>	23.09.2019
<b>Suchstrategie 1</b>	LENTIGLOBIN OR STEMLENTA OR BB305 OR HPV569 OR A-T87Q OR EX VIVO GENE THERAPY OR ZYNTEGLO™ [Textfelder]
<b>Treffer</b>	3
<b>Suchstrategie 2</b>	LENTIGLOBIN OR STEMLENTA OR BB305 OR HPV569 OR A-T87Q OR EX VIVO GENE THERAPY OR ZYNTEGLO™ [Title]
<b>Treffer</b>	1
<b>Suchstrategie 3</b>	LENTIGLOBIN OR STEMLENTA OR BB305 OR HPV569 OR A-T87Q OR EX VIVO GENE THERAPY OR ZYNTEGLO™ [Active Substance]
<b>Treffer</b>	0
<b>Suchstrategie 4</b>	LENTIGLOBIN OR STEMLENTA OR BB305 OR HPV569 OR A-T87Q OR EX VIVO GENE THERAPY OR ZYNTEGLO™ [Product Name/Code]
<b>Treffer</b>	2
<b>Gesamtzahl Treffer<sup>a</sup></b>	3
a: Nach Ausschluss der Duplikate	

#### Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced</a>
<b>Datum der Suche</b>	23.09.2019
<b>Suchstrategie</b>	LENTIGLOBIN OR STEMLENTA OR BB305 OR HPV569 OR A-T87Q OR EX VIVO GENE THERAPY OR ZYNTEGLO™ [Other Terms]
<b>Treffer</b>	63

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/">https://www.clinicaltrialsregister.eu/</a>
<b>Datum der Suche</b>	23.09.2019
<b>Suchstrategie</b>	LENTIGLOBIN OR STEMLENTA OR BB305 OR HPV569 OR A-T87Q OR EX VIVO GENE THERAPY OR ZYNTEGLO™ [Search Term]
<b>Treffer</b>	57

<b>Studienregister</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	23.09.2019
<b>Suchstrategie</b>	LENTIGLOBIN OR STEMLENTA OR BB305 OR HPV569 OR A-T87Q OR EX VIVO GENE THERAPY OR ZYNTEGLO™ [Search Term]
<b>Treffer</b>	11

<b>Studienregister</b>	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>
<b>Datum der Suche</b>	23.09.2019
<b>Suchstrategie 1</b>	LENTIGLOBIN OR STEMLENTA OR BB305 OR HPV569 OR A-T87Q OR EX VIVO GENE THERAPY OR ZYNTEGLO™ [Textfelder]
<b>Treffer</b>	3
<b>Suchstrategie 2</b>	LENTIGLOBIN OR STEMLENTA OR BB305 OR HPV569 OR A-T87Q OR EX VIVO GENE THERAPY OR ZYNTEGLO™ [Title]
<b>Treffer</b>	1
<b>Suchstrategie 3</b>	LENTIGLOBIN OR STEMLENTA OR BB305 OR HPV569 OR A-T87Q OR EX VIVO GENE THERAPY OR ZYNTEGLO™ [Active Substance]
<b>Treffer</b>	0
<b>Suchstrategie 4</b>	LENTIGLOBIN OR STEMLENTA OR BB305 OR HPV569 OR A-T87Q OR EX VIVO GENE THERAPY OR ZYNTEGLO™ [Product Name/Code]
<b>Treffer</b>	2
<b>Gesamtzahl Treffer<sup>a</sup></b>	3
a: Nach Ausschluss der Duplikate	

### Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

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

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
1	Thompson AA, Walters MC, Kwiatkowski J, Rasko JEJ, Ribeil J-A, Hongeng S, et al. Gene Therapy in Patients with Transfusion-Dependent beta-Thalassemia. The New England journal of medicine. 2018;378(16):1479.	Studientyp
2	Anurathapan U, Locatelli F, Kwiatkowski JL, Rasko JEJ, Schiller GJ, Porter J, et al. Lentiglobin Gene Therapy for Transfusion-Dependent beta-Thalassemia: Outcomes from the Phase 1/2 Northstar and Phase 3 Northstar-2 Studies. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2019;25(3 Supplement):S66.	Publikationstyp
3	Bank A. Hemoglobin gene therapy for beta-thalassemia. Hematology/oncology clinics of North America. 2010;24(6):1187.	Publikationstyp
4	Bank A, Dorazio R, Leboulch P. A phase I/II clinical trial of beta-globin gene therapy for beta-thalassemia. Annals of the New York Academy of Sciences. 2005;1054:308.	Publikationstyp
5	Cavazzana M, Hacein-Bey-Abina S, Payen E, Magrin E, Magnani A, Semeraro M, et al. Longer term follow-up on the first patients with severe hemoglobinopathies treated with lentiglobin gene therapy. Blood. 2017;130(Supplement 1).	Publikationstyp
6	Cavazzana M, Ribeil JA, Payen E, Suarez F, Beuzard Y, Touzot F, et al. Outcomes of gene therapy for severe sickle disease and beta-thalassemia major via transplantation of autologous hematopoietic stem cells transduced ex vivo with a lentiviral beta AT87Q-globin vector. Blood. 2015;126(23):202.	Publikationstyp
7	Cavazzana M, Ribeil JA, Payen E, Suarez F, Negre O, Beuzard Y, et al. Outcomes of gene therapy for $\beta$ thalassemia major via transplantation of autologous hematopoietic stem cells transduced ex vivo with a lentiviral $\beta$ T87Q globin vector. Human Gene Therapy. 2014;25(11):A22.	Publikationstyp
8	Cavazzana M, Ribeil JA, Payen E, Suarez F, Beuzard Y, Touzot F, et al. Study Hgb-205: Outcomes of gene therapy for hemoglobinopathies via transplantation of autologous hematopoietic stem cells transduced ex vivo with a lentiviral betaA-T87Q-globin vector (LentiGlobin BB305 drug product). Blood. 2014;124(21).	Publikationstyp

9	Cavazzana M, Ribeil JA, Payen E, Suarez F, Beuzard Y, Touzot F, et al. Outcomes of gene therapy for $\beta$ -thalassemia major and severe sickle disease via transplantation of autologous hematopoietic stem cells transduced ex vivo with a lentiviral beta globin vector. <i>Haematologica</i> . 2015;100(SUPPL. 1):171.	Publikationstyp
10	Cavazzana M, Ribeil JA, Payen E, Suarez F, Negre O, Beuzard Y, et al. Outcomes of gene therapy for $\beta$ thalassemia major via transplantation of autologous hematopoietic stem cells transduced ex vivo with a lentiviral $\beta$ T87Q globin vector. <i>Human Gene Therapy</i> . 2014;25(11):A22.	Duplikat
11	Cavazzana M, Ribeil JA, Payen E, Suarez F, Negre O, Beuzard Y, et al. Outcomes of gene therapy for beta-thalassemia major via transplantation of autologous hematopoietic stem cells transduced ex vivo with a lentiviral beta globin vector. <i>Haematologica</i> . 2014;99(SUPPL. 1):268.	Publikationstyp
12	Cavazzana M, Ribeil JA, Payen E, Touzot F, Neven B, Lefrere F, et al. Clinical outcomes of gene therapy with BB305 lentiviral vector for sickle cell disease and beta-thalassemia. <i>Molecular Therapy</i> . 2016;24(SUPPL. 1):S111.	Publikationstyp
13	Payen E, Charlotte C, Olivier N, Yves B, Kathleen H, Philippe L. Lentivirus vectors in beta-thalassemia. <i>Methods in enzymology</i> . 2012;507:109.	Publikationstyp
14	Hacein-Bey-Abina SRJA. Update from the Hgb-205 phase 1/2 clinical study of lentiglobin gene therapy: sustained clinical benefit in severe hemoglobinopathies. 2016;128(22) (no pagination).	Publikationstyp
15	Kwiatkowski JL, Thompson AA, Rasko J, Hongeng S, Schiller GJ, Cavazzana M, et al. Clinical outcomes up to 3 years following lentiglobin gene therapy for transfusion-dependent beta-thalassemia in the northstar Hgb-204 study. <i>Blood</i> . 2017;130(Supplement 1).	Publikationstyp
16	Kwiatkowski JTAA. Lentiglobin gene therapy for transfusion-dependent beta-thalassemia: update from the northstar Hgb-204 phase 1/2 clinical study. 2016;128(22) (no pagination).	Publikationstyp
17	Leboulch P. Conversion to transfusion independence with partial clonal dominance after lentiviral gene therapy for severe human beta-thalassemia. <i>Human Gene Therapy</i> . 2009;20(11):1369.	Publikationstyp
18	Leboulch P, Beuzard Y, Cavazzana M, Fucharoen S, Hacein-Bay Abina S, Ho J, et al. Update on gene therapy clinical trials for the treatment of beta-hemoglobinopathies. <i>Journal of Gene Medicine</i> . 2015;17(8-9):178.	Publikationstyp
19	Maggio A, Acuto S, Moi P, Galanello R, Comoli P, Locatelli F, et al. Gene therapy of haemoglobinopathy: An Italy-USA project. <i>Pharmaceuticals Policy and Law</i> . 2010;12(1-2):151.	Publikationstyp
20	Cavazzana-Calvo M, Payen E, Negre O, Wang G, Hehir K, Fusil F, et al. Transfusion independence and HMGA2 activation after gene therapy of human beta-thalassaemia. <i>Nature</i> . 2010;467(7313):318.	Studientyp

21	Negre O, Eggimann AV, Beuzard Y, Ribeil JA, Bourget P, Borwornpinyo S, et al. Gene Therapy of the beta-Hemoglobinopathies by Lentiviral Transfer of the betaa(T87Q)-Globin Gene. Human Gene Therapy. 2016;27(2):148.	Publikationstyp
22	Negre O, Eggimann A-V, Beuzard Y, Ribeil J-A, Bourget P, Borwornpinyo S, et al. Gene Therapy of the beta-Hemoglobinopathies by Lentiviral Transfer of the beta(A(T87Q))-Globin Gene. Human gene therapy. 2016;27(2):148.	Duplikat
23	Olson T, Walters M, Kwiatkowski J, Hongeng S, Rasko J, Porter J, et al. Lentiglobin gene therapy in transfusion-dependent B-thalassemia patients with non-beta0/beta0 genotypes. Pediatric Blood and Cancer. 2019;66(Supplement 2):S1.	Publikationstyp
24	Porter JB, Walters MC, Kwiatkowski JL, Hongeng S, Rasko JEJ, Sauer MG, et al. Efficacy and safety of lentiglobin gene therapy in patients with transfusion-dependent beta-thalassaemia and non-beta0/beta0 genotypes: Updated results from the completed phase 1/2 northstar and ongoing phase 3 northstar-2 studies. British Journal of Haematology. 2019;185(Supplement 1):23.	Publikationstyp
25	Porter JB, Walters MC, Kwiatkowski JL, Rasko JEJ, Hongeng S, Schiller GJ, et al. Safety and efficacy of lentiglobin gene therapy for transfusion-dependent P-thalassemia (TDT) in patients with non-P0/P0 genotypes: Interim results from the HGB-204 (northstar) and HGB-207 (northstar-2) trials. British Journal of Haematology. 2018;181(Supplement 1):30.	Publikationstyp
26	Rasko J, Thompson A, Kwiatkowski J, Hongeng S, Schiller GJ, Anurathapan U, et al. Lentiglobin gene therapy for transfusiondependent B-thalassemia: Update from the northstar HGB-204 phase 1/2 clinical study. Cytotherapy. 2017;19(5 Supplement 1):S19.	Publikationstyp
27	Ribeil JA, Hacein-Bey-Abina S, Payen E, Magrin E, Magnani A, Semeraro M, et al. Update on the first patients with severe hemoglobinopathies treated with lentiglobin gene therapy. Haematologica. 2017;102(Supplement 2):248.	Publikationstyp
28	Ribeil JA, Hacein-Bey-Abina S, Payen E, Semeraro M, Elisa M, Caccavelli L, et al. Update from the Hgb-205 phase 1/2 clinical study of lentiglobin gene therapy: Sustained clinical benefit in severe hemoglobinopathies. Blood. 2016;128(22).	Publikationstyp
29	Soni S, A AT, Walters M, Leboulch P, Cavazzana M. Early results of a phase I/ II study of gene therapy for b-thalassemia major via transplantation of autologous hematopoietic stem cells transduced ex-vivo with a lentiviral BAT87Q-globin vector. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2015;21(2 SUPPL. 1):S28.	Publikationstyp
30	Thompson AA, Kwiatkowski J, Rasko J, Hongeng S, Schiller GJ, Anurathapan U, et al. Lentiglobin gene therapy for transfusion-dependent beta-thalassemia: Update from the northstar Hgb-204 phase 1/2 clinical study. Blood. 2016;128(22).	Publikationstyp



31	Thompson AA, Rasko JE, Hongeng S, Kwiatkowski JL, Schiller G, Von Kalle C, et al. Initial results from the northstar study (HGB-204): A phase 1/2 study of gene therapy for beta-thalassemia major via transplantation of autologous hematopoietic stem cells transduced ex vivo with a lentiviral betaA-T87Q-globin vector (LentiGlobin BB305 drug product). Blood. 2014;124(21).	Publikationstyp
32	Thompson AA, Walters MC, Kwiatkowski J, Rasko JEJ, Ribeil J-A, Hongeng S, et al. Gene Therapy in Patients with Transfusion-Dependent beta-Thalassemia. The New England journal of medicine. 2018;378(16):1479.	Duplikat
33	Thompson AWM. A phase 3 study to evaluate safety and efficacy of lentiglobin gene therapy for transfusion-dependent beta-thalassemia in patients with non-beta0/beta0 genotypes: the northstar-2 (HGB-207) trial. 2017;102:335.	Publikationstyp
34	Walters M, Thompson A, Hongeng S, Kwiatkowski J, Locatelli F, Porter J, et al. A phase 3 study to evaluate safety and efficacy of lentiglobin gene therapy for transfusion-dependent beta-thalassemia in patients with non-beta0/beta0 genotypes: the northstar-2 (HGB-207) trial. 2017;102:335.	Publikationstyp
35	Walters MC, Hongeng S, Kwiatkowski JL, Locatelli F, Porter JB, Sauer MG, et al. Results from the HGB-207 (Northstar-2) trial: A phase 3 study to evaluate safety and efficacy of lentiglobin gene therapy for transfusion-dependent beta-thalassemia (tdt) in patients with non-beta0/beta0 genotypes. Blood. 2017;130(Supplement 1).	Publikationstyp
36	Walters MC, Rasko J, Hongeng S, Kwiatkowski J, Schiller GJ, Kletzel M, et al. Update of results from the Northstar study (HGB-204): A phase 1/2 study of gene therapy for beta-thalassemia major via transplantation of autologous hematopoietic stem cells transduced ex-vivo with a lentiviral beta AT87Q-globin vector (lentiglobin BB305 drug product). Blood. 2015;126(23):201.	Publikationstyp

#### Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
1	Thompson AA, Walters MC, Kwiatkowski J, Rasko JEJ, Ribeil J-A, Hongeng S, et al. Gene Therapy in Patients with Transfusion-Dependent beta-Thalassemia. The New England journal of medicine. 2018;378(16):1479.	Duplikat

2	Anurathapan U, Locatelli F, Kwiatkowski JL, Rasko JEJ, Schiller GJ, Porter J, et al. Lentiglobin Gene Therapy for Transfusion-Dependent beta-Thalassemia: Outcomes from the Phase 1/2 Northstar and Phase 3 Northstar-2 Studies. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 2019;25(3 Supplement):S66.	Publikationstyp
3	Bank A. Hemoglobin gene therapy for beta-thalassemia. <i>Hematology/oncology clinics of North America</i> . 2010;24(6):1187.	Publikationstyp
4	Bank A, Dorazio R, Leboulch P. A phase I/II clinical trial of beta-globin gene therapy for beta-thalassemia. <i>Annals of the New York Academy of Sciences</i> . 2005;1054:308.	Publikationstyp
5	Cavazzana M, Hacein-Bey-Abina S, Payen E, Magrin E, Magnani A, Semeraro M, et al. Longer term follow-up on the first patients with severe hemoglobinopathies treated with lentiglobin gene therapy. <i>Blood</i> . 2017;130(Supplement 1).	Publikationstyp
6	Cavazzana M, Ribeil JA, Payen E, Suarez F, Beuzard Y, Touzot F, et al. Outcomes of gene therapy for severe sickle disease and beta-thalassemia major via transplantation of autologous hematopoietic stem cells transduced ex vivo with a lentiviral beta AT87Q-globin vector. <i>Blood</i> . 2015;126(23):202.	Publikationstyp
7	Cavazzana M, Ribeil JA, Payen E, Suarez F, Negre O, Beuzard Y, et al. Outcomes of gene therapy for $\beta$ thalassemia major via transplantation of autologous hematopoietic stem cells transduced ex vivo with a lentiviral $\beta$ T87Q globin vector. <i>Human Gene Therapy</i> . 2014;25(11):A22.	Publikationstyp
8	Cavazzana M, Ribeil JA, Payen E, Suarez F, Beuzard Y, Touzot F, et al. Study Hgb-205: Outcomes of gene therapy for hemoglobinopathies via transplantation of autologous hematopoietic stem cells transduced ex vivo with a lentiviral betaA-T87Q-globin vector (LentiGlobin BB305 drug product). <i>Blood</i> . 2014;124(21).	Publikationstyp
9	Cavazzana M, Ribeil JA, Payen E, Suarez F, Beuzard Y, Touzot F, et al. Outcomes of gene therapy for $\beta$ -thalassemia major and severe sickle disease via transplantation of autologous hematopoietic stem cells transduced ex vivo with a lentiviral beta globin vector. <i>Haematologica</i> . 2015;100(SUPPL. 1):171.	Publikationstyp
10	Cavazzana M, Ribeil JA, Payen E, Suarez F, Negre O, Beuzard Y, et al. Outcomes of gene therapy for $\beta$ thalassemia major via transplantation of autologous hematopoietic stem cells transduced ex vivo with a lentiviral $\beta$ T87Q globin vector. <i>Human Gene Therapy</i> . 2014;25(11):A22.	Duplikat
11	Cavazzana M, Ribeil JA, Payen E, Suarez F, Negre O, Beuzard Y, et al. Outcomes of gene therapy for beta-thalassemia major via transplantation of autologous hematopoietic stem cells transduced ex vivo with a lentiviral beta globin vector. <i>Haematologica</i> . 2014;99(SUPPL. 1):268.	Publikationstyp
12	Cavazzana M, Ribeil JA, Payen E, Touzot F, Neven B, Lefrere F, et al. Clinical outcomes of gene therapy with BB305 lentiviral vector for sickle cell disease and beta-thalassemia. <i>Molecular Therapy</i> . 2016;24(SUPPL. 1):S111.	Publikationstyp

13	Payen E, Charlotte C, Olivier N, Yves B, Kathleen H, Philippe L. Lentivirus vectors in beta-thalassemia. <i>Methods in enzymology</i> . 2012;507:109.	Studientyp
14	Hacein-Bey-Abina SRJA. Update from the Hgb-205 phase 1/2 clinical study of lentiglobin gene therapy: sustained clinical benefit in severe hemoglobinopathies. 2016;128(22) (no pagination).	Publikationstyp
15	Kwiatkowski JL, Thompson AA, Rasko J, Hongeng S, Schiller GJ, Cavazzana M, et al. Clinical outcomes up to 3 years following lentiglobin gene therapy for transfusion-dependent beta-thalassemia in the northstar Hgb-204 study. <i>Blood</i> . 2017;130(Supplement 1).	Publikationstyp
16	Kwiatkowski JTAA. Lentiglobin gene therapy for transfusion-dependent beta-thalassemia: update from the northstar Hgb-204 phase 1/2 clinical study. 2016;128(22) (no pagination).	Publikationstyp
17	Leboulch P. Conversion to transfusion independence with partial clonal dominance after lentiviral gene therapy for severe human beta-thalassemia. <i>Human Gene Therapy</i> . 2009;20(11):1369.	Publikationstyp
18	Leboulch P, Beuzard Y, Cavazzana M, Fucharoen S, Hacein-Bay Abina S, Ho J, et al. Update on gene therapy clinical trials for the treatment of beta-hemoglobinopathies. <i>Journal of Gene Medicine</i> . 2015;17(8-9):178.	Publikationstyp
19	Maggio A, Acuto S, Moi P, Galanello R, Comoli P, Locatelli F, et al. Gene therapy of haemoglobinopathy: An Italy-USA project. <i>Pharmaceuticals Policy and Law</i> . 2010;12(1-2):151.	Publikationstyp
20	Cavazzana-Calvo M, Payen E, Negre O, Wang G, Hehir K, Fusil F, et al. Transfusion independence and HMGA2 activation after gene therapy of human beta-thalassaemia. <i>Nature</i> . 2010;467(7313):318.	Studientyp
21	Negre O, Eggimann AV, Beuzard Y, Ribeil JA, Bourget P, Borwornpinyo S, et al. Gene Therapy of the beta-Hemoglobinopathies by Lentiviral Transfer of the beta <sup>A</sup> (T87Q)-Globin Gene. <i>Human Gene Therapy</i> . 2016;27(2):148.	Publikationstyp
22	Negre O, Eggimann A-V, Beuzard Y, Ribeil J-A, Bourget P, Borwornpinyo S, et al. Gene Therapy of the beta-Hemoglobinopathies by Lentiviral Transfer of the beta <sup>A</sup> (T87Q)-Globin Gene. <i>Human gene therapy</i> . 2016;27(2):148.	Duplikat
23	Olson T, Walters M, Kwiatkowski J, Hongeng S, Rasko J, Porter J, et al. Lentiglobin gene therapy in transfusion-dependent B-thalassemia patients with non-beta <sup>0</sup> /beta <sup>0</sup> genotypes. <i>Pediatric Blood and Cancer</i> . 2019;66(Supplement 2):S1.	Publikationstyp
24	Porter JB, Walters MC, Kwiatkowski JL, Hongeng S, Rasko JEJ, Sauer MG, et al. Efficacy and safety of lentiglobin gene therapy in patients with transfusion-dependent beta-thalassaemia and non-beta <sup>0</sup> /beta <sup>0</sup> genotypes: Updated results from the completed phase 1/2 northstar and ongoing phase 3 northstar-2 studies. <i>British Journal of Haematology</i> . 2019;185(Supplement 1):23.	Publikationstyp

25	Porter JB, Walters MC, Kwiatkowski JL, Rasko JEJ, Hongeng S, Schiller GJ, et al. Safety and efficacy of lentiglobin gene therapy for transfusion-dependent P-thalassemia (TDT) in patients with non-P0/P0 genotypes: Interim results from the HGB-204 (northstar) and HGB-207 (northstar-2) trials. <i>British Journal of Haematology</i> . 2018;181(Supplement 1):30.	Publikationstyp
26	Rasko J, Thompson A, Kwiatkowski J, Hongeng S, Schiller GJ, Anurathapan U, et al. Lentiglobin gene therapy for transfusiondependent B-thalassemia: Update from the northstar HGB-204 phase 1/2 clinical study. <i>Cytotherapy</i> . 2017;19(5 Supplement 1):S19.	Publikationstyp
27	Ribeil JA, Hacein-Bey-Abina S, Payen E, Magrin E, Magnani A, Semeraro M, et al. Update on the first patients with severe hemoglobinopathies treated with lentiglobin gene therapy. <i>Haematologica</i> . 2017;102(Supplement 2):248.	Publikationstyp
28	Ribeil JA, Hacein-Bey-Abina S, Payen E, Semeraro M, Elisa M, Caccavelli L, et al. Update from the Hgb-205 phase 1/2 clinical study of lentiglobin gene therapy: Sustained clinical benefit in severe hemoglobinopathies. <i>Blood</i> . 2016;128(22).	Publikationstyp
29	Soni S, A AT, Walters M, Leboulch P, Cavazzana M. Early results of a phase I/ II study of gene therapy for b-thalassemia major via transplantation of autologous hematopoietic stem cells transduced ex-vivo with a lentiviral BAT87Q-globin vector. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 2015;21(2 SUPPL. 1):S28.	Publikationstyp
30	Thompson AA, Kwiatkowski J, Rasko J, Hongeng S, Schiller GJ, Anurathapan U, et al. Lentiglobin gene therapy for transfusion-dependent beta-thalassemia: Update from the northstar Hgb-204 phase 1/2 clinical study. <i>Blood</i> . 2016;128(22).	Publikationstyp
31	Thompson AA, Rasko JE, Hongeng S, Kwiatkowski JL, Schiller G, Von Kalle C, et al. Initial results from the northstar study (HGB-204): A phase 1/2 study of gene therapy for beta-thalassemia major via transplantation of autologous hematopoietic stem cells transduced ex vivo with a lentiviral betaA-T87Q-globin vector (LentiGlobin BB305 drug product). <i>Blood</i> . 2014;124(21).	Publikationstyp
32	Thompson AWM. A phase 3 study to evaluate safety and efficacy of lentiglobin gene therapy for transfusion-dependent beta-thalassemia in patients with non-beta0/beta0 genotypes: the northstar-2 (HGB-207) trial. 2017;102:335.	Publikationstyp
33	Walters M, Thompson A, Hongeng S, Kwiatkowski J, Locatelli F, Porter J, et al. A phase 3 study to evaluate safety and efficacy of lentiglobin gene therapy for transfusion-dependent beta-thalassemia in patients with non-beta0/beta0 genotypes: the northstar-2 (HGB-207) trial. 2017;102:335.	Publikationstyp
34	Walters MC, Hongeng S, Kwiatkowski JL, Locatelli F, Porter JB, Sauer MG, et al. Results from the HGB-207 (Northstar-2) trial: A phase 3 study to evaluate safety and efficacy of lentiglobin gene therapy for transfusion-dependent beta-thalassemia (tdt) in patients with non-beta0/beta0 genotypes. <i>Blood</i> . 2017;130(Supplement 1).	Publikationstyp

35	Walters MC, Rasko J, Hongeng S, Kwiatkowski J, Schiller GJ, Kletzel M, et al. Update of results from the Northstar study (HGB-204): A phase 1/2 study of gene therapy for beta-thalassemia major via transplantation of autologous hematopoietic stem cells transduced ex-vivo with a lentiviral beta AT87Q-globin vector (lentiglobin BB305 drug product). Blood. 2015;126(23):201.	Publikationstyp
----	--	-----------------

#### 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 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.GOV<sup>a</sup></i>			
1	NCT02186418	Aruvant Sciences GmbH Doris Duke Charitable Foundation. 2019 Jun 4. ClinicalTrials.gov: Gene Transfer for Patients With Sickle Cell Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02186418">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02186418</a>	Population
2	NCT03964792	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. 2019 Jun 20. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Gene Therapy of the Sickle Cell Disease by Transplantation of an Autologous CD34+ Enriched Cell Fraction That Contains CD34+ Cells Transduced ex Vivo With the GLOBE1 Lentiviral Vector Expressing the $\beta$ AS3 Globin Gene in Patients With Sickle Cell Disease (DREPAGLOBE). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03964792">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03964792</a>	Population
3	NCT03454893	AvroBio. 2019 Aug 29. ClinicalTrials.gov: Open-Label, Study Of Efficacy and Safety Of AVR-RD-01 for Treatment -Naive Subjects With Classic Fabry Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03454893">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03454893</a>	Population
4	NCT00368355	Baylor College of Medicine Center for Cell and Gene Therapy BCoMTCHMHS. 2018 Aug 10. ClinicalTrials.gov: T Cell Depletion for Recipients of HLA Haploidentical Related Donor Stem Cell Grafts. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00368355">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00368355</a>	Population
5	NCT01189786	Baylor College of Medicine Texas Children's Hospital The Methodist Hospital System Center for Cell and Gene Therapy BCoM. 2019 Apr 24. ClinicalTrials.gov: Ex Vivo T-Cell Depletion of Mobilized Peripheral Blood Stem Cells Via CD34-Selection. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01189786">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01189786</a>	Population
6	NCT00058799	Baylor College of Medicine Texas Children's Hospital The Methodist Hospital System Center for Cell and Gene Therapy BCoM. 2010 Jul 29. ClinicalTrials.gov: Treating High Risk Leukemia With CD40 Ligand & IL-2 Gene Modified Tumor Vaccine. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00058799">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00058799</a>	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
7	NCT00224354	Baylor College of Medicine The Methodist Hospital System Center for Cell and Gene Therapy BCoM. 2012 Mai 21. ClinicalTrials.gov: Lymphocytic B-Leukemia (B-CLL) w/Human IL-2 Gene Modified & Human CD40 Ligand-Expressing Autologous Tumor Cells. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00224354">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00224354</a>	Population
8	NCT00058786	Baylor College of Medicine The Methodist Hospital System Texas Children's Hospital Center for Cell and Gene Therapy BCoM. 2012 Mai 23. ClinicalTrials.gov: Treatment of Chronic Lymphocytic B-Leukemia With IL-2 and CD-40 Autologous Tumor Cells. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00058786">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00058786</a>	Population
9	NCT00586274	Baylor College of Medicine University of Texas SMCaDCfCaGTBCoM. 2014 Mrz 4. ClinicalTrials.gov: Use of Rft5-Dga to Deplete Alloreactive Cells for Pts With Fanconi Anemia After Haploidentical SCT. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00586274">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00586274</a>	Population
10	NCT01896102	bluebird b. 2019 Jul 4. ClinicalTrials.gov: A Phase 2/3 Study of the Efficacy and Safety of Hematopoietic Stem Cells Transduced With Lenti-D Lentiviral Vector for the Treatment of Cerebral Adrenoleukodystrophy (CALD). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01896102">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01896102</a>	Population
11	NCT02151526	bluebird b. 2019 Jun 12. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Efficacy and Safety of LentiGlobin BB305 Drug Product in Beta-Thalassemia Major and Sickle Cell Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02151526">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02151526</a>	Studientyp
12	NCT03207009	bluebird b. 2019 Jul 30. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Efficacy and Safety of the LentiGlobin $\Gamma$ « BB305 Drug Product in Subjects With Transfusion-Dependent $\beta$ -Thalassemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03207009">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03207009</a>	Studientyp
13	NCT02906202	bluebird b. 2019 Jul 30. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Efficacy and Safety of the LentiGlobin $\Gamma$ « BB305 Drug Product in Subjects With Transfusion-Dependent $\beta$ -Thalassemia, Who do Not Have a $\beta$ 0/ $\beta$ 0 Genotype. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02906202">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02906202</a>	Studientyp
14	NCT01745120	bluebird b. 2019 Mai 8. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Safety and Efficacy of the LentiGlobin BB305 Drug Product in $\beta$ -Thalassemia Major Participants. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01745120">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01745120</a>	Studientyp
15	NCT02140554	bluebird b. 2019 Aug 19. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Safety and Efficacy of the LentiGlobin BB305 Drug Product in Severe Sickle Cell Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02140554">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02140554</a>	Population
16	NCT03852498	bluebird b. 2019 Aug 12. ClinicalTrials.gov: Clinical Study to Assess the Efficacy and Safety of Gene Therapy for the Treatment of Cerebral Adrenoleukodystrophy (CALD). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03852498">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03852498</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
17	NCT02633943	bluebird b. 2019 Jul 30. ClinicalTrials.gov: Longterm Follow-up of Subjects With Hemoglobinopathies Treated With Ex Vivo Gene Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02633943">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02633943</a>	Studientyp
18	NCT02786511	Celgene. 2018 Aug 31. ClinicalTrials.gov: Longterm Follow-up of Subjects Treated With bb2121. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02786511">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02786511</a>	Population
19	NCT00794508	Donald BK. 2018 Mrz 1. ClinicalTrials.gov: MND-ADA Transduction of CD34+ Cells From Children With ADA-SCID. <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/NCT00794508">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/NCT00794508</a>	Population
20	NCT02247843	Donald BK. 2019 Mrz 29. ClinicalTrials.gov: Stem Cell Gene Therapy for Sickle Cell Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02247843">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02247843</a>	Population
21	NCT03875495	Genenta Science IRCCS San Raffaele. 2019 Mrz 14. ClinicalTrials.gov: A Phase I/II Study Evaluating Temferon in Multiple Myeloma Patients With Early Relapse After Front Line Therapy (TEM-MM). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03875495">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03875495</a>	Population
22	NCT02757911	Genethon. 2018 Mai 30. ClinicalTrials.gov: Gene Therapy for X-linked Chronic Granulomatous Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02757911">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02757911</a>	Population
23	NCT02333760	Genethon. 2019 Aug 21. ClinicalTrials.gov: Long Term Safety Follow up of Haematopoietic Stem Cell Gene Therapy for the Wiskott Aldrich Syndrome. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02333760">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02333760</a>	Population
24	NCT01347242	Genethon Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust Institute of Child Health. 2018 Mai 21. ClinicalTrials.gov: Gene Therapy for Wiskott-Aldrich Syndrome (WAS). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01347242">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01347242</a>	Population
25	NCT01347346	Genethon Hôpital Necker-Enfants Malades. 2018 Mai 22. ClinicalTrials.gov: Gene Therapy for WAS. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01347346">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01347346</a>	Population
26	NCT01545323	Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust. 2016 Okt 19. ClinicalTrials.gov: Gene Therapy for Netherton Syndrome. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01545323">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01545323</a>	Population
27	NCT03765632	Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust. 2018 Dez 6. ClinicalTrials.gov: Gene Therapy for Patients With ADA Adenosine Deaminase (ADA) Deficiency. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03765632">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03765632</a>	Population
28	NCT03157804	Hospital Infantil Univ. 2019 Jul 2. ClinicalTrials.gov: Lentiviral-mediated Gene Therapy of Fanconi Anemia Patients Subtype A. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03157804">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03157804</a>	Population



Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
29	NCT01906541	Hubert Serve PMJWGUH. 2013 Aug 2. ClinicalTrials.gov: Gene Therapy for X-CGD. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01906541">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01906541</a>	Population
30	NCT00564759	Johann Wolfgang Goethe University Hospital German Federal Ministry of Education and Research. 2007 Nov 28. ClinicalTrials.gov: Gene Therapy for Chronic Granulomatous Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00564759">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00564759</a>	Population
31	NCT01275612	Mario Negri Institute for Pharmacological Research. 2018 Mrz 21. ClinicalTrials.gov: Mesenchymal Stem Cells In Cisplatin-Induced Acute Renal Failure In Patients With Solid Organ Cancers. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01275612">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01275612</a>	Population
32	NCT01430000	Medgenics Medical Israel Ltd.. 2014 Apr 17. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Sustained Interferon Alfa 2b (INF) Therapy of Relapsing Hepatitis C (HCV) Patients Using InfraDure Biopump. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01430000">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01430000</a>	Population
33	NCT01639690	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2019 Jun 6. ClinicalTrials.gov: $\beta$ -Thalassemia Major With Autologous CD34+ Hematopoietic Progenitor Cells Transduced With TNS9.3.55 a Lentiviral Vector Encoding the Normal Human $\beta$ -Y-Globin Gene. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01639690">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01639690</a>	Intervention
34	NCT01374971	Nathan Wei MFFUoCSDATCM. 2014 Apr 8. ClinicalTrials.gov: Rheumatoid Arthritis Treatment and Biopsy Study Assessing Certolizumab Pegol (Cimzia). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01374971">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01374971</a>	Population
35	NCT00004809	National Center for Research Resources (NCRR) University of Pennsylvania Office of Rare Diseases (ORD). 2005 Jun 24. ClinicalTrials.gov: Phase I Study of Ex Vivo Liver-Directed Gene Therapy for Familial Hypercholesterolemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004809">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004809</a>	Population
36	NCT00001535	National Human Genome Research Institute (NHGRI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2008 Feb 8. ClinicalTrials.gov: Twins Study of Gene Therapy for HIV Infection. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001535">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001535</a>	Population
37	NCT00001409	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2008 Mrz 4. ClinicalTrials.gov: Genetically Modified Lymphocytes to Treat HIV-Infected Identical Twins - Study Modifications. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001409">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001409</a>	Population
38	NCT00028236	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2017 Jul 2. ClinicalTrials.gov: Stem Cell Gene Therapy to Treat X-Linked Severe Combined Immunodeficiency (XSCID). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00028236">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00028236</a>	Population
39	NCT00598481	Orchard T. 2019 Aug 8. ClinicalTrials.gov: ADA Gene Transfer Into Hematopoietic Stem/Progenitor Cells for the Treatment of ADA-SCID. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00598481">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00598481</a>	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
40	NCT03837483	Orchard Therapeutics Ospedale San Raffaele - Telethon Institute for Gene Therapy (OSR-TIGET). 2019 Mai 15. ClinicalTrials.gov: A Clinical Study to Evaluate the Use of a Cryopreserved Formulation of OTL-103 in Subjects With Wiskott-Aldrich Syndrome. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03837483">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03837483</a>	Population
41	NCT01560182	Orchard Therapeutics Ospedale San Raffaele - Telethon Institute for Gene Therapy (OSR-TIGET). 2019 Mai 20. ClinicalTrials.gov: Gene Therapy for Metachromatic Leukodystrophy (MLD). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01560182">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01560182</a>	Population
42	NCT02999984	Orchard Therapeutics University College LCIFRMCUoCLA. 2019 Feb 11. ClinicalTrials.gov: Autologous Cryopreserved CD34+ Hematopoietic Cells Transduced With EFS-ADA Lentivirus for ADA SCID. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02999984">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02999984</a>	Population
43	NCT04049084	Orchard Therapeutics University of California LAGOSHfCNFT. 2019 Aug 7. ClinicalTrials.gov: An Observational LTFU Study for Patients Previously Treated With Autologous ex Vivo Gene Therapy for ADA-SCID. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04049084">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04049084</a>	Population
44	NCT03818763	Parameswaran Hari Medical College of Wisconsin. 2019 Sep 18. ClinicalTrials.gov: Gene Therapy Trial for Platelet Derived Factor VIII Production in Hemophilia A. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03818763">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03818763</a>	Population
45	NCT03812263	Rocket Pharmaceuticals Inc.. 2019 Jan 25. ClinicalTrials.gov: A Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of RP-L201 in Subjects With Leukocyte Adhesion Deficiency-I. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03812263">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03812263</a>	Population
46	NCT03814408	Rocket Pharmaceuticals Inc.. 2019 Jun 25. ClinicalTrials.gov: A Clinical Trial to Evaluate the Safety of RP-L102 in Pediatric Subjects With Fanconi Anemia Subtype A. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03814408">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03814408</a>	Population
47	NCT03825783	Rocket Pharmaceuticals Inc.. 2019 Aug 27. ClinicalTrials.gov: A Gene Therapy Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of RP-L201 in Subjects With Leukocyte Adhesion Deficiency-I. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03825783">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03825783</a>	Population
48	NCT04069533	Rocket Pharmaceuticals Inc.. 2019 Aug 27. ClinicalTrials.gov: Lentiviral-mediated Gene Therapy for Pediatric Patients With Fanconi Anemia Subtype A. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04069533">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04069533</a>	Population
49	NCT03351868	Shenzhen Geno-Immune Medical Institute. 2019 Sep 19. ClinicalTrials.gov: FANCA Gene Transfer for Fanconi Anemia Using a High-safety, High-efficiency, Self-inactivating Lentiviral Vector. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03351868">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03351868</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
50	NCT03351829	Shenzhen Geno-Immune Medical Institute. 2017 Nov 30. ClinicalTrials.gov: Gene Therapy of Beta Thalassemia Using a Self-inactivating Lentiviral Vector. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03351829">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03351829</a>	Intervention
51	NCT02559830	Shenzhen Second People's Hospital Shenzhen University Guangzhou Women and Children's Medical Center. 2015 Sep 24. ClinicalTrials.gov: Autologous Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy for Metachromatic Leukodystrophy and Adrenoleukodystrophy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02559830">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02559830</a>	Population
52	NCT00186914	St.Jude Children's Research Hospital Drexel University Wayne State University. 2015 Mrz 4. ClinicalTrials.gov: Stromal Therapy of Osteodysplasia After Allogeneic Bone Marrow Transplantation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00186914">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00186914</a>	Population
53	NCT00186862	St.Jude Children's Research Hospital Texas Children's Cancer Center National Cancer Institute (. 2008 Jun 3. ClinicalTrials.gov: Gene Modified Allogeneic Neuroblastoma Cells For Treatment of Relapsed/Refractory Neuroblastoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00186862">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00186862</a>	Population
54	NCT02654821	The Netherlands Cancer Institute. 2018 Nov 2. ClinicalTrials.gov: Study With T-cel Receptor Gene Therapy in Metastatic Melanoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02654821">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02654821</a>	Population
55	NCT00017940	The Shiley Family Trust Institute for the Study of Aging (ISOA) University of California SDNIOAN. 2009 Dez 11. ClinicalTrials.gov: Gene Therapy for Alzheimer's Disease Clinical Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00017940">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00017940</a>	Population
56	NCT02988258	University College L. 2018 Sep 12. ClinicalTrials.gov: Study of Adoptive Immunotherapy With Donor-derived CMV-specific T Cells for Recipients of Allo-HSCT. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02988258">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02988258</a>	Population
57	NCT02234934	University of California LABCTHNIoAaIDNGCIfRMC. 2018 Feb 5. ClinicalTrials.gov: Study of Gene Therapy Using a Lentiviral Vector to Treat X-linked Chronic Granulomatous Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02234934">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02234934</a>	Population
58	NCT03897361	University of California SDCIfRMCCRF. 2019 Jul 1. ClinicalTrials.gov: Stem Cell Gene Therapy for Cystinosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03897361">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03897361</a>	Population
59	NCT02558361	University of South Florida. 2016 Okt 21. ClinicalTrials.gov: Treatment With Apremilast in Patients With Psoriatic Arthritis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02558361">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02558361</a>	Population
60	NCT02551718	University of Washington National Cancer Institute (NCI). 2019 Mrz 4. ClinicalTrials.gov: High Throughput Drug Sensitivity Assay and Genomics- Guided Treatment of Patients With Relapsed or Refractory Acute Leukemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02551718">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02551718</a>	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
61	NCT03422614	University of Zurich. 2018 Feb 6. ClinicalTrials.gov: Pathophysiology of Inborn Immunodeficiencies. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03422614">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03422614</a>	Population
62	NCT00927134	University of Zurich Goethe University. 2011 Sep 27. ClinicalTrials.gov: Gene Therapy for X-linked Chronic Granulomatous Disease (CGD) in Children. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00927134">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00927134</a>	Population
63	NCT00630448	Weill Medical College of Cornell University. 2017 Mai 25. ClinicalTrials.gov: Collection of Blood in Normal Subjects and Subjects With Von Willebrand Disease (VWD). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00630448">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00630448</a>	Population
<i>EU Clinical Trials Register<sup>a</sup></i>			
64	2014-005634-59	Aarhus University Hospital. 2015 Apr 29. ClinicalTrialsRegister.eu: Toll-like receptor 9 enhancement of antiviral immunity in chronic HIV-1 infection: a phase 1b/2a trial (TEACH). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005634-59">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005634-59</a>	Population
65	2014-003148-11	Academic Medical Center. 2015 Jan 29. ClinicalTrialsRegister.eu: Mechanism of action study of Ustekinumab treatment in psoriatic arthritis: Impact on cellular and molecular pathways of synovial inflammation and tissue remodeling. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003148-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003148-11</a>	Population
66	2013-002709-79	Academic Medical Center DoR. 2014 Feb 4. ClinicalTrialsRegister.eu: Mechanism of action study of anti-IL17 treatment in spondyloarthritis: Impact on cellular and molecular pathways of synovial inflammation and tissue remodeling. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002709-79">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002709-79</a>	Population
67	2009-015720-28	Antwerp University Hospital. 2009 Dez 18. ClinicalTrialsRegister.eu: Therapeutic efficacy of Wilms tumor gene (WT1) mRNA-electroporated autologous dendritic cell vaccination in patients with myeloid malignancies and multiple myeloma: a phase II trial. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015720-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015720-28</a>	Population
68	2011-000547-24	Antwerp University Hospital. 2012 Feb 27. ClinicalTrialsRegister.eu: Therapeutic efficacy of Wilms' tumor gene (WT1) mRNA-electroporated autologous dendritic cell vaccination in patients with solid tumors: a phase I/feasibility study. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000547-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000547-24</a>	Population
69	2006-002348-27	Cancer Research UK. 2007 Okt 26. ClinicalTrialsRegister.eu: A Cancer Research UK Phase II Proof of Principle Trial of the activity of the PARP-1 inhibitor, AG-014699, in known carriers of a BRCA 1 or BRCA 2 mutation with locally advanced or metastatic breas.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002348-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002348-27</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
70	2007-005306-49	Department of Haematology HHUoC. 2008 Sep 3. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II Study of Vorinostat in Patients with Polycythaemia Vera and Essential Thrombocythaemia. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005306-49">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005306-49</a>	Population
71	2016-005186-31	Department of Plastic Surgery BaBT. 2018 Jun 6. ClinicalTrialsRegister.eu: Fat Grafting with Ex-Vivo Expanded Adipose-Derived Stem Cells for Breast Reconstruction Following Mastectomy. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005186-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005186-31</a>	Population
72	2011-003815-46	Erasmus MC. 2012 Mai 15. ClinicalTrialsRegister.eu: Double blind placebo controlled randomized intervention study aiming at reducing dexamethasone related side effects in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003815-46">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003815-46</a>	Population
73	2006-005159-14	Gamida Cell-Teva Joint Venture Ltd.. 2008 Apr 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multi-Center, Multi-National, Historical Cohort Controlled Study to Evaluate Efficacy and Safety of Transplantation of StemEx, Umbilical Cord Blood Stem and Progenitor Cells Expanded Ex Vivo, in .. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005159-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005159-14</a>	Population
74	2012-000242-35	Genethon. 2013 Jan 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase I/II, non randomized, multicenter, open-label study of autologous CD34+ cells transduced with the G1XCGD Lentiviral vector in patients with X-Linked Chronic Granulomatous Disease. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000242-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000242-35</a>	Population
75	2017-001275-23	Great Ormond Street Hospital for Children NHS Trust. 2017 Sep 21. ClinicalTrialsRegister.eu: Efficacy and safety of a cryopreserved formulation of autologous CD34+ haematopoietic stem cells transduced ex vivo with EFS lentiviral vector encoding for human ADA gene in subjects with Severe Co.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001275-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001275-23</a>	Population
76	2010-024253-36	Great Ormond Street Hospital for Children NHS Trust. 2012 Aug 3. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase I/II, historical controlled, open-label, non-randomised, single-centre trial to assess the safety and efficacy of EF1 <sup>+</sup> S-ADA lentiviral vector mediated gene modification of autologous CD34+ cel.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024253-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024253-36</a>	Population
77	2007-000684-16	Great Ormond Street Hospital NHS Trust / University College London - Institute of Child Health. 2010 Jan 21. ClinicalTrialsRegister.eu: Gene therapy for SCID-X1 using a self-inactivating (SIN) gammaretroviral vector. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000684-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000684-16</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
78	2007-002212-26	Groupe Francophone dMI. 2007 Sep 19. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase I/II Study of Vorinostat in Combination with Low Dose Ara-C for Patients with Intermediate-2 or High Risk Myelodysplastic Syndromes. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002212-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002212-26</a>	Population
79	2016-004269-14	Hamlet Pharma AB. 2018 Mai 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized Placebo controlled Phase I/II Study Evaluating the Safety and Efficacy of Alpha1H in adult patients with non-muscle invasive bladder cancer awaiting transurethral surgery. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004269-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004269-14</a>	Population
80	2007-007335-99	Herlev Hospital DoH. 2009 Aug 24. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II Study of Erlotinib in Patients with Polycythaemia Vera and Essential Thrombocythemia. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007335-99">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007335-99</a>	Population
81	2012-004455-36	.Hoffmann-La Roche Ltd. 2013 Apr 11. ClinicalTrialsRegister.eu: AN OPEN-LABEL, NON-RANDOMIZED, MULTICENTER PHASE I/II TRIAL OF RO5424802 GIVEN ORALLY TO NON - SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS WHO HAVE ALK MUTATION AND FAILED CRIZOTINIB TREATMENT. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004455-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004455-36</a>	Population
82	2015-004592-74	Holostem TA. 2016 Jun 1. ClinicalTrialsRegister.eu: PROSPECTIVE, OPEN LABEL, UNCONTROLLED CLINICAL TRIAL TO ASSESS THE SAFETY AND EFFICACY OF AUTOLOGOUS CULTURED EPIDERMAL GRAFTS CONTAINING EPIDERMAL STEM CELLS GENETICALLY MODIFIED WITH A GAMMA-RETR.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004592-74">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004592-74</a>	Population
83	2016-002790-35	INSERM. 2019 Feb 7. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase I/II ex vivo gene therapy clinical trial for RDEB using autologous skin equivalent grafts genetically corrected with a COL7A1-encoding SIN retroviral vector. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002790-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002790-35</a>	Population
84	2012-001725-26	Johann Wolfgang Goethe-University. 2013 Mrz 12. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase I/II Gene Therapy trial for X-CGD with a SIN gamma retroviral vector. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001725-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001725-26</a>	Population
85	2014-004884-19	King's College London. 2016 Mai 24. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase I study of lentiviral-mediated COL7A1 gene-modified autologous fibroblasts in adults with recessive dystrophic epidermolysis bullosa (RDEB). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004884-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004884-19</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
86	2008-000040-13	Medizinische Universität Innsbruck U. 2009 Feb 11. ClinicalTrialsRegister.eu: Effects of recombinant human Erythropoietin on circulating and intramuscular endothelial progenitor cells, neovascularisation and oxidative metabolism of skeletal muscle in Friedreich's Ataxia. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000040-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000040-13</a>	Population
87	2005-003587-34	MolMed. 2007 Apr 12. ClinicalTrialsRegister.eu: 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 hae.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003587-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003587-34</a>	Population
88	2018-000813-19	MolMed S. . ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase I-IIa trial to assess the safety and antitumor activity of autologous CD44v6 CAR T-cells in acute myeloid leukemia and multiple myeloma expressing CD44v6. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000813-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000813-19</a>	Population
89	2018-004188-30	NKI AVL. 2019 Apr 23. ClinicalTrialsRegister.eu: Pre-operative phase II trial for breast cancer with nivolumab in combination with novel IO. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004188-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004188-30</a>	Population
90	2017-004385-94	Novartis Pharma AG. 2018 Jul 30. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II, single arm, multicenter open label trial to determine the efficacy and safety of tisagenlecleucel (CTL019) in adult patients with refractory or relapsed follicular lymphoma. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004385-94">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004385-94</a>	Population
91	2016-001991-31	Novartis Pharma AG. 2017 Mrz 2. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase IIIb study for relapsed/refractory pediatric/young adult acute lymphoblastic leukemia patients to be treated with CTL019. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001991-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001991-31</a>	Population
92	2013-003205-25	Novartis Pharma Services. 2016 Jan 22. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in pediatric patients with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003205-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003205-25</a>	Population
93	2012-002554-23	OCTAPHARMA AG. 2013 Feb 19. ClinicalTrialsRegister.eu: Immunogenicity, Efficacy and Safety of Treatment with Human-cl rhFVIII in Previously Untreated Patients with Severe Haemophilia A. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002554-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002554-23</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
94	2010-018644-14	OCTAPHARMA AG. 2010 Nov 16. ClinicalTrialsRegister.eu: PROSPECTIVE CLINICAL STUDY IN CHILDREN WITH SEVERE HAEMOPHILIA A TO INVESTIGATE CLINICAL EFFICACY, IMMUNOGENICITY, PHARMACOKINETICS, AND SAFETY OF HUMAN-CL RHFVIII. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018644-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018644-14</a>	Population
95	2015-002356-27	Ospedale SR. 2015 Okt 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A multicentric, exploratory, non-randomised, non-controlled, prospective, open-label phase II, study evaluating safety and efficacy of IBU, G-CSF and Plerixafor as a stem cell mobilization regimen .. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002356-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002356-27</a>	Population
96	2011-002677-30	Professor Hans Erik Johnsen MDDoHAH. 2011 Aug 29. ClinicalTrialsRegister.eu: Preclinical phase 0 micro dose study to evaluate the effekt of R-CHOP chemotherapy on cellular gene-expression. - Establishment of a preclinical model for in vivo evaluation of molecular biological.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002677-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002677-30</a>	Population
97	2015-000462-62	Radboud university medical centre. 2015 Sep 23. ClinicalTrialsRegister.eu: The effects of statins on skeletal muscle mitochondria: is exercise the medicine?. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000462-62">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000462-62</a>	Population
98	2012-002491-14	Radboud University Nijmegen Medical Centre. 2012 Nov 8. ClinicalTrialsRegister.eu: The effects of interferon-gamma on sepsis-induced immunoparalysis, a randomised double-blind placebo-controlled pilot (Phase IIIb) study. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002491-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002491-14</a>	Population
99	2018-001494-24	Rigshospitalet DoCPNMaP. 2018 Jun 26. ClinicalTrialsRegister.eu: In vivo molecular imaging of angiogenesis after VEGF-D gene therapy. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001494-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001494-24</a>	Population
100	2005-005711-17	St.Jude Children's Research Hospital. 2009 Sep 25. ClinicalTrialsRegister.eu: AN OPEN LABEL DOSE-ESCALATION STUDY OF A SELF COMPLEMENTARY ADENO-ASSOCIATED VIRAL VECTOR (scAAV2/8-LP1-hFIXco) FOR GENE TRANSFER IN SUBJECTS WITH HEMOPHILIA B. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005711-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005711-17</a>	Population
101	2006-007056-18	The Newcastle upon tyne Hospitals NHS Trust. 2007 Mrz 16. ClinicalTrialsRegister.eu: The Discoid Lupus Research Project. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-007056-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-007056-18</a>	Population



Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
102	2014-003319-12	The Royal Marsden NHS Foundation. 2015 Mrz 27. ClinicalTrialsRegister.eu: Window study of the PARP inhibitor rucaparib in patients with primary triple negative or BRCA1/2 related breast cancer (RIO). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003319-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003319-12</a>	Population
103	2015-004137-27	Transplantationszentrum SU. 2016 Mai 19. ClinicalTrialsRegister.eu: A Scandinavian controlled, randomized, open-label, and multi-centre study evaluating if once-daily tacrolimus or twice-daily cyclosporin, reduces the 3-year incidence of chronic lung allograft dysf.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004137-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004137-27</a>	Population
104	2007-007612-29	University College London. 2013 Feb 26. ClinicalTrialsRegister.eu: Immunotherapy with CD19 $\zeta$ chimeric antigen receptor gene-modified EBV-specific CTLs after stem cell transplant in children with high-risk acute lymphoblastic leukaemia. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007612-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007612-29</a>	Population
105	2017-000852-24	University College London (UCL). 2017 Aug 23. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase I/II, Open label, Multicentre, Ascending Single Dose, Safety Study of a Novel Adeno-associated Viral Vector (FLT180a) in Patients With Haemophilia B. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000852-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000852-24</a>	Population
106	2016-004808-60	University Hospital Heidelberg. 2018 Apr 12. ClinicalTrialsRegister.eu: Treatment of patients with relapsed or refractory CD19+ lymphoid disease with T lymphocytes transduced by RV-SFG.CD19.CD28.4-1BBzeta retroviral vector - A unicenter Phase I /II clinical trial. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004808-60">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004808-60</a>	Population
107	2009-013279-23	University Hospital of Heidelberg. 2010 Mrz 4. ClinicalTrialsRegister.eu: In vivo response monitoring of treatment with the EGFR-monoclonal-antibody Cetuximab in metastatic colorectal cancer Ö_ ' a single center phase II study. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013279-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013279-23</a>	Population
108	2009-009916-33	University Medical Center Freiburg. 2011 Mai 13. ClinicalTrialsRegister.eu: Prospective randomized multicenter phase II trial of low-dose decitabine (DAC) administered alone or in combination with the histone deacetylase inhibitor valproic acid (VPA) and all-trans retinoic.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009916-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009916-33</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
109	2016-000215-32	University of Antwerp. 2016 Okt 4. ClinicalTrialsRegister.eu: Effect of Pycnogenol <sup>TM</sup> on Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): A randomized, double blind, placebo and active product controlled multicenter trial. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000215-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000215-32</a>	Population
110	2013-003488-71	University of Oxford. 2013 Dez 12. ClinicalTrialsRegister.eu: A pilot study of the impact of BCG administration on the immunogenicity of serogroup C meningococcal conjugate vaccine in healthy infants. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003488-71">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003488-71</a>	Population
111	2017-002849-30	University of Pennsylvania. 2017 Nov 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase I/IIA Study of Redirected Autologous T Cells Engineered to Contain Anti-CD19 Attached to TCRzeta and 4-1BB Signaling Domains in Patients With Chemotherapy Resistant Or Refractory CD19+ Leuk.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002849-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002849-30</a>	Population
112	2013-001393-19	Uppsala university. 2014 Apr 8. ClinicalTrialsRegister.eu: CD19-targeting 3rd generation CAR T cells for refractory B cell malignancy - a phase I/IIa trial. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001393-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001393-19</a>	Population
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)<sup>a</sup></i>			
-	-	-	-
<i>Pharm Net Bund<sup>a</sup></i>			
-	-	-	-
a: Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, werden einmalig aufgeführt. Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: <i>Clinical Trials.GOV: Last Update Posted</i> <i>EU Clinical Trials Register: Start Date</i> <i>International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on</i> <i>PharmNet.Bund: [PharmNetBund gibt mit der RIS-Ausgabe kein Datum mehr aus]</i>			

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>Clinical Trials.GOV<sup>a</sup></i>			
1	NCT02186418	Aruvant Sciences GmbH Doris Duke Charitable Foundation. 2019 Jun 4. ClinicalTrials.gov: Gene Transfer for Patients With Sickle Cell Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02186418">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02186418</a>	Population
2	NCT03964792	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. 2019 Jun 20. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Gene Therapy of the Sickle Cell Disease by Transplantation of an Autologous CD34+ Enriched Cell Fraction That Contains CD34+ Cells Transduced ex Vivo With the GLOBE1 Lentiviral Vector Expressing the $\beta$ AS3 Globin Gene in Patients With Sickle Cell Disease (DREPAGLOBE). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03964792">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03964792</a>	Population
3	NCT03454893	AvroBio. 2019 Aug 29. ClinicalTrials.gov: Open-Label, Study Of Efficacy and Safety Of AVR-RD-01 for Treatment -Naive Subjects With Classic Fabry Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03454893">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03454893</a>	Population
4	NCT00368355	Baylor College of Medicine Center for Cell and Gene Therapy BCoMTCHTMS. 2018 Aug 10. ClinicalTrials.gov: T Cell Depletion for Recipients of HLA Haploidentical Related Donor Stem Cell Grafts. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00368355">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00368355</a>	Population
5	NCT01189786	Baylor College of Medicine Texas Children's Hospital The Methodist Hospital System Center for Cell and Gene Therapy BCoM. 2019 Apr 24. ClinicalTrials.gov: Ex Vivo T-Cell Depletion of Mobilized Peripheral Blood Stem Cells Via CD34-Selection. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01189786">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01189786</a>	Population
6	NCT00058799	Baylor College of Medicine Texas Children's Hospital The Methodist Hospital System Center for Cell and Gene Therapy BCoM. 2010 Jul 29. ClinicalTrials.gov: Treating High Risk Leukemia With CD40 Ligand & IL-2 Gene Modified Tumor Vaccine. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00058799">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00058799</a>	Population
7	NCT00224354	Baylor College of Medicine The Methodist Hospital System Center for Cell and Gene Therapy BCoM. 2012 Mai 21. ClinicalTrials.gov: Lymphocytic B-Leukemia (B-CLL) w/Human IL-2 Gene Modified & Human CD40 Ligand-Expressing Autologous Tumor Cells. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00224354">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00224354</a>	Population
8	NCT00058786	Baylor College of Medicine The Methodist Hospital System Texas Children's Hospital Center for Cell and Gene Therapy BCoM. 2012 Mai 23. ClinicalTrials.gov: Treatment of Chronic Lymphocytic B-Leukemia With IL-2 and CD-40 Autologous Tumor Cells. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00058786">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00058786</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
9	NCT00586274	Baylor College of Medicine University of Texas SMCaDCfCaGTBCoM. 2014 Mrz 4. ClinicalTrials.gov: Use of Rft5-Dga to Deplete Alloreactive Cells for Pts With Fanconi Anemia After Haploidentical SCT. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00586274">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00586274</a>	Population
10	NCT01896102	bluebird b. 2019 Jul 4. ClinicalTrials.gov: A Phase 2/3 Study of the Efficacy and Safety of Hematopoietic Stem Cells Transduced With Lenti-D Lentiviral Vector for the Treatment of Cerebral Adrenoleukodystrophy (CALD). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01896102">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01896102</a>	Population
11	NCT02140554	bluebird b. 2019 Aug 19. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Safety and Efficacy of the LentiGlobin BB305 Drug Product in Severe Sickle Cell Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02140554">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02140554</a>	Population
12	NCT03852498	bluebird b. 2019 Aug 12. ClinicalTrials.gov: Clinical Study to Assess the Efficacy and Safety of Gene Therapy for the Treatment of Cerebral Adrenoleukodystrophy (CALD). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03852498">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03852498</a>	Population
13	NCT02786511	Celgene. 2018 Aug 31. ClinicalTrials.gov: Longterm Follow-up of Subjects Treated With bb2121. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02786511">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02786511</a>	Population
14	NCT00794508	Donald BK. 2018 Mrz 1. ClinicalTrials.gov: MND-ADA Transduction of CD34+ Cells From Children With ADA-SCID. <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/NCT00794508">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/NCT00794508</a>	Population
15	NCT02247843	Donald BK. 2019 Mrz 29. ClinicalTrials.gov: Stem Cell Gene Therapy for Sickle Cell Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02247843">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02247843</a>	Population
16	NCT03875495	Genenta Science IRCCS San Raffaele. 2019 Mrz 14. ClinicalTrials.gov: A Phase I/II Study Evaluating Temferon in Multiple Myeloma Patients With Early Relapse After Front Line Therapy (TEM-MM). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03875495">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03875495</a>	Population
17	NCT02757911	Genethon. 2018 Mai 30. ClinicalTrials.gov: Gene Therapy for X-linked Chronic Granulomatous Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02757911">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02757911</a>	Population
18	NCT02333760	Genethon. 2019 Aug 21. ClinicalTrials.gov: Long Term Safety Follow up of Haematopoietic Stem Cell Gene Therapy for the Wiskott Aldrich Syndrome. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02333760">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02333760</a>	Population
19	NCT01347242	Genethon Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust Institute of Child Health. 2018 Mai 21. ClinicalTrials.gov: Gene Therapy for Wiskott-Aldrich Syndrome (WAS). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01347242">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01347242</a>	Population
20	NCT01347346	Genethon Hôpital Necker-Enfants Malades. 2018 Mai 22. ClinicalTrials.gov: Gene Therapy for WAS. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01347346">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01347346</a>	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
21	NCT01545323	Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust. 2016 Okt 19. ClinicalTrials.gov: Gene Therapy for Netherton Syndrome. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01545323">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01545323</a>	Population
22	NCT03765632	Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust. 2018 Dez 6. ClinicalTrials.gov: Gene Therapy for Patients With ADA Adenosine Deaminase (ADA) Deficiency. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03765632">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03765632</a>	Population
23	NCT03157804	Hospital Infantil Univ. 2019 Jul 2. ClinicalTrials.gov: Lentiviral-mediated Gene Therapy of Fanconi Anemia Patients Subtype A. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03157804">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03157804</a>	Population
24	NCT01906541	Hubert Serve PMJWG.UH. 2013 Aug 2. ClinicalTrials.gov: Gene Therapy for X-CGD. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01906541">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01906541</a>	Population
25	NCT00564759	Johann Wolfgang Goethe University Hospital German Federal Ministry of Education and Research. 2007 Nov 28. ClinicalTrials.gov: Gene Therapy for Chronic Granulomatous Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00564759">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00564759</a>	Population
26	NCT01275612	Mario Negri Institute for Pharmacological Research. 2018 Mrz 21. ClinicalTrials.gov: Mesenchymal Stem Cells In Cisplatin-Induced Acute Renal Failure In Patients With Solid Organ Cancers. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01275612">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01275612</a>	Population
27	NCT01430000	Medgenics Medical Israel Ltd.. 2014 Apr 17. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Sustained Interferon Alfa 2b (INF) Therapy of Relapsing Hepatitis C (HCV) Patients Using InfraDure Biopump. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01430000">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01430000</a>	Population
28	NCT01639690	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2019 Jun 6. ClinicalTrials.gov: $\beta$ -Thalassemia Major With Autologous CD34+ Hematopoietic Progenitor Cells Transduced With TNS9.3.55 a Lentiviral Vector Encoding the Normal Human $\beta$ -Globin Gene. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01639690">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01639690</a>	Intervention
29	NCT01374971	Nathan Wei MFFUoCSDATCM. 2014 Apr 8. ClinicalTrials.gov: Rheumatoid Arthritis Treatment and Biopsy Study Assessing Certolizumab Pegol (Cimzia). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01374971">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01374971</a>	Population
30	NCT00004809	National Center for Research Resources (NCRR) University of Pennsylvania Office of Rare Diseases (ORD). 2005 Jun 24. ClinicalTrials.gov: Phase I Study of Ex Vivo Liver-Directed Gene Therapy for Familial Hypercholesterolemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004809">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004809</a>	Population
31	NCT00001535	National Human Genome Research Institute (NHGRI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2008 Feb 8. ClinicalTrials.gov: Twins Study of Gene Therapy for HIV Infection. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001535">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001535</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
32	NCT00001409	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2008 Mrz 4. ClinicalTrials.gov: Genetically Modified Lymphocytes to Treat HIV-Infected Identical Twins - Study Modifications. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001409">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001409</a>	Population
33	NCT00028236	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2017 Jul 2. ClinicalTrials.gov: Stem Cell Gene Therapy to Treat X-Linked Severe Combined Immunodeficiency (XSCID). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00028236">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00028236</a>	Population
34	NCT00598481	Orchard T. 2019 Aug 8. ClinicalTrials.gov: ADA Gene Transfer Into Hematopoietic Stem/Progenitor Cells for the Treatment of ADA-SCID. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00598481">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00598481</a>	Population
35	NCT03837483	Orchard Therapeutics Ospedale San Raffaele - Telethon Institute for Gene Therapy (OSR-TIGET). 2019 Mai 15. ClinicalTrials.gov: A Clinical Study to Evaluate the Use of a Cryopreserved Formulation of OTL-103 in Subjects With Wiskott-Aldrich Syndrome. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03837483">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03837483</a>	Population
36	NCT01560182	Orchard Therapeutics Ospedale San Raffaele - Telethon Institute for Gene Therapy (OSR-TIGET). 2019 Mai 20. ClinicalTrials.gov: Gene Therapy for Metachromatic Leukodystrophy (MLD). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01560182">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01560182</a>	Population
37	NCT02999984	Orchard Therapeutics University College LCIFRMCUoCLA. 2019 Feb 11. ClinicalTrials.gov: Autologous Cryopreserved CD34+ Hematopoietic Cells Transduced With EFS-ADA Lentivirus for ADA SCID. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02999984">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02999984</a>	Population
38	NCT04049084	Orchard Therapeutics University of California LAGOSHfCNFT. 2019 Aug 7. ClinicalTrials.gov: An Observational LTFU Study for Patients Previously Treated With Autologous ex Vivo Gene Therapy for ADA-SCID. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04049084">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04049084</a>	Population
39	NCT03818763	Parameswaran Hari Medical College of Wisconsin. 2019 Sep 18. ClinicalTrials.gov: Gene Therapy Trial for Platelet Derived Factor VIII Production in Hemophilia A. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03818763">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03818763</a>	Population
40	NCT03812263	Rocket Pharmaceuticals Inc.. 2019 Jan 25. ClinicalTrials.gov: A Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of RP-L201 in Subjects With Leukocyte Adhesion Deficiency-I. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03812263">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03812263</a>	Population
41	NCT03814408	Rocket Pharmaceuticals Inc.. 2019 Jun 25. ClinicalTrials.gov: A Clinical Trial to Evaluate the Safety of RP-L102 in Pediatric Subjects With Fanconi Anemia Subtype A. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03814408">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03814408</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
42	NCT03825783	Rocket Pharmaceuticals Inc.. 2019 Aug 27. ClinicalTrials.gov: A Gene Therapy Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of RP-L201 in Subjects With Leukocyte Adhesion Deficiency-I. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03825783">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03825783</a>	Population
43	NCT04069533	Rocket Pharmaceuticals Inc.. 2019 Aug 27. ClinicalTrials.gov: Lentiviral-mediated Gene Therapy for Pediatric Patients With Fanconi Anemia Subtype A. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04069533">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04069533</a>	Population
44	NCT03351868	Shenzhen Geno-Immune Medical Institute. 2019 Sep 19. ClinicalTrials.gov: FANCA Gene Transfer for Fanconi Anemia Using a High-safety, High-efficiency, Self-inactivating Lentiviral Vector. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03351868">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03351868</a>	Population
45	NCT03351829	Shenzhen Geno-Immune Medical Institute. 2017 Nov 30. ClinicalTrials.gov: Gene Therapy of Beta Thalassemia Using a Self-inactivating Lentiviral Vector. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03351829">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03351829</a>	Intervention
46	NCT02559830	Shenzhen Second People's Hospital Shenzhen University Guangzhou Women and Children's Medical Center. 2015 Sep 24. ClinicalTrials.gov: Autologous Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy for Metachromatic Leukodystrophy and Adrenoleukodystrophy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02559830">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02559830</a>	Population
47	NCT00186914	St.Jude Children's Research Hospital Drexel University Wayne State University. 2015 Mrz 4. ClinicalTrials.gov: Stromal Therapy of Osteodysplasia After Allogeneic Bone Marrow Transplantation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00186914">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00186914</a>	Population
48	NCT00186862	St.Jude Children's Research Hospital Texas Children's Cancer Center National Cancer Institute (. 2008 Jun 3. ClinicalTrials.gov: Gene Modified Allogeneic Neuroblastoma Cells For Treatment of Relapsed/Refractory Neuroblastoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00186862">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00186862</a>	Population
49	NCT02654821	The Netherlands Cancer Institute. 2018 Nov 2. ClinicalTrials.gov: Study With T-cel Receptor Gene Therapy in Metastatic Melanoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02654821">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02654821</a>	Population
50	NCT00017940	The Shiley Family Trust Institute for the Study of Aging (ISOA) University of California SDNIOAN. 2009 Dez 11. ClinicalTrials.gov: Gene Therapy for Alzheimer's Disease Clinical Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00017940">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00017940</a>	Population
51	NCT02988258	University College L. 2018 Sep 12. ClinicalTrials.gov: Study of Adoptive Immunotherapy With Donor-derived CMV-specific T Cells for Recipients of Allo-HSCT. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02988258">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02988258</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
52	NCT02234934	University of California LABCTHNIoAaIDNGCIfRMC. 2018 Feb 5. ClinicalTrials.gov: Study of Gene Therapy Using a Lentiviral Vector to Treat X-linked Chronic Granulomatous Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02234934">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02234934</a>	Population
53	NCT03897361	University of California SDCIfRMCCRF. 2019 Jul 1. ClinicalTrials.gov: Stem Cell Gene Therapy for Cystinosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03897361">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03897361</a>	Population
54	NCT02558361	University of South Florida. 2016 Okt 21. ClinicalTrials.gov: Treatment With Apremilast in Patients With Psoriatic Arthritis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02558361">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02558361</a>	Population
55	NCT02551718	University of Washington National Cancer Institute (NCI). 2019 Mrz 4. ClinicalTrials.gov: High Throughput Drug Sensitivity Assay and Genomics- Guided Treatment of Patients With Relapsed or Refractory Acute Leukemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02551718">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02551718</a>	Population
56	NCT03422614	University of Zurich. 2018 Feb 6. ClinicalTrials.gov: Pathophysiology of Inborn Immunodeficiencies. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03422614">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03422614</a>	Population
57	NCT00927134	University of Zurich Goethe University. 2011 Sep 27. ClinicalTrials.gov: Gene Therapy for X-linked Chronic Granulomatous Disease (CGD) in Children. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00927134">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00927134</a>	Population
58	NCT00630448	Weill Medical College of Cornell University. 2017 Mai 25. ClinicalTrials.gov: Collection of Blood in Normal Subjects and Subjects With Von Willebrand Disease (VWD). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00630448">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00630448</a>	Population
<i>EU Clinical Trials Register<sup>a</sup></i>			
59	2014-005634-59	Aarhus University Hospital. 2015 Apr 29. ClinicalTrialsRegister.eu: Toll-like receptor 9 enhancement of antiviral immunity in chronic HIV-1 infection: a phase 1b/2a trial (TEACH). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005634-59">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005634-59</a>	Population
60	2014-003148-11	Academic Medical Center. 2015 Jan 29. ClinicalTrialsRegister.eu: Mechanism of action study of Ustekinumab treatment in psoriatic arthritis: Impact on cellular and molecular pathways of synovial inflammation and tissue remodeling. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003148-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003148-11</a>	Population
61	2013-002709-79	Academic Medical Center DoR. 2014 Feb 4. ClinicalTrialsRegister.eu: Mechanism of action study of anti-IL17 treatment in spondyloarthritis: Impact on cellular and molecular pathways of synovial inflammation and tissue remodeling. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002709-79">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002709-79</a>	Population



Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
62	2009-015720-28	Antwerp University Hospital. 2009 Dez 18. ClinicalTrialsRegister.eu: Therapeutic efficacy of Wilms tumor gene (WT1) mRNA-electroporated autologous dendritic cell vaccination in patients with myeloid malignancies and multiple myeloma: a phase II trial. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015720-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015720-28</a>	Population
63	2011-000547-24	Antwerp University Hospital. 2012 Feb 27. ClinicalTrialsRegister.eu: Therapeutic efficacy of Wilms' tumor gene (WT1) mRNA-electroporated autologous dendritic cell vaccination in patients with solid tumors: a phase I/feasibility study. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000547-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000547-24</a>	Population
64	2006-002348-27	Cancer Research UK. 2007 Okt 26. ClinicalTrialsRegister.eu: A Cancer Research UK Phase II Proof of Principle Trial of the activity of the PARP-1 inhibitor, AG-014699, in known carriers of a BRCA 1 or BRCA 2 mutation with locally advanced or metastatic breas.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002348-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002348-27</a>	Population
65	2007-005306-49	Department of Haematology HHUoC. 2008 Sep 3. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II Study of Vorinostat in Patients with Polycythaemia Vera and Essential Thrombocythaemia. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005306-49">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005306-49</a>	Population
66	2016-005186-31	Department of Plastic Surgery BaBT. 2018 Jun 6. ClinicalTrialsRegister.eu: Fat Grafting with Ex-Vivo Expanded Adipose-Derived Stem Cells for Breast Reconstruction Following Mastectomy. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005186-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005186-31</a>	Population
67	2011-003815-46	Erasmus MC. 2012 Mai 15. ClinicalTrialsRegister.eu: Double blind placebo controlled randomized intervention study aiming at reducing dexamethasone related side effects in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003815-46">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003815-46</a>	Population
68	2006-005159-14	Gamida Cell-Teva Joint Venture Ltd.. 2008 Apr 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multi-Center, Multi-National, Historical Cohort Controlled Study to Evaluate Efficacy and Safety of Transplantation of StemEx, Umbilical Cord Blood Stem and Progenitor Cells Expanded Ex Vivo, in .. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005159-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005159-14</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
69	2012-000242-35	Genethon. 2013 Jan 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase I/II, non randomized, multicenter, open-label study of autologous CD34+ cells transduced with the G1XCGD Lentiviral vector in patients with X-Linked Chronic Granulomatous Disease. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000242-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000242-35</a>	Population
70	2017-001275-23	Great Ormond Street Hospital for Children NHS Trust. 2017 Sep 21. ClinicalTrialsRegister.eu: Efficacy and safety of a cryopreserved formulation of autologous CD34+ haematopoietic stem cells transduced ex vivo with EFS lentiviral vector encoding for human ADA gene in subjects with Severe Co.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001275-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001275-23</a>	Population
71	2010-024253-36	Great Ormond Street Hospital for Children NHS Trust. 2012 Aug 3. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase I/II, historical controlled, open-label, non-randomised, single-centre trial to assess the safety and efficacy of EF1 $\beta$ -S-ADA lentiviral vector mediated gene modification of autologous CD34+ cel.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024253-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024253-36</a>	Population
72	2007-000684-16	Great Ormond Street Hospital NHS Trust / University College London - Institute of Child Health. 2010 Jan 21. ClinicalTrialsRegister.eu: Gene therapy for SCID-X1 using a self-inactivating (SIN) gammaretroviral vector. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000684-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000684-16</a>	Population
73	2007-002212-26	Groupe Francophone dMI. 2007 Sep 19. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase I/II Study of Vorinostat in Combination with Low Dose Ara-C for Patients with Intermediate-2 or High Risk Myelodysplastic Syndromes. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002212-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002212-26</a>	Population
74	2016-004269-14	Hamlet Pharma AB. 2018 Mai 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized Placebo controlled Phase I/II Study Evaluating the Safety and Efficacy of Alpha1H in adult patients with non-muscle invasive bladder cancer awaiting transurethral surgery. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004269-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004269-14</a>	Population
75	2007-007335-99	Herlev Hospital DoH. 2009 Aug 24. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II Study of Erlotinib in Patients with Polycythaemia Vera and Essential Thrombocythemia. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007335-99">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007335-99</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
76	2012-004455-36	.Hoffmann-La Roche Ltd. 2013 Apr 11. ClinicalTrialsRegister.eu: AN OPEN-LABEL, NON-RANDOMIZED, MULTICENTER PHASE I/II TRIAL OF RO5424802 GIVEN ORALLY TO NON - SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS WHO HAVE ALK MUTATION AND FAILED CRIZOTINIB TREATMENT. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004455-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004455-36</a>	Population
77	2015-004592-74	Holostem TA. 2016 Jun 1. ClinicalTrialsRegister.eu: PROSPECTIVE, OPEN LABEL, UNCONTROLLED CLINICAL TRIAL TO ASSESS THE SAFETY AND EFFICACY OF AUTOLOGOUS CULTURED EPIDERMAL GRAFTS CONTAINING EPIDERMAL STEM CELLS GENETICALLY MODIFIED WITH A GAMMA-RETR.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004592-74">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004592-74</a>	Population
78	2016-002790-35	INSERM. 2019 Feb 7. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase I/II ex vivo gene therapy clinical trial for RDEB using autologous skin equivalent grafts genetically corrected with a COL7A1-encoding SIN retroviral vector. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002790-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002790-35</a>	Population
79	2012-001725-26	Johann Wolfgang Goethe-University. 2013 Mrz 12. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase I/II Gene Therapy trial for X-CGD with a SIN gamma retroviral vector. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001725-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001725-26</a>	Population
80	2014-004884-19	King's College London. 2016 Mai 24. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase I study of lentiviral-mediated COL7A1 gene-modified autologous fibroblasts in adults with recessive dystrophic epidermolysis bullosa (RDEB). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004884-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004884-19</a>	Population
81	2008-000040-13	Medizinische Universität Innsbruck U. 2009 Feb 11. ClinicalTrialsRegister.eu: Effects of recombinant human Erythropoietin on circulating and intramuscular endothelial progenitor cells, neovascularisation and oxidative metabolism of skeletal muscle in Friedreich's Ataxia. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000040-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000040-13</a>	Population
82	2005-003587-34	MolMed. 2007 Apr 12. ClinicalTrialsRegister.eu: 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 hae.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003587-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003587-34</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
83	2018-000813-19	MolMed S. . ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase I-IIa trial to assess the safety and antitumor activity of autologous CD44v6 CAR T-cells in acute myeloid leukemia and multiple myeloma expressing CD44v6. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000813-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000813-19</a>	Population
84	2018-004188-30	NKI AVL. 2019 Apr 23. ClinicalTrialsRegister.eu: Pre-operative phase II trial for breast cancer with nivolumab in combination with novel IO. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004188-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004188-30</a>	Population
85	2017-004385-94	Novartis Pharma AG. 2018 Jul 30. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II, single arm, multicenter open label trial to determine the efficacy and safety of tisagenlecleucel (CTL019) in adult patients with refractory or relapsed follicular lymphoma. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004385-94">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004385-94</a>	Population
86	2016-001991-31	Novartis Pharma AG. 2017 Mrz 2. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase IIIb study for relapsed/refractory pediatric/young adult acute lymphoblastic leukemia patients to be treated with CTL019. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001991-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001991-31</a>	Population
87	2013-003205-25	Novartis Pharma Services. 2016 Jan 22. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in pediatric patients with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003205-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003205-25</a>	Population
88	2012-002554-23	OCTAPHARMA AG. 2013 Feb 19. ClinicalTrialsRegister.eu: Immunogenicity, Efficacy and Safety of Treatment with Human-cl rhFVIII in Previously Untreated Patients with Severe Haemophilia A. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002554-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002554-23</a>	Population
89	2010-018644-14	OCTAPHARMA AG. 2010 Nov 16. ClinicalTrialsRegister.eu: PROSPECTIVE CLINICAL STUDY IN CHILDREN WITH SEVERE HAEMOPHILIA A TO INVESTIGATE CLINICAL EFFICACY, IMMUNOGENICITY, PHARMACOKINETICS, AND SAFETY OF HUMAN-CL RHFVIII. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018644-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018644-14</a>	Population
90	2015-002356-27	Ospedale SR. 2015 Okt 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A multicentric, exploratory, non-randomised, non-controlled, prospective, open-label phase II, study evaluating safety and efficacy of IBU, G-CSF and Plerixafor as a stem cell mobilization regimen .. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002356-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002356-27</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
91	2011-002677-30	Professor Hans Erik Johnsen MDDoHAH. 2011 Aug 29. ClinicalTrialsRegister.eu: Preclinical phase 0 micro dose study to evaluate the effect of R-CHOP chemotherapy on cellular gene-expression. - Establishment of a preclinical model for in vivo evaluation of molecular biological.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002677-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002677-30</a>	Population
92	2015-000462-62	Radboud university medical centre. 2015 Sep 23. ClinicalTrialsRegister.eu: The effects of statins on skeletal muscle mitochondria: is exercise the medicine?. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000462-62">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000462-62</a>	Population
93	2012-002491-14	Radboud University Nijmegen Medical Centre. 2012 Nov 8. ClinicalTrialsRegister.eu: The effects of interferon-gamma on sepsis-induced immunoparalysis, a randomised double-blind placebo-controlled pilot (Phase IIIb) study. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002491-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002491-14</a>	Population
94	2018-001494-24	Rigshospitalet DoCPNMaP. 2018 Jun 26. ClinicalTrialsRegister.eu: In vivo molecular imaging of angiogenesis after VEGF-D gene therapy. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001494-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001494-24</a>	Population
95	2005-005711-17	St.Jude Children's Research Hospital. 2009 Sep 25. ClinicalTrialsRegister.eu: AN OPEN LABEL DOSE-ESCALATION STUDY OF A SELF COMPLEMENTARY ADENO-ASSOCIATED VIRAL VECTOR (scAAV2/8-LP1-hFIXco) FOR GENE TRANSFER IN SUBJECTS WITH HEMOPHILIA B. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005711-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005711-17</a>	Population
96	2006-007056-18	The Newcastle upon tyne Hospitals NHS Trust. 2007 Mrz 16. ClinicalTrialsRegister.eu: The Discoid Lupus Research Project. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-007056-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-007056-18</a>	Population
97	2014-003319-12	The Royal Marsden NHS Foundation. 2015 Mrz 27. ClinicalTrialsRegister.eu: Window study of the PARP inhibitor rucaparib in patients with primary triple negative or BRCA1/2 related breast cancer (RIO). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003319-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003319-12</a>	Population
98	2015-004137-27	Transplantationszentrum SU. 2016 Mai 19. ClinicalTrialsRegister.eu: A Scandinavian controlled, randomized, open-label, and multi-centre study evaluating if once-daily tacrolimus or twice-daily cyclosporin, reduces the 3-year incidence of chronic lung allograft dysf.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004137-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004137-27</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
99	2007-007612-29	University College London. 2013 Feb 26. ClinicalTrialsRegister.eu: Immunotherapy with CD19 $\zeta$ chimeric antigen receptor gene-modified EBV-specific CTLs after stem cell transplant in children with high-risk acute lymphoblastic leukaemia. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007612-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007612-29</a>	Population
100	2017-000852-24	University College London (UCL). 2017 Aug 23. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase I/II, Open label, Multicentre, Ascending Single Dose, Safety Study of a Novel Adeno-associated Viral Vector (FLT180a) in Patients With Haemophilia B. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000852-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000852-24</a>	Population
101	2016-004808-60	University Hospital Heidelberg. 2018 Apr 12. ClinicalTrialsRegister.eu: Treatment of patients with relapsed or refractory CD19+ lymphoid disease with T lymphocytes transduced by RV-SFG.CD19.CD28.4-1BBzeta retroviral vector - A unicenter Phase I/II clinical trial. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004808-60">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004808-60</a>	Population
102	2009-013279-23	University Hospital of Heidelberg. 2010 Mrz 4. ClinicalTrialsRegister.eu: In vivo response monitoring of treatment with the EGFR-monoclonal-antibody Cetuximab in metastatic colorectal cancer Ö' a single center phase II study. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013279-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013279-23</a>	Population
103	2009-009916-33	University Medical Center Freiburg. 2011 Mai 13. ClinicalTrialsRegister.eu: Prospective randomized multicenter phase II trial of low-dose decitabine (DAC) administered alone or in combination with the histone deacetylase inhibitor valproic acid (VPA) and all-trans retinoic.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009916-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009916-33</a>	Population
104	2016-000215-32	University of Antwerp. 2016 Okt 4. ClinicalTrialsRegister.eu: Effect of Pycnogenol™ on Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): A randomized, double blind, placebo and active product controlled multicenter trial. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000215-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000215-32</a>	Population
105	2013-003488-71	University of Oxford. 2013 Dez 12. ClinicalTrialsRegister.eu: A pilot study of the impact of BCG administration on the immunogenicity of serogroup C meningococcal conjugate vaccine in healthy infants. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003488-71">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003488-71</a>	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
106	2017-002849-30	University of Pennsylvania. 2017 Nov 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase I/IIA Study of Redirected Autologous T Cells Engineered to Contain Anti-CD19 Attached to TCRzeta and 4-1BB Signaling Domains in Patients With Chemotherapy Resistant Or Refractory CD19+ Leuk.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002849-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002849-30</a>	Population
107	2013-001393-19	Uppsala university. 2014 Apr 8. ClinicalTrialsRegister.eu: CD19-targeting 3rd generation CAR T cells for refractory B cell malignancy - a phase I/IIa trial. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001393-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001393-19</a>	Population
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)<sup>a</sup></i>			
-	-	-	-
<i>Pharm Net Bund<sup>a</sup></i>			
-	-	-	-
<p>a: Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, werden einmalig aufgeführt.            Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums:  <i>Clinical Trials.GOV: Last Update Posted</i>  <i>EU Clinical Trials Register: Start Date</i>  <i>International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on</i>  <i>PharmNet.Bund: [PharmNetBund gibt mit der RIS-Ausgabe kein Datum mehr aus]</i></p>			

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen**

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 4-89 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 4-89 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

**Studie HGB-207**

Tabelle 4-89 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie HGB-207 (NCT02906202)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
1	Titel, Zusammenfassung	<p><b>Titel:</b> A Phase 3 Single Arm Study Evaluating the Efficacy and Safety of Gene Therapy in Subjects with Transfusion-dependent <math>\beta</math>-Thalassemia, who do not have a <math>\beta^0/\beta^0</math> Genotype, by Transplantation of Autologous CD34<sup>+</sup> Stem Cells Transduced Ex Vivo with a Lentiviral <math>\beta^{A-T87Q}</math>-Globin Vector in Subjects <math>\leq 50</math> Years of Age.</p> <p><b>Zusammenfassung:</b> Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit der Transplantation von autologen CD34<sup>+</sup> Stammzellen, die mit einem lentiviralen Vektor transduziert sind, der das <math>\beta^{A-T87Q}</math>-Globin-Gen kodiert, bei Patienten <math>\leq 50</math> Jahre mit transfusionsabhängiger <math>\beta</math>-Thalassämie, die keinen <math>\beta^0/\beta^0</math>-Genotyp haben.</p>
2	Wissenschaftlicher Hintergrund des Studiendesigns und Erläuterung der Rationalen	<p>Die <math>\beta</math>-Thalassämie ist eine vererbare Erkrankung, die durch eine teilweise oder vollständig gestörte Bildung von Hämoglobin aufgrund von genetischen Veränderungen innerhalb des <math>\beta</math>-Globin (HBB)-Gens charakterisiert ist. Eine vollständig fehlende HBB-Genexpression wird als <math>\beta^0</math>-Mutation, eine reduzierte Expression als non-<math>\beta^0</math>-Mutation bezeichnet.</p> <p>Die <math>\beta</math>-Thalassämie verursacht einen verfrühten Abbau der Retikulozyten im Knochenmark (Hämolyse), so dass eine verringerte Bildung von reifen und funktionsfähigen Erythrozyten resultiert. Aufgrund der damit einhergehenden verminderten Hämoglobin-Konzentration im Blut (Anämie) leiden <math>\beta</math>-Thalassämie-Patienten an den Folgen einer Unterversorgung der Organe mit Sauerstoff.</p> <p>Die Therapieoptionen sind begrenzt und beschränken sich in erster Linie auf eine Behandlung der Krankheitssymptome durch Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten und eine begleitende Chelattherapie. Die einzige kurative Therapieoption stellt bis heute die Transplantation der Patienten mit blutbildenden Stammzellen eines passenden Spenders dar, die allerdings aufgrund der Notwendigkeit zu einer hohen Übereinstimmung bestimmter Gewebemerkmale zwischen Spender und Empfänger (HLA-kompatibler Spender) nur für etwa ein Viertel der Patienten zur Verfügung steht. Aus diesen</p>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Gründen besteht ein beträchtlicher ungedeckter medizinischer Bedarf für innovative und effektive Therapiemöglichkeiten zur Behandlung von Patienten mit symptomatischer <math>\beta</math>-Thalassämie. Zynteglo<sup>TM</sup> ist eine Dispersion zur intravenösen Infusion und beinhaltet zuvor isolierte, autologe blutbildende Stammzellen, die <i>ex vivo</i> durch Transduktion mit dem lentiviralen Vektor BB305 mit einer gesunden Genvariante des <math>\beta</math>-Globin-Gens (<math>\beta^{A-T87Q}</math>-Globin-Gen) ausgestattet wurden. Somit ermöglicht Zynteglo<sup>TM</sup> durch die Bildung von <math>\beta^{A-T87Q}</math>-Globinketten einen unbeeinträchtigten Aufbau von Hämoglobin und kann zu einer dauerhaften Krankheitsfreiheit der Patienten führen, ohne dabei durch die Notwendigkeit für einen passenden Stammzellspender eingeschränkt zu sein.</p> <p>Ziel der Studie ist es, die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Zynteglo<sup>TM</sup> bei bis zu 50 Jahre alten Patienten mit transfusionsabhängiger <math>\beta</math>-Thalassämie, die keinen <math>\beta^0/\beta^0</math>-Genotyp haben, zu untersuchen.</p> <p><b>Rationale zum Studiendesign</b></p> <p>Bei der Studie handelt es sich um eine nicht verblindete und nicht kontrollierte Phase 3 Studie. Es wurde keine Vergleichsgruppe eingeschlossen, da der dokumentierte Transfusionsbedarf des jeweiligen Studienteilnehmers als eigene Kontrolle vor (zwei Jahre vor Studieneinschluss) und nach der Behandlung mit Zynteglo<sup>TM</sup> geeignet ist. Des Weiteren kann die Proteinexpression von HbA<sup>T87Q</sup> im peripheren Blut der Studienteilnehmer direkt gemessen werden und eine potenzielle Korrelation mit den Studienergebnissen hergestellt werden. Außerdem ist der Einschluss einer Vergleichsgruppe, die nicht mit Zynteglo<sup>TM</sup> behandelt wird, aufgrund der potenziellen Toxizität von Busulfan ethisch nicht vertretbar.</p>
<b>Methoden</b>		
3	Probanden/Studienteilnehmer [z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, <i>sampling</i> Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)]	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patienten <math>\leq 50</math> Jahre zum Zeitpunkt des Einverständnisses mit der Fähigkeit zur Abgabe einer schriftlichen Einverständniserklärung (Erwachsene oder Erziehungsberechtigte, falls zutreffend) oder Zustimmung (Jugendliche oder Kinder). Im Falle der Genehmigung von Studienteilnehmern unter fünf Jahren durch das Data Monitoring Committee (DMC) müssen diese Studienteilnehmer ein Körpergewicht von mindestens 6 kg besitzen und die Isolation der Mindestanzahl an autologen Zellen für die Herstellung von Zynteglo<sup>TM</sup> nach verständlichen Abschätzungen möglich sein</li> <li>2. Diagnose einer transfusionsabhängigen <math>\beta</math>-Thalassämie mit einer Krankheitsgeschichte an Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten von mindestens 100 ml/kg/Jahr innerhalb der letzten zwei Jahre vor Studieneinschluss (alle Patienten) oder einer Anzahl an Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten entsprechend Standard-Leitlinien von <math>\geq 8</math> Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten pro Jahr während der letzten zwei Jahre vor Studieneinschluss (Patienten <math>\geq 12</math> Jahre)</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>3. Klinisch stabil, Karnofski Performance Status von <math>\geq 80</math> bei Erwachsenen (<math>\geq 16</math> Jahre) oder Lansky Performance Status von <math>\geq 80</math> für Jugendliche und Kinder (<math>&lt; 16</math> Jahren)</p> <p>4. Behandlung und Nachverfolgung für mindestens die vergangenen zwei Jahre in einem spezialisierten Zentrum, mit detaillierten medizinischen Aufzeichnungen zu Transfusionen (inkl. Volumen und Einheiten der Erythrozyten, sowie zugehörige Hämoglobinwerte vor der Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten, Retikulozyten-Anzahl und relevante Blutbank-Details, soweit verfügbar), stationären Aufenthalten und Chelattherapien</p> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Eine als <math>\beta^0</math>-Mutation charakterisierte Veränderung auf beiden HBB-Allelen. Im Zusammenhang mit dieser Studie, wird die HBB-Mutation IVS I-110 (G<math>\rightarrow</math>A) (Human Genome Variation Society (HGVS)-Nomenklatur HBB:c-93-21G&gt;A) als äquivalent zu einer <math>\beta^0</math>-Mutation betrachtet</li> <li>2. Positiv getestet auf Humanes Immundefizienz Virus Typ 1 oder 2 (HIV-1 bzw. HIV-2), Hepatitis B Virus (HBV) oder Hepatitis C Virus (HCV). Ein Test auf Syphilis ist ebenfalls notwendig und ein positives Testergebnis führt zum Studienausschluss, sofern regionale Produktfertigungspraktiken dies erfordern. Patienten, die gegen HBV geimpft wurden und negativ für andere Marker einer vorherigen HBV-Infektion sind, dürfen eingeschlossen werden. Patienten, die in der Vergangenheit HBV ausgesetzt waren dürfen ebenfalls eingeschlossen werden, sofern sie zum Zeitpunkt der Untersuchung negativ auf HBV-DNA getestet werden. Ebenfalls sind Patienten, die positiv auf anti-Hepatitis C-Antikörper getestet werden zulässig, sofern die HCV-Viruslast negativ ist. Sofern klinisch oder regional indiziert, können andere Tests durchgeführt werden. In diesen Fällen führt ein positives Testergebnis zum Studienausschluss, z. B. humanes T-lymphotropes Virus 1 oder 2 (HTLV-1 bzw. -2), Tuberkulose, Toxoplasmose, <i>Trypanosoma cruzi</i>, West-Nil-Virus oder Zika-Virus</li> <li>3. Klinisch signifikante oder aktive bakterielle, virale, parasitische oder fungale Infektion bestimmt durch den Prüfarzt</li> <li>4. Eine Leukozytenzahl <math>&lt; 3 \times 10^9/L</math> und/oder eine Thrombozytenzahl <math>&lt; 100 \times 10^9/L</math> ohne Zusammenhang mit einem Hypersplenismus</li> <li>5. Unbehandelte Blutgerinnungsstörung</li> <li>6. Jedwede vorhergegangene oder gegenwärtige Malignität (mit der Ausnahme eines adäquat behandelten, keilbiopsierten <i>in situ</i> Zervixkarzinoms und Basalzell- oder Plattenepithelkarzinoms der Haut) oder myeloproliferative- oder Immunschwäche-Erkrankung</li> <li>7. Direkte Familienangehörige (d. h. Eltern oder Geschwister) mit bekanntem familiären Krebsyndrom (insbesondere aber nicht limitiert auf erbliches Brust- oder Eierstockkrebsyndrom, erbliches nicht-polypöses kolorektales Karzinom oder familiäre adenomatöse Polyposis)</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>8. Vorherige hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT)</p> <p>9. Fortgeschrittene Lebererkrankung, definiert als:</p> <p>a. anhaltende Aspartat-Transaminase, Alanin-Transaminase oder Bilirubin mehr als 3x über dem oberen Normalwert (upper limit of normal, ULN) <b>oder</b></p> <p>b. Baseline Prothrombin-Zeit oder partielle Thromboplastin-Zeit &gt; 1,5x ULN, mit Verdacht auf Lebererkrankung als Ursache <b>oder</b></p> <p>c. Magnetresonanztomografie (MRT) der Leber zeigt deutliche Belege einer Zirrhose <b>oder</b></p> <p>d. MRT-Befunde deuten auf eine aktive Hepatitis, signifikante Fibrose, inkonklusive Hinweise auf eine Zirrhose oder eine Eisenkonzentration <math>\geq 15</math> mg/g hin, die eine Leberbiopsie bei Patienten <math>\geq 18</math> Jahre notwendig macht. Bei Patienten unter 18 Jahren führen diese MRT-Befunde zum Ausschluss, es sei denn eine Leberbiopsie könnte nach Meinung des Prüfarztes weitere Daten zur Bestätigung der Eignung liefern und ist sicher durchzuführen. Falls eine Leberbiopsie basierend auf MRT-Befunden durchgeführt wird, führt jeder Beleg auf eine Zirrhose, Bridging Fibrosis oder aktive Hepatitis zum Ausschluss</p> <p>10. Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) &lt; 70 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> zur Baseline bestimmt durch die Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) Kreatinin Formel für <math>\geq 18</math> Jährige und den Bedside Schwartz Equation Calculator für unter 18 Jährige (<a href="https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator">https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator</a>)</p> <p>11. Unbehandeltes Anfallsleiden</p> <p>12. Diffusionskapazität von Kohlenstoffmonoxid (DLco) &lt; 50 % des vorhergesehenen Wertes (korrigiert um den Hb-Wert und/oder das alveolare Volumen, nach klinischer Indikation)</p> <p>13. Ein kardialer T2* &lt; 10 ms im MRT</p> <p>14. Jeder andere Hinweis auf eine Eisenüberladung, der nach Prüfarztmeinung einen Ausschluss bedingt</p> <p>15. Teilnahme an einer anderen klinischen Untersuchung mit einer anderen Prüfsubstanz innerhalb von 30 Tagen nach Screening</p> <p>16. Jeder andere Zustand, der einen Patienten von einer HSCT ausschließen würde, bestimmt durch den Transplantations oder Prüfarzt</p> <p>17. Vorheriger Erhalt einer Gentherapie</p> <p>18. Diagnose einer signifikanten psychiatrischen Erkrankung des Patienten, die die Fähigkeit der Teilnahme an der Studie schwerwiegend einschränkt</p> <p>19. Schwangerschaft oder Stillen nach einer Geburt oder Abwesenheit einer adäquaten Verhütung bei fruchtbaren Patienten. Gebärfähige Frauen und fruchtbare Männer müssen zwei verschiedene effektive Verhütungsmethoden vom Zeitpunkt des Screenings bis mindestens sechs Monate</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>nach der Verabreichung der Prüfsubstanz verwenden. Sofern Patienten wahrhaftig sexuell abstinenter leben (definiert als präferierter und gewöhnlicher Lebensstil des Patienten), ist keine zweite Verhütungsmethode notwendig</p> <p>20. Eine Einschätzung des Prüfarztes, dass der Patient den im Studienprotokoll angegebenen Prozeduren nicht nachkommen würde</p> <p>21. Ein bekannter und verfügbarer HLA-kompatibler verwandter Spender. Falls regionale regulatorische Behörden dies verlangen, werden auch Patienten mit einem bekannten und verfügbaren, HLA-kompatiblen nicht-verwandten Spender von der Studienteilnahme ausgeschlossen</p> <p>22. Jede Kontraindikation gegen G-CSF und Plerixafor während der Mobilisierung der hämatopoetischen Stammzellen und jede Kontraindikation gegen Busulfan und andere medizinische Produkte, die während der myeloablativen Konditionierung nötig sind, inklusive Hypersensitivität gegen die aktive Substanz oder einem der Trägerstoffe</p> <p><b>Studienorte:</b> Es handelt sich um eine multizentrische und internationale Studie mit Zentren in Deutschland, Großbritannien, Italien, Thailand und den Vereinigten Staaten von Amerika (neun Studienzentren).</p>
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	<p><b>Phase 1: Screening zur Feststellung der Eignung für den Studieneinschluss</b> Patienten, mit einem bekannten <math>\beta^0/\beta^0</math>-Genotyp sollen nicht gescreent werden. Im Zusammenhang mit dieser Studie wird die HBB-Mutation IVS I-110 (G→A) als äquivalent zu einer <math>\beta^0</math>-Mutation betrachtet. Patienten mit einem dokumentierten anderen Genotyp (non-<math>\beta^0/\beta^0</math>-Genotyp) werden ins Screening aufgenommen. Der HBB-Genotyp der non-<math>\beta^0/\beta^0</math>-Patienten wurde im Rahmen des Screenings bestätigt und die Eignung der Patienten anhand weiterer Parameter geprüft.</p> <p><b>Phase 2: Mobilisierung und Gewinnung der autologen CD34<sup>+</sup>-Stammzellen, Herstellung von Zynteglo<sup>TM</sup> und Freigabe des Arzneimittels</b> Nach Studieneinschluss werden die CD34<sup>+</sup>-Zellen der Studienteilnehmer nach Mobilisierung der Stammzellen mit G-CSF (z. B. Filgrastim, Lenograstim) und Plerixafor isoliert. Studienteilnehmer mit einer intakten Leber erhalten zur Stammzell-Mobilisierung eine Filgrastim-Dosis von 10 µg/kg einmal täglich über fünf Tage (ggf. über sechs Tage) und eine Plerixafor-Dosis von 0,24 mg/kg einmal täglich am Abend an Tag 4 und Tag 5 (ggf. zusätzlich an Tag 6). Bei Studienteilnehmern, die keine intakte Leber haben, erfolgt die Mobilisierung analog, allerdings mit einer reduzierten Filgrastim-Dosis von 5 µg/kg. Bei einer Leukozytenzahl &gt; 100 x 10<sup>9</sup>/L sollte die Filgrastim-Dosis vor dem ersten Apheresetag reduziert werden (sofern nicht anderweitig mit dem Medical Monitor besprochen). Die erste Apherese erfolgt gewöhnlich an Tag 5 des Mobilisierungszyklus. Nach Rücksprache mit dem Medical Monitor kann die erste Apherese auch an Tag 4 oder Tag 6 des Mobilisierungszyklus erfolgen.</p>

		<p>Insgesamt können bis zu zwei Mobilisationszyklen durchgeführt werden, die mindestens zwei Wochen voneinander entfernt liegen müssen und jeweils bis zu drei Apherese tage beinhalten können. Dieser Prozess kann wiederholt werden, wenn die hergestellte Prüfsubstanz aus dem Apherese produkt nicht den Spezifikationen entspricht. Ein Teil des Apherese produktes wird als Rescue-Zellen aufbewahrt. Alternativ dazu kann zur Gewinnung von Rescue-Zellen auch eine Knochenmarks-entnahme durchgeführt werden.</p> <p>Die Herstellung von Zynteglo™ umfasst die Anreicherung der CD34<sup>+</sup>-Zellen und die Transduktion der Zellen mit dem lentiviralen Vektor BB305. Für die Transduktion werden die Apherese produkte von maximal zwei aufeinanderfolgenden Tagen verwendet. Dabei ergibt jeder Transduktionsprozess ein Zynteglo™-Lot. (Dementsprechend werden Studienteilnehmer, bei denen zwei Zyklen der Stammzell-Mobilisierung benötigt werden, um eine ausreichende Menge an Zellen für die Transduktion zu gewinnen, in Phase 3 mit zwei Zynteglo™-Lots behandelt).</p> <p><b>Phase 3: Myeloablative Konditionierung und Infusion von Zynteglo™ (Tag 1)</b></p> <p>Nach der Freigabe von Zynteglo™ für die klinische Anwendung wird erneut die Eignung der Studienteilnehmer überprüft. Es wird empfohlen, dass die Studienteilnehmer mindestens 30 Tage vor der Konditionierung ein Hypertransfusionsregime zur Aufrechterhaltung eines Hb-Wertes von <math>\geq 11</math> g/dl erhalten. Eine Chelattherapie soll mindestens sieben Tage vor der Konditionierung unterbrochen werden (bei einer Behandlung mit Deferasirox sollte in Erwägung gezogen werden, die Chelattherapie mindestens 25 Tage vor der Konditionierung zu unterbrechen). Die myeloablative Konditionierung mit Busulfan erfolgt als intravenöse Infusion über drei Stunden in einer Anfangsdosis von 3,2 mg/kg/Tag über vier aufeinanderfolgende Tage (Tag 6 bis Tag 3). Modifizierungen des Busulfan-Behandlungsregimes müssen durch den Medical Monitor genehmigt werden, z. B. ist eine Aufteilung der Dosis in 0,8 mg/kg als zweistündige Infusion alle sechs Stunden für vier aufeinanderfolgende Tage (insgesamt 16 Behandlungen) erlaubt. Die Busulfan-Dosis wird basierend auf der Pharmakokinetik der ersten Dosis (und der dritten Dosis, falls verfügbar) individuell für jeden Studienteilnehmer eingestellt, um die tägliche Zieldosis von AUC (area under the curve) 4500 <math>\mu\text{M}\cdot\text{min}</math> (Spanne: 4000 bis 5000 <math>\mu\text{M}\cdot\text{min}</math>) zu erreichen (bzw. 1100 <math>\mu\text{M}\cdot\text{min}</math> [Spanne: 1000 bis 1250 <math>\mu\text{M}\cdot\text{min}</math>] bei einer Behandlung alle sechs Stunden). Falls erforderlich, kann die Busulfan-Dosis an Tag 4 um zwölf Stunden verzögert werden, um auf die Ergebnisse der Pharmakokinetik der dritten Dosis zu reagieren. Eine Busulfan Test-Dosis einige Tage vor der eigentlichen myeloablativen Konditionierung zur Bestimmung der Busulfan-Dosis kann durchgeführt werden. Medikamente zur Anfallsprophylaxe sollten in einem Zeitraum von mindestens zwölf Stunden vor der Behandlung mit Busulfan und mindestens 24 Stunden nach Abschluss der Behandlung an Tag 4 eingesetzt werden.</p> <p>Nach einer mindestens 48 h andauernden Auswaschphase erfolgt die intravenöse Infusion der transduzierten Zellen (Zynteglo™) in einer Dosis <math>\geq 5,0 \times 10^6</math> CD34<sup>+</sup> Zellen/kg. Die Infusion sollte</p>
--	--	---

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>innerhalb von maximal vier Stunden nach dem Auftauen von Zynteglo™ erfolgen.</p> <p><b>Phase 4: Follow-Up, während des Engraftments und bis zu 24 Monate nach der Zynteglo™-Infusion</b></p> <p>Auf der Transplantationsstation werden die Studienteilnehmer zunächst täglich auf unerwünschte Ereignisse und Laborwerte zur Überprüfung des Engraftments untersucht. Sobald der Studienteilnehmer als medizinisch stabil betrachtet wird, erfolgt die Entlassung aus dem Krankenhaus. Das Ziel während des Follow-Ups ist die Erhaltung eines Hb-Wertes von <math>\geq 9</math> g/dl. Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten sollten bei einem Hb-Wert <math>\geq 9</math> g/dl vermieden werden, es sei denn sie sind medizinisch notwendig (z. B. bei Operationen). Es wird empfohlen, dass Studienteilnehmer ab einem Wert <math>&lt; 7</math> g/dl und bei einer klinisch symptomatischen Anämie Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten erhalten, unabhängig vom Hb-Wert. Die Studienteilnehmer werden für 24 Monate nach der Zynteglo™-Infusion nachverfolgt. Anschließend werden die Patienten in die Langzeit Follow-up Studie LTF-303 aufgenommen. Dabei wird die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Zynteglo™ über 13 weitere Jahre erfasst.</p>
5	Spezifisches Studienziel	<p>Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit der Transplantation von autologen CD34<sup>+</sup> Stammzellen, die mit einem lentiviralen Vektor transduziert sind, der das humane <math>\beta^{A-T87Q}</math>-Globin-Gen kodiert, bei Patienten <math>\leq 50</math> Jahre mit transfusionsabhängiger <math>\beta</math>-Thalassämie, die keinen <math>\beta^0/\beta^0</math>-Genotyp haben.</p> <p>Es handelt sich um eine primär deskriptive Studie, so dass keine formale statistische Hypothesenprüfung vorgesehen ist. Die Daten werden für jeden Patienten einzeln, sowie zusammengefasst für die jeweilige analysierte Studienpopulation, präsentiert.</p>
6	Zielkriterien (z. B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p><b>Primärer Endpunkt:</b></p> <p>Sofern nicht anderweitig kenntlich gemacht, wird für die Bewertung der Wirksamkeit von Zynteglo™ die Transplant Population (TP) herangezogen. Bestehen Unterschiede zwischen der TP und der Successful Engraftment Population (SEP), so wird die SEP ergänzend hinzugezogen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Studienteilnehmer, die die Definition der Transfusionsunabhängigkeit (transfusion independence, TI) erfüllen. TI ist definiert durch einen gewichteten durchschnittlichen Hb-Wert von <math>\geq 9</math> g/dl ohne eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten über einen kontinuierlichen Zeitraum von <math>\geq 12</math> Monaten zu jeder Zeit nach der Infusion von Zynteglo™</li> </ul> <p>Um die Definition der TI zu erfüllen, muss der gewichtete durchschnittliche Hb-Wert am Ende der zwölf Monate <math>\geq 9</math> g/dl sein. Für eine Aufrechterhaltung der TI muss der Studienteilnehmer nach Monat 12 einen gewichteten durchschnittlichen Hb-Wert <math>\geq 9</math> g/dl ohne den Erhalt einer Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten aufweisen.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Der gewichtete durchschnittliche Hb-Wert zur Bestimmung der Transfusionsunabhängigkeit wird anhand der folgenden Formel berechnet:</p> $[(t_1-t_0) \times (h_0+h_1)/2] + (t_2-t_1) \times (h_1+h_2)/2 + \dots + (t_k-t_{k-1}) \times (h_{k-1}+h_k)/2] / (t_k-t_0)$ <p>Dabei wird die Dauer der Transfusionsunabhängigkeit ab dem Zeitpunkt <math>t_0</math> berechnet, an dem der Hb-Wert des Studienteilnehmers das erste Mal ohne den Erhalt einer Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten innerhalb der letzten 60 Tage <math>\geq 9</math> g/dl beträgt. Die im Rahmen der Studienuntersuchungen regelmäßig erfassten Hb-Werte (<math>h_0, h_1, h_2, \dots</math>) zu den Zeitpunkten (<math>t_0, t_1, t_2, \dots</math>) werden bei der Berechnung des gewichteten durchschnittlichen Hb-Wert zur Bestimmung der Transfusionsunabhängigkeit berücksichtigt (Dabei ist der Zeitpunkt <math>t_k</math> so definiert, dass <math>(t_k-t_0)</math> mindestens zwölf aufeinanderfolgende Monate umfasst. Für den Fall, dass ein Studienteilnehmer den Status der Transfusionsunabhängigkeit verliert (aufgrund des Erhalts von Transfusionen oder dem Absinken des Hb-Wertes <math>&lt; 9</math> g/dl) erfolgt eine Neubestimmung des Zeitpunktes <math>t_0</math> für eine zukünftige Erfassung der Transfusionsunabhängigkeit.</p> <p>Eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten aufgrund eines einzelnen akuten Ereignisses (z. B. Operation, Trauma, Parvovirus Infektion oder Sepsis) wird nicht bei der Definition der Transfusionsunabhängigkeit angerechnet. Für die Berechnung des gewichteten durchschnittlichen Hb-Wertes im Falle einer solchen Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten wird der Hb-Wert, der die Transfusion indizierte, für die nachfolgenden 60 Tage herangezogen. Nach den 60 Tagen wird der tatsächlich ermittelte Hb-Wert für die Berechnung verwendet.</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Charakterisierung der Studienteilnehmer, die eine TI erreichen: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Dauer der TI</li> <li>– Zeit zwischen der Infusion von Zynteglo<sup>TM</sup> und der letzten Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten vor Erreichen der TI</li> <li>– Zeit zwischen der Infusion von Zynteglo<sup>TM</sup> und dem Erreichen der TI</li> <li>– Gewichteter durchschnittlicher Hb-Wert während der TI</li> <li>– Anteil der Studienteilnehmer, die die Definition der TI zum Zeitpunkt des End-of-Study Visit erfüllen</li> <li>– Transfusions-freies Überleben</li> </ul> </li> <li>• Charakterisierung der Studienteilnehmer mit einer Transfusionsreduktion (transfusion reduction, TR) innerhalb der Studienteilnehmer, die keine TI erreichten: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Anteil der Studienteilnehmer mit einer Reduktion der Menge an Erythrozytenkonzentraten (ml/kg) zwischen Monat 12 und Monat 24 (über einen Zeitraum von</li> </ul> </li> </ul>

		<p>12 Monaten) nach der Infusion von Zynteglo™ von mindestens 50 %, 60 %, 75 %, 90 % oder 100 % im Vergleich zu der durchschnittlichen jährlichen Menge an Erythrozytenkonzentraten (ml/kg) innerhalb der letzten zwei Jahre vor Studieneinschluss</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Anzahl der Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten zwischen Monat 12 und Monat 24 im Vergleich zu der durchschnittlichen jährlichen Anzahl an Transfusionen innerhalb der letzten zwei Jahre vor Studieneinschluss</li> <li>• Gewichteter durchschnittlicher Hb-Nadir-Wert während der letzten zwei Jahre vor Studieneinschluss im Vergleich zu dem gewichteten durchschnittlichen Hb-Nadir-Wert zwischen Monat 12 und Monat 24</li> <li>• Charakterisierung der Verwendung einer Chelattherapie aller Studienteilnehmer: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Anteil der Studienteilnehmer, die die Chelattherapie für mindestens sechs Monate abgesetzt haben</li> <li>– Veränderung der Dosis der Chelattherapie im Vergleich zur Baseline bei den Studienteilnehmern, die die Chelattherapie nicht für mindestens sechs Monate abgesetzt haben</li> </ul> </li> <li>• Untersuchung der Veränderung der Eisenlast über die Zeit durch: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Veränderung der Eisenkonzentration in der Leber (liver iron concentration, LIC) im MRT zur Baseline, Monat 12 und Monat 24</li> <li>– Veränderung der kardialen T2*-Zeit im MRT zur Baseline, Monat 12 und Monat 24</li> <li>– Veränderung der Ferritin-Konzentration im Serum bis Monat 24</li> </ul> </li> </ul> <p>Für alle Berechnungen zum Transfusionsbedarf der letzten zwei Jahre vor Studieneinschluss wird das Gewicht des Studienteilnehmers zum Datum des Screenings verwendet. Für alle Berechnungen zum Transfusionsbedarf nach der Behandlung mit Zynteglo™ wird das Gewicht des Studienteilnehmers, welches zum nächstliegenden Datum oder dem Datum der der Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten selbst berichtet wurde, verwendet. Für den Fall, dass ein Studienteilnehmer die Studie zwischen Monat 12 und Monat 24 nach der Zynteglo™-Infusion abgebrochen hat, wird das Gewicht zur letzten verfügbaren Studienuntersuchung verwendet.</p> <p>Der gewichtete durchschnittliche Hb-Nadir-Wert ist definiert als der nächstliegende Hb-Wert innerhalb von drei Tagen vor der Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten (einschließlich dem Tag der Transfusion selbst). Für den Fall eines Zeitraums von mehr als 60 Tagen ohne Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten werden alle Hb-Werte zwischen Tag 61 und der letzten Studienuntersuchung oder dem Datum der nächsten Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten berücksichtigt. Für den Fall, dass mehrere Hb-Wert an einem Tag ermittelt werden, wird der niedrigste Hb-Wert für die Berechnung herangezogen.</p>
--	--	--



		<p><b>Explorative Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) über die Zeit durch die folgenden validierten Instrumente       <ul style="list-style-type: none"> <li>– Kinder: Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL: parent general core und general core)</li> <li>– Jugendliche: PedsQL (parent general core und general core) und EuroQol-5D (Youth version) (EQ-5D-Y)</li> <li>– Erwachsene: EuroQol-5D (EQ-5D), Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplant (FACT-BMT), und Short-Form 36 (SF-36)v2</li> </ul> </li> <li>• Bewertung von Wachstums- und Pubertätsparametern (altersgerecht), Knochendichte, Diabetes, endokrine Analysen und neurokognitive Entwicklung (Kinder &lt; 18 Jahren)</li> <li>• Beurteilung der Verbesserung der ineffektiven Erythropoese</li> <li>• Korrelation zwischen den Variablen vor der Behandlung (z. B. <math>\beta/\alpha</math>-Globin-Verhältnis, Kopienanzahl des lentiviralen Vektors (VCN)) und dem Ansprechen</li> <li>• Health Resource Utilization (einschließlich des Vergleichs der Anzahl an Transfusionen, der Anzahl an Krankenhausaufenthalten und des Einsatzes einer Chelattherapie zwischen Monat 12 und Monat 24 mit den entsprechenden jährlichen Durchschnittswerten innerhalb der letzten zwei Jahre vor Studieneinschluss</li> </ul> <p><b>Sicherheitsbezogene Endpunkte:</b></p> <p>Für die Bewertung der Sicherheit von Zynteglo™ wird die Intention-to-Treat (ITT)-Population herangezogen. Da die unerwünschten Ereignisse für verschiedene zeitliche Intervalle erfasst werden, können einige Studienteilnehmer aus der ITT-Population nicht für die Analyse bestimmter Zeitintervalle in Frage kommen. Wird z. B. bei einem Studienteilnehmer ein unerwünschtes Ereignis mit Bezug zu dem Konditionierungsregime berichtet und hat dieser Studienteilnehmer die Zynteglo™-Infusion nicht erhalten hat, so wird dieser Studienteilnehmer nicht für die Erfassung von unerwünschten Ereignissen für die zeitlichen Intervalle nach der Zynteglo™-Infusion herangezogen.</p> <p>Die Analysen zum Engraftment, zur Infektionsrate und zur Erfassung von unerwünschten Ereignissen, die in einem Zusammenhang mit der Transplantation oder den vorbereitenden Maßnahmen stehen, werden anhand der TP durchgeführt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erfolg und Kinetik des Engraftment der hämatopoetischen Stammzelltransplantation</li> <li>• Inzidenz von Transplantations-bezogener Mortalität innerhalb von 100 Tagen sowie einem Jahr nach der Infusion von Zynteglo™</li> <li>• Gesamtüberleben</li> <li>• Nachweis von Vektor-abgeleiteten replikationskompetenten Lentiviren (RCL)</li> </ul>
--	--	---

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Charakterisierung von Ereignissen einer Insertionsmutagenese, die zu klonaler Dominanz oder Leukämie führen</li> <li>• Überwachung von Laborparametern sowie Frequenz und Schwere von klinischen unerwünschten Ereignissen (gemäß den Kriterien des National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) v4.03)</li> </ul> <p>Die unerwünschten Ereignisse werden nach dem Medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA), Version 19.0 oder höher, kodiert und nach Systemorganklassen (SOC) und Preferred Term (PT) kategorisiert berichtet.</p> <p><b>Pharmakodynamische Endpunkte:</b></p> <p>Die Bewertung der pharmakodynamischen Endpunkte erfolgt anhand der die TP und, sofern unterschiedlich, der SEP.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\beta^{A-T87Q}</math>-Globin Expression, durch die Messung des Verhältnisses von <math>\beta^{A-T87Q}</math>-Globin zu <math>\alpha</math>-Globin und <math>\beta^{A-T87Q}</math>-Globin zu allen <math>\beta</math>-ähnlichen Globinketten im Vollblut</li> <li>• Korrelation der <math>\beta^{A-T87Q}</math>-Globin Expression zu frühen Zeitpunkten nach der Infusion von Zynteglo™ (z. B. Monat 3 und Monat 6) zu der <math>\beta^{A-T87Q}</math>-Globin Expression zu späteren Zeitpunkten, sowie klinische Ergebnisse</li> <li>• VCN in Zellpopulationen aus peripherem Blut</li> </ul> <p><b>Explorative pharmakodynamische Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verhältnis zwischen dem Maß der Myeloablation und der Pharmakodynamik und klinischen Ergebnisse</li> </ul>
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	<p>Die Bestimmung der Fallzahl erfolgte nicht anhand formaler statistischer Methoden.</p> <p>Es sollen ca. 23 Patienten mit Zynteglo™ behandelt werden, wovon mindestens 15 Patienten zwischen zwölf und 50 Jahre alt sein sollen (mindestens fünf Patienten müssen zwischen zwölf und 18 sein), und mindestens acht Patienten müssen unter zwölf Jahre alt sein. Patienten, die nach Screening nicht geeignet sind oder vor Phase 3 (Konditionierung) aus der Studie ausscheiden, werden ersetzt. Es dürfen nicht mehr als sieben behandelte Patienten zwischen zwölf und 50 Jahren und vier behandelte Patienten unter zwölf Jahren ein <math>\beta^E</math>-Allel besitzen (ca. 50 % der Patienten).</p> <p><b>Interimsanalyse</b></p> <p>Interimsanalysen sind zur Unterstützung des Antrags auf Marktzulassung von Zynteglo™ geplant. Der Zeitpunkt einer Interimsanalyse und dementsprechend die Anzahl an eingeschlossenen Patienten basiert auf spezifischen regulatorischen Anforderungen. Falls geeignet, wird ein einheitliches Erfolgskriterium in der Interimsanalyse und der finalen Analyse verwendet. Analysen können auch während des Studienverlaufs zu Publikationszwecken durchgeführt werden.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Finale Analyse</b></p> <p>Die finale Analyse erfolgt gemäß Studienprotokoll, wenn alle behandelten Studienteilnehmer über 24 Monate nachbeobachtet wurden oder die Studienteilnahme abgebrochen haben.</p>
8	<p>Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung)</p> <p>Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)</p>	<p>Es handelt sich um eine nicht-randomisierte, einarmige Studie. Alle Studienteilnehmer werden mit der Prüfsubstanz behandelt.</p>
9	Verblindung	Nicht zutreffend, die Studie ist nicht verblindet (Open-Label Studie)
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	<p><b>Bezeichnung der kleinsten Einheit:</b></p> <p>Studienteilnehmer</p>
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	<p>Sofern nicht anderweitig kenntlich gemacht werden alle deskriptiven statistischen Analysen mit der SAS Statistical Analysis Software, Version 9.3 oder höher, ausgewertet. Begleitmedikationen werden nach dem World Health Organization (WHO) Drug Dictionary, März 2016 oder aktueller, kodiert.</p> <p><b>Generelle statistische Methoden</b></p> <p>Die Daten werden für jeden Studienteilnehmer einzeln und für die Analysepopulationen zusammengefasst präsentiert.</p> <p>Tabellen werden nach geeigneten Demographie-, Baseline-, Wirksamkeits- und Sicherheitsparametern erstellt. Für kategoriale Variablen werden zusammenfassende Tabellen mit Anzahl und Prozentsatz der Studienteilnehmer in jeder Kategorie erstellt. Für kontinuierliche Variablen wird der Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median, Minimum und Maximum dargestellt. Deskriptive Statistik sowie zweiseitige 90 % oder 95 %, oder einseitige 97,5 % Konfidenzintervalle (KI) werden, wo sinnvoll, für ausgewählte Parameter präsentiert. Ein unteres einseitiges 97,5 % KI wird für den primären Endpunkt unter Verwendung der Clopper-Pearson-Exakt-Methode bestimmt. KI für andere, als Verhältnis ausgedrückte Daten werden ebenfalls mit der Clopper-Pearson-Exakt-Methode bestimmt.</p> <p>Longitudinale Daten (über die Zeit der Studie und des Follow-Up) werden als angemessene Intervalle gezeigt (z. B. monatlich, vierteljährlich usw.) abhängig von der Natur der Daten.</p> <p>Ein Monat ist definiert als 365,25/12 (30,4375) Tage und ein Jahr als 365,25 Tage. Für die Darstellung nach Monat werden die Berechnungen auf den nächsten Tag gerundet.</p> <p>Alle Datenlisten, die ein Evaluationsdatum beinhalten, enthalten einen relativen Studientag. Der Tag der Infusion ist Tag 1.</p> <p><b>Analyse des primären Endpunktes</b></p> <p>Der Anteil an Studienteilnehmer, die die Definition des Endpunktes erfüllen, wird als Punktschätzer mit einem einseitigen 97,5 % KI anhand der Clopper-Pearson-Exakt-Methode ermittelt. Bei einer unteren Grenze des KI von <math>\geq 30\%</math></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der ersten Kohorte wird von einer erfolgreichen Studie gesprochen. Studienteilnehmer, die die Studie nach der Behandlung mit Zynteglo™ abbrechen, werden nicht in der Analyse berücksichtigt, es sei denn, die Definition des Endpunktes wurde vor Studienabbruch erfüllt.</p> <p><b>Analyse der sekundären Endpunkte</b></p> <p><u>Charakterisierung der TI</u></p> <p>Diese Parameter werden anhand deskriptiver Statistik beschrieben. Das transfusionsfreie Überleben wird anhand der Kaplan-Meier (KM)-Methode unter Verwendung des 25th, 50th (Median) und 75th Perzentils und dem assoziierten zweiseitigen 95 % Konfidenzintervall (KI) berichtet. Die Dauer der TI und die Zeit zwischen der Infusion von Zynteglo™ bis zur TI werden graphisch mittels Balkendiagrammen präsentiert.</p> <p><u>Charakterisierung der TR</u></p> <p>Der Anteil an Studienteilnehmern mit TR wird als Punktschätzer mit einem einseitigen 97,5 % KI ermittelt.</p> <p><u>Untersuchung der Veränderung der Eisenlast über die Zeit</u></p> <p>Die Veränderung der Eisenlast über die Zeit wird anhand deskriptiver Statistik beschrieben (n, Mean, Standardabweichung, Median, 25 % und 75 % Quartil, Minimum, Maximum und zweiseitigem 95 % KI vom Mean und Median). Die Ergebnisse zu LIC, T2* und Serum Ferritin werden graphisch über die Zeit als Box- und Whisker-Diagramme im Median und für jeden Patienten einzeln präsentiert.</p> <p><b>Analyse der explorativen Endpunkte</b></p> <p><u>SF-36v2 und PedsQL</u></p> <p>Die Ergebnisse des SF-36v2 werden als mittlere Veränderung zur Baseline, Standardabweichung, mediane Veränderung zur Baseline, Minimum, Maximum und 95 % KI zu jedem Zeitpunkt dargestellt. Die Ergebnisse des PedsQL werden analog ausgewertet, wobei die Ergebnisse der zwei Versionen zur Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch den Patienten selbst oder die Eltern getrennt präsentiert werden.</p> <p><u>EQ-5D(-Y)</u></p> <p>Die Ergebnisse werden separat für Kinder und Erwachsene ausgewertet und mittels deskriptiver Statistik als absolute Werte und Veränderung zur Baseline zu jeder Studienuntersuchung für die visuelle Analogskala (VAS) und Indexwerte präsentiert.</p> <p><u>FACT-BMT</u></p> <p>Die Ergebnisse werden als absolute Werte und Veränderung zur Baseline präsentiert.</p> <p><u>Bewertung von Health Resource Utilization, Wachstums- und Pubertätsparametern, Knochendichte, Diabetes, endokrine Analysen und neurokognitive Entwicklung, Verbesserung der ineffektiven Erythropoese</u></p> <p>Auswertung anhand deskriptiver Statistik und zusammenfassender Statistik über die Zeit, einschließlich zweiseitigem 90 % KI.</p> <p><b>Analyse der pharmakodynamischen Endpunkte</b></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Endpunkte werden anhand deskriptiver Statistik und zusammenfassenden Abbildungen über die Zeit präsentiert.</p> <p><b>Studienabbrecher</b></p> <p>Studienteilnehmer, die vor bzw. nach Beginn der myeloablativen Konditionierung von der Studienteilnahme zurückgetreten sind, werden ersetzt bzw. nicht ersetzt.</p> <p>Studienteilnehmer, die die Studie vor der myeloablativen Konditionierung abgebrochen haben, sollen mindestens einen Monat nach Abschluss der Gewinnung der autologen Stammzellen oder bis zur Auflösung behandlungsbedingter unerwünschter Ereignisse (je nachdem was später eintritt) beobachtet werden. Für den seltenen Fall, dass Studienteilnehmer die myeloablative Konditionierung durchlaufen, aber nicht mit Zynteglo™ behandelt werden, sollen diese Studienteilnehmer mindestens drei Monate oder bis zur Auflösung behandlungsbedingter unerwünschter Ereignisse (je nachdem was später eintritt) beobachtet werden.</p> <p><b>Fehlende Daten</b></p> <p>Bei fehlenden Angaben zum Transfusionsvolumen (ml) unter Angabe der Einheiten an Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten, wird das Standardvolumen pro Einheit der jeweiligen Transfusion durch das, auf das Gewicht des jeweiligen Studienteilnehmers normierte Transfusionsvolumen ersetzt. Ist weder die Transfusionseinheit noch das Transfusionsvolumen berichtet, so wird das durchschnittliche Volumen der Transfusionen innerhalb der letzten zwei Jahre vor der Behandlung mit Zynteglo™ verwendet. Bei einer Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten mit unbekanntem Volumen nach der Behandlung mit Zynteglo™ wird das durchschnittliche Volumen der Transfusionen des Studienteilnehmers in dem Zeitraum zwischen der Infusion mit Zynteglo™ und der letzten verfügbaren Studienuntersuchung verwendet. Sofern in diesem Zeitraum keine weitere Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten verabreicht wurde, wird das durchschnittliche Volumen vor Studieneinschluss verwendet. Sollten alle Transfusionsvolumina als Einheiten berichtet worden und kein Standardvolumen pro Einheit verfügbar sein, wird ein Transfusionsvolumen an Erythrozytenkonzentraten von 300 ml/Einheit verwendet.</p> <p>Studienteilnehmer, die über keinen dokumentierten Hb-Wert für einen Zeitraum über mehr als sechs Monate nach der Infusion mit Zynteglo™ verfügen, werden für die Analyse des Endpunktes Transfusionsunabhängigkeit wie folgt ausgewertet: Beträgt der Hb-Wert vor und nach dem fehlenden Zeitraum <math>\geq 9</math> d/dl und wurden keine Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten verabreicht, so können die Studienteilnehmer für den Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit analysiert werden. Liegt jedoch ein Hb-Wert <math>&lt; 9</math> g/dl vor, werden die Endpunkts nicht für die Analyse des Endpunktes herangezogen.</p> <p>Die Studienteilnehmer müssen über eine Dokumentation des Transfusionsbedarfs von mindestens zwölf Monaten vor</p>

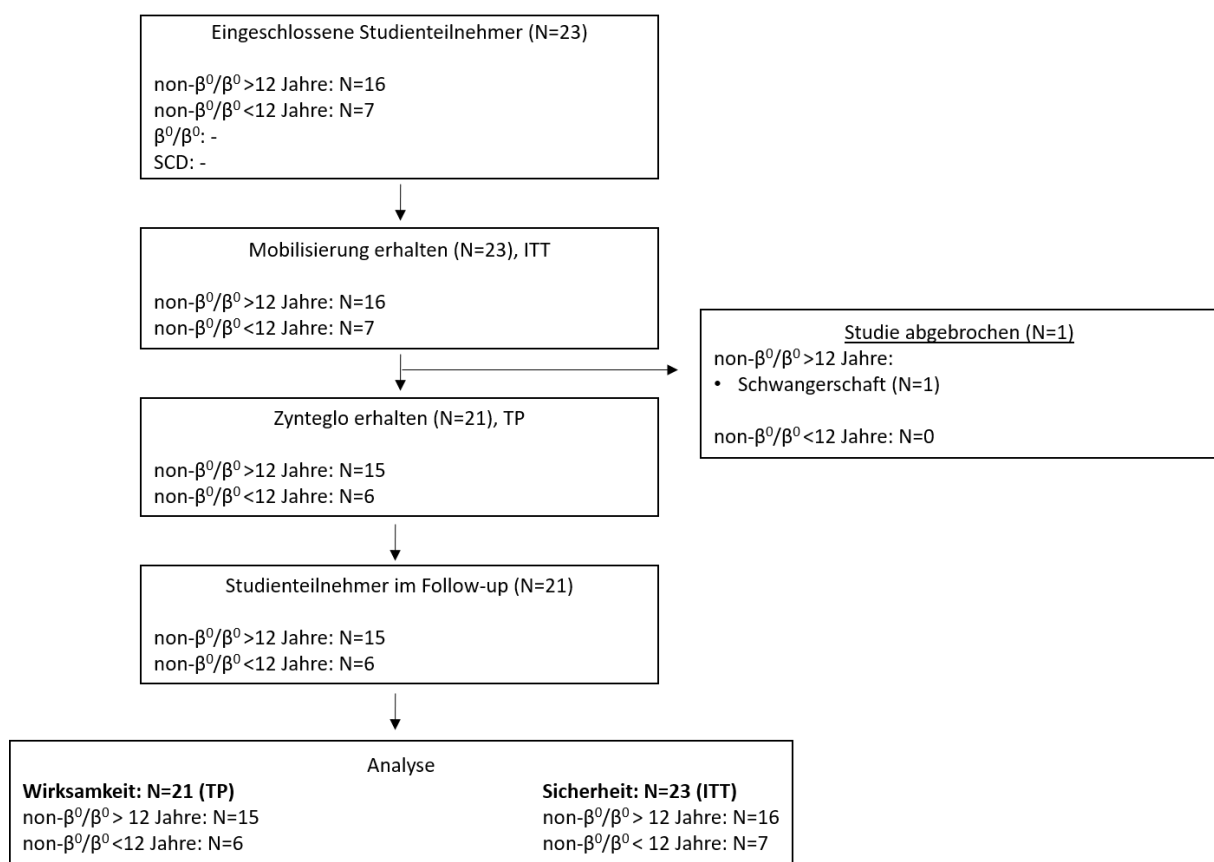
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studieneinschluss verfügen, um für die Analyse des Endpunktes Transfusionsreduktion berücksichtigt zu werden.</p> <p>Mit unvollständigen Angaben im Rahmen der Erfassung von unerwünschten Ereignissen und Begleitmedikationen wird wie folgt umgegangen: Fehlt die Angabe über den Tag des Monats, wird der erste Tag des Monats als Anfangsdatum verwendet, es sei denn es handelt sich um denselben Monat und dasselbe Jahr der Behandlung mit Zynteglo™. In diesem Fall wird das Datum der Infusion mit Zynteglo™ als Anfangsdatum eingesetzt, sofern es nicht nach dem Enddatum liegt, um so eine konservative Betrachtung der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse zu gewährleisten. Fehlen sowohl die Angabe des Tages als auch des Monats, wird der 1. Januar als Anfangsdatum unter Berücksichtigung der zuvor genannten Einschränkungen verwendet. Für den Fall, dass es sich es sich dabei um denselben Monat und dasselbe Jahr der Behandlung mit Zynteglo™ handelt, wird das fehlende Anfangsdatum als Datum der Zynteglo™-Infusion oder als Enddatum der unerwünschten Ereignisse kodiert (je nachdem was zuerst eintritt). Bei einem fehlenden Tag des Monats zum Ende eines unerwünschten Ereignisses, wird der letzte Tag des Monats als Enddatum verwendet. Fehlen sowohl Tag als auch Monat, wird das Enddatum als fehlend eingetragen.</p> <p>Mit unvollständigen Angaben im Rahmen der Erfassung des Zeitpunkts der <math>\beta</math>-Thalassämie Diagnose wird wie folgt umgegangen: Fehlt die Angabe über den Tag des Monats, wird der erste Tag des Monats verwendet. Fehlen sowohl Tag als auch Monat, wird der 1. Januar verwendet. Führen diese Annahmen dazu, dass das Datum der Diagnose vor dem Geburtsdatum liegt, wird das Geburtsdatum als Datum der Diagnose verwendet. Für diese Studienteilnehmer ist das Alter zur Diagnose gleich null.</p> <p>Mit unvollständigen Angaben im Rahmen der Erfassung von Krankenhausaufenthalten wird wie folgt umgegangen: Fehlen Aufnahme- und Entlassungsdatum bei gleichem Monat und Jahr, wird eine Dauer des Krankenhausaufenthalts von einem Tag angenommen. Liegt das Entlassungsdatum im nachfolgenden Monat des Aufnahmedatums und fehlt der Tag der Entlassung, wird der erste Tag dieses Monats als Entlassungsdatum verwendet. Liegt das Entlassungsdatum im nachfolgenden Monat des Aufnahmedatums und fehlt der Tag der Aufnahme und der Entlassung, wird jeweils der erste Tag des jeweiligen Monats eingesetzt.</p>
12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart im Anschluss an diese Tabelle.
13	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Studienteilnehmer und der (Nach-) Beobachtung	<p>Studienbeginn: 29. Juli 2016</p> <p>Die Studie ist noch laufend und es werden die Informationen zum aktuellsten Datenschnitts präsentiert (Datenextraktion: 12.06.2019).</p> <p>Die Studienteilnehmer werden für 24 Monate nach der Zynteglo™-Infusion nachverfolgt. Anschließend werden die Studienteilnehmer in die Langzeit Follow-up Studie LTF-303</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		aufgenommen. Dabei wird die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Zynteglo™ über 13 weitere Jahre erfasst.
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn ( <i>Baseline</i> Charakteristika) <sup>b</sup>	Siehe Tabelle 4-32 in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.
15	Äquivalenz der Gruppen bei <i>Baseline</i> und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei <i>Baseline</i>	Nicht zutreffend
16	Anzahl der ausgewerteten Probanden/Studienteilnehmer <sup>b</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Intention-to-Treat (ITT)-Population:</b> Studienteilnehmer, die eine Behandlung im Rahmen der Studie erhalten haben, beginnend bei der Mobilisierung mit G-CSF und Plerixafor: N = 16</li> <li>• <b>Transplant Population (TP):</b> Studienteilnehmer, die die Behandlung mit Zynteglo™ erhalten haben: N = 15</li> <li>• <b>Successful Engraftment Population (SEP):</b> Studienteilnehmer mit erfolgreichem Engraftment der neutrophilen Granulozyten nach der Infusion mit Zynteglo™: N = 15</li> </ul>
17	Zusammenfassung Ergebnisse und Schätzmethoden <sup>b</sup>	Die Ergebnisse der Zielkriterien werden in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellt.
18	Zusätzliche Analysen	<p><b>Subgruppenanalysen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Erfassung unerwünschter Ereignisse (UE) erfolgt nach den Subgruppen Geschlecht, Alter bei Studieneinschluss und Rasse der ITT-Population</li> </ul> <p><b>Sensitivitätsanalysen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analyse des Transfusionsbedarfs zwischen Monat 6 nach der Zynteglo™-Infusion und der Studienuntersuchung zu Monat 24</li> <li>• Die folgenden weiteren Sensitivitätsanalysen können zur Analyse des Transfusionsbedarfs durchgeführt werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Verwendung des geringsten jährlichen Transfusionsbedarfs innerhalb der letzten zwei Jahre vor Studieneinschluss (unterteilt in Jahr 1 und Jahr 2) als Baseline-Wert des Transfusionsbedarfs</li> <li>○ Verwendung des Zeitraums von zwölf Monaten mit dem geringsten Transfusionsbedarf innerhalb der letzten zwei Jahre vor Studieneinschluss (durch Unterteilung der zwei Jahre in zwölf aufeinanderfolgende Zeiträume von zwei Monaten und Auswahl des Zeitraums mit dem geringsten Transfusionsbedarf)</li> </ul> </li> </ul>
19	Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse <sup>b</sup>	Siehe Tabelle 4-78 in Abschnitt 4.3.2.3.3.4.1.
<b>Diskussion</b>		
20	Interpretation der Ergebnisse (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	Die Interpretation der Ergebnisse wird in Abschnitt 4.4 dargestellt.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
21	Generalisierbarkeit (z.B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	Zynteglo™ wird stationär, als einmalige Infusion verabreicht.
22	Bewertung der Evidenz	Aufgrund des offenen, einarmigen Studiendesigns und fehlender Randomisierung ist das Evidenzlevel gering (Evidenzlevel IV) (siehe Abschnitt 4.4.1).

**a: nach TREND 2004 (Des Jarlais *et al.*, 2004)**  
**b: Für die vorliegende Nutzenbewertung werden ausschließlich die Ergebnisse für Studienteilnehmer im zu bewertenden Anwendungsgebiet von Zynteglo™ präsentiert.**

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.



Die Studie HGB-207 ist zum aktuellen Stand der Dossiererstellung laufend und es wurden noch nicht alle eingeschlossenen Studienteilnehmer mit Zynteglo™ behandelt.



**Studie HGB-205**

Tabelle 4-90 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie HGB-205 (NCT02151526)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
1	Titel, Zusammenfassung	<p><b>Titel:</b> A Phase 1/2 Open-label Study Evaluating the Safety and Efficacy of Gene Therapy of the <math>\beta</math>-Hemoglobinopathies (Sickle Cell Anemia and <math>\beta</math>-Thalassemia Major) by Transplantation of Autologous CD34<sup>+</sup> Stem Cells Transduced Ex Vivo with a Lentiviral <math>\beta^{A-T87Q}</math>-Globin Vector (LentiGlobin BB305 Drug Product)</p> <p><b>Zusammenfassung:</b> Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit sowie des erfolgreichen Engraftments von Zynteglo™ bei Patienten mit schwerer Sichelzellerkrankung oder <math>\beta</math>-Thalassämie major</p>
2	Wissenschaftlicher Hintergrund des Studiendesigns und Erläuterung der Rationalen	<p><math>\beta</math>-Hämoglobinopathien zählen zu den häufigsten genetischen Erkrankungen weltweit und können prinzipiell in zwei Krankheitsgruppen unterteilt werden: Sichelzellerkrankung und <math>\beta</math>-Thalassämie. Beide Erkrankungen sind in der Europäischen Union zwar selten, betroffene Patienten bedürfen allerdings einer lebenslangen und intensiven Therapie. Zur Standardtherapie von Patienten mit einer symptomatischen <math>\beta</math>-Thalassämie zählen Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten und eine begleitende Chelattherapie. Die <math>\beta</math>-Thalassämie ist eine vererbte Erkrankung, die durch eine teilweise oder vollständig gestörte Bildung von Hämoglobin aufgrund von genetischen Veränderungen innerhalb des <math>\beta</math>-Globin (HBB)-Gens charakterisiert ist. Eine vollständig fehlende HBB-Expression wird als <math>\beta^0</math>-Mutation, eine reduzierte Expression als non-<math>\beta^0</math>-Mutation bezeichnet. Aufgrund der verminderten Hämoglobin-Konzentration im Blut (Anämie) leiden <math>\beta</math>-Thalassämie-Patienten an den Folgen einer Unterversorgung der Organe mit Sauerstoff.</p> <p>Bei der Sichelzellerkrankung (sickle cell disease, SCD) handelt es sich um eine vererbte Erkrankung, bei der es aufgrund einer Punktmutation innerhalb des HBB zu der Bildung einer abnormalen <math>\beta</math>-Globinkette (<math>\beta^S</math>-Globin) kommt. Die <math>\beta^S</math>-Globinkette verursacht die Polymerisation von Hämoglobin innerhalb der roten Blutkörperchen (RBC) und führt bei den Patienten zu der Ausbildung einer Anämie und schweren Gewebeschädigungen.</p> <p>Bei der schweren Sichelzellerkrankung und der <math>\beta</math>-Thalassämie major handelt es sich um Erkrankungen mit einem beträchtlichen ungedeckten medizinischen Bedarf. Eine allogene Stammzelltransplantation stellt bis heute die einzige kurative Therapieoption dar und ist aufgrund der Notwendigkeit zu einer hohen Übereinstimmung bestimmter Gewebemerkmale zwischen Spender und Empfänger (HLA-kompatible Spender) nur für etwa ein Viertel der Patienten verfügbar. Des Weiteren besteht bei einer allogenen Stammzelltransplantation das Risiko zur Ausbildung von Abstoßungsreaktionen zwischen Spender und Empfänger (Graft-versus-Host Disease), sowie transplantationsbedingt zu versterben.</p> <p>Zynteglo™ ist eine Dispersion zur intravenösen Infusion und beinhaltet zuvor isolierte, patienteneigene blutbildende Stammzellen, die <i>ex vivo</i> durch Transduktion mit dem lentiviralen Vektor BB305 mit einer ‚gesunden‘ Genvariante des</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><math>\beta</math>-Globin-Gens (<math>\beta^{A-T87Q}</math>-Globin-Gen) ausgestattet wurden. Somit ermöglicht Zynteglo™ durch die Bildung von <math>\beta^{A-T87Q}</math>-Globinketten einen unbeeinträchtigten Aufbau von Hämoglobin und kann zu einer dauerhaften Krankheitsfreiheit der Patienten führen, ohne dabei durch die Notwendigkeit für einen passenden Stammzellspender eingeschränkt zu sein.</p> <p>Ziel der Studie ist es, die Sicherheit und Wirksamkeit der Behandlung mit Zynteglo™ bei Patienten mit schwerer Sichelzellanämie oder <math>\beta</math>-Thalassämie major zu untersuchen.</p> <p><b>Rationale zum Studiendesign</b></p> <p>Bei der Studie handelt es sich um eine nicht verblindete und nicht kontrollierte Phase 1/2 Studie. Der Einschluss einer Vergleichsgruppe, die nicht mit Zynteglo™ behandelt wird, ist aufgrund der potenziellen Toxizität von Busulfan ethisch nicht vertretbar. Des Weiteren bietet die Standardtherapie mit Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten und Chelattherapie für Patienten mit transfusionsabhängiger <math>\beta</math>-Thalassämie keinen geeigneten Vergleich, da keine spontane Transfusionsunabhängigkeit oder signifikante Transfusionsreduktion erreicht werden kann. Aus diesen Gründen wurden die Studienteilnehmer in der Studie jeweils als eigene Kontrolle für den Vergleich vor (zwei Jahre vor Studieneinschluss) und nach der Behandlung mit Zynteglo™ eingesetzt.</p>
<b>Methoden</b>		
3	<p>Probanden/Studienteilnehmer [z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, <i>sampling</i> Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)]</p>	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patienten zwischen 5 und 35 Jahren <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erwachsene Patienten (zwischen 18 und 35 Jahren zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung) mit der Fähigkeit zur Abgabe einer schriftlichen Einverständniserklärung</li> <li>• Für Kinder (zwischen fünf und 17 Jahren zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung) muss ein Elternteil oder Erziehungsberechtigter zur Abgabe einer schriftlichen Einverständniserklärung fähig sein. Die Einbeziehung von Kindern &gt; 7 Jahren bei der Entscheidung ist, wenn möglich, empfohlen und die schriftliche Zustimmung des Kindes soll eingeholt und dokumentiert werden</li> <li>• Die Studienteilnahme von Patienten zwischen 5 und 14 Jahren muss vom Comité de Surveillance vor Studieneinschluss genehmigt werden</li> </ul> </li> <li>2. Schwere Sichelzellanämie oder transfusionsabhängige <math>\beta</math>-Thalassämie major, unabhängig des Genotyps (z. B. <math>\beta^0</math>, <math>\beta^+</math>, <math>\beta^E/\beta^0</math>, <math>\beta^S/\beta^S</math>, <math>\beta^S/\beta^0</math>, <math>\beta^S/\beta^+</math>), mit einer bestätigten Diagnose durch die Hb-Analyse. Patienten mit einer transfusionsabhängigen <math>\beta</math>-Thalassämie müssen stabil sein und eine geeignete Chelattherapie erhalten. Die Transfusionsabhängigkeit ist definiert durch einen Transfusionsbedarf an Erythrozytenkonzentraten von mindestens 100 ml/kg/Jahr</li> <li>3. Geeignet für eine allogene Stammzelltransplantation basierend auf institutionellen medizinischen Leitlinien, aber ohne die Verfügbarkeit eines passenden verwandten Spenders</li> <li>4. Nach Einschätzung des Prüfarztes bereit und in der Lage, die vorgesehenen Behandlungen des Studienprotokolls zu</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>befolgen. Bei Kindern müssen die Eltern/Erziehungsberechtigten bereit und in der Lage sein, die im Studienprotokoll festgelegten Prozeduren zu befolgen.</p> <p>5. Behandlung und Nachverfolgung für mindestens die vergangenen zwei Jahre in einem spezialisierten Zentrum, mit detaillierten medizinischen Aufzeichnungen, einschließlich der erhaltenen Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten</p> <p><u>Patienten mit schwerer Sichelzellerkrankung mussten zusätzlich die nachfolgenden Einschlusskriterien unter Punkt 6-8 erfüllen:</u></p> <p>6. Ausbleibende medizinische Verbesserung nach der Behandlung mit Hydroxyurea in einer ausreichenden Dosis für mindestens vier Monate, es sei denn die Behandlung war nicht indiziert oder wurde nicht vertragen</p> <p>7. Einen oder mehreren der folgenden prognostischen Risikofaktoren für eine schlechte Prognose</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiederkehrende vaso-okklusive Krisen (VOCs), mindestens zwei Episoden im Vorjahr oder in dem Jahr vor Beginn eines regelmäßigen Transfusionsprogramms</li> <li>• Vorliegen jeglicher signifikanter Hirnabnormalitäten in der Magnetresonanztomografie (MRT) (wie Stenosen oder Okklusionen)</li> <li>• Schlaganfall ohne schwere kognitive Einschränkungen</li> <li>• Osteonekrose in zwei oder mehr Gelenken</li> <li>• Anti-Erythrozyten Alloimmunisation (&gt; 2 Antikörper)</li> <li>• Vorliegen einer Sichelzellerkrankung dokumentiert durch Doppler-Echokardiographie</li> <li>• Akutes Thoraxsyndrom (mindestens zwei Episoden) definiert durch ein akutes Ereignis mit Pneumonie-ähnlichen Symptomen (z. B. Husten, Fieber [<math>&gt; 38,5^{\circ}\text{C}</math>], akute Dyspnoe, Abhusten, Brustschmerzen, Befunde nach Auskultation der Lunge, Tachypnoe oder Keuchen) und Vorliegen eines neuen Lungeninfiltrates. Patienten mit einer chronischen Sauerstoffsättigung <math>&lt; 90\%</math> (ausschließlich Perioden einer SCD-Krise) oder einer Kohlenmonoxid Diffusionskapazität (DLco) unter <math>60\%</math> in der Abwesenheit einer Infektion werden nicht in die Studie eingeschlossen</li> </ul> <p>8. Patienten mit schwerer SCD und zerebralen Vaskulopathie (definiert durch einen offenen Schlaganfall; oder abnormalem transkranialem Doppler-Ultraschall [<math>&gt; 170\text{ cm/s}</math>]; oder Okklusion oder Stenose im Circulus Willisii; oder Vorliegen einer Moyamoya-Erkrankung) können mit Genehmigung des Comité de Surveillance nach Sichtung der Ergebnisse zur Sicherheit und Wirksamkeit von <math>\geq 2</math> SCD-Patienten ohne zerebrale Vaskulopathie, die mit der Prüfsubstanz behandelt wurden, in die Studie eingeschlossen werden</p> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Verfügbarkeit eines bereitwilligen 10/10-matched HLA-kompatiblen Geschwisterspenders, es sei denn der Studieneinschluss des Patienten wird durch das Comité de Surveillance nach Überprüfung des Falles empfohlen</li> <li>2. Positiv getestet auf Humanes Immundefizienz Virus Typ 1 oder 2 (HIV-1 bzw. HIV-2), Humanes T-lymphotropes</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Virus 1 oder 2 (HTLV-1 oder HTLV-2), vesikuläres Stomatitis-Virus (VSV)-G Antikörper</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>3. Klinisch signifikante, aktive bakterielle, virale, parasitische oder fungale Infektion</li> <li>4. Kontraindikation einer Anästhesie zur Gewinnung von Knochenmark</li> <li>5. Jedwede vorhergegangene oder gegenwärtige Malignität, myeloproliferative oder Immunschwäche-Erkrankung</li> <li>6. Leukozytenzahl &lt; 3 x 10<sup>9</sup>/L und/oder Thrombozytenzahl &lt; 120 x 10<sup>9</sup>/L</li> <li>7. Erhalt einer allogenen Transplantation</li> <li>8. Erhalt von Erythropoetin innerhalb von drei Monaten vor der Gewinnung der hämatopoetischen Stammzellen</li> <li>9. Direkte Familienangehörige mit bekanntem oder vermutetem familiären Krebsyndrom (einschließlich aber nicht limitiert auf erblichen Brust-, kolorektalen, Eierstock-, Prostata- und Pankreas-Krebs)</li> <li>10. Diagnose einer signifikanten psychiatrischen Erkrankung des Patienten, die die Fähigkeit der Teilnahme an der Studie schwerwiegend einschränken könnte</li> <li>11. Aktiver Malaria-Rückfall</li> <li>12. Schwangerschaft oder Stillen nach einer Geburt oder Abwesenheit einer adäquaten Verhütung bei fruchtbaren Patienten. Gebärfähige Frauen müssen sich damit einverstanden erklären, eine medizinisch akzeptierte Methode der Schwangerschaftsverhütung, wie orale Kontrazeptiva, Intrauterinpeessar, intrauterine Barrieren und Spermizid oder kontrazeptive Implantate/Injektionen während der 27-monatigen Studiendauer einzusetzen</li> <li>13. Krankheitsgeschichte eines schweren Organschadens, einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lebererkrankung mit Transaminase-Level &gt; 3x über dem oberen Normalwert (upper limit of normal, ULN) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Dieses Kriterium führt nicht zum Studienausschluss, wenn auf Basis einer Leberbiopsie keine umfangreiche Bridging Fibrosis, Zirrhose oder akute Hepatitis nachzuweisen ist</li> </ul> </li> <li>• Histopathologischer Nachweis einer umfangreichen Bridging Fibrosis, Zirrhose oder akuten Hepatitis durch Leberbiopsie</li> <li>• Herzerkrankung mit einer linksventrikulären Auswurfraction &lt; 25 %</li> <li>• Nierenerkrankung mit einer berechneten Kreatinin-Clearance &lt; 30 % des Normalwertes</li> <li>• Schwere Eisenüberladung, die nach Einschätzung des behandelnden Arztes einen Ausschluss bedingt</li> <li>• Ein kardialer T2* &lt; 10 ms im MRT</li> <li>• Nachweis einer klinisch signifikanten pulmonalen Hypertonie, die eine medizinische Behandlung erfordert</li> </ul> </li> <li>14. Jedweder Zustand, der eine hämatopoetische Stammzelltransplantation bei dem Patienten nach Meinung des Transplantationsarztes ausschließt</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>15. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit einer Prüfintervention innerhalb von 30 Tagen vor Screening</p> <p>16. Patienten, die planen innerhalb der 27-monatigen Studienlaufzeit Eltern zu werden</p> <p>17. Vorheriger Erhalt einer Gentherapie</p> <p>18. Eine Einschätzung des Prüfarztes, dass der Patient oder die Eltern des Patienten den im Studienprotokoll angegebenen Prozeduren nicht nachkommen würde(n)</p> <p>19. Hydroxyurea-Therapie innerhalb von drei Monaten vor der Gewinnung der hämatopoetischen Stammzellen</p> <p><b>Studienorte:</b></p> <p>Es handelt sich um eine nationale Studie in einem Zentrum in Frankreich.</p>
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	<p><b>Phase 1 (Tag -97 bis Tag -61): <u>Screening zur Feststellung der Eignung für den Studieneinschluss</u></b></p> <p><b>Phase 2 (Tag -60 bis Tag -11): <u>Mobilisierung und Gewinnung der autologen CD34<sup>+</sup>-Stammzellen, Herstellung von Zynteglo<sup>TM</sup> und Freigabe des Arzneimittels</u></b></p> <p>Bei Studienteilnehmern mit schwerer Sichelzellerkrankung erfolgte die Gewinnung der Stammzellen durch eine Knochenmarksentnahme. Bei Studienteilnehmern mit <math>\beta</math>-Thalassämie major erfolgte die Gewinnung der Zellen mittels Apherese nach Mobilisierung der Stammzellen mit G-CSF (Filgrastim) allein oder in Kombination mit Plerixafor (Mozobil<sup>®</sup>), je nach Entscheidung des klinischen Transplantations-Teams. Es wurde empfohlen, dass Studienteilnehmer mit transfusionsabhängiger <math>\beta</math>-Thalassämie vor der Stammzell-Mobilisierung und Apherese ein Hypertransfusionsregime zur Aufrechterhaltung eines Hb-Wertes von <math>\geq 11</math> g/dl erhalten. Zur Mobilisierung der CD34<sup>+</sup>-Zellen erhielten die Studienteilnehmer eine Filgrastim-Dosis von 5 <math>\mu</math>g/kg (subkutan, s.c.) alle zwölf bis 24 h über fünf bis sechs Tage und eine Plerixafor-Dosis (s.c.) von 0,24 mg/kg einmal täglich ab Tag 4 der Behandlung mit Filgrastim. Bei einer Leukozytenzahl <math>&gt; 70 \times 10^9/L</math> sollte die Filgrastim-Dosis angepasst werden.</p> <p>Es konnten bis zu zwei Mobilisationszyklen durchgeführt werden, die mindestens zwei Wochen voneinander entfernt sein mussten und jeweils bis zu drei Apheresetage beinhalten konnten. Falls die hämatopoetischen Stammzellen nicht in ausreichender Menge mittels Apherese isoliert werden konnten, konnte eine Knochenmarksentnahme durchgeführt werden. Ein Teil des Aphereseprodukts wurde als Rescue-Zellen für den Fall eines ausbleibenden Engraftments aufbewahrt, der andere Teil wurde für die Herstellung von Zynteglo<sup>TM</sup> verwendet.</p> <p>Die Herstellung von Zynteglo<sup>TM</sup> umfasste die Anreicherung der CD34<sup>+</sup>-Zellen aus dem Aphereseprodukt und die Transduktion von mind. <math>3 \times 10^6</math> CD34<sup>+</sup> Zellen/kg mit dem lentiviralen Vektor BB305. Ein Teil der transduzierten Zellen wurde für die Qualitäts- und Sicherheitsanalysen zur klinischen Freigabe verwendet, der andere Teil wurde in Kryokonservierungs-Medium in flüssigem Stickstoff aufbewahrt.</p> <p><b>Phase 3 (Tag -10 bis Tag 1): <u>Myeloablative Konditionierung (Tag -10 bis Tag 0) und Infusion von Zynteglo<sup>TM</sup> (Tag 1)</u></b></p> <p>Nach der Freigabe von Zynteglo<sup>TM</sup> für die klinische Anwendung erhielten die Studienteilnehmer eine myeloablative</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Konditionierung mit Busulfan als intravenöse Infusion in einer Anfangsdosis von 3,2 mg/kg/Tag an vier aufeinanderfolgenden Tagen (Tag -10, -9, -8 und -7 vor der Transplantation). Die Busulfan-Dosis wurde täglich überprüft und basierend auf der Busulfan-Plasmakonzentration so eingestellt, dass eine tägliche Zieldosis von einer AUC (area under the curve)-Spanne von 4000 bis 5200 <math>\mu\text{M}\cdot\text{min}</math> erreicht wurde (bzw. eine AUC-Spanne von 1000 bis 1300 <math>\mu\text{M}\cdot\text{min}</math> bei einer Behandlung alle sechs Stunden). Anschließend erfolgte die tägliche Bestimmung der Busulfan-Konzentration bis Busulfan nicht mehr im Plasma detektiert werden konnte (Auswaschphase, etwa 72 Stunden).</p> <p>Die Zynteglo<sup>TM</sup>-Infusion erfolgte zwei bis vier Tage nach Abschluss der Konditionierung mit Busulfan an Tag 1 als intravenöse Infusion in einer Dosis von <math>\geq 3,0 \times 10^6</math> CD34<sup>+</sup> Zellen/kg. Für Zellen, die mittels Knochenmarkentnahme gewonnen wurden, beträgt die minimale Dosis <math>2,0 \times 10^6</math> CD34<sup>+</sup> Zellen/kg. Nach dem Auftauen von Zynteglo<sup>TM</sup> wurden die Zellen gewaschen und in dem finalen Medium zur Infusion (5 % humanes Serumalbumin) aufgenommen. Die Infusion sollte innerhalb von maximal vier Stunden nach dem Auftauen des Arzneimittels erfolgen.</p> <p><b>Phase 4 (Tag 1 bis Monat 24): <u>Follow-Up, während des Engraftments und bis zu 24 Monate nach der Zynteglo<sup>TM</sup>-Infusion</u></b></p> <p>Auf der Transplantationsstation wurden die Studienteilnehmer zunächst täglich auf unerwünschte Ereignisse und Laborwerte zur Überprüfung des Engraftments untersucht. Der Studienteilnehmer konnte aus dem Krankenhaus entlassen werden, sobald ein Engraftment stattgefunden hatte (Absolute Neutrophilenzahl (ANC) <math>\geq 0,5 \times 10^9/\text{L}</math> an drei aufeinanderfolgenden Tagen) und der Studienteilnehmer als medizinisch stabil betrachtet wird. Nach der Entlassung aus dem Krankenhaus wurde der Studienteilnehmer monatlich über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten nachverfolgt und anschließend alle drei Monate bis zum Abschluss des 24-monatigen Follow-Ups. Anschließend wurden die Studienteilnehmer in die Langzeit Follow-up Studie LTF-303 aufgenommen. Dabei wird die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Zynteglo<sup>TM</sup> über 13 weitere Jahre erfasst.</p>
5	Spezifisches Studienziel	<p>Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit sowie des erfolgreichen Engraftments von Zynteglo<sup>TM</sup> nach der Konditionierung mit Busilvex<sup>®</sup> (Busulfan IV) bei Patienten mit schwerer Sichelzellerkrankheit oder <math>\beta</math>-Thalassämie major.</p> <p>Es handelt sich um eine primär deskriptive Studie, so dass keine formale statistische Hypothesenprüfung vorgesehen war. Die Daten wurden nach Indikation und für jeden Studienteilnehmer einzeln präsentiert.</p>
6	Zielkriterien (z. B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p><b>Effektivitäts-Endpunkte</b></p> <p>Sofern nicht anderweitig kenntlich gemacht, wurde für die Bewertung der Wirksamkeit von Zynteglo<sup>TM</sup> die Transplant Population (TP) herangezogen.</p> <p><u>Aus dem Studienprotokoll</u></p> <p><i>Für alle Studienteilnehmer</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Transfusionsbedarf an Erythrozytenkonzentraten (ml/kg) pro Monat und pro Jahr nach der Transplantation</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl an Krankenhausaufenthalten in Tagen (nach Entlassung aus dem Krankenhaus nach der Transplantation) zu Monat 6, 12 und 24</li> </ul> <p><i>Für Studienteilnehmer mit schwerer SCD</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl an VOC-Ereignissen oder Anzahl an Episoden eines akuten Thoraxsyndroms zu Monat 6, 12 und 24</li> <li>• Bewertung der Veränderung in den Eigenschaften oder der Häufigkeit der patientenspezifischen Einschlusskriterien</li> </ul> <p><u>Zur Einreichung der Zulassung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Charakterisierung der Transfusionsunabhängigkeit (transfusion independence, TI) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Studienteilnehmer, die die Definition der TI erfüllen. TI ist definiert durch einen gewichteten durchschnittlichen Hb-Wert von <math>\geq 9</math> g/dl ohne eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten über einen kontinuierlichen Zeitraum von <math>\geq 12</math> Monaten zu jeder Zeit nach der Infusion von Zynteglo<sup>TM</sup></li> <li>• Dauer der TI</li> <li>• Zeit zwischen der Infusion von Zynteglo<sup>TM</sup> und der letzten Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten vor Erreichen der TI</li> <li>• Zeit zwischen der Infusion von Zynteglo<sup>TM</sup> und dem Erreichen der TI</li> <li>• Gewichteter durchschnittlicher Hb-Wert während der TI</li> </ul> </li> </ul> <p>Um die Definition der TI zu erfüllen, musste der gewichtete durchschnittliche Hb-Wert am Ende der zwölf Monate <math>\geq 9</math> g/dl sein. Für eine Aufrechterhaltung der TI musste der Studienteilnehmer nach Monat 12 einen gewichteten durchschnittlichen Hb-Wert <math>\geq 9</math> g/dl ohne den Erhalt einer Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten aufweisen.</p> <p>Der gewichtete durchschnittliche Hb-Wert zur Bestimmung der Transfusionsunabhängigkeit wurde anhand der folgenden Formel berechnet:</p> $[(t_1-t_0) \times (h_0+h_1)/2] + (t_2-t_1) \times (h_1+h_2)/2 + \dots + (t_k-t_{k-1}) \times (h_{k-1}+h_k)/2] / (t_k-t_0)$ <p>Dabei wurde die Dauer der Transfusionsunabhängigkeit ab dem Zeitpunkt <math>t_0</math> berechnet, an dem der Hb-Wert des Patienten das erste Mal ohne den Erhalt einer Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten innerhalb der letzten 60 Tage <math>\geq 9</math> g/dl beträgt. Die im Rahmen der Studienuntersuchungen regelmäßig erfassten Hb-Werte (<math>h_0, h_1, h_2, \dots</math>) zu den Zeitpunkten (<math>t_0, t_1, t_2, \dots</math>) wurden bei der Berechnung des gewichteten durchschnittlichen Hb-Wertes zur Bestimmung der Transfusionsunabhängigkeit berücksichtigt (Dabei ist der Zeitpunkt <math>t_k</math> so definiert, dass <math>(t_k-t_0)</math> mindestens zwölf aufeinanderfolgende Monate umfasst. Für den Fall, dass ein Studienteilnehmer den Status der TI verlor (aufgrund des Erhalts von Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten oder dem Absinken des Hb-Wertes <math>&lt; 9</math> g/dl) erfolgte eine Neubestimmung des Zeitpunktes <math>t_0</math> für eine zukünftige Erfassung der Transfusionsunabhängigkeit.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Charakterisierung der Transfusionsreduktion (TR) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduktion des durchschnittlichen jährlichen Transfusionsvolumens an Erythrozytenkonzentraten</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>von mindestens 50 %, 60 %, 75 %, 90 % oder 100 % zwischen Monat 6 nach der Zynteglo<sup>TM</sup>-Infusion und der letzten Studienuntersuchung (im Vergleich zu der durchschnittlichen jährlichen Menge an Erythrozytenkonzentraten (ml/kg) innerhalb der letzten zwei Jahre vor Studieneinschluss)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl der Transfusionen zwischen Monat 6 und der letzten Studienuntersuchung (normiert auf einen Zeitraum von zwölf Monaten) im Vergleich zu der jährlichen Anzahl an Transfusionen innerhalb der letzten zwei Jahre vor Studieneinschluss</li> <li>• Durchschnittliches jährliches Transfusionsvolumen an Erythrozytenkonzentraten (ml/kg/Jahr) zwischen Monat 6 nach der Zynteglo<sup>TM</sup>-Infusion und der letzten Studienuntersuchung, einschließlich der Veränderung und prozentualen Veränderung zum durchschnittlichen jährlichen Transfusionsvolumen innerhalb der letzten zwei Jahre vor Studieneinschluss</li> <li>• Gewichteter durchschnittlicher Hb-Nadir-Wert (g/dl) zwischen Monat 6 nach der Zynteglo<sup>TM</sup>-Infusion bis zur letzten Studienuntersuchung im Vergleich zu dem gewichteten durchschnittlichen Hb-Nadir-Wert innerhalb der letzten zwei Jahre vor Studieneinschluss</li> </ul> <p>Für alle Berechnungen zum Transfusionsbedarf (Transfusionsbedarf an Erythrozytenkonzentraten (ml/kg) pro Monat und pro Jahr nach der Transplantation und Transfusionsreduktion) wurde das Gewicht des Patienten, welches zum nächstliegenden Datum der Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten berichtet wurde, verwendet.</p> <p>Der Hb-Nadir-Wert war definiert als der nächstliegende Hb-Wert innerhalb von drei Tagen vor der Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten (einschließlich dem Tag der Transfusion selbst). Wurden an einem Tag mehrere Messungen zum Hb-Wert durchgeführt, wurde der niedrigste Hb-Wert für die Analyse berücksichtigt. Sollte kein Hb-Wert die zuvor genannten Kriterien erfüllen, wurde kein Hb-Wert berichtet. Hb-Werte vor der Behandlung mit Zynteglo<sup>TM</sup> wurden nicht für die Berechnung von fehlenden Hb-Werten nach der Behandlung herangezogen. Für den Fall, dass ein Zeitraum von mehr als 60 Tagen ohne Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten vorlag, wurden alle Hb-Werte zwischen Tag 61 und der letzten Studienuntersuchung oder dem Datum der nächsten Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten berücksichtigt.</p> <p><b>Explorative Endpunkte</b></p> <p><u>Zur Einreichung der Zulassung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung von stressbedingter Erythropoese/ Dyserythropoese durch die Analyse von Retikulozyten, kernhaltigen Erythrozyten (zirkulierende Erythroblasten), Serum-Transferrin-Rezeptor und Knochenmark (nach Verfügbarkeit)</li> <li>• Veränderung der Eisenlast <ul style="list-style-type: none"> <li>– Veränderung der Leber-Eisen-Konzentration (liver iron concentration, LIC) zur Baseline anhand MRT oder Superconducting quantum interference device (SQUID)</li> <li>– Veränderung des kardialen T2* zur Baseline anhand MRT</li> </ul> </li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>– Veränderung von Serum Ferritin zur Baseline</li> <li>• Veränderung der Chelattherapie und Phlebotomie <ul style="list-style-type: none"> <li>– Anteil an Studienteilnehmern, die die Chelattherapie abgesetzt haben und die Unterbrechung für mindestens sechs Monate zu der Studienuntersuchungen zu Monat 24 aufrecht erhalten haben</li> <li>– Anteil an Studienteilnehmern, die eine Phlebotomie zu jeder Zeit während der Studie begonnen haben</li> </ul> </li> <li>• Health Resource Utilization <ul style="list-style-type: none"> <li>– Veränderung in der Anzahl an Krankenhausaufenthalten und in der Anzahl an Tagen der Krankenhausaufenthalte nach der Zynteglo™-Infusion bis zur letzten Studienuntersuchung im Vergleich zu den letzten zwei Jahren vor Studieneinschluss (gemittelt auf zwölf Monate)</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Pharmakodynamische Endpunkte</b></p> <p>Für die Bewertung der pharmakodynamischen Endpunkte wurde die Transplant Population (TP) und die Successful Engraftment Population (SEP) herangezogen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Therapeutische Globin-Expression, gemessen durch das <math>\beta^{A-T87Q}</math>-enthaltene Hämoglobin (HbA<sup>T87Q</sup>) im peripheren Blut und das Verhältnis von <math>\alpha</math>-Globin zu <math>\beta</math>-Globin</li> <li>• Durchschnittliche Kopienanzahl des lentiviralen Vektors (VCN) in Zellpopulationen im peripheren Blut und Knochenmark, die den integrierten lentiviralen Vektor BB305 enthalten</li> </ul> <p><b>Sicherheitsbezogene Endpunkte</b></p> <p>Für die Erfassung von unerwünschten Ereignissen und Laborparametern zur Bewertung der Sicherheit von Zynteglo™ wurde die Intention-to-Treat (ITT)-Population herangezogen. Da die unerwünschten Ereignisse für verschiedene zeitliche Intervalle erfasst wurden, konnten einige Studienteilnehmer aus der ITT-Population nicht für die Analyse bestimmter Zeitintervalle in Frage kommen. Wurde z. B. bei einem Studienteilnehmer ein unerwünschtes Ereignis mit Bezug zu dem Konditionierungsregime berichtet und hatte dieser Studienteilnehmer die Zynteglo™-Infusion nicht erhalten hat, so wurde dieser Studienteilnehmer nicht für die Erfassung von unerwünschten Ereignissen für die zeitlichen Intervalle nach der Zynteglo™-Infusion herangezogen.</p> <p>Die Analysen zum Engraftment, zur Infektionsrate und zur Erfassung von unerwünschten Ereignissen, die in einem Zusammenhang mit der Transplantation oder den vorbereitenden Maßnahmen stehen, wurden anhand der TP durchgeführt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erfolg und Kinetik des Engraftments der hämatopoetischen Stammzelltransplantation</li> <li>• Inzidenz von transplantationsbezogener Mortalität innerhalb von 100 Tagen nach der Infusion von Zynteglo™</li> <li>• Gesamtüberleben</li> <li>• Nachweis von Vektor-abgeleiteten replikationskompetenten Lentiviren (RCL)</li> <li>• Charakterisierung von Ereignissen einer Insertionsmutagenese, die zu klonaler Dominanz oder Leukämie führen</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Überwachung von Laborparametern sowie Frequenz und Schwere von klinischen unerwünschten Ereignissen (gemäß den Kriterien des National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE v4.03))</li> </ul> <p>Die unerwünschten Ereignisse wurden nach dem Medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA), Version 19.0 oder höher, kodiert und nach Systemorganklassen (SOC) und Preferred Term (PT) kategorisiert berichtet.</p>
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	<p>Die Bestimmung der Fallzahl erfolgte nicht anhand formaler statistischer Methoden, sondern war abhängig von Ausmaß und Verfügbarkeit der Daten.</p> <p><b>Interimsanalyse</b></p> <p>Die Analyse der Wirksamkeit und Sicherheit von Zynteglo™ bei Studienteilnehmern mit transfusionsabhängiger <math>\beta</math>-Thalassämie, sowie die Analyse der Sicherheit bei Studienteilnehmer mit SCD war zu dem Zeitpunkt vorgesehen, an dem alle Studienteilnehmer mit transfusionsabhängiger <math>\beta</math>-Thalassämie die Studienuntersuchung zu Monat 18 absolviert hatten. Diese Daten werden unterstützend für den Antrag auf Marktzulassung von Zynteglo™ für die Behandlung der transfusionsabhängigen <math>\beta</math>-Thalassämie verwendet. Die Untersuchung der Wirksamkeit bei Studienteilnehmer mit SCD wurde zum Studienende erhoben.</p> <p><b>Finale Analyse</b></p> <p>Die finale Analyse erfolgte gemäß Studienprotokoll, wenn alle behandelten Studienteilnehmer über 24 Monate nachbeobachtet wurden oder die Studienteilnahme abgebrochen hatten</p>
8	<p>Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung)</p> <p>Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)</p>	<p>Es handelt sich um eine nicht-randomisierte, einarmige Studie. Alle Studienteilnehmer wurden mit der Prüfsubstanz behandelt.</p>
9	Verblindung	Nicht zutreffend, die Studie ist nicht verblindet (Open-Label Studie)
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	<p><b>Bezeichnung der kleinsten Einheit:</b></p> <p>Studienteilnehmer</p>
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	<p>Sofern nicht anderweitig kenntlich gemacht wurden alle deskriptiven statistischen Analysen mit der SAS Statistical Analysis Software, Version 9.3 oder höher, ausgewertet. Die medizinische Vorgeschichte und unerwünschten Ereignisse werden nach MedDRA, Version 19.0 oder höher, kodiert. Begleitmedikationen wurden nach dem World Health Organization (WHO) Drug Dictionary, März 2016 oder aktueller, kodiert.</p> <p><b>Generelle statistische Methoden</b></p> <p>Die Daten wurden für jeden Studienteilnehmer einzeln präsentiert.</p> <p>Time-to-event Analysen wurden anhand der Kaplan-Meier (KM)-Methode unter Verwendung des 25th, 50th (Median) und 75th Perzentils und dem assoziierten zweiseitigen 95 %</p>

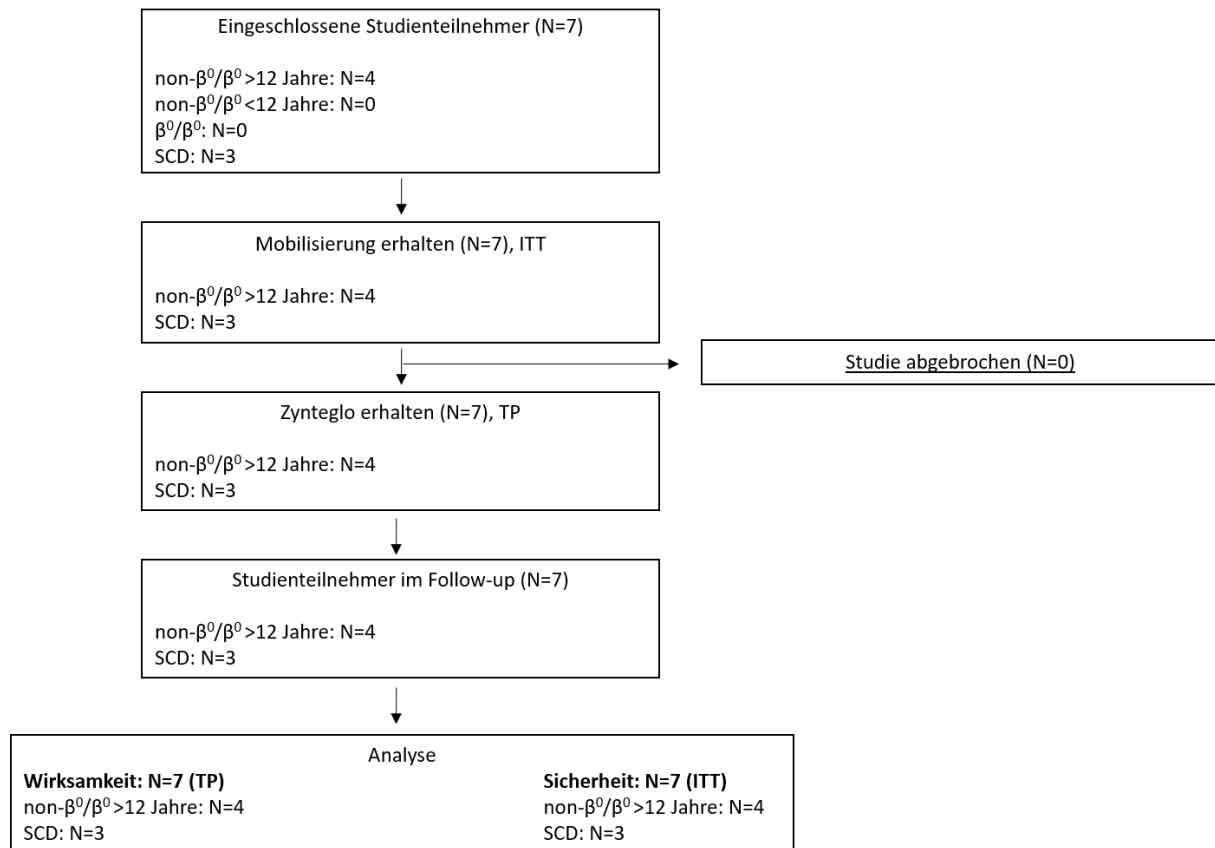
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Konfidenzintervall (KI) berichtet, sowie dem prozentualen Anteil zensierter Beobachtungen.</p> <p>Longitudinale Daten (über die Zeit der Studie und des Follow-Up) wurden als angemessene Intervalle gezeigt (z. B. monatlich, vierteljährlich usw.) abhängig von der Natur der Daten.</p> <p>Ein Monat war definiert als 365,25/12 (30,4375) Tage und ein Jahr als 365,25 Tage. Für die Darstellung nach Monat wurden die Berechnungen auf den nächsten Tag gerundet.</p> <p><b>Analyse der Effektivitäts-Endpunkte</b></p> <p>Die statistischen Methoden sind in erster Linie deskriptiver Natur und beinhalten Punktschätzer und zweiseitige 90 % K), sofern geeignet.</p> <p><b>Analyse der sicherheitsbezogenen Endpunkte</b></p> <p>Die transplantationsbezogene Mortalität wurde anhand der KM-Methode unter Verwendung des 25th, 50th (Median) und 75th Perzentils und dem assoziierten zweiseitigen 95 % KI berichtet. Das Gesamtüberleben wurde anhand der KM-Methode berichtet.</p> <p><b>Studienabbrecher</b></p> <p>Studienteilnehmer, die vor bzw. nach Beginn der myeloablativen Konditionierung von der Studienteilnahme zurücktraten, wurden ersetzt bzw. nicht ersetzt.</p> <p><b>Fehlende Daten</b></p> <p>Bei fehlenden Angaben zum Transfusionsvolumen (ml) unter Angabe der Einheiten an Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten, wurde das Standardvolumen pro Einheit der jeweiligen Transfusion durch das, auf das Gewicht des jeweiligen Patienten normierte Transfusionsvolumen ersetzt. War weder die Transfusionseinheit noch das Transfusionsvolumen berichtet, so wurde das durchschnittliche Volumen der Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten innerhalb der letzten zwei Jahre vor der Behandlung mit Zynteglo<sup>TM</sup> verwendet. Bei einer Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten unbekanntem Volumens nach der Behandlung mit Zynteglo<sup>TM</sup> wurde das durchschnittliche Volumen der Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten des Studienteilnehmers in dem Zeitraum zwischen der Infusion mit Zynteglo<sup>TM</sup> und der letzten verfügbaren Studienuntersuchung verwendet. Sofern in diesem Zeitraum keine weitere Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten verabreicht wurde, wurde das durchschnittliche Volumen vor Studieneinschluss verwendet.</p> <p>Bei Studienteilnehmern, die über keinen dokumentierten Hb-Wert vor einer Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten verfügten, wurde der nächstliegende Hb-Wert vor der Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten herangezogen, sofern dieser innerhalb von 90 Tagen vor der Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten und nicht weniger als 21 Tage nach der vorhergegangenen Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten erfasst wurde. Für den Fall, dass kein Hb-Wert diesen Kriterien entsprach, wurde kein Hb-Wert berechnet. Hb-Werte, die vor der Behandlung mit Zynteglo<sup>TM</sup> erfasst wurden, wurden nicht für die Berechnung von fehlenden Hb-Werten nach der Behandlung mit dem Zynteglo<sup>TM</sup> berücksichtigt.</p> <p>Studienteilnehmer, die über keinen dokumentierten Hb-Wert für einen Zeitraum über mehr als sechs Monate nach der Infusion mit Zynteglo<sup>TM</sup> verfügten, wurden für die Analyse des Endpunktes Transfusionsunabhängigkeit wie folgt ausgewertet:</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Betrag der Hb-Wert vor und nach dem fehlenden Zeitraum <math>\geq 9</math> d/dl und wurden keine Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten verabreicht, so konnten die Studienteilnehmer für den Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit analysiert werden. Lag jedoch ein Hb-Wert <math>&lt; 9</math> g/dl vor, wurden die Studienteilnehmer nicht für die Analyse des Endpunktes herangezogen.</p> <p>Die Studienteilnehmer mussten über eine Dokumentation des Transfusionsbedarfs von mindestens zwölf Monaten vor Studieneinschluss verfügen, um für die Analyse des Endpunktes Transfusionsreduktion berücksichtigt zu werden.</p> <p>Studienteilnehmer, die die Studienteilnahme vor Monat 18 abgebrochen hatten, wurden so gewertet, dass sie den Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit zu Monat 18 nicht erreichten.</p> <p>Mit unvollständigen Angaben im Rahmen der Erfassung von unerwünschten Ereignissen und Begleitmedikationen wurde wie folgt umgegangen: Fehlte die Angabe über den Tag des Monats, wurde der erste Tag des Monats als Anfangsdatum verwendet, es sei denn es handelte sich um denselben Monat und dasselbe Jahr der Behandlung mit Zynteglo™. In diesem Fall wurde das Datum der Infusion mit Zynteglo™ als Anfangsdatum eingesetzt, sofern es nicht nach dem Enddatum lag, um so eine konservative Betrachtung der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse zu gewährleisten. Fehlten sowohl die Angabe des Tages als auch die des Monats, wurde der 1. Januar als Anfangsdatum unter Berücksichtigung der zuvor genannten Einschränkungen verwendet. Bei einem fehlenden Tag des Monats zum Ende eines unerwünschten Ereignisses, wurde der letzte Tag des Monats als Enddatum verwendet. Fehlten sowohl Tag als auch Monat, wurde das Enddatum als fehlend eingetragen.</p> <p>Mit unvollständigen Angaben im Rahmen der Erfassung des Zeitpunkts der <math>\beta</math>-Thalassämie und SCD Diagnose wurde wie folgt umgegangen: Fehlte die Angabe über den Tag des Monats, wurde der erste Tag des Monats verwendet. Fehlten sowohl Tag als auch Monat, wurde der 1. Januar verwendet.</p> <p>Für die Bewertung von Veränderungen von Laborwerten und Sicherheitsparametern wurde der Wert zum Screening als Baseline-Wert herangezogen. Fehlte der Wert zum Screening, wurde der nächstliegende Wert vor Beginn der Konditionierung verwendet.</p>
12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart im Anschluss an diese Tabelle.
13	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Studienteilnehmer und der (Nach-) Beobachtung	<p>Studienbeginn: 07. Juni 2013</p> <p>Data Lock (Studienbericht): 11. Oktober 2017</p> <p>Es werden die Informationen des aktuellsten Datenschnitts im Rahmen der Studie LTF-303 präsentiert (Datenextraktion: 12.06.2019).</p> <p>Im Anschluss an die Nachbeobachtung der Studienteilnehmer über 24 Monaten im Rahmen der Studie HGB-205 wurden die Patienten in die Langzeit Follow-up Studie LTF-303 aufgenommen. Dabei wird die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Zynteglo™ über 13 weitere Jahre erfasst.</p>

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

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn ( <i>Baseline</i> Charakteristika) <sup>b</sup>	Siehe Tabelle 4-32 in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.
15	Äquivalenz der Gruppen bei <i>Baseline</i> und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei <i>Baseline</i>	Nicht zutreffend
16	Anzahl der ausgewerteten Probanden/Studienteilnehmer <sup>b</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Intention-to-Treat (ITT)-Population:</b> Studienteilnehmer, die eine Behandlung im Rahmen der Studie erhalten haben, beginnend bei der Mobilisierung mit G-CSF und Plerixafor: N = 4</li> <li>• <b>Transplant Population (TP):</b> Studienteilnehmer, die die Behandlung mit Zynteglo™ erhalten haben: N = 4</li> <li>• <b>Successful Engraftment Population (SEP):</b> Studienteilnehmer mit erfolgreichem Engraftment der neutrophilen Granulozyten nach der Behandlung mit Zynteglo™: N = 4</li> </ul>
17	Zusammenfassung Ergebnisse und Schätzmethoden	Die Ergebnisse der Zielkriterien werden in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt.
18	Zusätzliche Analysen	<p><b>Subgruppenanalysen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufgrund der geringen Anzahl an Studienteilnehmer wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt</li> </ul> <p><b>Sensitivitätsanalysen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der gewichtete durchschnittliche Hb-Nadir-Wert in dem Zeitraum von Monat 24 bis Monat 12 vor Screening wurde mit dem gewichteten durchschnittlichen Hb-Nadir-Wert in dem Zeitraum zwischen Monat 12 bis zum Screening verglichen. Lag dabei eine Abweichung von mehr als 25 % vor, wurde der Zeitraum mit dem geringeren gewichteten durchschnittlichen Hb-Nadir-Wert als Baseline-Wert für den Vergleich mit dem gewichteten durchschnittlichen Hb-Wert nach der Behandlung mit Zynteglo™ verwendet.</li> </ul>
19	Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse <sup>b</sup>	Siehe Tabelle 4-78 in Abschnitt 4.3.2.3.4.1.
<b>Diskussion</b>		
20	Interpretation der Ergebnisse (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	Die Interpretation der Ergebnisse wird in Abschnitt 4.4 dargestellt.
21	Generalisierbarkeit (z.B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	Zynteglo™ wurde stationär, als einmalige Infusion verabreicht.
22	Bewertung der Evidenz	Aufgrund des offenen, einarmigen Studiendesigns und der fehlenden Randomisierung ist das Evidenzlevel gering (Evidenzlevel IV) (siehe Abschnit 4.4.1).
<p><b>a: nach TREND 2004 (Des Jarlais <i>et al.</i>, 2004)</b>  <b>b: Für die vorliegende Nutzenbewertung werden ausschließlich die Ergebnisse für Studienteilnehmer im zu bewertenden Anwendungsgebiet von Zynteglo™ präsentiert.</b></p>		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.



**Studie HGB-204**

Tabelle 4-91 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie HGB-204 (NCT01745120)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
1	Titel, Zusammenfassung	<p><b>Titel:</b> A Phase 1/2 Open-label Study Evaluating the Safety and Efficacy of Gene Therapy in Subjects with <math>\beta</math>-Thalassemia Major by Transplantation of Autologous CD34<sup>+</sup> Stem Cells Transduced Ex Vivo with a Lentiviral <math>\beta^{A-T87Q}</math>-Globin Vector (LentiGlobin BB305 Drug Product)</p> <p><b>Zusammenfassung:</b> Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit der Gentherapie bei Patienten mit <math>\beta</math>-Thalassämie major nach Transplantation von autologen CD34<sup>+</sup> Stammzellen, die mit einem lentiviralen Vektor transduziert sind, der das <math>\beta^{A-T87Q}</math>-Globin-Gen kodiert.</p>
2	Wissenschaftlicher Hintergrund des Studiendesigns und Erläuterung der Rationalen	<p>Die <math>\beta</math>-Thalassämie ist eine seltene vererbare Erkrankung, die durch eine teilweise oder vollständig gestörte Bildung von Hämoglobin aufgrund von genetischen Veränderungen innerhalb des <math>\beta</math>-Globin (HBB)-Gens charakterisiert ist. Patienten mit einer <math>\beta</math>-Thalassämie leiden aufgrund des verfrühten Abbaus der Retikulozyten im Knochenmark (Hämolyse) und der damit einhergehenden verminderten Hämoglobin-Konzentration im Blut (Anämie) an den Folgen einer Unterversorgung der Organe mit Sauerstoff.</p> <p>Die Therapieoptionen sind begrenzt und beschränken sich in erster Linie auf eine Behandlung der Krankheitssymptome durch Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten und eine begleitende Chelattherapie. Als einzige kurative Therapieoption ist bis heute ausschließlich die Transplantation der Patienten mit blutbildenden Stammzellen eines passenden Spenders möglich, die allerdings aufgrund der Notwendigkeit zu einer hohen Übereinstimmung bestimmter Gewebemerkmale zwischen Spender und Empfänger (HLA-kompatible Spender) nur für etwa ein Viertel der Patienten zur Verfügung steht. Aus diesen Gründen besteht ein beträchtlicher ungedeckter medizinischer Bedarf für innovative und effektive Therapiemöglichkeiten zur Behandlung von Patienten mit symptomatischer <math>\beta</math>-Thalassämie.</p> <p>Zynteglo<sup>TM</sup> ist eine Dispersion zur intravenösen Infusion und beinhaltet zuvor isolierte, patienteneigene blutbildende Stammzellen, die <i>ex vivo</i> durch Transduktion mit dem lentiviralen Vektor BB305 mit einer ‚gesunden‘ Genvariante des <math>\beta</math>-Globin-Gens (<math>\beta^{A-T87Q}</math>-Globin-Gen) ausgestattet wurden. Somit ermöglicht Zynteglo<sup>TM</sup> durch die Bildung von <math>\beta^{A-T87Q}</math>-Globinketten einen unbeeinträchtigten Aufbau von Hämoglobin und kann zu einer dauerhaften Krankheitsfreiheit der Patienten führen, ohne dabei durch die Notwendigkeit für einen passenden Stammzellspender eingeschränkt zu sein.</p> <p>Ziel der Studie ist es, die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Zynteglo<sup>TM</sup> bei Patienten mit transfusionsabhängiger <math>\beta</math>-Thalassämie zu untersuchen.</p> <p><b>Rationale zum Studiendesign</b></p> <p>Bei der Studie handelt es sich um eine nicht verblindete und nicht kontrollierte Phase 1/2 Studie. Der Einschluss einer</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Vergleichsgruppe, die nicht mit Zynteglo™ behandelt wird, ist aufgrund der potenziellen Toxizität von Busulfan ethisch nicht vertretbar. Eine allogene Stammzelltransplantation ist aufgrund der Unterschiede im Konditionierungsregime und der transplantationsbezogenen Risiken für die Patienten als vergleichende Behandlung nicht geeignet und ethisch nicht vertretbar. Des Weiteren ist die Standardtherapie mit Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten und Chelattherapie kein geeigneter Vergleich für die primären und sekundären Endpunkte Transfusionsunabhängigkeit und Transfusionsreduktion, da Patienten mit transfusionsabhängiger <math>\beta</math>-Thalassämie unter Standardtherapie keine spontane Transfusionsunabhängigkeit oder signifikante Transfusionsreduktion erreichen können. Aus diesen Gründen zeigte sich die Arbeitsgruppe für wissenschaftliche Beratung der Europäischen Union (SAWP) damit einverstanden, dass die Studienteilnehmer jeweils als ihre eigene Kontrolle für den Vergleich vor und nach der Behandlung mit Zynteglo™ eingesetzt werden können.</p>
<b>Methoden</b>		
3	<p>Probanden/Studienteilnehmer [z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, <i>sampling</i> Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)]</p>	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patienten zwischen 12 und 35 Jahren zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung oder der Zustimmung (je nach dem, was zutrifft) und Fähigkeit zur Abgabe einer schriftlichen Einverständniserklärung (Erwachsene oder Erziehungsberechtigte, je nach dem was zutrifft) oder Zustimmung (Jugendliche)</li> <li>2. Diagnose einer <math>\beta</math>-Thalassämie major mit einer Krankheitsgeschichte an Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten von mindestens 100 ml/kg/Jahr oder <math>\geq 8</math> Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten pro Jahr innerhalb der letzten zwei Jahre</li> <li>3. Dokumentierter Hb-Wert zur Baseline oder prä-Transfusion <math>\leq 7</math> g/dl</li> <li>4. Klinisch stabil, Karnofski Performance Status von <math>\geq 60</math> und Eignung für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation</li> <li>5. Behandlung und Nachverfolgung für mindestens die vergangenen zwei Jahre in einem spezialisierten Zentrum, mit detaillierten medizinischen Aufzeichnungen, einschließlich der erhaltenen Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten</li> </ol> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Positiv getestet auf Humanes Immundefizienz Virus Typ 1 oder 2 (HIV-1 bzw. HIV-2), Hepatitis B Virus (HBV) oder Hepatitis C Virus (HCV). (Patienten mit einem positiven Testergebnis für anti-HBV Antikörper [gegen Kern- oder Hüllproteine] oder anti-HCV Antikörper können in die Studie eingeschlossen werden, sofern die HBV- oder HCV-Viruslast basierend auf quantitativer Polymerase-Ketten-Reaktion (qPCR) negativ ist). Sofern klinisch und/oder regional indiziert, können andere Tests durchgeführt werden. In diesen Fällen führt ein positives</li> </ol>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Testergebnis zum Studienausschluss, z. B. humanes T-lymphotropes Virus 1 oder 2 (HTLV-1 bzw. -2), Syphilis (RPR (rapid plasma reagin) Test), Toxoplasmose, <i>Trypanosoma cruzi</i>, oder West-Nil-Virus</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. Aktive bakterielle, virale, parasitische oder Pilzinfektion</li> <li>3. Leukozytenzahl &lt; 3 x 10<sup>9</sup>/L und/oder Thrombozytenzahl &lt; 100 x 10<sup>9</sup>/L, die nicht in Bezug zu einem Hypersplenismus stehen</li> <li>4. Unbehandelte Blutungsstörung</li> <li>5. Jedwede vorhergegangene oder gegenwärtige Malignität, myeloproliferative oder Immunschwäche-Erkrankung</li> <li>6. Direkte Familienangehörige mit bekanntem oder vermutetem familiären Krebsyndrom (einschließlich aber nicht limitiert auf erbliches Brust- oder Eierstockkrebsyndrom, erbliches nicht-polypöses kolorektales Karzinom oder familiäre adenomatöse Polyposis)</li> <li>7. Vorherige hämatopoetische Stammzelltransplantation</li> <li>8. Fortgeschrittene Lebererkrankung, definiert als: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Baseline Alanin-Transaminase- oder Bilirubin-Wert von mehr als 3x über dem oberen Normalwert (upper limit of normal, ULN) <b>oder</b></li> <li>b. Leber Biopsie mit Nachweis einer Zirrhose, Anzeichen einer Bridging Fibrosis oder aktiven Hepatitis</li> </ol> </li> <li>9. Baseline geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) &lt; 70 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bestimmt durch die Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) Kreatinin Formel für ≥ 18 Jährige und den Bedside Schwartz Equation Calculator für unter 18 Jährige (<a href="https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator">https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator</a>)</li> <li>10. Unbehandeltes Anfallsleiden</li> <li>11. Diffusionskapazität von Kohlenstoffmonoxid (DLco) &lt; 50 % des vorhergesehenen Wertes (korrigiert um den Hb-Wert und/oder das alveolare Volumen, nach klinischer Indikation)</li> <li>12. Ein kardialer T2* &lt; 10 ms in der Magnetresonanztomographie (MRT)</li> <li>13. Jeder andere Hinweis auf eine Eisenüberladung, die nach Prüfarztmeinung einen Ausschluss bedingt</li> <li>14. Klinisch signifikante pulmonale Hypertonie, definiert durch die Notwendigkeit zu einer fortwährenden pharmakologischen Behandlung oder einer kontinuierlichen oder intermittierenden Verwendung von zusätzlichem Sauerstoff</li> <li>15. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit einer Prüfintervention innerhalb von 30 Tagen vor Screening</li> <li>16. Ausbleiben einer geeigneten Einverständniserklärung</li> <li>17. Jedweder Zustand, der eine hämatopoetische Stammzelltransplantation bei dem Patienten nach Meinung des Transplantationsarztes oder Prüfarztes ausschließt</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>18. Kontraindikation gegen das Konditionierungsregime</p> <p>19. Vorheriger Erhalt einer Gentherapie</p> <p>20. Diagnose einer signifikanten psychiatrischen Erkrankung bei dem Patienten, die die Fähigkeit der Teilnahme an der Studie schwerwiegend einschränken könnte</p> <p>21. Schwangerschaft oder Stillen nach einer Geburt oder Abwesenheit einer adäquaten Verhütung bei fruchtbaren Patienten. Gebärfähige Frauen müssen eine effektive Verhütungsmethode vom Zeitpunkt des Screenings bis mindestens sechs Monate nach der Verabreichung der Prüfsubstanz verwenden. Männliche Patienten müssen eine effektive Verhütungsmethode (einschließlich Kondome) vom Zeitpunkt des Screenings bis mindestens sechs Monate nach der Verabreichung der Prüfsubstanz verwenden</p> <p>22. Eine Einschätzung des Prüfarztes, dass der Patient den im Studienprotokoll angegebenen Prozeduren nicht nachkommen würde</p> <p><b>Studienorte:</b></p> <p>Es handelt sich um eine multizentrische und internationale Studie mit Zentren in Thailand, Australien und den Vereinigten Staaten von Amerika (vier Studienzentren).</p>
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	<p><b>Phase 1: <u>Screening zur Feststellung der Eignung für den Studieneinschluss</u></b></p> <p><b>Phase 2: <u>Mobilisierung und Gewinnung der autologen CD34<sup>+</sup>-Stammzellen, Herstellung von Zynteglo™ und Freigabe des Arzneimittels</u></b></p> <p>Nach Studieneinschluss wurden die CD34<sup>+</sup>-Zellen der Studienteilnehmer nach Mobilisierung der Stammzellen mit Filgrastim allein oder in Kombination mit Plerixafor mittels Apherese isoliert. Es wurde empfohlen, dass die Studienteilnehmer mindestens 30 Tage vor und während der Mobilisierung und Apherese ein Hypertransfusionsregime zur Aufrechterhaltung eines Hb-Wertes von <math>\geq 10</math> g/dl erhalten. Studienteilnehmer mit einer intakten Leber erhielten zur Stammzell-Mobilisierung eine Filgrastim-Dosis von 10 <math>\mu</math>g/kg einmal täglich über fünf Tage (ggf. über sechs Tage) und eine Plerixafor-Dosis von 0,24 mg/kg einmal täglich am Abend an Tag 4 und Tag 5. Bei Studienteilnehmern, die keine intakte Leber haben, erfolgte die Mobilisierung analog, allerdings mit einer reduzierten Filgrastim-Dosis von 5 <math>\mu</math>g/kg. Bei einer Leukozytenzahl <math>&gt; 100 \times 10^9/L</math> sollte die Filgrastim-Dosis vor dem ersten Apheresetag reduziert werden. Die erste Apherese erfolgte gewöhnlich an Tag 5 des Mobilisierungszyklus. Nach Rücksprache mit dem Medical Monitor konnte die erste Apherese auch an Tag 4 oder Tag 6 des Mobilisierungszyklus erfolgen. Insgesamt konnten bis zu zwei Mobilisationszyklen durchgeführt werden, die mindestens zwei Wochen voneinander liegen mussten und jeweils bis zu fünf Apheresetage beinhalten konnten. Ein Teil der Aphereseproduktes wurde als Rescue-Zellen für den Fall eines ausbleibenden Engraftments aufbewahrt, der andere Teil wurde für die Herstellung von Zynteglo™ verwendet. Alternativ dazu konnte zur Gewinnung von Rescue-Zellen auch eine Knochenmarksentnahme</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(entsprechend der Regularien des jeweiligen Zentrums) durchgeführt werden.</p> <p>Die Herstellung von Zynteglo™ umfasste die Anreicherung der CD34<sup>+</sup>-Zellen und die Transduktion der Zellen mit dem lentiviralen Vektor BB305. Pro Transduktionsprozess wurden die Aphereseprodukte von maximal zwei aufeinanderfolgenden Tagen verwendet. Dabei ergab jeder Transduktionsprozess ein Zynteglo™-Lot. (Dementsprechend wurden Patienten, bei denen zwei Zyklen der Stammzell-Mobilisierung benötigt wurden, um eine ausreichende Menge an Zellen für die Transduktion zu gewinnen, in Phase 3 mit zwei Zynteglo™-Lots behandelt).</p> <p><b>Phase 3: <u>Myeloablative Konditionierung und Infusion von Zynteglo™</u></b></p> <p>Eine Chelattherapie sollte mindestens sieben Tage vor dem Beginn der Konditionierung unterbrochen werden. Nach der Freigabe von Zynteglo™ für die klinische Anwendung erhielten die Studienteilnehmer eine myeloablative Konditionierung mit Busulfan als intravenöse Infusion über drei Stunden in einer Anfangsdosis von 3,2 mg/kg/Tag an vier aufeinanderfolgenden Tagen (Tag -7 bis Tag -4), gefolgt von einer Auswaschphase von mindestens 72 Stunden. Die Busulfan-Dosis wurde täglich überprüft und die Dosis basierend auf der Busulfan Plasmakonzentration eingestellt. Eine Aufteilung der Dosis in 0,8 mg/kg als zweistündige Infusion alle sechs Stunden für vier aufeinanderfolgende Tage (insgesamt 16 Behandlungen) war erlaubt. Die tägliche Zieldosis betrug eine AUC (area under the curve) von 4000 µM*min (Spanne: 3600 bis 5000 µM*min), bzw. 1000 µM*min (Spanne: 900 bis 1200 µM*min) bei einer Behandlung alle sechs Stunden. Eine Busulfan Test-Dosis einige Tage vor der eigentlichen myeloablativen Konditionierung zur Bestimmung der Busulfan-Dosis konnte durchgeführt werden. Medikamente zur Anfalls-Prophylaxe sollten in einem Zeitraum von mindestens zwölf Stunden vor der Behandlung mit Busulfan und mindestens 24 Stunden nach Abschluss der Behandlung an Tag 4 eingesetzt werden.</p> <p>An Tag 1 erfolgte die intravenöse Infusion von Zynteglo™ in einer Dosis von <math>\geq 3,0 \times 10^6</math> CD34<sup>+</sup> Zellen/kg in einem Zeitraum von maximal vier Stunden nach dem Auftauen der Zellen.</p> <p><b>Phase 4: <u>Follow-Up, während des Engraftments und bis zu 24 Monate nach der Zynteglo™-Infusion</u></b></p> <p>Auf der Transplantationsstation wurden die Studienteilnehmer zunächst täglich auf unerwünschte Ereignisse und Laborwerte zur Überprüfung des Engraftments untersucht. Der Studienteilnehmer konnte aus dem Krankenhaus entlassen werden, sobald ein Engraftment stattgefunden hatte (Absolute Neutrophilenzahl (ANC) <math>\geq 0,5 \times 10^9/L</math> an drei aufeinanderfolgenden Tagen) und der Studienteilnehmer als medizinisch stabil betrachtet wurde. Nach der Entlassung aus dem Krankenhaus wurden die Studienteilnehmer über einen Zeitraum von 24 Monaten nach der Zynteglo™-Infusion nachbeobachtet. Anschließend wurden die Studienteilnehmer in die Langzeit Follow-up Studie LTF-303 aufgenommen. Dabei wird die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Zynteglo™ über 13 weitere Jahre erfasst.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
5	Spezifisches Studienziel	<p>Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit der Transplantation von autologen CD34<sup>+</sup> Stammzellen, die mit einem lentiviralen Vektor transduziert sind, der das humane <math>\beta^{A-T87Q}</math>-Globin-Gen kodiert, bei Patienten mit transfusionsabhängiger <math>\beta</math>-Thalassämie.</p> <p>Es handelt sich um eine primär deskriptive Studie, so dass keine formale statistische Hypothesenprüfung vorgesehen war. Die Daten wurden für jeden Studienteilnehmer einzeln, sowie zusammengefasst für die jeweilige analysierte Studienpopulation, präsentiert.</p>
6	Zielkriterien (z. B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p><b>Primäre Endpunkte zur Effektivität</b></p> <p>Sofern nicht anderweitig kenntlich gemacht, wurde für die Bewertung der Wirksamkeit von Zynteglo<sup>TM</sup> die Transplant Population (TP) herangezogen. Bestanden Unterschiede zwischen der TP und der Successful Engraftment Population (SEP), so wurde die SEP ergänzend hinzugezogen.</p> <p><u>Aus dem Studienprotokoll</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil an Studienteilnehmern mit einer dauerhaften Produktion von <math>\geq 2,0</math> g/dl Hämoglobin A (HbA), welches die <math>\beta^{A-T87Q}</math>-Globinkette beinhaltet (HbA<sup>T87Q</sup>) für sechs Monate zwischen Monat 18 und Monat 24 nach der Zynteglo<sup>TM</sup>-Infusion</li> </ul> <p><u>Zur Einreichung der Zulassung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil an Studienteilnehmer, die die Definition der Transfusionsunabhängigkeit (transfusion independence, TI) erfüllten. TI ist definiert durch einen gewichteten durchschnittlichen Hb-Wert von <math>\geq 9</math> g/dl ohne eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten über einen kontinuierlichen Zeitraum von <math>\geq 12</math> Monaten zu jeder Zeit nach der Infusion von Zynteglo<sup>TM</sup></li> </ul> <p>Um die Definition der TI zu erfüllen, musste der gewichtete durchschnittliche Hb-Wert am Ende der zwölf Monate <math>\geq 9</math> g/dl sein. Für eine Aufrechterhaltung der TI musste der Studienteilnehmer nach Monat 12 einen gewichteten durchschnittlichen Hb-Wert <math>\geq 9</math> g/dl ohne den Erhalt einer Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten aufweisen.</p> <p>Der gewichtete durchschnittliche Hb-Wert zur Bestimmung der Transfusionsunabhängigkeit wurde anhand der folgenden Formel berechnet:</p> $\frac{[(t_1-t_0) \times (h_0+h_1)/2] + (t_2-t_1) \times (h_1+h_2)/2 + \dots + (t_k-t_{k-1}) \times (h_{k-1}+h_k)/2}{(t_k-t_0)}$ <p>Dabei wurde die Dauer der Transfusionsunabhängigkeit ab dem Zeitpunkt <math>t_0</math> berechnet, an dem der Hb-Wert des Studienteilnehmers das erste Mal ohne den Erhalt einer Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten innerhalb der letzten 60 Tage <math>\geq 9</math> g/dl betrug. Die im Rahmen der Studienuntersuchungen regelmäßig erfassten Hb-Werte (<math>h_0, h_1, h_2, \dots</math>) zu den Zeitpunkten (<math>t_0, t_1, t_2, \dots</math>) wurden bei der Berechnung des gewichteten durchschnittlichen Hb-Wertes zur Bestimmung der Transfusionsunabhängigkeit berücksichtigt (Dabei ist der Zeitpunkt <math>t_k</math> so definiert, dass <math>(t_k-t_0)</math> mindestens zwölf aufeinanderfolgende Monate umfasst. Für den Fall, dass</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>ein Studienteilnehmer den Status der Transfusionsunabhängigkeit verlor (aufgrund des Erhalts von Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten oder dem Absinken des Hb-Wertes &lt; 9 g/dl) erfolgte eine Neubestimmung des Zeitpunktes <math>t_0</math> für eine zukünftige Erfassung der Transfusionsunabhängigkeit.</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Charakterisierung der TI <ul style="list-style-type: none"> <li>– Dauer der TI</li> <li>– Zeit zwischen der Infusion von Zynteglo™ und der letzten Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten vor Erreichen der TI</li> <li>– Zeit zwischen der Infusion von Zynteglo™ und dem Erreichen der TI</li> <li>– Gewichteter durchschnittlicher Hb-Wert während der TI</li> <li>– Anteil an Studienteilnehmern mit TI zwischen den Studienuntersuchungen zu Monat 18 und Monat 24</li> </ul> </li> <li>• Charakterisierung der Transfusionsreduktion (TR) <ul style="list-style-type: none"> <li>– Anteil der Studienteilnehmer mit einer Reduktion des durchschnittlichen jährlichen Transfusionsvolumens an Erythrozytenkonzentraten von mindestens &lt; 50 %, ≥ 50 %, ≥ 60 %, ≥ 75 %, ≥ 90 % oder ≥ 100 % zwischen Monat 6 nach der Zynteglo™-Infusion und der Studienuntersuchung zu Monat 24 im Vergleich zu der durchschnittlichen jährlichen Menge an Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten innerhalb der letzten zwei Jahre vor Studieneinschluss</li> <li>– Anzahl der Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten zwischen Monat 6 und der Studienuntersuchung zu Monat 24 (normiert auf einen Zeitraum von zwölf Monaten) im Vergleich zu der annualisierten Anzahl an Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten innerhalb der letzten zwei Jahre vor Studieneinschluss</li> <li>– Transfusionsvolumen an Erythrozytenkonzentraten (ml/kg/Jahr) zwischen Monat 6 und der Studienuntersuchung zu Monat 24 (normiert auf einen Zeitraum von zwölf Monate) im Vergleich zu dem annualisierten Transfusionsvolumen innerhalb der letzten zwei Jahre vor Studieneinschluss</li> <li>– Gewichteter durchschnittlicher Hb-Nadir-Wert (g/dl) zwischen Monat 6 und der Studienuntersuchung zu den Monaten 24 im Vergleich zu dem gewichteten durchschnittlichen Hb-Nadir-Wert innerhalb der letzten zwei Jahre vor Studieneinschluss</li> </ul> </li> </ul> <p>Für alle Berechnungen zum Transfusionsbedarf wurde das Gewicht des Studienteilnehmers, welches zum nächstliegenden Datum der Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten berichtet wurde, verwendet.</p> <p>Der Hb-Nadir-Wert ist definiert als der nächstliegende Hb-Wert innerhalb von drei Tagen vor der Transfusion mit</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Erythrozytenkonzentraten (einschließlich dem Tag der Transfusion selbst). Für den Fall eines Zeitraums von mehr als 60 Tagen ohne Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten wurden alle Hb-Werte zwischen Tag 61 und der letzten Studienuntersuchung oder dem Datum der nächsten Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten berücksichtigt.</p> <p><b>Explorative Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung von Dyserythropoese durch die Analyse von Retikulozyten, kernhaltige Erythrozyten (zirkulierende Erythroblasten) und Knochenmark (nach Verfügbarkeit)</li> <li>• Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand validierter Instrumente (SF-36v2 und EQ-5D für Studienteilnehmer <math>\geq 18</math> Jahre und PedsQL und EQ-5D-Y für Studienteilnehmer <math>\geq 12</math> und <math>&lt; 18</math> Jahre)</li> <li>• Eisenlast <ul style="list-style-type: none"> <li>– Veränderung der Leber-Eisen-Konzentration (liver iron concentration, LIC) zur Baseline anhand MRT oder Superconducting quantum interference device (SQUID) zur Baseline</li> <li>– Veränderung des kardialen T2* zur Baseline anhand MRT zur Baseline</li> <li>– Veränderung von Serum Ferritin zur Baseline</li> </ul> </li> <li>• Chelattherapie und Phlebotomie <ul style="list-style-type: none"> <li>– Anteil an Studienteilnehmer, die die Chelattherapie abgesetzt haben und die Unterbrechung für mindestens sechs Monate zu den Studienuntersuchungen zu Monat 18 und 24 aufrecht erhalten haben</li> <li>– Anteil an Studienteilnehmern, die eine Phlebotomie zu jeder Zeit während der Studie begonnen haben</li> </ul> </li> <li>• Health Resource Utilization <ul style="list-style-type: none"> <li>– Anzahl an Krankenhausaufenthalten (Daten von Aufnahme und Entlassung) von zwei Jahren vor der Studieneinschreibung bis zur letzten Studienuntersuchung, einschließlich Krankenhausaufenthalten aufgrund von Konditionierung oder anderer Prozeduren</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Pharmakodynamische Endpunkte</b></p> <p>Für die Bewertung der pharmakodynamischen Endpunkte wurde die Transplant Population (TP) und die SEC-Population (sofern verschieden) herangezogen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Therapeutische Globin-Expression, gemessen durch das <math>\beta^{A-T87Q}</math>-enthaltene Hämoglobin (HbA<sup>T87Q</sup>) im peripheren Blut und das Verhältnis von <math>\alpha</math>-Globin zu <math>\beta</math>-ähnlichem-Globin</li> <li>• Kopienanzahl des lentiviralen Vektors (VCN) in Zellpopulationen im peripheren Blut und, falls verfügbar, im Knochenmark</li> <li>• Korrelation zwischen der HbA<sup>T87Q</sup>-Expression zu Monat 6 und der HbA<sup>T87Q</sup>-zu den Monaten 24</li> <li>• Korrelation zwischen HbA<sup>T87Q</sup>-Expression und der VCN im peripheren Blut</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Weitere Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Myeloablation und Pharmakokinetik und -dynamik sowie zwischen Parametern des Gentransfer und der Expression.</p> <p><b>Sicherheitsbezogene Endpunkte</b></p> <p>Die Analysen zum Engraftment und zur Erfassung von unerwünschten Ereignissen, die in einem Zusammenhang mit der Transplantation oder den vorbereitenden Maßnahmen stehen, wurde anhand der Transplant Population (TP) durchgeführt.</p> <p>Für die Erfassung von unerwünschten Ereignissen und Laborparametern zur Bewertung der Sicherheit von Zynteglo™ wurde die Intention-to-Treat (ITT)-Population herangezogen. Da die unerwünschten Ereignisse für verschiedene zeitliche Intervalle erfasst wurden, konnten einige Patienten aus der ITT-Population nicht für die Analyse bestimmter Zeitintervalle in Frage kommen. Wurde z. B. bei einem Patienten ein unerwünschtes Ereignis mit Bezug zu dem Konditionierungsregime berichtet und hatte dieser Studienteilnehmer die Zynteglo™-Infusion nicht erhalten hat, wurde dieser Studienteilnehmer nicht für die Erfassung von unerwünschten Ereignissen für die zeitlichen Intervalle nach der Zynteglo™-Infusion herangezogen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erfolg und Kinetik des Engraftments der hämatopoetischen Stammzellen</li> <li>• Inzidenz von transplantationsbezogener Mortalität innerhalb von 100 und 365 Tagen nach der Infusion von Zynteglo™</li> <li>• Gesamtüberleben</li> <li>• Nachweis von Vektor-abgeleiteten replikationskompetenten Lentiviren (RCL)</li> <li>• Insertionsstellenanalyse (ISA) zur Bestimmung des Vorliegens von klonaler Dominanz</li> <li>• Veränderungen in Laborparametern sowie Frequenz und Schwere von klinischen unerwünschten Ereignissen (gemäß den Kriterien des National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) v4.03)</li> </ul> <p>Die unerwünschten Ereignisse wurden nach dem Medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA), Version 19.0 oder höher, kodiert und nach Systemorganklassen (SOC) und Preferred Term (PT) kategorisiert berichtet.</p>
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	<p>Es sollten bis zu 18 Studienteilnehmer, mindestens drei Jugendliche (zwischen 12 und 17 Jahren) mit Zynteglo™ behandelt.</p> <p>Die Bestimmung der Fallzahl erfolgte nicht anhand formaler statistischer Methoden, ist aber ausreichend zur Darstellung eines robusten Effekts des binären Endpunktes zum Ansprechen auf die Therapie. Das Ansprechen eines Studienteilnehmers ist definiert als eine Produktion von <math>\geq 2,0</math> g/dl HbA<sup>T87Q</sup> über die letzten sechs Monate (zwischen Monat 18 und 24). Sofern 70 % von allen 18 behandelten Studienteilnehmer dieses Kriterium erfüllen, ergibt sich ein unteres einseitiges 95 % Konfidenzintervall (KI) von 50 %.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Von den 18 behandelten Studienteilnehmern hatten zehn Studienteilnehmer einen non-<math>\beta^0/\beta^0</math> Genotyp. Sofern sieben dieser zehn Studienteilnehmer mit non-<math>\beta^0/\beta^0</math>-Genotyp (70 %) den primären Endpunkt erreichen, ergibt sich ein unteres einseitiges 95 % KI von 39 %.</p> <p><b>Interimsanalyse</b></p> <p>Es war keine formale Interimsanalyse in dieser Studie vorgesehen. Allerdings waren über den gesamten Studienverlauf mehrere Datenschnitte zu Publikationszwecken geplant.</p> <p><b>Finale Analyse</b></p> <p>Die finale Analyse erfolgte gemäß Studienprotokoll, wenn alle behandelten Studienteilnehmern über 24 Monate nachbeobachtet wurden oder die Studienteilnahme abgebrochen hatten</p>
8	<p>Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung)</p> <p>Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)</p>	<p>Es handelt sich um eine nicht-randomisierte, einarmige Studie. Alle Studienteilnehmern wurden mit der Prüfsubstanz behandelt.</p>
9	Verblindung	Nicht zutreffend, die Studie ist nicht verblindet (Open-Label Studie)
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	<p><b>Bezeichnung der kleinsten Einheit:</b></p> <p>Studienteilnehmern</p>
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	<p>Sofern nicht anderweitig kenntlich gemacht wurden alle deskriptiven statistischen Analysen mit der SAS Statistical Analysis Software, Version 9.3 oder höher, ausgewertet. Die medizinische Vorgeschichte und unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA, Version 19.0 oder höher, kodiert. Begleitmedikationen wurden nach dem World Health Organization (WHO) Drug Dictionary, März 2016 oder aktueller, kodiert.</p> <p><b>Generelle statistische Methoden</b></p> <p>Die Daten wurden für jeden Studienteilnehmern einzeln und für die Analysepopulationen zusammengefasst präsentiert.</p> <p>Tabellen wurden nach geeigneten Demographie-, Baseline-, Wirksamkeits- und Sicherheitsparametern erstellt. Für kategoriale Variablen wurden zusammenfassende Tabellen mit Anzahl und Prozentsatz der Studienteilnehmern in jeder Kategorie erstellt. Für kontinuierliche Variablen wurde die Anzahl der Studienteilnehmern, der Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median, Minimum und Maximum dargestellt. Einseitige 95 % KI wurden für die primären Endpunkte (Anteil der Studienteilnehmern, die <math>\geq 2</math> g/dl HbA<sup>T87Q</sup> aufweisen und Anteil der Studienteilnehmern mit Transfusionsunabhängigkeit) unter Verwendung der Clopper-Pearson-Exakt-Methode bestimmt.</p> <p>Longitudinale Daten (über die Zeit der Studie) wurden als angemessene Intervalle gezeigt (z. B. monatlich, vierteljährlich usw.) abhängig von der Natur der Daten.</p>



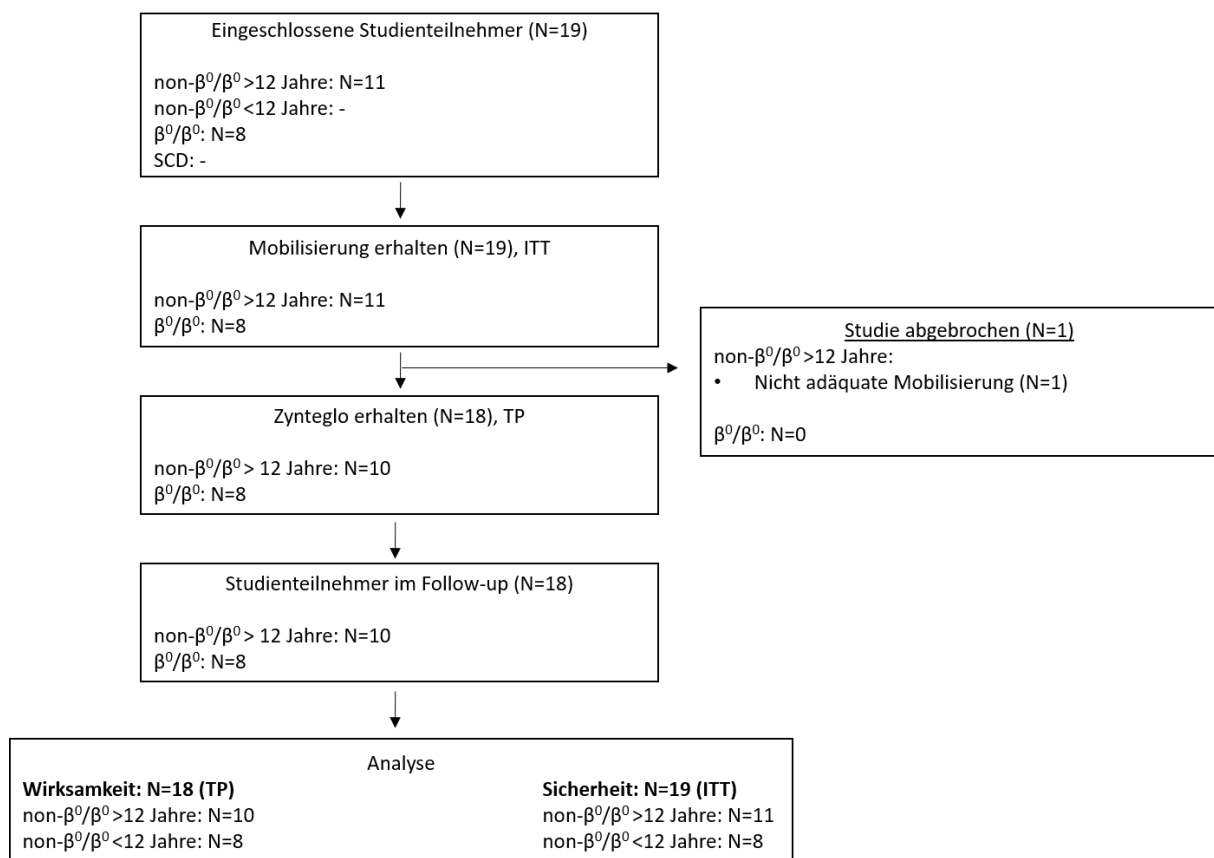
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Analyse der primären Endpunkte</b></p> <p>Die statistischen Methoden sind in erster Linie deskriptiver Natur. Alle Informationen zur Wirksamkeit wurden in Datenlisten präsentiert. Sämtliche Analysen zur Wirksamkeit wurden nach Genotyp der Studienteilnehmer durchgeführt (non-<math>\beta^0/\beta^0</math>, <math>\beta^0/\beta^0</math>, gesamt).</p> <p><u>Analyse des primären Endpunktes aus dem Studienprotokoll</u></p> <p>Die Anzahl und der prozentuale Anteil an Patienten, die die Definition des Endpunktes erfüllen, wurden erfasst. Die Clopper-Pearson-Exakt-Methode wurde zur Bestimmung des unteren einseitige 95 % KI verwendet. Der Nenner für die Berechnungen ergibt sich durch die Anzahl an Patienten, die zu dem jeweiligen Zeitpunkt für die Analyse zur Verfügung standen oder zuvor die Studie abgebrochen haben. Patienten, die die Studie mit einem Follow-up unter der Hälfte der erforderlichen Nachbeobachtungszeit zur Analyse des Endpunktes (zwischen Monat 18 und Monat 24) abgebrochen haben, werden nicht für die Auswertung berücksichtigt.</p> <p><u>Analyse des primären Endpunktes zur Einreichung der Zulassung</u></p> <p>Der Anteil an Studienteilnehmern, die die Definition des Endpunktes erfüllen, wird anhand des unteren einseitigen 95 % KI mittels Clopper-Pearson-Exakt-Methode geschätzt. Studienteilnehmern, die die Studie nach der Behandlung mit Zynteglo™ abgebrochen hatten, wurden nicht in der Analyse berücksichtigt, es sei denn, die Definition des Endpunktes wurde vor Studienabbruch erfüllt.</p> <p><b>Analyse der sekundären Endpunkte</b></p> <p><u>Charakterisierung der TI</u></p> <p>Der Anteil an Studienteilnehmern, die die Definition der Transfusionsunabhängigkeit zu Monat 18 und 24 erfüllen, wurden zusammenfassend mittels deskriptiver Statistik beschrieben und graphisch mittels Balkendiagramm präsentiert. Des Weiteren wurde die Clopper-Pearson-Exakt-Methode zur Bestimmung des unteren einseitige 95 % KI verwendet.</p> <p><u>Charakterisierung der TR</u></p> <p>Der Transfusionsbedarf über die Zeit wurde für Studienteilnehmern mit <math>\beta^0/\beta^0</math>-Genotyp mittels Interrupted-Time-Series-Design (125) analysiert, mit der Zeit als einzige Kovariate. Diese Analyse ist äquivalent zu einem linearen Regressionsmodell mit einer Verlagerung des Achsenabschnitts und der Steigung zum Zeitpunkt 0 (Infusion von Zynteglo™). Die geschätzten Parameter wurden in einer Tabelle zusammengefasst und das angepasste Modell wurde zusammen mit den berechneten monatlichen Transfusionen graphisch präsentiert.</p> <p><b>Analyse der explorativen Endpunkte</b></p> <p>Die Endpunkte wurden primär mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst.</p> <p>Die Bewertung der Dyserythropoese erfolgte anhand deskriptiver Statistik (n, Mean, Standardabweichung,</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zweiseitiger 90 % KI des Mean, Median, Minimum und Maximum).</p> <p><b>Studienabbrecher</b> Studienteilnehmern, die vor bzw. nach Beginn der myeloablativen Konditionierung von der Studienteilnahme zurückgetreten sind, wurden ersetzt bzw. nicht ersetzt.</p> <p><b>Fehlende Daten</b> <u>Transfusionen</u> Bei fehlenden Angaben zum Transfusionsvolumen (ml) unter Angabe der Einheiten an Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten, wurde das Standardvolumen pro Einheit der jeweiligen Transfusion durch das, auf das Gewicht des jeweiligen Studienteilnehmers normierte Transfusionsvolumen ersetzt. Ist weder die Transfusionseinheit noch das Transfusionsvolumen berichtet, wurde das durchschnittliche Volumen der Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten innerhalb der letzten zwei Jahre vor der Behandlung mit Zynteglo™ verwendet. Bei einer Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten mit unbekanntem Volumen nach der Behandlung mit Zynteglo™ wurde das durchschnittliche Volumen an Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten des Studienteilnehmers in dem Zeitraum zwischen der Infusion mit Zynteglo™ und der letzten verfügbaren Studienuntersuchung verwendet. Sofern in diesem Zeitraum keine weitere Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten verabreicht wurde, wurde das durchschnittliche Volumen vor Studieneinschluss verwendet. Sollten alle Transfusionsvolumina als Einheiten berichtet worden und kein Standardvolumen pro Einheit verfügbar sein, wurde ein Transfusionsvolumen an Erythrozytenkonzentraten von 300 ml/Einheit verwendet.</p> <p>Studienteilnehmer, die über keinen dokumentierten Hb-Wert für einen Zeitraum über mehr als sechs Monate nach der Infusion mit Zynteglo™ verfügten, wurden für die Analyse des Endpunktes Transfusionsunabhängigkeit wie folgt ausgewertet: Beträgt der Hb-Wert vor und nach dem fehlenden Zeitraum <math>\geq 9</math> d/dl und wurden keine Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten verabreicht, konnten die Studienteilnehmer für den Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit analysiert werden. Lag jedoch ein Hb-Wert <math>&lt; 9</math> g/dl vor, wurden die Studienteilnehmer nicht für die Analyse des Endpunktes herangezogen.</p> <p>Die Studienteilnehmern mussten über eine Dokumentation des Transfusionsbedarfs von mindestens zwölf Monaten vor Studieneinschluss verfügen, um für die Analyse des Endpunktes Transfusionsreduktion berücksichtigt zu werden.</p>
12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart im Anschluss an diese Tabelle.
13	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden /	Studienbeginn: 05. September 2013 Studienende: 21. Februar 2018

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienteilnehmer und der (Nach-) Beobachtung	Es werden die Informationen des aktuellsten Datenschnitts im Rahmen der Studie LTF-303 präsentiert (Datenextraktion: 12.06.2019). Im Anschluss an die Nachbeobachtung der Studienteilnehmer über 24 Monaten im Rahmen der Studie HGB-205 wurden die Patienten in die Langzeit Follow-up Studie LTF-303 aufgenommen. Dabei wird die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Zynteglo™ über 13 weitere Jahre erfasst.
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn ( <i>Baseline</i> Charakteristika) <sup>b</sup>	Siehe Tabelle 4-32 in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.
15	Äquivalenz der Gruppen bei <i>Baseline</i> und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei <i>Baseline</i>	Nicht zutreffend
16	Anzahl der ausgewerteten Probanden/Studienteilnehmer <sup>b</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Intention-to-Treat Population (ITT):</b> Studienteilnehmer, die eine Behandlung im Rahmen der Studie erhalten haben, beginnend bei der Mobilisierung mit G-CSF und Plerixafor: N = 11</li> <li>• <b>Transplant Population (TP):</b> Patienten, die Behandlung mit Zynteglo™ erhalten haben: N = 10</li> <li>• <b>Successful Engraftment Population (SEP):</b> Patienten, mit erfolgreichem Engraftment der neutrophilen Granulozyten nach der Infusion mit Zynteglo™: n = 10</li> </ul>
17	Zusammenfassung Ergebnisse und Schätzmethoden	Die Ergebnisse der Zielkriterien werden in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt.
18	Zusätzliche Analysen	<p><b>Subgruppenanalysen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Erfassung unerwünschter Ereignisse (UE), behandlungsbedingter UE und UE maximaler Schwere erfolgt nach den Subgruppen Genotyp, Geschlecht, Alter bei Studieneinschluss und Rasse der ITT-Population</li> <li>• Untersuchungen der Prüfsubstanz, VCN im peripheren Blut und der HbA<sup>T87Q</sup> Expression erfolgt nach den Subgruppen Genotyp, Geschlecht, Alter bei Studieneinschluss und Rasse der ITT-Population</li> </ul> <p><b>Sensitivitätsanalysen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studienteilnehmer mit einer einzelnen Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten aufgrund eines akuten Ereignisses (z. B. Operation, Trauma, Parvivirus Infektion oder Sepsis) wurden durch eine Sensitivitätsanalyse von der Definition der Transfusionsunabhängigkeit ausgeschlossen</li> <li>• Studienteilnehmer, die eine Transfusionsunabhängigkeit erreichten und anschließend die Studie abbrachen oder eine Transfusion erhielten, wurden von der Definition der Transfusionsunabhängigkeit ausgeschlossen</li> </ul>
19	Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse <sup>b</sup>	Siehe Tabelle 4-78 in Abschnitt 4.3.2.3.4.1.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Diskussion</b>		
20	Interpretation der Ergebnisse (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	Die Interpretation der Ergebnisse wird in Abschnitt 4.4 dargestellt.
21	Generalisierbarkeit (z.B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	Zynteglo™ wurde stationär, als einmalige Infusion verabreicht.
22	Bewertung der Evidenz	Aufgrund des offenen, einarmigen Studiendesigns und fehlender Randomisierung ist das Evidenzlevel gering (Evidenzlevel IV) (siehe Abschnitt 4.4.1).
<b>a: nach TREND 2004 (Des Jarlais et al., 2004)</b> <b>b: Für die vorliegende Nutzenbewertung werden ausschließlich die Ergebnisse für Studienteilnehmer im zu bewertenden Anwendungsgebiet von Zynteglo™ präsentiert.</b>		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.



**Studie HGB-212**

Tabelle 4-92 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie HGB-212 (NCT03207009)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
1	Titel, Zusammenfassung	<p><b>Titel:</b> A Phase 3 Single Arm Study Evaluating the Efficacy and Safety of Gene Therapy in Subjects with Transfusion-dependent <math>\beta</math>-Thalassemia, who have a <math>\beta^0/\beta^0</math> Genotype, by Transplantation of Autologous CD34<sup>+</sup> Stem Cells Transduced Ex Vivo with a Lentiviral <math>\beta^{A-T87Q}</math>-Globin Vector in Subjects <math>\leq</math> 50 Years of Age</p> <p><b>Zusammenfassung:</b> Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit der Gentherapie bei Patienten <math>\leq</math> 50 Jahre mit transfusionsabhängiger <math>\beta</math>-Thalassämie, die einen <math>\beta^0/\beta^0</math>-Genotyp haben, nach Transplantation von autologen CD34<sup>+</sup> Stammzellen, die mit einem lentiviralen Vektor transduziert sind, der das <math>\beta^{A-T87Q}</math>-Globin-Gen kodiert.</p>
2	Wissenschaftlicher Hintergrund des Studiendesigns und Erläuterung der Rationalen	<p>Die <math>\beta</math>-Thalassämie ist eine vererbare Erkrankung, die durch eine teilweise oder vollständig gestörte Bildung von Hämoglobin aufgrund von genetischen Veränderungen innerhalb des <math>\beta</math>-Globin (HBB)-Gens charakterisiert ist. Eine vollständig fehlende HBB Genexpression wird als <math>\beta^0</math>-Mutation, eine reduzierte Expression als non-<math>\beta^0</math>-Mutation bezeichnet.</p> <p>Die <math>\beta</math>-Thalassämie verursacht einen verfrühten Abbau der Retikulozyten im Knochenmark (Hämolyse), so dass eine verringerte Bildung von reifen und funktionsfähigen Erythrozyten resultiert. Aufgrund der damit einhergehenden verminderten Hämoglobin-Konzentration im Blut (Anämie) leiden <math>\beta</math>-Thalassämie-Patienten an den Folgen einer Unterversorgung der Organe mit Sauerstoff.</p> <p>Die Therapieoptionen sind begrenzt und beschränken sich in erster Linie auf eine Behandlung der Krankheitssymptome durch Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten und eine begleitende Chelattherapie. Die einzige kurative Therapieoption der <math>\beta</math>-Thalassämie ist bis heute die Transplantation der Patienten mit blutbildenden Stammzellen eines passenden Spenders, welche allerdings aufgrund der Notwendigkeit zu einer hohen Übereinstimmung bestimmter Gewebemerkmale zwischen Spender und Empfänger (HLA-kompatible Spender) nur für etwa ein Viertel der Patienten zur Verfügung steht. Aus diesen Gründen besteht ein beträchtlicher ungedeckter medizinischer Bedarf für innovative und effektive Therapiemöglichkeiten zur Behandlung von Patienten mit symptomatischer <math>\beta</math>-Thalassämie.</p> <p>Zynteglo<sup>TM</sup> ist eine Dispersion zur intravenösen Infusion und beinhaltet zuvor isolierte, patienteneigene blutbildende Stammzellen, die <i>ex vivo</i> durch Transduktion mit dem lentiviralen Vektor BB305 mit einer ‚gesunden‘ Genvariante des <math>\beta</math>-Globin-Gens (<math>\beta^{A-T87Q}</math>-Globin-Gen) ausgestattet wurden. Somit ermöglicht Zynteglo<sup>TM</sup> durch die Bildung von <math>\beta^{A-T87Q}</math>-Globinketten einen unbeeinträchtigten Aufbau von Hämoglobin und kann zu einer dauerhaften Krankheitsfreiheit</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der Patienten führen, ohne dabei durch die Notwendigkeit für einen passenden Stammzellspender eingeschränkt zu sein.</p> <p>Ziel der Studie ist es, die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Zynteglo™ bei Patienten <math>\leq 50</math> Jahren mit transfusionsabhängiger <math>\beta</math>-Thalassämie, die einen <math>\beta^0/\beta^0</math>-Genotyp haben, zu untersuchen.</p> <p><b>Rationale zum Studiendesign</b></p> <p>Bei der Studie handelt es sich um eine nicht verblindete und nicht kontrollierte Phase 3 Studie. Die vorhergegangenen Studien HGB-204 und HGB-205 zeigten, dass Patienten mit einer transfusionsabhängigen <math>\beta</math>-Thalassämie, die keine <math>\beta^0/\beta^0</math>-Mutation aufweisen, mit einer hohen Wahrscheinlichkeit nach der Behandlung mit Zynteglo™ eine Transfusionsunabhängigkeit erreichten. Bei einer non-<math>\beta^0/\beta^0</math>-Mutation liegt eine geringe endogene <i>HBB</i>-Expression vor, die durch die Unterstützung des transduzierten HbA<sup>T87Q</sup> nach der Behandlung mit Zynteglo™ eine Transfusionsunabhängigkeit ermöglicht. Da Patienten mit einer <math>\beta^0</math>-Mutation auf beiden Allelen eine sehr geringe bis keine endogene <i>HBB</i>-Expression aufweisen, soll die Wirksamkeit von Zynteglo™ separat für Patienten mit non-<math>\beta^0/\beta^0</math>-Mutation (HGB-207) und <math>\beta^0/\beta^0</math>-Mutation (HGB-212) untersucht werden, um potenzielle Unterschiede zu identifizieren.</p> <p>Es wurde keine Vergleichsgruppe eingeschlossen, da der dokumentierte Transfusionsbedarf des jeweiligen Studienteilnehmers als eigene Kontrolle vor (zwei Jahre vor Studieneinschluss) und nach der Behandlung mit Zynteglo™ geeignet ist. Des Weiteren kann die Proteinexpression von HbA<sup>T87Q</sup> im peripheren Blut der Studienteilnehmer direkt gemessen werden und eine potenzielle Korrelation mit den Studienergebnissen hergestellt werden. Außerdem ist der Einschluss einer Vergleichsgruppe, die nicht mit Zynteglo™ behandelt wird, aufgrund der potenziellen Toxizität von Busulfan ethisch nicht vertretbar.</p>
<b>Methoden</b>		
3	Probanden/Studienteilnehmer [z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, <i>sampling</i> Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)]	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patienten <math>\leq 50</math> Jahre zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung oder der Zustimmung (je nach dem, was zutrifft) mit der Fähigkeit zur Abgabe einer schriftlichen Einverständniserklärung (Erwachsene oder Erziehungsberechtigte, falls zutreffend) oder Zustimmung (Jugendliche oder Kinder). Im Falle der Genehmigung der Studienteilnahme von Patienten unter fünf Jahren durch das Data Monitoring Committee (DMC) müssen diese Patienten ein Körpergewicht von mindestens 6 kg besitzen und die Isolation der Mindestanzahl an autologen Zellen für die Herstellung von Zynteglo™ muss bei diesen Patienten nach verständlichen Abschätzungen möglich sein</li> <li>2. Diagnose einer transfusionsabhängigen <math>\beta</math>-Thalassämie mit einer Krankheitsgeschichte an Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten von mindestens 100 ml/kg/Jahr innerhalb der letzten zwei Jahre vor Studieneinschluss (alle Patienten) oder einer Behandlung gemäß Standard Thalassämie-Leitlinien z. B. Thalassemia International</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Federation, 2014) mit <math>\geq 8</math> Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten pro Jahr innerhalb der letzten zwei Jahre vor Studieneinschluss (Patienten <math>\geq 12</math> Jahre)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>3. Klinisch stabil, Karnofski Performance Status von <math>\geq 80</math> bei Erwachsenen (<math>\geq 16</math> Jahre) oder Lansky Performance Status von <math>\geq 80</math> für Jugendliche und Kinder (<math>&lt; 16</math> Jahren) und geeignet für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation</li> <li>4. Behandlung und Nachverfolgung für mindestens die vergangenen zwei Jahre in einem spezialisierten Zentrum, mit detaillierten medizinischen Aufzeichnungen zu Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten (inkl. Volumen und Einheiten der Erythrozyten, sowie zugehörige Hämoglobinwerte vor der Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten, Retikulozyten-Anzahl und relevante Blutbank-Details, soweit verfügbar), stationären Aufenthalten und Chelattherapien</li> </ol> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vorliegen einer Mutation charakterisiert als non-<math>\beta^0</math> (z. B. <math>\beta^+</math>, <math>\beta^E</math>, <math>\beta^C</math>) auf mindestens einem <i>HBB</i>-Allel. Im Zusammenhang mit dieser Studie, wird die <i>HBB</i>-Mutation IVS I-110 (G<math>\rightarrow</math>A) (Human Genome Variation Society (HGVS)-Nomenklatur HBB:c-93-21G&gt;A) als äquivalent zu einer <math>\beta^0</math>-Mutation betrachtet</li> <li>2. Positiv getestet auf Humanes Immundefizienz Virus Typ 1 oder 2 (HIV-1 bzw. HIV-2), Hepatitis B Virus (HBV) oder Hepatitis C Virus (HCV). Ein Test auf Syphilis (rapid plasma reagin [RPR] Test) ist ebenfalls notwendig und ein positives Testergebnis führt zum Studienausschluss, sofern regionale Produktfertigungspraktiken dies erfordern. Patienten, die gegen HBV geimpft wurden (positiv für Hepatitis B Oberflächen-Antikörper) und negativ für andere Marker einer vorherigen HBV-Infektion sind, dürfen eingeschlossen werden. Patienten, die in der Vergangenheit HBV ausgesetzt waren (positiv für HBc Antikörper und/oder HBe Antikörper) dürfen ebenfalls eingeschlossen werden, sofern sie zum Zeitpunkt der Untersuchung negativ auf HBV-DNA getestet werden. Ebenfalls sind Patienten, die positiv auf anti-Hepatitis C-Antikörper getestet werden zulässig, sofern die HCV-Viruslast negativ ist. Sofern klinisch oder regional indiziert, können andere Tests durchgeführt werden. In diesen Fällen führt ein positives Testergebnis zum Studienausschluss, z. B. humanes T-lymphotropes Virus 1 oder 2 (HTLV-1 bzw. -2), Tuberkulose, Toxoplasmose, <i>Trypanosoma cruzi</i>, West-Nil-Virus oder Zika-Virus</li> <li>3. Klinisch signifikante oder aktive bakterielle, virale, parasitische oder fungale Infektion bestimmt durch den Prüfarzt</li> <li>4. Eine Leukozytenzahl <math>&lt; 3 \times 10^9/L</math> und/oder eine Thrombozytenzahl <math>&lt; 100 \times 10^9/L</math> ohne Zusammenhang mit einem Hypersplenismus</li> <li>5. Unbehandelte Blutgerinnungsstörung</li> <li>6. Jedwede vorhergegangene oder gegenwärtige Malignität (mit der Ausnahme eines adäquat behandelten, keil-</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>biopsierten <i>in situ</i> Zervixkarzinoms und Basalzell- oder Plattenepithelkarzinoms der Haut) oder myeloproliferative- oder Immunschwäche-Erkrankung</p> <p>7. Direkte Familienangehörige (d. h. Eltern oder Geschwister) mit bekanntem familiären Krebsyndrom (einschließlich aber nicht limitiert auf erbliches Brust- oder Eierstockkrebsyndrom, erbliches nicht-polypöses kolorektales Krebsyndrom oder familiäre adenomatöse Polyposis</p> <p>8. Vorherige hämatopoetische Stammzelltransplantation</p> <p>9. Fortgeschrittene Lebererkrankung, definiert als:</p> <p>a. anhaltende Aspartat-Transaminase, Alanin-Transaminase oder Bilirubin mehr als 3x über dem oberen Normalwert (upper limit of normal, ULN) <b>oder</b></p> <p>b. Baseline Prothrombin-Zeit oder partielle Thromboplastin-Zeit &gt; 1,5x ULN, mit Verdacht auf Lebererkrankung als Ursache <b>oder</b></p> <p>c. Magnetresonanztomografie (MRT) der Leber zeigt deutliche Belege einer Zirrhose <b>oder</b></p> <p>d. MRT-Befunde deuten auf eine aktive Hepatitis, signifikante Fibrose, inkonklusive Hinweise auf eine Zirrhose oder eine Eisenkonzentration <math>\geq 15</math> mg/g hin, die eine Leberbiopsie bei Patienten <math>\geq 18</math> Jahre notwendig macht. Bei Patienten unter 18 Jahren führen diese MRT-Befunde zum Ausschluss, es sei denn eine Leberbiopsie könnte nach Meinung des Prüfarztes weitere Daten zur Bestätigung der Eignung liefern und ist sicher durchzuführen. Falls eine Leberbiopsie basierend auf MRT-Befunden durchgeführt wird, führt jeder Beleg auf eine Zirrhose, Bridging Fibrosis oder aktive Hepatitis zum Ausschluss</p> <p>10. Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) &lt; 70 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> zur Baseline bestimmt durch die Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) Kreatinin Formel für <math>\geq 18</math> Jährige und den Bedside Schwartz Equation Calculator für unter 18 Jährige (<a href="https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator">https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator</a>)</p> <p>11. Unbehandeltes Anfallsleiden</p> <p>12. Diffusionskapazität von Kohlenstoffmonoxid (DLco) &lt; 50 % des vorhergesehenen Wertes (korrigiert um den Hb-Wert und/oder das alveolare Volumen, nach klinischer Indikation)</p> <p>13. Ein kardialer T2* &lt; 10 ms im MRT</p> <p>14. Jeder andere Hinweis auf eine Eisenüberladung, der nach Prüfarztmeinung einen Ausschluss bedingt</p> <p>15. Teilnahme an einer anderen klinischen Untersuchung mit einer anderen Prüfsubstanz innerhalb von 30 Tagen nach Screening</p> <p>16. Jeder andere Zustand, der einen Patienten von einer HSCT ausschließen würde, bestimmt durch den Transplantations oder Prüfarzt</p> <p>17. Vorheriger Erhalt einer Genterapie</p>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>18. Diagnose einer signifikanten psychiatrischen Erkrankung des Patienten, die die Fähigkeit der Teilnahme an der Studie schwerwiegend einschränkt</p> <p>19. Schwangerschaft oder Stillen nach einer Geburt oder Abwesenheit einer adäquaten Verhütung bei fruchtbaren Patienten. Gebärfähige Frauen und fruchtbare Männer müssen zwei verschiedene effektive Verhütungsmethoden vom Zeitpunkt des Screenings bis mindestens 6 Monate nach der Verabreichung der Prüfsubstanz verwenden. Sofern Patienten wahrhaftig sexuell abstinenter leben (definiert als präferierter und gewöhnlicher Lebensstil des Patienten), ist keine zweite Verhütungsmethode notwendig</p> <p>20. Eine Einschätzung des Prüfarztes, dass der Patient den im Studienprotokoll angegebenen Prozeduren nicht nachkommen würde</p> <p>21. Ein bekannter und verfügbarer HLA-kompatibler verwandter Spender. Falls regionale regulatorische Behörden dies verlangen, werden auch Patienten mit einem bekannten und verfügbaren, HLA-kompatiblen nicht-verwandten Spender von der Studienteilnahme ausgeschlossen</p> <p>22. Jede Kontraindikation gegen G-CSF und Plerixafor während der Mobilisation der hämatopoetischen Stammzellen und jede Kontraindikation gegen Busulfan und andere medizinische Produkte, die während der myeloablativen Konditionierung nötig sind, inklusive Hypersensitivität gegen die aktive Substanz oder einem der Trägerstoffe</p> <p><b>Studienorte:</b> Es handelt sich um eine multizentrische und internationale Studie mit Zentren in Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Griechenland und den Vereinigten Staaten von Amerika (neun Studienzentren).</p>
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	<p><b>Phase 1: <u>Screening zur Feststellung der Eignung für den Studieneinschluss</u></b> Patienten, mit einem bekannten non-<math>\beta^0/\beta^0</math>-Genotypen sollen nicht gescreent werden. Im Zusammenhang mit dieser Studie wird die HBB-Mutation IVS I-110 (G→A) als äquivalent zur <math>\beta^0</math>-Mutation betrachtet. Patienten mit einem dokumentierten anderen Genotyp (<math>\beta^0/\beta^0</math>-Genotyp) werden ins Screening aufgenommen. Der HBB-Genotyp der <math>\beta^0/\beta^0</math>-Patienten wird im Rahmen des Screenings bestätigt und die Eignung der Patienten anhand weiterer Parameter geprüft.</p> <p><b>Phase 2: <u>Mobilisierung und Gewinnung der autologen CD34<sup>+</sup>-Stammzellen, Herstellung von Zynteglo™ und Freigabe des Arzneimittels</u></b> Die Gewinnung der autologen CD34<sup>+</sup>-Stammzellen erfolgt mittels Apherese nach Mobilisierung der Stammzellen mit G-CSF (z. B. Filgrastim oder Lenograstim) und Plerixafor. Es wird empfohlen, dass die Studienteilnehmer mindestens 60 Tage vor und während der Mobilisierung ein Hypertransfusionsregime zur Aufrechterhaltung eines Hb-Wertes von <math>\geq 11</math> g/dl erhalten. Studienteilnehmer mit einer intakten Milz erhalten zur Stammzell-Mobilisierung eine Filgrastim-Dosis von 10 <math>\mu</math>g/kg</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>einmal täglich über fünf Tage (ggf. über sechs Tage) und eine Plerixafor-Dosis von 0,24 mg/kg einmal täglich am Abend an Tag 4 und Tag 5 (ggf. zusätzlich an Tag 6). Bei Studienteilnehmern, die keine intakte Milz haben, erfolgt die Mobilisierung analog, allerdings mit einer reduzierten Filgrastim-Dosis von 5 µg/kg. Bei einer Leukozytenzahl &gt; 100 x 10<sup>9</sup>/L sollte die Filgrastim-Dosis vor dem ersten Apheresetag reduziert werden (sofern nicht anderweitig mit dem Medical Monitor besprochen). Es können bis zu zwei Mobilisationszyklen durchgeführt werden, die jeweils bis zu drei Apheresetage beinhalten können, falls benötigt. Sollte das resultierende Zynteglo™ Arzneimittel nicht den Anforderungen entsprechen, kann eine erneute Apherese und Herstellung von Zynteglo™ durchgeführt werden. Ein Teil des Aphereseproduktes wird als Rescue-Zellen aufbewahrt. Falls nach zwei Mobilisierungszyklen keine ausreichende Anzahl an autologen Stammzellen für die Aufbewahrung von Rescue-Zellen gewonnen wurden, kann eine Knochenmarksentnahme für die Gewinnung von Rescue-Zellen durchgeführt werden.</p> <p>Die Herstellung von Zynteglo™ umfasst die Anreicherung der CD34<sup>+</sup>-Zellen und die Transduktion der Zellen mit dem lentiviralen Vektor BB305 gemäß aktuellen Richtlinien guter Herstellungspraxis (Good Manufacturing Practice, GMP). Pro Transduktionsprozess werden die Aphereseprodukte von maximal zwei aufeinanderfolgenden Tagen verwendet. Dabei ergibt jeder Transduktionsprozess ein Zynteglo™-Lot. Das Arzneimittel wird in Kryokonservierungs-Medium in flüssigem Stickstoff eingefroren und bis zum Abschluss sämtlicher Qualitäts- und Sicherheitsanalysen zur klinischen Freigabe aufbewahrt.</p> <p><b>Phase 3: Myeloablative Konditionierung und Infusion von Zynteglo™ (Tag 1)</b></p> <p>Nach der Freigabe von Zynteglo™ für die klinische Anwendung wird erneut die Eignung der Studienteilnehmer überprüft. Eine Konditionierung wird nur dann begonnen, wenn die Studienteilnehmer nachfolgende Kriterien erfüllen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Die Qualitäts- und Sicherheitsanalysen zur klinischen Freigabe von Zynteglo™ wurden abgeschlossen und das Arzneimittel wurde zur Behandlung des Studienteilnehmers im jeweiligen Zentrum aufbewahrt.</li> <li>2. Es wird empfohlen, dass die Studienteilnehmer mindestens 30 Tage vor der Konditionierung ein Hypertransfusionsregime, zur Aufrechterhaltung eines prä-Tansfusions-Hb-Wertes von ≥ 11 g/dl, erhalten. Die Chelattherapie muss zur Kompensation der gesteigerten Eisenüberladung wahrscheinlich angepasst werden.</li> <li>3. Der Studienteilnehmer erfüllt weiterhin die Einschlusskriterien der Studie auf der Basis von körperlichen Untersuchungen, sowie Untersuchungen zu unerwünschten Ereignissen, Begleitmedikationen, Vitalzeichen und Laboruntersuchungen gemäß Analyseplan (schedule of events, SOE)</li> <li>4. Eine Chelattherapie soll mindestens sieben Tage vor der Konditionierung unterbrochen werden (bei einer</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlung mit Deferasirox sollte in Erwägung gezogen werden, die Chelattherapie mindestens 25 Tage vor der Konditionierung zu unterbrechen). Für diesen Fall sollte das alternative chelatbildende Medikament mindestens sieben Tage vor dem Beginn der myeloablative Konditionierung mit Busulfan abgesetzt werden</p> <p>5. Die myeloablative Konditionierung mit Busulfan wird als intravenöse Infusion über drei Stunden in einer Anfangsdosis von 3,2 mg/kg/Tag über vier aufeinanderfolgende Tage (Tag -6 bis Tag -3) verabreicht. Modifizierungen des Busulfan-Behandlungsregimes müssen durch den Medical Monitor genehmigt werden, z. B. ist eine Aufteilung der Dosis in 0,8 mg/kg als zweistündige Infusion alle sechs Stunden für vier aufeinanderfolgende Tage (insgesamt 16 Behandlungen) erlaubt. Für die Behandlung von Kindern und Jugendliche wird eine Dosis von 0,8mg/kg alle sechs Stunden empfohlen. Die Busulfan-Dosis wird basierend auf der Pharmakokinetik der ersten Dosis (und der dritten Dosis, falls verfügbar) individuell für jeden Studienteilnehmer eingestellt um die tägliche Zieldosis von AUC (area under the curve) 4500 <math>\mu\text{M}\cdot\text{min}</math> (Spanne: 4000 bis 5000 <math>\mu\text{M}\cdot\text{min}</math>) zu erreichen (bzw. 1100 <math>\mu\text{M}\cdot\text{min}</math> [Spanne: 1000 bis 1250 <math>\mu\text{M}\cdot\text{min}</math>] bei einer Behandlung alle sechs Stunden). Falls erforderlich, kann die Busulfan-Dosis an Tag 4 um zwölf Stunden verzögert werden, um auf die Ergebnisse der Pharmakokinetik der dritten Dosis zu reagieren.</p> <p>Eine Busulfan Test-Dosis einige Tage vor der eigentlichen myeloablative Konditionierung zur Bestimmung der Busulfan-Dosis kann durchgeführt werden. Sofern keine Kontraindikationen vorliegen, sollen alle Studienteilnehmer zur Prophylaxe von hepatischen venösen Verschlusskrankheiten (VOD)/sinusoidalen Verschlusskrankheiten (SOS) vor dem Beginn der myeloablative Konditionierung behandelt werden, vorzugsweise mit Ursodesoxycholsäure gemäß institutionellen Richtlinien. Liegen keine institutionellen Standards vor, so sollte eine Dosis von 12 mg/kg täglich, aufgeteilt in zwei Dosen, mindestens fünf Tage vor der Verabreichung von Busulfan und über drei Monate nach Abschluss der myeloablative Konditionierung gegeben werden.</p> <p>Medikamente zur Anfallsprophylaxe sollten in einem Zeitraum von mindestens zwölf Stunden vor der Behandlung mit Busulfan und mindestens 24 Stunden nach Abschluss der Behandlung an Tag 4 eingesetzt werden.</p> <p>Nach einer mindestens 48 h andauernden Auswaschphase erfolgt die intravenöse Infusion der transduzierten Zellen (Zynteglo<sup>TM</sup>) an Tag 1 in einer Dosis <math>\geq 5,0 \times 10^6</math> CD34<sup>+</sup> Zellen/kg. Die Infusion sollte innerhalb von maximal vier Stunden nach dem Auftauen von Zynteglo<sup>TM</sup> erfolgen. Studienteilnehmer, bei denen zwei Zyklen der Stammzell-Mobilisierung benötigt werden, um eine ausreichende Menge an Zellen für die Transduktion zu gewinnen, werden mit zwei Zynteglo<sup>TM</sup>-Lots direkt hintereinander behandelt. Die Vitalzeichen des Studienteilnehmers, einschließlich Elektrokardiogramm (EKG), Pulsoxymetrie und Blutdruck, sollten bei der Transplantation</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>selbst, sowie innerhalb von zwei Stunden danach (alle 30 bis 60 Minuten) erfasst werden. Infusionsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, werden gemäß der medizinischen Einschätzung des Transplantationsarztes behandelt.</p> <p><b>Phase 4: <u>Follow-Up, während des Engraftments und bis zu 24 Monate nach der Zynteglo™-Infusion</u></b></p> <p>Auf der Transplantationsstation werden die Studienteilnehmer zunächst täglich auf unerwünschte Ereignisse und Laborwerte zur Überprüfung des Engraftments untersucht. Sobald der Studienteilnehmer als medizinisch stabil betrachtet wird, wird er aus dem Krankenhaus entlassen. Das Ziel während der Follow-Ups ist die Erhaltung eines Hb-Wertes von <math>\geq 9</math> g/dl. Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten sollten bei einem Hb-Wert <math>\geq 9</math> g/dl vermieden werden, es sei denn sie sind medizinisch notwendig (z. B. bei Operationen). Es wird empfohlen, dass Studienteilnehmer ab einem Wert <math>&lt; 7</math> g/dl und bei einer klinisch symptomatischen Anämie Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten erhalten, unabhängig vom Hb-Wert.</p> <p>Die Studienteilnehmer werden über einen Zeitraum von 24 Monaten nach der Zynteglo™-Infusion nachbeobachtet. Anschließend werden die Studienteilnehmer in die Langzeit Follow-up Studie LTF-303 aufgenommen. Dabei wird die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Zynteglo™ über 13 weitere Jahre erfasst.</p>
5	Spezifisches Studienziel	<p>Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit der Transplantation von autologen CD34<sup>+</sup> Stammzellen, die mit einem lentiviralen Vektor transduziert sind, der das humane <math>\beta^{A-T87Q}</math>-Globin-Gen kodiert, bei Patienten <math>\leq 50</math> Jahre mit transfusionsabhängiger <math>\beta</math>-Thalassämie, die eine <math>\beta^0/\beta^0</math>-Mutation aufweisen.</p>
6	Zielkriterien (z. B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p><b>Primärer Endpunkt:</b></p> <p>Für die Bewertung der Wirksamkeit von Zynteglo™ wird die Transplant Population (TP) herangezogen. Bestehen Unterschiede zwischen der TP und der Successful Engraftment Population (SEP), so wird die SEP ergänzend hinzugezogen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Studienteilnehmer, die die Definition der Transfusionsreduktion (transfusion reduction, TR) erfüllen. TR ist definiert als eine Reduktion des Transfusionsvolumens an Erythrozytenkonzentraten (ml/kg) von <math>\geq 60</math> % zwischen Monat 12 und Monat 24 nach der Infusion von Zynteglo™ im Vergleich zu der durchschnittlichen jährlichen Menge an Erythrozytenkonzentraten innerhalb der letzten zwei Jahre vor Studieneinschluss</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Charakterisierung der Patienten, die eine Transfusionsunabhängigkeit erreichen: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Anteil der Patienten, die die Definition der Transfusionsunabhängigkeit (transfusion independence, TI) erfüllen. TI ist definiert durch einen gewichteten durchschnittlichen Hb-Wert von <math>\geq 9</math> g/dl ohne eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten über einen</li> </ul> </li> </ul>

		<p>kontinuierlichen Zeitraum von <math>\geq 12</math> Monaten zu jeder Zeit nach der Infusion von Zynteglo™</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Dauer der TI</li> <li>– Zeit zwischen der Infusion von Zynteglo™ und der letzten Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten vor Erreichen der TI</li> <li>– Zeit zwischen der Infusion von Zynteglo™ und dem Erreichen der TI</li> <li>– Anteil der Patienten, die die Definition der TI zur Studienuntersuchung zu Monat 24 erfüllen</li> <li>– Gewichteter durchschnittlicher Hb-Wert während der TI</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Charakterisierung der Transfusionsreduktion: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Menge an Erythrozytenkonzentraten (ml/kg) zwischen Monat 12 und Monat 24 (über einen Zeitraum von zwölf Monaten) nach der Infusion von Zynteglo™ von mindestens 50 %, 60 %, 75 %, 90 % oder 100 % im Vergleich zu der durchschnittlichen jährlichen Menge an Erythrozytenkonzentraten (ml/kg) innerhalb der letzten zwei Jahre vor Studieneinschluss</li> <li>– Anzahl an Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten zwischen Monat 12 und Monat 24 nach der Infusion von Zynteglo™ im Vergleich zu der durchschnittlichen jährlichen Anzahl an Transfusionen innerhalb der letzten zwei Jahre vor Studieneinschluss</li> <li>– Zeit zwischen der Infusion von Zynteglo™ und der letzten Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten</li> <li>– Zeit zwischen der letzten Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten und der Studienuntersuchung zu Monat 24</li> </ul> </li> <li>• Gewichteter durchschnittlicher Hb-Nadir-Wert während der letzten zwei Jahre vor Studieneinschluss im Vergleich zu dem gewichteten durchschnittlichen Hb-Nadir-Wert zwischen Monat 12 und Monat 24</li> <li>• Totaler Hb-Wert zu Monat 6, 9, 12, 18 und 24 nach der der Infusion von Zynteglo™</li> <li>• Totaler Hb-Wert <math>\geq 10</math> g/dl, <math>\geq 11</math> g/dl, <math>\geq 12</math> g/dl, <math>\geq 13</math> g/dl, <math>\geq 14</math> g/dl nach der Infusion von Zynteglo™</li> <li>• Charakterisierung der Verwendung einer Chelattherapie und/ oder therapeutischer Phlebotomie bei allen Patienten: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Anteil der Patienten, die keine Chelattherapie für mindestens 6 Monate erhalten haben</li> <li>– Anteil der Patienten, die eine therapeutische Phlebotomie erhalten haben und Häufigkeit der Phlebotomie nach der Infusion von Zynteglo™</li> </ul> </li> <li>• Untersuchung der Veränderung der Eisenlast über die Zeit durch: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Veränderung der Eisenkonzentration in der Leber durch MRT zur Baseline, Monat 12 und Monat 24</li> </ul> </li> </ul>
--	--	---

		<ul style="list-style-type: none"> <li>– Veränderung der kardialen T2*-Zeit durch MRT zur Baseline, Monat 12 und Monat 24</li> <li>– Veränderung der Ferritin-Konzentration im Serum zur Baseline, Monat 12 und Monat 24</li> </ul> <p><b>Explorative Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) über die Zeit durch die folgenden validierten Instrumente <ul style="list-style-type: none"> <li>– Kinder: Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL: parent general core und general core)</li> <li>– Jugendliche: PedsQL (parent general core und general core) und EuroQol-5D (Youth version) (EQ-5D-Y)</li> <li>– Erwachsene: EuroQol-5D (EQ-5D) Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplant (FACT-BMT), und Short-Form 36 (SF-36) v2</li> </ul> </li> <li>• Bewertung von Wachstums- und Pubertätsparametern (altersgerecht), Knochendichte, Diabetes, endokrine Analysen und neurokognitive Entwicklung (Kinder &lt; 18 Jahren)</li> <li>• Beurteilung der Verbesserung der ineffektiven Erythropoese</li> <li>• Korrelation zwischen den Variablen vor der Behandlung (z. B. <math>\beta/\alpha</math>-Globin-Verhältnis, Kopienanzahl des lentiviralen Vektors (VCN)) und dem Ansprechen</li> <li>• Health Resource Utilization (einschließlich des Vergleichs der Anzahl an Transfusionen, der Anzahl an Krankenhausaufenthalten und des Einsatzes einer Chelattherapie zwischen Monat 12 und Monat 24 mit den entsprechenden jährlichen Durchschnittswerten innerhalb der letzten zwei Jahre vor der Studieneinschluss)</li> </ul> <p><b>Pharmakodynamische Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\beta^{A-T87Q}</math>-Globin Expression, durch die Messung des Verhältnisses von <math>\beta^{A-T87Q}</math>-Globin zu <math>\alpha</math>-Globin und <math>\beta^{A-T87Q}</math>-Globin zu allen <math>\beta</math>-ähnlichen Globinketten im Vollblut <ul style="list-style-type: none"> <li>– Korrelation der <math>\beta^{A-T87Q}</math>-Globin Expression zu frühen Zeitpunkten nach der Infusion von Zynteglo™ zu der <math>\beta^{A-T87Q}</math>-Globin Expression zu späteren Zeitpunkten, sowie klinische Ergebnisse</li> <li>– VCN in Zellpopulationen aus peripherem Blut</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Explorative pharmakodynamische Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verhältnis zwischen dem Ausmaß der Myeloablation und der Pharmakodynamik und klinischen Ergebnisse</li> </ul> <p>Zusätzliche explorative Methoden können zur Beurteilung pharmakodynamischer Endpunkte eingesetzt werden.</p> <p><b>Sicherheitsbezogene Endpunkte:</b></p> <p>Für die Bewertung der Sicherheit von Zynteglo™ wird die Intention-to-Treat (ITT) Population herangezogen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erfolg und Kinetik des Engraftments der hämatopoetischen Stammzelltransplantation</li> </ul>
--	--	---

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inzidenz von Transplantations-bezogener Mortalität innerhalb von 100 Tagen sowie einem Jahr nach der Infusion von Zynteglo™</li> <li>• Gesamtüberleben</li> <li>• Nachweis von Vektor-abgeleiteten replikationskompetenten Lentiviren (RCL)</li> <li>• Charakterisierung von Ereignissen einer Insertionsmutagenese, die zu klonaler Dominanz oder Leukämie führen</li> <li>• Überwachung von Laborparametern und Frequenz und Schwere von klinischen unerwünschten Ereignissen</li> <li>• Inzidenz einer akuten (<math>\geq</math> Grad 2) und/ oder chronischen Graft-versus-Host Disease GvHD</li> </ul>
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	<p>Die Bestimmung der Fallzahl erfolgte nicht anhand formaler statistischer Methoden.</p> <p>Eine spontane Reduktion des Transfusionsvolumens an Erythrozytenkonzentraten von <math>\geq 60</math> % (ml/kg) nach der Behandlung mit Zynteglo™ zwischen Monat 12 und 24 im Vergleich zu dem durchschnittlichen jährlichen Transfusionsvolumen innerhalb der letzten zwei Jahre vor Studieneinschluss ist sehr unwahrscheinlich. Aus diesem Grund ist eine Transfusionsreduktion von <math>\geq 60</math> % bei den Patienten mit einer sehr hohen Wahrscheinlichkeit dem therapeutischen Effekt der Behandlung mit Zynteglo™ zuzusprechen. Jeder ermittelbare Anteil an Patienten mit einer Transfusionsreduktion von <math>\geq 60</math> % würde daher einen klinisch bedeutsamen Behandlungseffekt nachweisen.</p> <p>Es werden ca. 15 Patienten mit der Prüfsubstanz behandelt, wovon mindestens zehn Patienten keine IVS I-110 Mutation aufweisen und mindestens zehn Patienten &lt; 18 Jahre alt sein müssen. Patienten, die nach Screening nicht geeignet sind oder vor Abschnitt 3 (Konditionierung) aus der Studie ausscheiden, können ersetzt werden. Bei einer Fallzahl von 15 Patienten wird ein Erfolgskriterium von 70 % veranschlagt (elf von 15 Patienten), wobei ein unteres einseitiges 97,5 % KI von 44,9 % resultieren und somit das Mindestkriterium von 30 % übertroffen werden würde.</p> <p><b>Interimsanalyse</b></p> <p>Interimsanalysen sind zur Unterstützung des Antrags auf Marktzulassung von Zynteglo™ geplant. Der Zeitpunkt einer Interimsanalyse und dementsprechend die Anzahl an eingeschlossenen Patienten basiert auf spezifischen regulatorischen Anforderungen. Die Rationale jeder Interimsanalyse wird dokumentiert.</p> <p><b>Finale Analyse</b></p> <p>Die finale Analyse erfolgt, wenn alle behandelten Patienten die Studienteilnahme abgeschlossen haben.</p>
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch	Es handelt sich um eine nicht-randomisierte, einarmige Studie. Alle Patienten werden mit der Prüfsubstanz behandelt.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	
9	Verblindung	Es handelt sich um eine nicht-randomisierte, einarmige Studie. Alle Patienten werden mit der Prüfsubstanz behandelt.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	<b>Bezeichnung der kleinsten Einheit:</b> Patient
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	<p><b>Generelle statistische Methoden</b></p> <p>Die Daten werden für jeden Patienten einzeln und für die Analysepopulationen zusammengefasst präsentiert.</p> <p>Tabellen werden nach geeigneten Demographie-, Baseline-, Wirksamkeits- und Sicherheitsparametern erstellt. Für kategoriale Variablen werden zusammenfassende Tabellen mit Anzahl und Prozentsatz der Patienten in jeder Kategorie erstellt. Für kontinuierliche Variablen wird die Anzahl der Patienten, der Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median, Minimum und Maximum dargestellt. Deskriptive Statistik sowie zweiseitige 90 % oder 95 %, oder einseitige 97,5 % Konfidenzintervalle (KI) werden, wo sinnvoll, für ausgewählte Parameter präsentiert.</p> <p>Longitudinale Daten (über die Zeit der Studie) werden als angemessene Intervalle gezeigt (z. B. monatlich, vierteljährlich usw.) abhängig von der Natur der Daten.</p> <p><b>Analyse des primären Endpunkts</b></p> <p>Der Anteil an Patienten, die die Definition des Endpunkts erfüllen, wird als Punktschätzer mit einem einseitigen 97,5 % KI anhand der Binominalmethode ermittelt.</p> <p><b>Analyse der sekundären Endpunkte</b></p> <p>Endpunkte zur Anteilsbestimmung werden als Punktschätzer des Anteils an Patienten, die die jeweilige Definition des Endpunkts erfüllen, ermittelt und die Veränderung der Eisenlast über die Zeit wird anhand deskriptiver Statistik, sowie zusammenfassender Statistik über die Zeit analysiert.</p> <p><b>Studienabbrecher</b></p> <p>Patienten, die vor bzw. nach Beginn der myeloablativen Konditionierung von der Studienteilnahme zurückgetreten sind, wurden ersetzt bzw. nicht ersetzt.</p> <p>Bei Patienten, die die Studie aus einem anderen Grund als dem Rückzug der Einverständniserklärung abbrechen, sollen jegliche bestehenden unerwünschten Ereignisse zum Zeitpunkt des Studienabbruchs bis zur Auflösung oder einem stabilen oder chronischen Zustand nachbeobachtet werden. Patienten, die vor der Behandlung mit Zynteglo™ die Studie abbrechen sollen für mindestens 30 Tage nach einer invasiven Studienbehandlung (z. B. Mobilisierung, Leberbiopsie) zur Erfassung der unerwünschten Ereignisse in der Studie verbleiben. Für den seltenen Fall, dass Patienten die myeloablative Konditionierung durchlaufen und Rescue-Zellen anstelle Zynteglo™ erhalten, sollen diese Patienten für mindestens drei Monate nach der Myeloablation zur Erfassung der unerwünschten Ereignisse in der Studie verbleiben. Patienten, die nach der Behandlung mit Zynteglo™ die Studie abbrechen werden gebeten die</p>

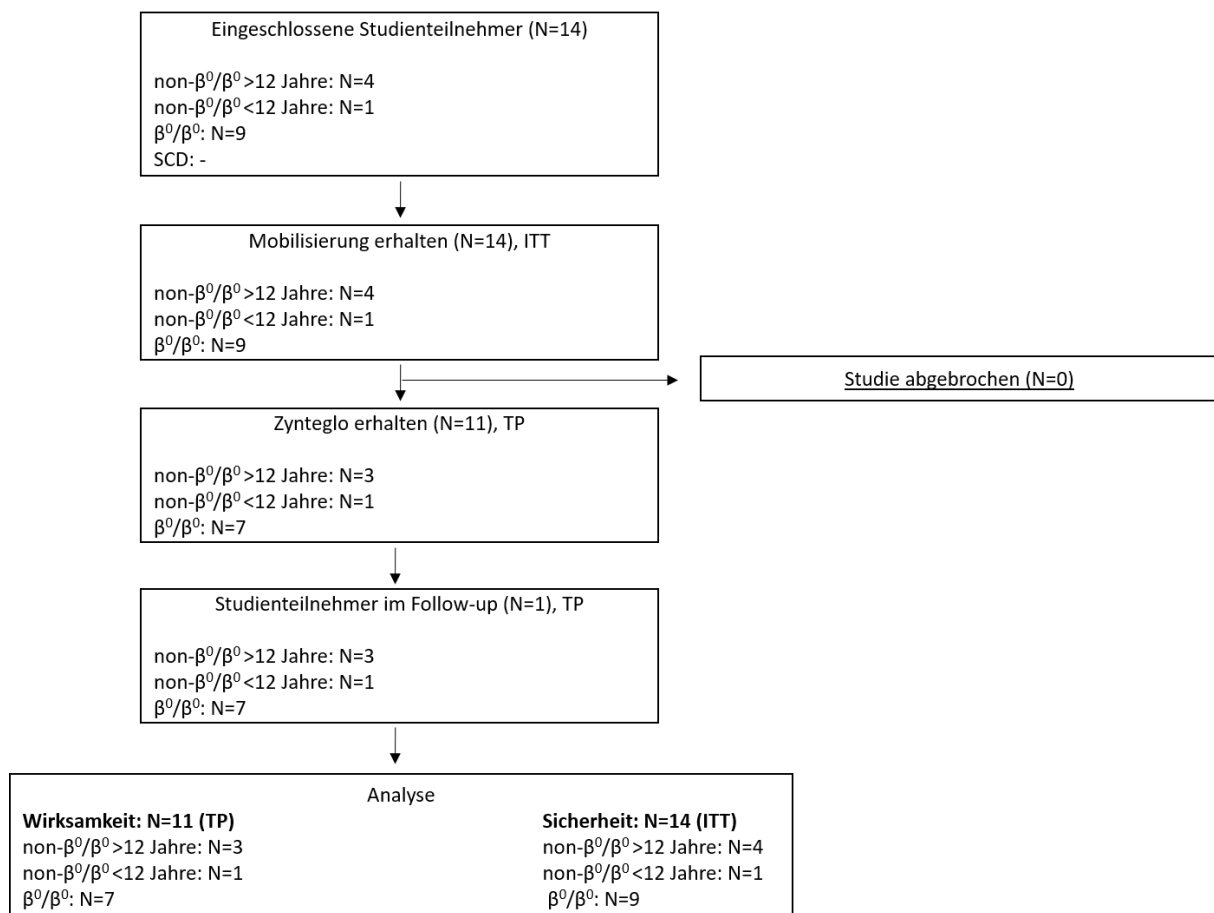


Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienuntersuchung zu Monat 24 zu absolvieren und an der Langzeit Follow-up Studie LTF-303 teilzunehmen.
12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart im Anschluss an diese Tabelle. Es sollen ca. 15 Patienten mit der Prüfsubstanz behandelt, wovon mindestens zehn Patienten keine IVS I-110 Mutation aufweisen und mindestens zehn Patienten < 18 Jahre alt sein müssen.
13	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Studienteilnehmer und der (Nach-) Beobachtung	Studienbeginn: 8. Juni 2017 Die Studie ist noch laufend und es werden die Informationen zum aktuellsten Datenschnitts präsentiert (Datenextraktion: 12.06.2019). Die Patienten werden für 24 Monate nach der Zynteglo™-Infusion nachverfolgt. Anschließend werden die Patienten in die Langzeit Follow-up Studie LTF-303 aufgenommen. Dabei wird die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Zynteglo™ über 13 weitere Jahre erfasst.
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn ( <i>Baseline</i> Charakteristika) <sup>b</sup>	Siehe Tabelle 4-32 in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.
15	Äquivalenz der Gruppen bei <i>Baseline</i> und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei <i>Baseline</i>	Nicht zutreffend
16	Anzahl der ausgewerteten Probanden/Studienteilnehmer <sup>b</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Intention-to-Treat Population (ITT):</b> Studienteilnehmer, die eine Behandlung im Rahmen der Studie erhalten haben, beginnend bei der Mobilisierung mit G-CSF und Plerixafor: N = 4</li> <li>• <b>Transplant Population (TP):</b> Studienteilnehmer, die die Behandlung mit Zynteglo™ erhalten haben: N = 3</li> <li>• <b>Successful Engraftment Population (SEP):</b> Studienteilnehmer mit erfolgreichem Engraftment der neutrophilen Granulozyten nach der Infusion mit Zynteglo™: N = 3</li> </ul>
17	Zusammenfassung Ergebnisse und Schätzmethoden	Die Ergebnisse der Zielkriterien werden in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellt.
18	Zusätzliche Analysen	k. A.
19	Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse	k. A.
<b>Diskussion</b>		
20	Interpretation der Ergebnisse (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	Die Interpretation der Ergebnisse wird in Abschnitt 4.4 dargestellt.
21	Generalisierbarkeit (z.B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	Zynteglo™ wird stationär, als einmalige Infusion verabreicht.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
22	Bewertung der Evidenz	Aufgrund des offenen, einarmigen Studiendesigns und fehlender Randomisierung ist das Evidenzlevel gering (Evidenzlevel IV) (siehe Abschnitt 4.4.1).

**a: nach TREND 2004 (Des Jarlais *et al.*, 2004)**  
**b: Für die vorliegende Nutzenbewertung werden ausschließlich die Ergebnisse für Studienteilnehmer im zu bewertenden Anwendungsgebiet von Zynteglo™ präsentiert.**

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.



Die Studie HGB-212 ist zum aktuellen Stand der Dossiererstellung laufend und es wurden noch nicht alle eingeschlossenen Studienteilnehmer mit Zynteglo™ behandelt.

**Studie LTF-303**

Tabelle 4-93 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LTF-303 (NCT02633943)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
1	Titel, Zusammenfassung	<p><b>Titel:</b> Longterm Follow-up of Subjects With Hemoglobinopathies Treated With Ex Vivo Gene Therapy Using Autologous Hematopoietic Stem Cells Transduced With a Lentiviral Vector</p> <p><b>Zusammenfassung:</b> Untersuchung der Langzeit Sicherheit und Wirksamkeit der Gentherapie bei Patienten mit Hämoglobinopathien, die zuvor in einer von bluebird bio gesponserten Studie mit Zynteglo™ behandelt wurden</p>
2	Wissenschaftlicher Hintergrund des Studiendesigns und Erläuterung der Rationalen	<p>β-Hämoglobinopathien zählen zu den häufigsten genetischen Erkrankungen weltweit und können prinzipiell in zwei Krankheitsgruppen unterteilt werden: Sichelzellerkrankung und β-Thalassämie.</p> <p>Die β-Thalassämie ist eine vererbte Erkrankung, die durch eine teilweise oder vollständig gestörte Bildung von Hämoglobin aufgrund von genetischen Veränderungen innerhalb des β-Globin (HBB)-Gens charakterisiert ist. Eine vollständig fehlende HBB-Genexpression wird als β<sup>0</sup>-Mutation, eine reduzierte Expression als non-β<sup>0</sup>-Mutation bezeichnet. Das resultierende Ungleichgewicht zwischen α-Globin- und β-Globinketten führt zu einem verfrühten Abbau der Retikulozyten im Knochenmark (Hämolyse) und somit zu einer verminderten Hämoglobin-Konzentration im Blut (Anämie), wodurch die β-Thalassämie-Patienten an den Folgen einer Unterversorgung der Organe mit Sauerstoff leiden. Dazu zählen Splenomegalie, eine Ausweitung des Knochenmarks, Knochendeformationen, sowie eine Eisenüberladung der Organe. Die Therapieoptionen zur Behandlung einer symptomatischen β-Thalassämie sind begrenzt und beschränken sich in erster Linie auf eine Behandlung der Krankheits-symptome durch Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten. Trotz einer begleitenden Chelattherapie führt die dauerhafte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten zu einer fortschreitenden Eisenüberladung der Organe, die aufgrund von Herz- und Lebertoxizität zum Tod der Patienten führen kann.</p> <p>Bei der Sichelzellerkrankung handelt es sich um eine vererbte Erkrankung, bei der es aufgrund einer Punktmutation innerhalb des β-Globin-Gens zu der Bildung einer abnormalen β-Globinkette (β<sup>S</sup>-Globin) kommt. Die β<sup>S</sup>-Globinkette verursacht die Polymerisation von Hämoglobin und führt zu der Ausbildung einer Anämie führt. Des Weiteren leiden die Patienten an schmerzhaften Gefäßverschlüssen und den damit einhergehenden Folgeerkrankungen, die zu lebensbedrohlichen Infektionen und multiplen Organschäden führen können.</p> <p>Bei der schweren Sichelzellerkrankung und der β-Thalassämie major handelt es sich um Erkrankungen mit einem beträchtlichen ungedeckten medizinischen Bedarf. Insgesamt führt die erforderliche intensive Therapie der Patienten, einschließlich Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten und</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Krankenhausaufenthalt, das tägliche Leben sowie die Lebensqualität der Patienten mit zunehmender Belastung im steigenden Alter. Eine allogene Stammzelltransplantation stellt bis heute die einzige kurative Therapieoption dar und ist aufgrund der Notwendigkeit zu einer hohen Übereinstimmung bestimmter Gewebemerkmale zwischen Spender und Empfänger (HLA-kompatible Spender) nur für etwa ein Viertel der Patienten verfügbar. Des Weiteren liegt das Sterblichkeitsrisiko im Rahmen einer allogenen Stammzelltransplantation bei 5-20 %, welches in erster Linie auf die Ausbildung von Abstoßungsreaktionen zwischen Spender und Empfänger (Graft-versus-Host Disease) zurückzuführen ist.</p> <p>Zynteglo™ ist eine Dispersion zur intravenösen Infusion und beinhaltet zuvor isolierte, patienteneigene blutbildende Stammzellen, die durch molekularbiologische Methoden im Labor mit einer ‚gesunden‘ Genvariante des <math>\beta</math>-Globin-Gens (<math>\beta^{A-T87Q}</math>-Globin-Gen) ausgestattet wurden. Somit ermöglicht Zynteglo™ durch die Bildung von <math>\beta^{A-T87Q}</math>-Globinketten einen unbeeinträchtigten Aufbau von Hämoglobin und kann zu einer dauerhaften Krankheitsfreiheit der Patienten führen, ohne dabei durch die Notwendigkeit für einen passenden Stammzellspender eingeschränkt zu sein.</p> <p>Ziel der Studie ist es, die Langzeit Sicherheit und Wirksamkeit der Gentherapie bei Patienten mit Hämoglobinopathien, die zuvor in einer von bluebird bio gesponserten Studie mit Zynteglo™ behandelt wurden, zu untersuchen.</p> <p><b>Rationale zum Studiendesign</b></p> <p>Bei der Studie handelt es sich um eine Langzeit Follow-up Studie der Patienten, die in einer von bluebird bio gesponserten Studie mit Zynteglo™ behandelt wurden, über 13 Jahre (15 Jahre, einschließlich der Ursprungsstudien). Damit entspricht das Studiendesign den Empfehlungen zur Langzeitbeobachtung von gentherapeutisch behandelten Patienten der US Food and Drug Administration (FDA) (126) und der European Medicine Agency (EMA) (80)</p>
<b>Methoden</b>		
3	Probanden/Studienteilnehmer [z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, <i>sampling</i> Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)]	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Schriftliche Einverständniserklärung des Patienten oder der Eltern/Erziehungsberechtigten des Patienten</li> <li>2. Therapeutische Behandlung einer Hämoglobinopathie in einer Studie mit bluebird bio als Sponsor</li> <li>3. Fähigkeit, die im Studienprotokoll vorgesehenen Behandlungen zu befolgen</li> </ol> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Erfüllung des Kriteriums zur Kopienanzahl des lentiviralen Vektors (VCN) zum Abbruch des Follow-Ups, definiert als: Nicht-detektierbare VCN (&lt; 0,0003 Kopien/diploidem Genom) im peripheren Blut in zwei aufeinanderfolgenden Messungen, die mindestens einen Monat voneinander entfernt liegen und jeweils mindestens zwölf Monate nach der Infusion der Prüfsubstanz stattgefunden haben. Patienten, die dieses Kriterium aufgrund des Erhalts einer Myeloablation erfüllen (z. B. im Rahmen einer</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>anschließenden Transplantation oder der Behandlung einer malignen Erkrankung) können in die Studie eingeschlossen werden.</p> <p><b>Studienorte:</b></p> <p>Es handelt sich um eine multizentrische und internationale Studie mit Zentren in Österreich, Frankreich, Thailand und den Vereinigten Staaten von Amerika (acht Studienzentren).</p>
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	Nicht zutreffend, Langzeit Follow-up Studie von geeigneten Patienten aus den Studien HGB-207, HGB-206, HGB-205, HGB-204 und HGB-212
5	Spezifisches Studienziel	<p>Untersuchung der Langzeit Sicherheit und Wirksamkeit der Gentherapie bei geeigneten Patienten, die zuvor in einer von bluebird bio gesponserten Studie mit Zynteglo<sup>TM</sup> behandelt wurden.</p> <p>Es handelt sich um eine primär deskriptive Studie, so dass keine formale statistische Hypothesenprüfung vorgesehen ist.</p>
6	Zielkriterien (z. B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p><b>Endpunkte zur Wirksamkeit</b></p> <p>Für die Bewertung der Wirksamkeit wird die Transplant Population (TP) herangezogen.</p> <p><u>Ursprungsstudie LG001 (Patienten mit transfusionsabhängiger <math>\beta</math>-Thalassämie)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Transfusionsintervall an Erythrozytenkonzentraten (ml/kg) und Hämoglobin-Wert</li> <li>• Therapeutische Phlebotomie, Chelattherapie und Messwerte der Eisenlast (Serum Eisen, Serum Ferritin, Leber-Eisen-Konzentration und kardiale Eisen-Konzentration anhand Magnetresonanztomografie (MRT) (falls durchgeführt) und Serum Transferrin (falls durchgeführt)</li> </ul> <p><u>Ursprungsstudie HGB-204, HGB-205, HGB-207 und HGB-212 (Patienten mit transfusionsabhängiger <math>\beta</math>-Thalassämie)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Charakterisierung der Transfusionsreduktion (TR) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten mit einer Reduktion des durchschnittlichen jährlichen Transfusionsvolumens an Erythrozytenkonzentraten von mindestens 50 %, 60 %, 75 %, 90 % oder 100 % zwischen Monat 6 nach der Zynteglo<sup>TM</sup>-Infusion und der letzten Studienuntersuchung in LTF-303 (normiert auf einen Zeitraum von zwölf Monaten) im Vergleich zu der durchschnittlichen jährlichen Menge an Erythrozytenkonzentraten (ml/kg) innerhalb der letzten zwei Jahre vor Studieneinschluss in die Ursprungsstudie</li> <li>• Anzahl der Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten zwischen Monat 6 nach Zynteglo<sup>TM</sup>-Infusion und der letzten Studienuntersuchung in LTF-303 (normiert auf einen Zeitraum von zwölf Monaten) im Vergleich zu der jährlichen Anzahl an Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten innerhalb der letzten zwei Jahre vor Studieneinschluss in die Ursprungsstudie</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Durchschnittliches jährlichen Transfusionsvolumen an Erythrozytenkonzentraten (ml/kg(Jahr) zwischen Monat 6 nach der Zynteglo™-Infusion und der letzten Studienuntersuchung in LTF-303, einschließlich der Veränderung und prozentualen Veränderung zum durchschnittlichen jährlichen Transfusionsvolumen innerhalb der letzten zwei Jahre vor Studieneinschluss in die Ursprungsstudie</li> </ul> <p>Für alle Berechnungen zum Transfusionsbedarf der letzten zwei Jahre vor Studieneinschluss wird das Gewicht des Patienten zum Datum des Screenings verwendet. Für alle Berechnungen zum Transfusionsbedarf nach der Behandlung mit Zynteglo™ wird das Gewicht des Patienten, welches zum nächstliegenden Datum oder dem Datum der Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten selbst berichtet wurde, verwendet.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sofern vorhanden, gewichteter durchschnittlicher Hb-Nadir-Wert (g/dl) zwischen Monat 6 nach der Zynteglo™-Infusion bis zur letzten Studienuntersuchung in LTF-303 im Vergleich zu dem gewichteten durchschnittlichen Hb-Nadir-Wert innerhalb der letzten zwei Jahre vor Studieneinschluss in die Ursprungsstudie. Der Hb-Nadir-Wert ist definiert als: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Vor dem Studieneinschluss: aktuellster Hb-Wert vor jeder Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten (innerhalb von drei Tagen)</li> <li>○ Nach der Behandlung mit Zynteglo™: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ aktuellster Hb-Wert vor jeder Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten (innerhalb von drei Tagen)</li> <li>▪ Sofern ein Zeitraum von mehr als 60 Tagen ohne eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten vorliegt werden alle Hb-Werte zwischen Tag 61 und dem Tag vor der nächsten Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten für die Berechnung des Hb-Nadir-Wertes herangezogen</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p>Hb-Werte, die am Tag der Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten selbst ermittelt wurden, werden für die Berechnung des gewichteten durchschnittlichen Hb-Nadir-Werts herangezogen. Für den Fall, dass mehrere Hb-Wert an einem Tag ermittelt werden, wird der niedrigste Hb-Wert für die Berechnung herangezogen. Sollte kein Hb-Wert den oben genannten Kriterien entsprechen, wird kein Hb-Wert berichtet. Hb-Werte, die vor der Behandlung mit Zynteglo™ erfasst wurden, werden nicht für die Schätzung von fehlenden Hb-Werten nach der Zynteglo™-Infusion verwendet.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Charakterisierung der Transfusionsunabhängigkeit (TI) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten, die die Definition der Transfusionsunabhängigkeit (transfusion independence, TI) erfüllen. TI ist definiert durch einen gewichteten durchschnittlichen Hb-Wert von <math>\geq 9</math> g/dl ohne eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten über einen</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>kontinuierlichen Zeitraum von <math>\geq 12</math> Monaten zu jeder Zeit nach der Infusion von Zynteglo<sup>TM</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dauer der TI</li> <li>• Zeit zwischen der Zynteglo<sup>TM</sup>-Infusion und der letzten Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten vor Erreichen der TI</li> </ul> <p>Um die Definition der TI zu erfüllen, muss der gewichtete durchschnittliche Hb-Wert am Ende der zwölf Monate <math>\geq 9</math> g/dl sein. Für eine Aufrechterhaltung der TI muss der Patienten nach Monat 12 einen gewichteten durchschnittlichen Hb-Wert <math>\geq 9</math> g/dl ohne den Erhalt einer Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten aufweisen.</p> <p>Der gewichtete durchschnittliche Hb-Wert zur Bestimmung der Transfusionsunabhängigkeit wird anhand der folgenden Formel berechnet:</p> $[(t_1-t_0) \times (h_0+h_1)/2] + (t_2-t_1) \times (h_1+h_2)/2 + \dots + (t_k-t_{k-1}) \times (h_{k-1}+h_k)/2] / (t_k-t_0)$ <p>Dabei wird die Dauer der Transfusionsunabhängigkeit ab dem Zeitpunkt <math>t_0</math> berechnet, an dem der Hb-Wert des Patienten das erste Mal ohne den Erhalt einer Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten innerhalb der letzten 60 Tage <math>\geq 9</math> g/dl beträgt. Die im Rahmen der Studienuntersuchungen regelmäßig erfassten Hb-Werte (<math>h_0, h_1, h_2, \dots</math>) zu den Zeitpunkten (<math>t_0, t_1, t_2, \dots</math>) werden bei der Berechnung des gewichteten durchschnittlichen Hb-Wert zur Bestimmung der Transfusionsunabhängigkeit berücksichtigt (Dabei ist der Zeitpunkt <math>t_k</math> so definiert, dass <math>(t_k-t_0)</math> mindestens zwölf aufeinanderfolgende Monate umfasst. Für den Fall, dass ein Patient den Status der Transfusionsunabhängigkeit verliert (aufgrund des Erhalts von Transfusionen oder dem Absinken des Hb-Wertes <math>&lt; 9</math> g/dl) erfolgt eine Neubestimmung des Zeitpunktes <math>t_0</math> für eine zukünftige Erfassung der Transfusionsunabhängigkeit.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eisenlast <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung der Leber-Eisen-Konzentration (LIC) zur Baseline der Ursprungsstudie anhand MRT</li> <li>– Veränderung des kardialen T2* zur Baseline der Ursprungsstudie anhand MRT</li> <li>– Veränderung von Serum Ferritin zur Baseline der Ursprungsstudie</li> </ul> </li> <li>• Chelattherapie <ul style="list-style-type: none"> <li>– Anteil der Patienten, die die Chelattherapie für mindestens sechs Monate abgesetzt haben und die Unterbrechung beibehalten</li> <li>– Anteil der Patienten, die die Chelattherapie für mindestens sechs Monate abgesetzt haben und wieder neu begonnen haben</li> <li>– Anteil an Patienten, die eine Phlebotomie zu jeder Zeit während der Studie begonnen haben</li> </ul> </li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dyserythropoese <ul style="list-style-type: none"> <li>– Veränderung in der Analyse von Retikulozyten zur Baseline der Ursprungsstudie</li> </ul> </li> <li>• Komplikationen der transfusionsabhängigen <math>\beta</math>-Thalassämie <ul style="list-style-type: none"> <li>– Veränderung der endokrinen Funktion, einschließlich Knochenscan/ DEXA, Schilddrüsen- und Nebenschilddrüsenfunktion, Nüchtern glukose und geeignete Wachstums- und Sexualhormone zur Baseline der Ursprungsstudie</li> </ul> </li> <li>• Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zur Baseline der Ursprungsstudie (sofern verfügbar und geeignet) anhand: <ul style="list-style-type: none"> <li>– EuroQol-5D (EQ-5D)/ EuroQol-5D (Youth version) (EQ-5D-Y)</li> <li>– Short-Form 36 (SF-36)</li> <li>– Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)</li> <li>– Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplant (FACT-BMT)</li> </ul> </li> </ul> <p>Die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde bis zu Monat 60 anhand der Instrumente erfasst, die bei den Patienten bereits in der Ursprungsstudie eingesetzt wurden. Anschließend konnten weitere der oben genannten Instrumente verwendet werden, die für das aktuelle Alter der Patienten geeignet waren.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Health Resource Utilization (falls verfügbar) <ul style="list-style-type: none"> <li>– Annualisierte Veränderung in der Anzahl an Krankenhausaufhalten und (separat) in der Anzahl an Tagen der Krankenhausaufhalte nach Krankenhausentlassung nach der Zynteglo™-Infusion im Vergleich zu den letzten zwei Jahren vor Studieneinschluss in die Ursprungsstudie</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Ursprungsstudie HGB-205 und HGB-206 (Patienten mit Sichelzellkrankheit)</u></p> <p>Vergleich der Häufigkeit der nachfolgenden klinischen Ereignisse während der letzten zwei Jahre vor dem Erhalt der Gentherapie (oder vor dem Beginn einer regelmäßigen Transfusionstherapie) und der Zeit nach dem Erhalt der Gentherapie (oder ab einem spezifizierten Zeitpunkt gemäß relevanter Zulassungseinreichung):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwere VOC-Ereignisse: ein schweres VOC Ereignis ist definiert als Schmerzepisode über mindestens zwei Stunden, die eine Behandlung in einer medizinischen Einrichtung erfordert. Priapismus über mehr als zwei Stunden, welcher eine medizinische Behandlung erfordert, wird als schweres VOC-Ereignis gewertet.</li> <li>• Akutes Thoraxsyndrom, definiert als akutes Ereignis mit Pneumonie-ähnlichen Symptomen und dem Vorliegen von neuen pulmonalen Infiltraten</li> <li>• Schlaganfälle oder transiente ischämische Anfälle</li> <li>• SCD-bezogene therapeutische Maßnahmen (einschließlich Hydroxyurea, Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten und Schmerzmedikation)</li> </ul>
--	--	--



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Bewertung der folgenden Parameter hinsichtlich der jährlichen Veränderung zu Baseline der Ursprungsstudie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Transfusionsbedarf an Erythrozytenkonzentraten in ml/kg pro Jahr nach der Transplantation im Vergleich zu den letzten zwei Jahren vor Studieneinschluss (zeitadjustiert)</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand von altersgerechten Fragebögen (nur HGB-206)</li> <li>• Anzahl an Krankenhausaufenthalten und Anzahl an Tagen der Krankenhausaufenthalte seit der Entlassung aus dem Krankenhaus nach der Zynteglo™-Infusion im Vergleich zu den letzten zwei Jahren vor Studieneinschluss in die Ursprungsstudie (nur HGB-205)</li> <li>• Jährliche Anzahl an Krankenhausaufenthalten und jährliche Anzahl an Tagen der Krankenhausaufenthalte aufgrund von SCD-bezogenen Komplikationen seit der Entlassung aus dem Krankenhaus nach der Zynteglo™-Infusion im Vergleich zu den letzten zwei Jahren vor Studieneinschluss in die Ursprungsstudie (nur HGB-206)</li> <li>• Hämolysemarker, nach Verfügbarkeit (z. B. gemessen anhand der Anzahl an Retikulozyten, indirektes Bilirubin und Laktatdehydrogenase)</li> <li>• Serum-Eisen und -Ferritin</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des PROMIS-57</li> </ul> <p><b>Sicherheitsbezogene Endpunkte:</b></p> <p><u>Alle Studien</u></p> <p>Für die Bewertung der Sicherheit wird die Transplant Population (TP) herangezogen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben</li> <li>• Alle Prüfsubstanz-bezogenen UE innerhalb von 15 Jahren nach der Transplantation (gemäß den Kriterien des NCI CTCAE v4.03)</li> <li>• Sämtliche schwerwiegenden UE (SUE) innerhalb von 15 Jahren nach der Transplantation (unabhängig von einem Bezug zur Prüfsubstanz) (gemäß den Kriterien des NCI CTCAE v4.03)</li> <li>• Nachweis von Vektor-abgeleiteten replikationskompetenten Lentiviren (RCL) basierend auf archivierten Proben, sofern klinisch indiziert</li> <li>• Charakterisierung von Ereignissen einer Insertionsmutagenese, die zu klonaler Dominanz oder Leukämie führen</li> <li>• Spezifizierte Labortests</li> </ul> <p>Die unerwünschten Ereignisse werden nach dem Medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA), Version 19.0 oder höher, kodiert und nach Systemorganklassen (SOC) und Preferred Term (PT) kategorisiert berichtet.</p> <p><b>Pharmakodynamische Endpunkte:</b></p> <p><u>Alle Studien</u></p>

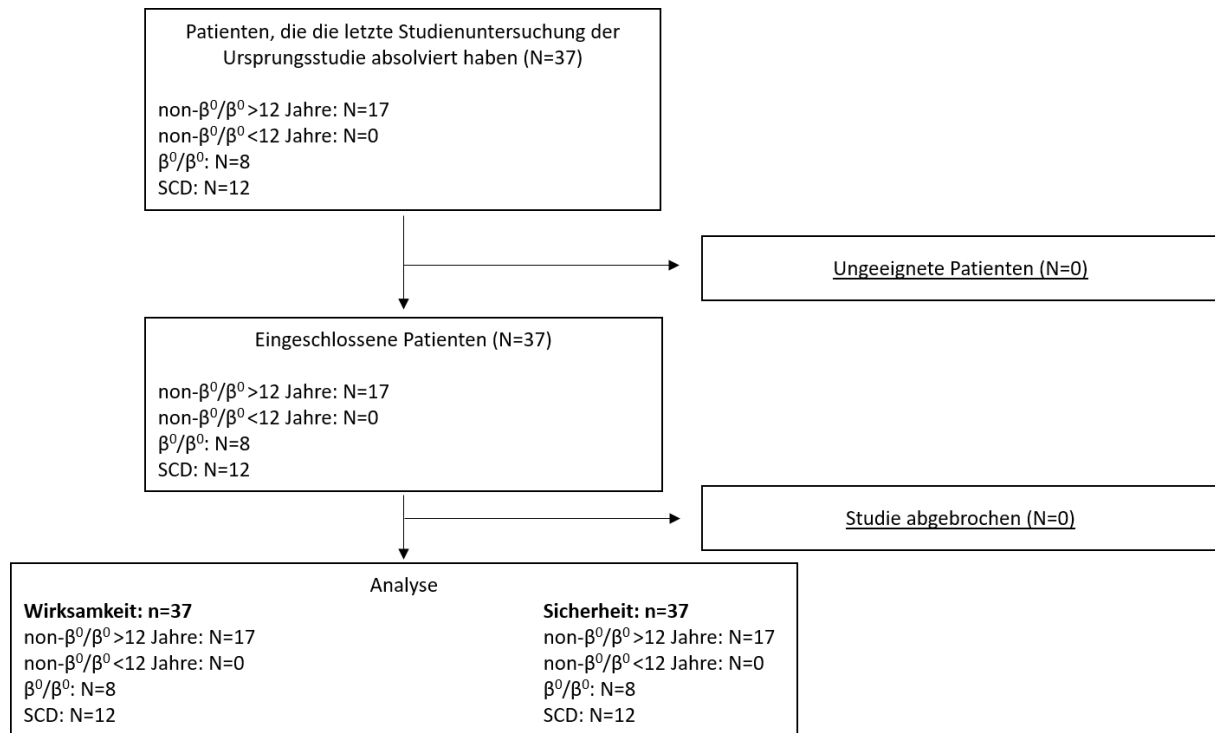
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>VCN in Zellpopulationen im peripheren Blut</li> <li>Therapeutische Globin Expression, durch die Messung des Verhältnisses von <math>\beta^{\text{A-T87Q}}</math>-Globin zu <math>\alpha</math>-Globin und <math>\beta^{\text{A-T87Q}}</math>-Globin zu allen <math>\beta</math>-ähnlichen Globinketten im Vollblut</li> <li>Hb-Fractionen über die Zeit, einschließlich <math>\text{HbA}^{\text{T87Q}}</math>, HbA, HbA2, HbE und HbF</li> </ul>
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	<p>Nicht zutreffend, Langzeit Follow-Up Studie.</p> <p>Alle Patienten, die zuvor in einer von bluebird bio gesponserten Studie mit Zynteglo™ behandelt wurden, das Follow-up der Ursprungsstudie absolviert haben und gemäß Ein- und Ausschlusskriterien geeignet sind, werden in die Studie eingeschlossen.</p> <p><b>Interimsanalyse</b></p> <p>Die Analyse der Wirksamkeit und Sicherheit von Zynteglo™ bei Patienten mit transfusionsabhängiger <math>\beta</math>-Thalassämie ist zur Unterstützung des Antrags auf Marktzulassung von Zynteglo™ für die Behandlung der transfusionsabhängigen <math>\beta</math>-Thalassämie vorgesehen. Weitere Interimsanalysen können im Rahmen weiterer Zulassungsanträge durchgeführt werden.</p> <p><b>Finale Analyse</b></p> <p>Die finale Analyse erfolgt gemäß Studienprotokoll, wenn alle Patienten über insgesamt 15 Jahre nachbeobachtet wurden oder die Studienteilnahme abgebrochen haben.</p>
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	Es handelt sich um eine nicht-randomisierte, einarmige Langzeit Follow-up Studie.
9	Verblindung	Nicht zutreffend, die Studie ist nicht verblindet (Langzeit Follow-up Studie)
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	<b>Bezeichnung der kleinsten Einheit:</b> Patient
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	<p>Alle deskriptiven statistischen Analysen werden mit der SAS Statistical Analysis Software, Version 9.3 oder höher, ausgewertet. Die medizinische Vorgeschichte und unerwünschte Ereignisse werden nach dem Medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA), Version 19.0 oder höher, kodiert. Begleitmedikationen werden nach dem World Health Organization (WHO) Drug Dictionary, März 2016 oder aktueller, kodiert.</p> <p><b>Generelle statistische Methoden</b></p> <p>Tabellen werden nach geeigneten Demografie-, Baseline-, Wirksamkeits- und Sicherheitsparametern nach Indikation erstellt. Innerhalb der Indikation erfolgt die Darstellung nach Genotyp und innerhalb des Genotyps nach Ursprungsstudie. Patienten, die mit dem Arzneimittel des lentiviralen Vektors</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>HPV569 behandelt wurden, werden nicht in die Tabellen eingeschlossen, sondern in separaten Listen präsentiert.</p> <p>Für kategoriale Variablen werden zusammenfassende Tabellen mit Anzahl und Prozentsatz der Patienten in jeder Kategorie erstellt. Für kontinuierliche Variablen wird der Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median, Minimum und Maximum dargestellt. Zweiseitige Konfidenzintervalle (KI) werden, wo sinnvoll, bestimmt. Deskriptive Statistik sowie zweiseitige 95 % KI werden, wo sinnvoll, für ausgewählte Parameter präsentiert. KI wird für prozentuale Messdaten werden unter Verwendung der Clopper-Pearson-Exakt-Methode bestimmt.</p> <p>Longitudinale Daten (über die Zeit der Studie und des Follow-Ups) werden als angemessene Intervalle gezeigt, abhängig von der Natur der Daten.</p> <p>Ein Monat ist definiert als 30,4 Tage und ein Jahr als 365 Tage. Für die Darstellung nach Monat werden die Berechnungen auf den nächsten Tag gerundet.</p> <p>Alle Datenlisten, die ein Evaluationsdatum beinhalten, enthalten einen relativen Studientag. Der Tag der Infusion ist Tag 1.</p> <p><b>Studienabbrecher</b></p> <p>Patienten werden über die gesamte Studiendauer beobachtet, außer sie haben die Studie abgebrochen.</p> <p><b>Fehlende Daten</b></p> <p>Bei fehlenden Angaben in der Ursprungsstudie zum Transfusionsvolumen (ml) unter Angabe der Einheiten an Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten, wird das Standardvolumen pro Einheit der jeweiligen Transfusion durch das, auf das Gewicht des jeweiligen Patienten normierte Transfusionsvolumen ersetzt. Ist weder die Transfusionseinheit noch das Transfusionsvolumen berichtet, so wird das durchschnittliche Volumen der Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten innerhalb der letzten zwei Jahre vor der Behandlung mit Zynteglo™ verwendet. Bei einer Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten mit unbekanntem Volumen nach der Behandlung mit Zynteglo™ wird das durchschnittliche Transfusionsvolumen an Erythrozytenkonzentraten des Patienten in dem Zeitraum zwischen der Zynteglo™-Infusion und der letzten verfügbaren Studienuntersuchung verwendet. Sofern in diesem Zeitraum keine weitere Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten verabreicht wurde, wird das durchschnittliche Volumen vor Studieneinschluss verwendet. In der Studie LTF-303 werden keine Einheiten dokumentiert, so dass sämtliche fehlenden Transfusionsvolumina durch das durchschnittliche Transfusionsvolumen nach der Behandlung mit Zynteglo™ oder, sofern keine Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten nach der Transplantation durchgeführt wurden, durch das durchschnittliche Transfusionsvolumen vor der Behandlung mit Zynteglo™ ersetzt werden.</p> <p>Patienten, die über keinen dokumentierten Hb-Wert für einen Zeitraum über mehr als sechs Monate nach der Infusion mit Zynteglo™ verfügen, werden für die Analyse des Endpunkts Transfusionsunabhängigkeit wie folgt ausgewertet: Beträgt der Hb-Wert vor und nach dem fehlenden Zeitraum <math>\geq 9</math> d/dl und</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>wurden keine Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten verabreicht, so können die Patienten für den Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit analysiert werden. Liegt jedoch ein Hb-Wert &lt; 9 g/dl vor, werden die Patienten nicht für die Analyse des Endpunkts herangezogen.</p> <p>Die Patienten müssen über eine Dokumentation des Transfusionsbedarfs von mindestens zwölf Monaten vor Studieneinschluss verfügen, um für die Analyse des Endpunkts Transfusionsreduktion berücksichtigt zu werden.</p> <p>Mit unvollständigen Angaben im Rahmen der Erfassung von unerwünschten Ereignissen und Begleitmedikationen wird wie folgt umgegangen: Fehlt die Angabe über den Tag des Monats, wird der erste Tag des Monats als Anfangsdatum verwendet, es sei denn es handelt sich um denselben Monat und dasselbe Jahr der Behandlung mit Zynteglo™. In diesem Fall wird das Datum der Infusion mit Zynteglo™ als Anfangsdatum eingesetzt, sofern es nicht nach dem Enddatum liegt, um so eine konservative Betrachtung der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse zu gewährleisten. Fehlen sowohl die Angabe des Tages als auch des Monats, wird der 1. Januar als Anfangsdatum unter Berücksichtigung der zuvor genannten Einschränkungen verwendet. Bei einem fehlenden Tag des Monats zum Ende eines unerwünschten Ereignisses, wird der letzte Tag des Monats als Enddatum verwendet. Fehlen sowohl Tag als auch Monat, wird das Enddatum als fehlend eingetragen.</p> <p>Mit unvollständigen Angaben im Rahmen der Erfassung Krankenhausaufenthalten wird wie folgt umgegangen: Fehlen Aufnahme- und Entlassungsdatum bei gleichem Monat und Jahr, wird eine Dauer des Krankenhausaufenthalts von einem Tag angenommen. Liegt das Entlassungsdatum im nachfolgenden Monat des Aufnahmedatums und fehlt der Tag der Entlassung, wird der erste Tag dieses Monats als Entlassungsdatum verwendet. Liegt das Entlassungsdatum im nachfolgenden Monat des Aufnahmedatums und fehlt der Tag der Aufnahme und der Entlassung, wird jeweils der erste Tag des jeweiligen Monats eingesetzt.</p>
12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	<p>Siehe Flow-Chart im Anschluss an diese Tabelle.</p> <p>Es wird eine Studienteilnahme von 94 Patienten geschätzt.</p>
13	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Studienteilnehmer und der (Nach-) Beobachtung	<p>Studienbeginn: 06. Januar 2017</p> <p>Die Studie ist noch laufend und es werden die Informationen zum aktuellsten Datenschnitts präsentiert (Datenextraktion: 12.06.2019).</p>
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn ( <i>Baseline</i> Charakteristika) <sup>b</sup>	<p>Die <i>Baseline</i> Charakteristika der Studienteilnehmer wurden im Rahmen der jeweiligen Ursprungsstudie erfasst.</p> <p>Siehe Tabelle 4-32 in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.</p>
15	Äquivalenz der Gruppen bei <i>Baseline</i> und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei <i>Baseline</i>	Nicht zutreffend

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
16	Anzahl der ausgewerteten Probanden/Studienteilnehmer <sup>b</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Transplant Population (TP):</b> Alle Studienteilnehmer, die in die Studie eingeschlossen wurden und in der Ursprungsstudie mit Zynteglo™ behandelt wurden: N = 17</li> </ul>
17	Zusammenfassung Ergebnisse und Schätzmethoden <sup>b</sup>	Die Ergebnisse der Zielkriterien werden in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt.
18	Zusätzliche Analysen	<b>Subgruppenanalysen</b> Subgruppenanalysen werden in Übereinstimmung mit den Ursprungsstudien nach Indikation ( $\beta$ -Thalassämie oder Sichelzellerkrankheit) und innerhalb der $\beta$ -Thalassämie Indikation nach Genotyp durchgeführt.
19	Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse <sup>b</sup>	Siehe Tabelle 4-78 in Abschnitt 4.3.2.3.4.1.
<b>Diskussion</b>		
20	Interpretation der Ergebnisse (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	Die Interpretation der Ergebnisse wird in Abschnitt 4.4 dargestellt.
21	Generalisierbarkeit (z.B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	Zynteglo™ wurde in der Ursprungsstudie stationär, als einmalige Infusion verabreicht.
22	Bewertung der Evidenz	Aufgrund des offenen, einarmigen Studiendesigns und fehlender Randomisierung ist das Evidenzlevel gering (Evidenzlevel IV) (siehe Abschnitt 4.4.1).
<b>a: nach TREND 2004 (Des Jarlais <i>et al.</i>, 2004)</b> <b>b: Für die vorliegende Nutzenbewertung werden ausschließlich die Ergebnisse für Studienteilnehmer im zu bewertenden Anwendungsgebiet von Zynteglo™ präsentiert.</b>		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.



Die Studie LTF-303 ist zum aktuellen Stand der Dossiererstellung laufend.

**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.*

**Studie HGB-207**

Tabelle 4-94 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HGB-207

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht HGB-207(102)	A
Studienprotokoll HGB-207(113)	B
Statistischer Analyseplan HGB-207(127)	C
Datenschnitt Juni 2019. Analyse der Effektivität, Sicherheit und HRQoL (115)	D

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B, C, D

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie.

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:

A, B, C, D

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie.

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:

A, B, C, D

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie.

### 3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

**Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie.

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie.

### 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

**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: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Transplantationsbezogene Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Transplant Population (TP), definiert als alle Studienteilnehmer, die die Behandlung mit Zynteglo™ erhalten haben. Keiner der Studienteilnehmer hat die Studie oder das Follow-up nach der Behandlung mit Zynteglo™ abgebrochen. Aus methodischer Sicht erfolgte die Analyse des Endpunktes nicht anhand des ITT-Prinzips, allerdings ist davon auszugehen, dass die geringe Diskrepanz in der Anzahl der Studienteilnehmer (N=1) zwischen ITT und TP zu keinen relevanten Verzerrungen der Ergebnisse führt.

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Transfusionsreduktion****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

---

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Transplant Population (TP), definiert als alle Studienteilnehmer, die die Behandlung mit Zyltegro™ erhalten haben. Keiner der Studienteilnehmer hat die Studie oder das Follow-up nach der Behandlung mit Zyltegro™ abgebrochen. Aus methodischer Sicht erfolgte die Analyse des Endpunktes nicht anhand des ITT-Prinzips, allerdings ist davon auszugehen, dass die geringe Diskrepanz in der Anzahl der Studienteilnehmer (N=1) zwischen ITT und TP zu keinen relevanten Verzerrungen der Ergebnisse führt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Transfusionsunabhängigkeit**

**5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

---

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie.

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

---

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Transplant Population (TP), definiert als alle Studienteilnehmer, die die Behandlung mit Zytteglo™ erhalten haben. Keiner der Studienteilnehmer hat die Studie oder das Follow-up nach der Behandlung mit Zytteglo™ abgebrochen. Aus methodischer Sicht erfolgte die Analyse des Endpunktes nicht anhand des ITT-Prinzips, allerdings ist davon auszugehen, dass die geringe Diskrepanz in der Anzahl der Studienteilnehmer (N=1) zwischen ITT und TP zu keinen relevanten Verzerrungen der Ergebnisse führt.

---

#### 7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

#### 8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

#### Endpunkt: Transfusionsreduktion

##### 5. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

---

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie.

---

##### 6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Transplant Population (TP), definiert als alle Studienteilnehmer, die die Behandlung mit Zytteglo™ erhalten haben. Keiner der Studienteilnehmer hat die Studie oder das Follow-up nach der Behandlung mit Zytteglo™ abgebrochen. Aus methodischer Sicht erfolgte die Analyse des Endpunktes nicht anhand des ITT-Prinzips, allerdings ist davon auszugehen, dass die geringe Diskrepanz in der Anzahl der Studienteilnehmer (N=1) zwischen ITT und TP zu keinen relevanten Verzerrungen der Ergebnisse führt.

---

#### 7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

---



---

#### 8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

---



---

#### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---



---

#### Endpunkt: Veränderung des Hb-Wertes zur Baseline

##### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie.

---



---

##### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Transplant Population (TP), definiert als alle Studienteilnehmer, die die Behandlung mit Zytteglo™ erhalten haben. Keiner der Studienteilnehmer hat die Studie oder das Follow-up nach der Behandlung mit Zytteglo™ abgebrochen. Aus methodischer Sicht erfolgte die Analyse des Endpunktes nicht anhand des

ITT-Prinzips, allerdings ist davon auszugehen, dass die geringe Diskrepanz in der Anzahl der Studienteilnehmer (N=1) zwischen ITT und TP zu keinen relevanten Verzerrungen der Ergebnisse führt.

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, D

---



---

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, D

---



---

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---



---

## Endpunkt: Reduktion des Bedarfs einer Therapie zur Eisenerlimination

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, D

---

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie.

---

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, D

---

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Transplant Population (TP), definiert als alle Studienteilnehmer, die die Behandlung mit Zytiglo™ erhalten haben. Keiner der Studienteilnehmer hat die Studie oder das Follow-up nach der Behandlung mit Zytiglo™ abgebrochen. Aus methodischer Sicht erfolgte die Analyse des Endpunktes nicht anhand des ITT-Prinzips, allerdings ist davon auszugehen, dass die geringe Diskrepanz in der Anzahl der Studienteilnehmer (N=1) zwischen ITT und TP zu keinen relevanten Verzerrungen der Ergebnisse führt.

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D(-Y) VAS****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Transplant Population (TP), definiert als alle Studienteilnehmer, die die Behandlung mit Zytteglo™ erhalten haben. Keiner der Studienteilnehmer hat die Studie oder das Follow-up nach der Behandlung mit Zytteglo™ abgebrochen. Aus methodischer Sicht erfolgte die Analyse des Endpunktes nicht anhand des ITT-Prinzips, allerdings ist davon auszugehen, dass die geringe Diskrepanz in der Anzahl der Studienteilnehmer (N=1) zwischen ITT und TP zu keinen relevanten Verzerrungen der Ergebnisse führt.

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**



ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, D

---



---

#### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, D

---



---

#### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---



---

#### Endpunkt: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des PedsQL

##### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, D

---

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie.

---

##### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, D

---

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Transplant Population (TP), definiert als alle Studienteilnehmer, die die Behandlung mit Zytenglo™ erhalten haben. Keiner der Studienteilnehmer hat die Studie oder das Follow-up nach der Behandlung mit Zytenglo™ abgebrochen. Aus methodischer Sicht erfolgte die Analyse des Endpunktes nicht anhand des ITT-Prinzips, allerdings ist davon auszugehen, dass die geringe Diskrepanz in der Anzahl der Studienteilnehmer (N=1) zwischen ITT und TP zu keinen relevanten Verzerrungen der Ergebnisse führt.

---

##### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C, D

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C, D

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-36v2****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

---

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

---

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Transplant Population (TP), definiert als alle Studienteilnehmer, die die Behandlung mit Zynteglo™ erhalten haben. Keiner der Studienteilnehmer hat die Studie oder das Follow-up nach der Behandlung mit Zynteglo™ abgebrochen. Aus methodischer Sicht erfolgte die Analyse des Endpunktes nicht anhand des ITT-Prinzips, allerdings ist davon auszugehen, dass die geringe Diskrepanz in der Anzahl der Studienteilnehmer (N=1) zwischen ITT und TP zu keinen relevanten Verzerrungen der Ergebnisse führt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des FACT-BMT****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Transplant Population (TP), definiert als alle Studienteilnehmer, die die Behandlung mit Zytenglo™ erhalten haben. Keiner der Studienteilnehmer hat die Studie oder das Follow-up nach der Behandlung mit Zytenglo™ abgebrochen. Aus methodischer Sicht erfolgte die Analyse des Endpunktes nicht anhand des ITT-Prinzips, allerdings ist davon auszugehen, dass die geringe Diskrepanz in der Anzahl der Studienteilnehmer (N=1) zwischen ITT und TP zu keinen relevanten Verzerrungen der Ergebnisse führt.

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, D

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, D

---

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, D

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, D

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, D

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: Nachweis von Vektor-abgeleiteten replikationskompetente Lentiviren****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

---

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

---

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Transplant Population (TP), definiert als alle Studienteilnehmer, die die Behandlung mit Zynteglo™ erhalten haben. Keiner der Studienteilnehmer hat die Studie oder das Follow-up nach der Behandlung mit Zynteglo™ abgebrochen. Aus methodischer Sicht erfolgte die Analyse des Endpunktes nicht anhand des ITT-Prinzips, allerdings ist davon auszugehen, dass die geringe Diskrepanz in der Anzahl der Studienteilnehmer (N=1) zwischen ITT und TP zu keinen relevanten Verzerrungen der Ergebnisse führt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja  nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig  hochBegründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: Anteil Studienteilnehmer, die die Definition der klonalen Dominanz erfüllen****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

---

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

---

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Transplant Population (TP), definiert als alle Studienteilnehmer, die die Behandlung mit Zynteglo™ erhalten haben. Keiner der Studienteilnehmer hat die Studie oder das Follow-up nach der Behandlung mit Zynteglo™ abgebrochen. Aus methodischer Sicht erfolgte die Analyse des Endpunktes nicht anhand des ITT-Prinzips, allerdings ist davon auszugehen, dass die geringe Diskrepanz in der Anzahl der Studienteilnehmer (N=1) zwischen ITT und TP zu keinen relevanten Verzerrungen der Ergebnisse führt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C, D

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja  neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

---

**Studie HGB-205**

Tabelle 4-95 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HGB-205

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (104)	A
Studienprotokoll (111)	B
Statistischer Analyseplan (128)	C
Datenschnitt Juni 2019. Analyse der Effektivität, Sicherheit und HRQoL (115)	D
Thompson et al., 2018 (85)	E

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B, C, D, E

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie.

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:

A, B, C, D, E

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie.

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:

A, B, C, D, E

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie.

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie.

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie.

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

**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: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Transplantationsbezogene Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Transplant Population (TP), definiert als alle Studienteilnehmer, die die Behandlung mit Zynteglo™ erhalten haben. Keiner der Studienteilnehmer hat die Studie oder das Follow-up nach der Behandlung mit Zynteglo™ abgebrochen. Aus methodischer Sicht erfolgte die Analyse des Endpunktes nicht anhand des ITT-Prinzips, allerdings besteht keine Diskrepanz in der Anzahl der Studienteilnehmer zwischen ITT und TP.

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Transfusionsunabhängigkeit****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

---

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Transplant Population (TP), definiert als alle Studienteilnehmer, die die Behandlung mit Zynteglo™ erhalten haben. Keiner der Studienteilnehmer hat die Studie oder das Follow-up nach der Behandlung mit Zynteglo™ abgebrochen. Aus methodischer Sicht erfolgte die Analyse des Endpunktes nicht anhand des ITT-Prinzips, allerdings besteht keine Diskrepanz in der Anzahl der Studienteilnehmer zwischen ITT und TP.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Transfusionsreduktion****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

---

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

---

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Transplant Population (TP), definiert als alle Studienteilnehmer, die die Behandlung mit Zytteglo™ erhalten haben. Keiner der Studienteilnehmer hat die Studie oder das Follow-up nach der Behandlung mit Zytteglo™ abgebrochen. Aus methodischer Sicht erfolgte die Analyse des Endpunktes nicht anhand des ITT-Prinzips, allerdings besteht keine Diskrepanz in der Anzahl der Studienteilnehmer zwischen ITT und TP.

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

## Endpunkt: Veränderung des Hb-Wertes zur Baseline

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

---

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie.

---

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Transplant Population (TP), definiert als alle Studienteilnehmer, die die Behandlung mit Zynteglo™ erhalten haben. Keiner der Studienteilnehmer hat die Studie oder das Follow-up nach der Behandlung mit Zynteglo™ abgebrochen. Aus methodischer Sicht erfolgte die Analyse des Endpunktes nicht anhand des ITT-Prinzips, allerdings besteht keine Diskrepanz in der Anzahl der Studienteilnehmer zwischen ITT und TP.

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, D, E

---



---

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, D, E

---



---

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---



---

## Endpunkt: Reduktion des Bedarfs einer Therapie zur Eisenelemination

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, D, E

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie.

---



---

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, D, E

---

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Transplant Population (TP), definiert als alle Studienteilnehmer, die die Behandlung mit Zynteglo™ erhalten haben. Keiner der Studienteilnehmer hat die Studie oder das Follow-up nach der Behandlung mit Zynteglo™ abgebrochen. Aus methodischer Sicht erfolgte die Analyse des Endpunktes nicht anhand des

ITT-Prinzips, allerdings besteht keine Diskrepanz in der Anzahl der Studienteilnehmer zwischen ITT und TP.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, D, E

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, D, E

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, D, E

---

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, D, E

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, D, E

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, D, E

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: Nachweis von Vektor-abgeleiteten replikationskompetente Lentiviren**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, D, E

---

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, D, E

---

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Transplant Population (TP), definiert als alle Studienteilnehmer, die die Behandlung mit Zynteglo™ erhalten haben. Keiner der Studienteilnehmer hat die Studie oder das Follow-up nach der Behandlung mit Zynteglo™ abgebrochen. Aus methodischer Sicht erfolgte die Analyse des Endpunktes nicht anhand des ITT-Prinzips, allerdings besteht keine Diskrepanz in der Anzahl der Studienteilnehmer zwischen ITT und TP.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, D, E

---



**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, D, E**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Anteil Studienteilnehmer, die die Definition der klonalen Dominanz erfüllen****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, D, E

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, D, E

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Transplant Population (TP), definiert als alle Studienteilnehmer, die die Behandlung mit Zynteglo™ erhalten haben. Keiner der Studienteilnehmer hat die Studie oder das Follow-up nach der Behandlung mit Zynteglo™ abgebrochen. Aus methodischer Sicht erfolgte die Analyse des Endpunktes nicht anhand des ITT-Prinzips, allerdings besteht keine Diskrepanz in der Anzahl der Studienteilnehmer zwischen ITT und TP.

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, D, E

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

**Studie HGB-204**

Tabelle 4-96 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HGB-204

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (106)	A
Studienprotokoll (110)	B
Statistischer Analyseplan (129)	C
Datenschnitt Juni 2019. Analyse der Effektivität, Sicherheit und HRQoL (115)	D
Thompson et al., 2018 (85)	E

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B, C, D, E

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie.

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:

A, B, C, D, E

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie

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:

A, B, C, D, E

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

**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: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Transplantationsbezogene Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie.

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Transplant Population (TP), definiert als alle Studienteilnehmer, die die Behandlung mit Zynteglo™ erhalten haben. Keiner der Studienteilnehmer hat die Studie oder das Follow-up nach der Behandlung mit Zynteglo™ abgebrochen. Aus methodischer Sicht erfolgte die Analyse des Endpunktes nicht anhand des ITT-Prinzips, allerdings ist davon auszugehen, dass die geringe Diskrepanz in der Anzahl der Studienteilnehmer (N=1) zwischen ITT und TP zu keinen relevanten Verzerrungen der Ergebnisse führt.

## 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

## 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

## Endpunkt: Transfusionsunabhängigkeit

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Transplant Population (TP), definiert als alle Studienteilnehmer, die die Behandlung mit Zynteglo™ erhalten haben. Keiner der Studienteilnehmer hat die Studie oder das Follow-up nach der Behandlung mit Zynteglo™ abgebrochen. Aus methodischer Sicht erfolgte die Analyse des Endpunktes nicht anhand des ITT-Prinzips, allerdings ist davon auszugehen, dass die geringe Diskrepanz in der Anzahl der Studienteilnehmer (N=1) zwischen ITT und TP zu keinen relevanten Verzerrungen der Ergebnisse führt.

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Transfusionsreduktion****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

---

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Transplant Population (TP), definiert als alle Studienteilnehmer, die die Behandlung mit Zylteglö™ erhalten haben. Keiner der Studienteilnehmer hat die Studie oder das Follow-up nach der Behandlung mit Zylteglö™ abgebrochen. Aus methodischer Sicht erfolgte die Analyse des Endpunktes nicht anhand des ITT-Prinzips, allerdings ist davon auszugehen, dass die geringe Diskrepanz in der Anzahl der Studienteilnehmer (N=1) zwischen ITT und TP zu keinen relevanten Verzerrungen der Ergebnisse führt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Veränderung des Hb-Wertes zur Baseline****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

---

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**



ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

---

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Transplant Population (TP), definiert als alle Studienteilnehmer, die die Behandlung mit Zynteglo™ erhalten haben. Keiner der Studienteilnehmer hat die Studie oder das Follow-up nach der Behandlung mit Zynteglo™ abgebrochen. Aus methodischer Sicht erfolgte die Analyse des Endpunktes nicht anhand des ITT-Prinzips, allerdings ist davon auszugehen, dass die geringe Diskrepanz in der Anzahl der Studienteilnehmer (N=1) zwischen ITT und TP zu keinen relevanten Verzerrungen der Ergebnisse führt.

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

## Endpunkt: Reduktion des Bedarfs einer Therapie zur Eisenelimination

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

---

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, nicht vergleichende Open-Label Interventionsstudie.

---

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, D, E

---

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Transplant Population (TP), definiert als alle Studienteilnehmer, die die Behandlung mit Zynteglo™ erhalten haben. Keiner der Studienteilnehmer hat die Studie oder das Follow-up nach der Behandlung mit Zynteglo™ abgebrochen. Aus methodischer Sicht erfolgte die Analyse des Endpunktes nicht anhand des ITT-Prinzips, allerdings ist davon auszugehen, dass die geringe Diskrepanz in der Anzahl der Studienteilnehmer (N=1) zwischen ITT und TP zu keinen relevanten Verzerrungen der Ergebnisse führt.

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, D, E

---



---

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, D, E

---



---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---



---

## Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, D, E

---

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie.

---

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, D, E

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, D, E**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, D, E**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Nachweis von Vektor-abgeleiteten replikationskompetente Lentiviren****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, D, E

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, D, E

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Transplant Population (TP), definiert als alle Studienteilnehmer, die die Behandlung mit Zynteglo™ erhalten haben. Keiner der Studienteilnehmer hat die Studie oder das Follow-up nach der Behandlung mit Zynteglo™ abgebrochen. Aus methodischer Sicht erfolgte die Analyse des Endpunktes nicht anhand des ITT-Prinzips, allerdings ist davon auszugehen, dass die geringe Diskrepanz in der Anzahl der Studienteilnehmer (N=1) zwischen ITT und TP zu keinen relevanten Verzerrungen der Ergebnisse führt.

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Anteil Patienten, die die Definition der klonalen Dominanz erfüllen****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Transplant Population (TP), definiert als alle Studienteilnehmer, die die Behandlung mit Zynteglo™ erhalten haben. Keiner der Studienteilnehmer hat die Studie oder das Follow-up nach der Behandlung mit Zynteglo™ abgebrochen. Aus methodischer Sicht erfolgte die Analyse des Endpunktes nicht anhand des ITT-Prinzips, allerdings ist davon auszugehen, dass die geringe Diskrepanz in der Anzahl der Studienteilnehmer (N=1) zwischen ITT und TP zu keinen relevanten Verzerrungen der Ergebnisse führt.

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, D, E

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, D, E

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

**Studie HGB-212**

Tabelle 4-97 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HGB-212

**Studie: HGB-212****Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll (114)	A
Datenschnitt Juni 2019. Analyse der Effektivität, Sicherheit und HRQoL (115)	B

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie.

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:

A, B

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie.

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:  
A, B

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie.

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie.

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie.

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B

**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: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Transplantationsbezogene Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**



ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

---

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie.

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

---

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Transplant Population (TP), definiert als alle Studienteilnehmer, die die Behandlung mit Zynteglo™ erhalten haben. Keiner der Studienteilnehmer hat die Studie oder das Follow-up nach der Behandlung mit Zynteglo™ abgebrochen. Aus methodischer Sicht erfolgte die Analyse des Endpunktes nicht anhand des ITT-Prinzips. Die Studie ist zum aktuellen Stand laufend und ein Studienteilnehmer hat die Zynteglo™-Infusion noch nicht erhalten. Es ist davon auszugehen, dass die zur Zeit bestehende geringe Diskrepanz in der Anzahl der Studienteilnehmer (N=1) zwischen ITT und TP zu keinen relevanten Verzerrungen der Ergebnisse führt und durch den weiteren Verlauf der Studie behoben wird.

---

## 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

## 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Transfusionsunabhängigkeit**

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

---

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie.

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

---

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Transplant Population (TP), definiert als alle Studienteilnehmer, die die Behandlung mit Zynteglo™ erhalten haben. Keiner der Studienteilnehmer hat die Studie oder das Follow-up nach der Behandlung mit Zynteglo™ abgebrochen. Aus methodischer Sicht erfolgte die Analyse des Endpunktes nicht anhand des ITT-Prinzips. Die Studie ist zum aktuellen Stand laufend und ein Studienteilnehmer hat die Zynteglo™-Infusion noch nicht erhalten. Es ist davon auszugehen, dass die zur Zeit bestehende geringe Diskrepanz in der Anzahl der Studienteilnehmer (N=1) zwischen ITT und TP zu keinen relevanten Verzerrungen der Ergebnisse führt und durch den weiteren Verlauf der Studie behoben wird.

---

## 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

## 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Transfusionsreduktion**

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie.

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Transplant Population (TP), definiert als alle Studienteilnehmer, die die Behandlung mit Zynteglo™ erhalten haben. Keiner der Studienteilnehmer hat die Studie oder das Follow-up nach der Behandlung mit Zynteglo™ abgebrochen. Aus methodischer Sicht erfolgte die Analyse des Endpunktes nicht anhand des ITT-Prinzips. Die Studie ist zum aktuellen Stand laufend und ein Studienteilnehmer hat die Zynteglo™-Infusion noch nicht erhalten. Es ist davon auszugehen, dass die zur Zeit bestehende geringe Diskrepanz in der Anzahl der Studienteilnehmer (N=1) zwischen ITT und TP zu keinen relevanten Verzerrungen der Ergebnisse führt und durch den weiteren Verlauf der Studie behoben wird.

## 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

## 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Veränderung des Hb-Wertes zur Baseline**

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie.

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Transplant Population (TP), definiert als alle Studienteilnehmer, die die Behandlung mit Zynteglo™ erhalten haben. Keiner der Studienteilnehmer hat die Studie oder das Follow-up nach der Behandlung mit Zynteglo™ abgebrochen. Aus methodischer Sicht erfolgte die Analyse des Endpunktes nicht anhand des ITT-Prinzips. Die Studie ist zum aktuellen Stand laufend und ein Studienteilnehmer hat die Zynteglo™-Infusion noch nicht erhalten. Es ist davon auszugehen, dass die zur Zeit bestehende geringe Diskrepanz in der Anzahl der Studienteilnehmer (N=1) zwischen ITT und TP zu keinen relevanten Verzerrungen der Ergebnisse führt und durch den weiteren Verlauf der Studie behoben wird.

## 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

## 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Reduktion des Bedarfs einer Therapie zur Eisenelemination**

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie.

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Transplant Population (TP), definiert als alle Studienteilnehmer, die die Behandlung mit Zynteglo™ erhalten haben. Keiner der Studienteilnehmer hat die Studie oder das Follow-up nach der Behandlung mit Zynteglo™ abgebrochen. Aus methodischer Sicht erfolgte die Analyse des Endpunktes nicht anhand des ITT-Prinzips. Die Studie ist zum aktuellen Stand laufend und ein Studienteilnehmer hat die Zynteglo™-Infusion noch nicht erhalten. Es ist davon auszugehen, dass die zur Zeit bestehende geringe Diskrepanz in der Anzahl der Studienteilnehmer (N=1) zwischen ITT und TP zu keinen relevanten Verzerrungen der Ergebnisse führt und durch den weiteren Verlauf der Studie behoben wird.

## 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

## 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, nicht vergleichende Open-Label Interventionsstudie.

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

## 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

## 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

## Endpunkt: Nachweis von Vektor-abgeleitete replikationskompetente Lentiviren

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, nicht vergleichende Open-Label Interventionsstudie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

---

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Transplant Population (TP), definiert als alle Studienteilnehmer, die die Behandlung mit Zynteglo™ erhalten haben. Keiner der Studienteilnehmer hat die Studie oder das Follow-up nach der Behandlung mit Zynteglo™ abgebrochen. Aus methodischer Sicht erfolgte die Analyse des Endpunktes nicht anhand des ITT-Prinzips. Die Studie ist zum aktuellen Stand laufend und ein Studienteilnehmer hat die Zynteglo™-Infusion noch nicht erhalten. Es ist davon auszugehen, dass die zur Zeit bestehende geringe Diskrepanz in der Anzahl der Studienteilnehmer (N=1) zwischen ITT und TP zu keinen relevanten Verzerrungen der Ergebnisse führt und durch den weiteren Verlauf der Studie behoben wird.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Anteil Patienten, die die Definition der klonalen Dominanz erfüllen****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

---

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, nicht vergleichende Open-Label Interventionsstudie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

---

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Transplant Population (TP), definiert als alle Studienteilnehmer, die die Behandlung mit Zynteglo™ erhalten haben. Keiner der Studienteilnehmer hat die Studie oder das Follow-up nach der Behandlung mit Zynteglo™ abgebrochen. Aus methodischer Sicht erfolgte die Analyse des Endpunktes nicht anhand des ITT-Prinzips. Die Studie ist zum aktuellen Stand laufend und ein Studienteilnehmer hat die Zynteglo™-Infusion noch nicht erhalten. Es ist davon auszugehen, dass die zur Zeit bestehende geringe Diskrepanz in der Anzahl der Studienteilnehmer (N=1) zwischen ITT und TP zu keinen relevanten Verzerrungen der Ergebnisse führt und durch den weiteren Verlauf der Studie behoben wird.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:



**Studie LTF-303**

Tabelle 4-98 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LTF-303

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genau Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (108)	A
Studienprotokoll (112)	B
Statistischer Analyseplan (130)	C
Datenschnitt Juni 2019. Analyse der Effektivität, Sicherheit und HRQoL (115)	D

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B, C, D

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, unverblindete Follow-up Studie.

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:

A, B, C, D

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, unverblindete Follow-up Studie.

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:

A, B, C, D

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, unverblindete Follow-up Studie.

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, unverblindete Follow-up Studie.

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, unverblindete Follow-up Studie.

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

**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: Gesamtüberleben****5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, unverblindete Interventionsstudie.

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Transfusionsunabhängigkeit****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, unverblindete Follow-up Studie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Transplant Population (TP). Bei der Studie LTF-303 handelt es sich um eine Langzeit Follow-up Studie der Studienteilnehmer, die in der jeweiligen Ursprungsstudie (HGB-207, -205, -204, -212) mit Zyteglo™ behandelt wurden (Transplant Population, TP). Die Anzahl der eingeschlossenen Studienteilnehmer entspricht somit der Anzahl der analysierten Studienteilnehmer in der Studie LTF-303.

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Transfusionsreduktion****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, unverblindete Studie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, D

---

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Transplant Population (TP). Bei der Studie LTF-303 handelt es sich um eine Langzeit Follow-up Studie der Studienteilnehmer, die in der jeweiligen Ursprungsstudie (HGB-207, -205, -204, -212) mit Zytenglo™ behandelt wurden (Transplant Population, TP). Die Anzahl der eingeschlossenen Studienteilnehmer entspricht somit der Anzahl der analysierten Studienteilnehmer in der Studie LTF-303.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, D

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, D

---



---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---



---

**Endpunkt: Veränderung des Hb-Wertes zu Baseline**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, D

---

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, unverblindete Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, D

---

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Transplant Population (TP). Bei der Studie LTF-303 handelt es sich um eine Langzeit Follow-up Studie der Studienteilnehmer, die in der jeweiligen Ursprungsstudie (HGB-207, -205, -204, -212) mit Zynteglo™ behandelt wurden (Transplant Population, TP). Die Anzahl der eingeschlossenen Studienteilnehmer entspricht somit der Anzahl der analysierten Studienteilnehmer in der Studie LTF-303.

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, D

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, D

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

### Endpunkt: Reduktion des Bedarfs einer Therapie zur Eisenelimination

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, D

---

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, unverblindete Studie.

---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, D

---

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Transplant Population (TP). Bei der Studie LTF-303 handelt es sich um eine Langzeit Follow-up Studie der Studienteilnehmer, die in der jeweiligen Ursprungsstudie (HGB-207, -205, -204, -212) mit Zynteglo™

behandelt wurden (Transplant Population, TP). Die Anzahl der eingeschlossenen Studienteilnehmer entspricht somit der Anzahl der analysierten Studienteilnehmer in der Studie LTF-303.

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, D

---

---

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, D

---

---

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

### Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, D

---

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, nicht vergleichende Langzeit Follow-up Studie.

---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, D

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, D**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Nachweis von Vektor-abgeleitete replikationskompetente Lentiviren****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, D

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, nicht vergleichende Langzeit Follow-up Studie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, D

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Transplant Population (TP). Bei der Studie LTF-303 handelt es sich um eine Langzeit Follow-up Studie der Studienteilnehmer, die in der jeweiligen Ursprungsstudie (HGB-207, -205, -204, -212) mit Zynteglo™ behandelt wurden (Transplant Population, TP). Die Anzahl der eingeschlossenen Studienteilnehmer entspricht somit der Anzahl der analysierten Studienteilnehmer in der Studie LTF-303.



**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, D**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Anteil Patienten, die die Definition der klonalen Dominanz erfüllen****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Es handelt sich bei der Studie um eine einarmige, unverblindete Studie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Transplant Population (TP). Bei der Studie LTF-303 handelt es sich um eine Langzeit Follow-up Studie der Studienteilnehmer, die in der jeweiligen Ursprungsstudie (HGB-207, -205, -204, -212) mit Zynteglo™ behandelt wurden (Transplant Population, TP). Die Anzahl der eingeschlossenen Studienteilnehmer entspricht somit der Anzahl der analysierten Studienteilnehmer in der Studie LTF-303.

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, D

---

---

**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: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

**für randomisierte Studien:****Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *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:

---

---

**Anhang 4-G: Ergänzende Ergebnisse zu Abschnitt 4.3.2.3.3**

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

Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – UE, welche bei  $\geq 10\%$  der Studienteilnehmer auftraten, nach **SOC** und **PT** aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel; separiert nach Studie

Studie	HGB-207 n/N <sup>b</sup> (%)	HGB-205 n/N <sup>b</sup> (%)	HGB-204 n/N <sup>b</sup> (%)	HGB-212 n/N <sup>b</sup> (%)	Gesamt <sup>a</sup> n/N <sup>b</sup> (%)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	16/16 (100,0)	4/4 (100,0)	10/11 (90,9)	3/4 (75,0)	33/35 (94,3)
<i>Thrombozytopenie</i>	16/16 (100,0)	4/4 (100,0)	10/11 (90,9)	3/4 (75,0)	33/35 (94,3)
<i>Anämie</i>	11/16 (68,8)	4/4 (100,0)	9/11 (81,8)	3/4 (75,0)	27/35 (77,1)
<i>Neutropenie</i>	11/16 (68,8)	4/4 (100,0)	6/11 (54,5)	3/4 (75,0)	24/35 (68,6)
<i>Leukopenie</i>	10/16 (62,5)	0/4	5/11 (45,5)	2/4 (50,0)	17/35 (48,6)
<i>Febrile Neutropenie</i>	4/16 (25,0)	0/4	7/11 (63,6)	1/4 (25,0)	12/35 (34,3)
<i>Leukozytose</i>	1/16 (6,3)	1/4 (25,0)	1/11 (9,1)	0/4	3/35 (8,6)
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	2/16 (12,5)	1/4 (25,0)	0/11	0/4	3/35 (8,6)
<i>Vertigo</i>	2/16 (12,5)	1/4 (25,0)	0/11	0/4	3/35 (8,6)
<b>Augenerkrankungen</b>	2/16 (12,5)	0/4	1/11 (9,1)	1/4 (25,0)	4/35 (11,4)
<i>Bindehautblutung</i>	1/16 (6,3)	0/4	0/11	1/4 (25,0)	2/35 (5,7)
<b>Gastrointestinale Erkrankungen</b>	16/16 (100,0)	4/4 (100,0)	10/11 (90,9)	4/4 (100,0)	34/35 (97,1)
<i>Stomatitis</i>	11/16 (68,8)	4/4 (100,0)	8/11 (72,7)	2/4 (50,0)	25/35 (71,4)
<i>Übelkeit</i>	9/16 (56,3)	3/4 (75,0)	7/11 (63,6)	1/4 (25,0)	20/35 (57,1)
<i>Erbrechen</i>	9/16 (56,3)	2/4 (50,0)	4/11 (36,4)	1/4 (25,0)	16/35 (45,7)
<i>Abdominalschmerz</i>	6/16 (37,5)	4/4 (100,0)	3/11 (27,3)	2/4 (50,0)	15/35 (42,9)
<i>Diarrhö</i>	4/16 (25,0)	3/4 (75,0)	4/11 (36,4)	1/4 (25,0)	12/35 (34,3)
<i>Obstipation</i>	6/16 (37,5)	1/4 (25,0)	4/11 (36,4)	0/4	11/35 (31,4)
<i>Dyspepsie</i>	2/16 (12,5)	0/4	4/11 (36,4)	0/4	6/35 (17,1)
<i>Zahnfleischbluten</i>	3/16 (18,8)	1/4 (25,0)	1/11 (9,1)	0/4	5/35 (14,3)

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

Studie	HGB-207 n/N <sup>b</sup> (%)	HGB-205 n/N <sup>b</sup> (%)	HGB-204 n/N <sup>b</sup> (%)	HGB-212 n/N <sup>b</sup> (%)	Gesamt <sup>a</sup> n/N <sup>b</sup> (%)
<i>Schmerzen Oberbauch</i>	2/16 (12,5)	0/4	1/11 (9,1)	1/4 (25,0)	4/35 (11,4)
<i>Analentzündung</i>	2/16 (12,5)	2/4 (50,0)	0/11	0/4	4/35 (11,4)
<i>Analblutung</i>	3/16 (18,8)	0/4	0/11	0/4	3/35 (8,6)
<i>Gastritis</i>	0/16	0/4	2/11 (18,2)	0/4	2/35 (5,7)
<i>Proktalgie</i>	0/16	0/4	2/11 (18,2)	0/4	2/35 (5,7)
<i>Lippentrockenheit</i>	0/16	1/4 (25,0)	0/11	0/4	1/35 (2,9)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	13/16 (81,3)	4/4 (100,0)	9/11 (81,8)	3/4 (75,0)	29/35 (82,9)
<i>Fieber</i>	9/16 (56,3)	4/4 (100,0)	3/11 (27,3)	1/4 (25,0)	17/35 (48,6)
<i>Ermüdung</i>	4/16 (25,0)	1/4 (25,0)	4/11 (36,4)	0/4	9/35 (25,7)
<i>Schmerzen an der Katheterstelle</i>	3/16 (18,8)	1/4 (25,0)	4/11 (36,4)	0/4	8/35 (22,9)
<i>Schmerz</i>	2/16 (12,5)	1/4 (25,0)	1/11 (9,1)	0/4	4/35 (11,4)
<i>Blutungen an der Katheterstelle</i>	2/16 (12,5)	0/4	1/11 (9,1)	0/4	3/35 (8,6)
<i>Schleimhautentzündung</i>	2/16 (12,5)	0/4	0/11	1/4 (25,0)	3/35 (8,6)
<i>Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs</i>	1/16 (6,3)	0/4	2/11 (18,2)	0/4	3/35 (8,6)
<i>Xerose</i>	0/16	3/4 (75,0)	0/11	0/4	3/35 (8,6)
<i>Schüttelfrost</i>	1/16 (6,3)	1/4 (25,0)	0/11	0/4	2/35 (5,7)
<i>Schmerzen an der Punktionsstelle</i>	0/16	2/4 (50,0)	0/11	0/4	2/35 (5,7)
<i>Schmerzen an der Applikationsstelle</i>	0/16	0/4	0/11	1/4 (25,0)	1/35 (2,9)
<i>Kältegefühl</i>	0/16	1/4 (25,0)	0/11	0/4	1/35 (2,9)
<i>Hypothermie</i>	0/16	1/4 (25,0)	0/11	0/4	1/35 (2,9)

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

Studie	HGB-207 n/N <sup>b</sup> (%)	HGB-205 n/N <sup>b</sup> (%)	HGB-204 n/N <sup>b</sup> (%)	HGB-212 n/N <sup>b</sup> (%)	Gesamt <sup>a</sup> n/N <sup>b</sup> (%)
<i>Entzündung an der Injektions- stelle</i>	0/16	1/4 (25,0)	0/11	0/4	1/35 (2,9)
<i>Ödem peripher</i>	0/16	0/4	0/11	1/4 (25,0)	1/35 (2,9)
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	3/16 (18,8)	0/4	3/11 (27,3)	0/4	6/35 (17,1)
<i>Leberkrankheit mit Venenoakklusion</i>	3/16 (18,8)	0/4	2/11 (18,2)	0/4	5/35 (14,3)
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	1/16 (6,3)	0/4	2/11 (18,2)	0/4	3/35 (8,6)
<i>Arzneimittelüberempfindlichkeit</i>	0/16	0/4	2/11 (18,2)	0/4	2/35 (5,7)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	12/16 (75,0)	4/4 (100,0)	10/11 (90,9)	2/4 (50,0)	28/35 (80,0)
<i>Follikulitis</i>	4/16 (25,0)	1/4 (25,0)	1/11 (9,1)	0/4	6/35 (17,1)
<i>Nasopharyngitis</i>	3/16 (18,8)	0/4	1/11 (9,1)	0/4	4/35 (11,4)
<i>Infektion der oberen Atemwege</i>	4/16 (25,0)	0/4	0/11	0/4	4/35 (11,4)
<i>Gastroenteritis</i>	1/16 (6,3)	1/4 (25,0)	1/11 (9,1)	0/4	3/35 (8,6)
<i>Rhinitis</i>	1/16 (6,3)	1/4 (25,0)	0/11	1/4 (25,0)	3/35 (8,6)
<i>Neutropenische Sepsis</i>	2/16 (12,5)	0/4	0/11	0/4	2/35 (5,7)
<i>Paronychie</i>	0/16	0/4	2/11 (18,2)	0/4	2/35 (5,7)
<i>Pneumonie</i>	1/16 (6,3)	1/4 (25,0)	0/11	0/4	2/35 (5,7)
<i>Clostridium difficile-Infektion</i>	0/16	1/4 (25,0)	0/11	0/4	1/35 (2,9)
<i>Mastitis</i>	0/16	1/4 (25,0)	0/11	0/4	1/35 (2,9)
<i>Schleimhautinfektion</i>	0/16	0/4	0/11	1/4 (25,0)	1/35 (2,9)
<i>Oraler Herpes</i>	0/16	1/4 (25,0)	0/11	0/4	1/35 (2,9)
<i>Weichteilinfektion</i>	0/16	0/4	0/11	1/4 (25,0)	1/35 (2,9)

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

Studie	HGB-207 n/N <sup>b</sup> (%)	HGB-205 n/N <sup>b</sup> (%)	HGB-204 n/N <sup>b</sup> (%)	HGB-212 n/N <sup>b</sup> (%)	Gesamt <sup>a</sup> n/N <sup>b</sup> (%)
<i>Systemische Infektion</i>	0/16	0/4	0/11	1/4 (25,0)	1/35 (2,9)
<i>Zahninfektion</i>	0/16	1/4 (25,0)	0/11	0/4	1/35 (2,9)
<i>Harnwegsinfektion</i>	0/16	1/4 (25,0)	0/11	0/4	1/35 (2,9)
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	11/16 (68,8)	1/4 (25,0)	10/11 (90,9)	1/4 (25,0)	23/35 (65,7)
<i>Schmerzen während eines Eingriffes</i>	7/16 (43,8)	0/4	6/11 (54,5)	1/4 (25,0)	14/35 (40,0)
<i>Transfusionsreaktion</i>	2/16 (12,5)	0/4	6/11 (54,5)	0/4	8/35 (22,9)
<i>Hautabschürfung</i>	1/16 (6,3)	0/4	3/11 (27,3)	0/4	4/35 (11,4)
<i>Kontusion</i>	2/16 (12,5)	0/4	1/11 (9,1)	0/4	3/35 (8,6)
<i>Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion</i>	1/16 (6,3)	0/4	2/11 (18,2)	0/4	3/35 (8,6)
<i>Risswunde</i>	0/16	0/4	2/11 (18,2)	0/4	2/35 (5,7)
<i>Unabsichtliche Überdosierung</i>	0/16	1/4 (25,0)	0/11	0/4	1/35 (2,9)
<b>Untersuchungen</b>	9/16 (56,3)	3/4 (75,0)	6/11 (54,5)	2/4 (50,0)	20/35 (57,1)
<i>Alaninaminotransferase erhöht</i>	5/16 (31,3)	3/4 (75,0)	3/11 (27,3)	0/4	11/35 (31,4)
<i>Aspartataminotransferase erhöht</i>	4/16 (25,0)	3/4 (75,0)	3/11 (27,3)	0/4	10/35 (28,6)
<i>Bilirubin im Blut erhöht</i>	4/16 (25,0)	0/4	3/11 (27,3)	0/4	7/35 (20,0)
<i>Gamma-Glutamyltransferase erhöht</i>	2/16 (12,5)	2/4 (50,0)	1/11 (9,1)	1/4 (25,0)	6/35 (17,1)
<i>C-reaktives Protein erhöht</i>	1/16 (6,3)	0/4	0/11	1/4 (25,0)	2/35 (5,7)
<i>Aspergillus-Test positiv</i>	0/16	1/4 (25,0)	0/11	0/4	1/35 (2,9)

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

Studie	HGB-207 n/N <sup>b</sup> (%)	HGB-205 n/N <sup>b</sup> (%)	HGB-204 n/N <sup>b</sup> (%)	HGB-212 n/N <sup>b</sup> (%)	Gesamt <sup>a</sup> n/N <sup>b</sup> (%)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	8/16 (50,0)	2/4 (50,0)	5/11 (45,5)	1/4 (25,0)	16/35 (45,7)
<i>Hypokaliämie</i>	4/16 (25,0)	2/4 (50,0)	2/11 (18,2)	0/4	8/35 (22,9)
<i>Appetit vermindert</i>	3/16 (18,8)	0/4	1/11 (9,1)	0/4	4/35 (11,4)
<i>Hypokalzämie</i>	3/16 (18,8)	0/4	1/11 (9,1)	0/4	4/35 (11,4)
<i>Hypophosphatämie</i>	3/16 (18,8)	1/4 (25,0)	0/11	0/4	4/35 (11,4)
<i>Überwässerung</i>	2/16 (12,5)	0/4	1/11 (9,1)	0/4	3/35 (8,6)
<i>Hypomagnesiämie</i>	2/16 (12,5)	0/4	1/11 (9,1)	0/4	3/35 (8,6)
<i>Metabolische Azidose</i>	0/16	0/4	0/11	1/4 (25,0)	1/35 (2,9)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	8/16 (50,0)	1/4 (25,0)	6/11 (54,5)	2/4 (50,0)	17/35 (48,6)
<i>Knochenschmerzen</i>	4/16 (25,0)	0/4	2/11 (18,2)	1/4 (25,0)	7/35 (20,0)
<i>Schmerz in einer Extremität</i>	3/16 (18,8)	1/4 (25,0)	1/11 (9,1)	0/4	5/35 (14,3)
<i>Rückenschmerzen</i>	1/16 (6,3)	0/4	2/11 (18,2)	0/4	3/35 (8,6)
<i>Muskuloskeletale Beschwerden</i>	1/16 (6,3)	0/4	2/11 (18,2)	0/4	3/35 (8,6)
<i>Flankenschmerz</i>	0/16	0/4	1/11 (9,1)	1/4 (25,0)	2/35 (5,7)
<b>Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>	0/16	1/4 (25,0)	0/11	0/4	1/35 (2,9)
<i>Papillom der Haut</i>	0/16	1/4 (25,0)	0/11	0/4	1/35 (2,9)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	8/16 (50,0)	1/4 (25,0)	6/11 (54,5)	2/4 (50,0)	17/35 (48,6)
<i>Kopfschmerz</i>	7/16 (43,8)	0/4	6/11 (54,5)	2/4 (50,0)	15/35 (42,9)
<i>Schwindelgefühl</i>	1/16 (6,3)	0/4	1/11 (9,1)	1/4 (25,0)	3/35 (8,6)

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

Studie	HGB-207 n/N <sup>b</sup> (%)	HGB-205 n/N <sup>b</sup> (%)	HGB-204 n/N <sup>b</sup> (%)	HGB-212 n/N <sup>b</sup> (%)	Gesamt <sup>a</sup> n/N <sup>b</sup> (%)
<i>Periphere sensorische Neuropathie</i>	0/16	0/4	2/11 (18,2)	0/4	2/35 (5,7)
<i>Krampfanfall</i>	0/16	1/4 (25,0)	0/11	0/4	1/35 (2,9)
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	4/16 (25,0)	3/4 (75,0)	4/11 (36,4)	0/4	11/35 (31,4)
<i>Schlaflosigkeit</i>	3/16 (18,8)	2/4 (50,0)	4/11 (36,4)	0/4	9/35 (25,7)
<i>Angst</i>	3/16 (18,8)	1/4 (25,0)	0/11	0/4	4/35 (11,4)
<i>Endogene Depression</i>	0/16	1/4 (25,0)	0/11	0/4	1/35 (2,9)
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	3/16 (18,8)	1/4 (25,0)	5/11 (45,5)	0/4	9/35 (25,7)
<i>Menstruation unregelmäßig</i>	1/16 (6,3)	0/4	4/11 (36,4)	0/4	5/35 (14,3)
<i>Nachlassen der ovariellen Funktion</i>	1/16 (6,3)	0/4	2/11 (18,2)	0/4	3/35 (8,6)
<i>Vaginale Blutung</i>	0/16	0/4	2/11 (18,2)	0/4	2/35 (5,7)
<i>Ovarialzyste</i>	0/16	1/4 (25,0)	0/11	0/4	1/35 (2,9)
<i>Vorzeitige Menopause</i>	0/16	1/4 (25,0)	0/11	0/4	1/35 (2,9)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	13/16 (81,3)	2/4 (50,0)	9/11 (81,8)	1/4 (25,0)	25/35 (71,4)
<i>Epistaxis</i>	8/16 (50,0)	1/4 (25,0)	6/11 (54,5)	0/4	15/35 (42,9)
<i>Husten</i>	6/16 (37,5)	0/4	1/11 (9,1)	0/4	7/35 (20,0)
<i>Dyspnoe</i>	2/16 (12,5)	0/4	1/11 (9,1)	1/4 (25,0)	4/35 (11,4)
<i>Hypoxie</i>	2/16 (12,5)	0/4	1/11 (9,1)	0/4	3/35 (8,6)
<i>Schmerzen im Oropharynx</i>	3/16 (18,8)	0/4	0/11	0/4	3/35 (8,6)
<i>Rachenentzündung</i>	1/16 (6,3)	0/4	2/11 (18,2)	0/4	3/35 (8,6)



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

Studie	HGB-207 n/N <sup>b</sup> (%)	HGB-205 n/N <sup>b</sup> (%)	HGB-204 n/N <sup>b</sup> (%)	HGB-212 n/N <sup>b</sup> (%)	Gesamt <sup>a</sup> n/N <sup>b</sup> (%)
<i>Allergische Rhinitis</i>	0/16	1/4 (25,0)	1/11 (9,1)	0/4	2/35 (5,7)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	11/16 (68,8)	4/4 (100,0)	10/11 (90,9)	3/4 (75,0)	28/35 (80,0)
<i>Alopezie</i>	5/16 (31,3)	4/4 (100,0)	9/11 (81,8)	2/4 (50,0)	20/35 (57,1)
<i>Pruritus</i>	4/16 (25,0)	2/4 (50,0)	2/11 (18,2)	1/4 (25,0)	9/35 (25,7)
<i>Ausschlag</i>	2/16 (12,5)	0/4	0/11	1/4 (25,0)	3/35 (8,6)
<i>Hauthyperpigmentierung</i>	1/16 (6,3)	0/4	1/11 (9,1)	1/4 (25,0)	3/35 (8,6)
<i>Ekchymose</i>	0/16	0/4	2/11 (18,2)	0/4	2/35 (5,7)
<i>Petechien</i>	0/16	1/4 (25,0)	1/11 (9,1)	0/4	2/35 (5,7)
<i>Hautulkus</i>	2/16 (12,5)	0/4	0/11	0/4	2/35 (5,7)
<i>Ausschlag makulo-papuloes</i>	0/16	0/4	0/11	1/4 (25,0)	1/35 (2,9)
<i>Hauterkrankung</i>	0/16	0/4	0/11	1/4 (25,0)	1/35 (2,9)
<b>Vaskuläre Erkrankung</b>	2/16 (12,5)	1/4 (25,0)	2/11 (18,2)	1/4 (25,0)	6/35 (17,1)
<i>Hitzewallung</i>	0/16	1/4 (25,0)	1/11 (9,1)	0/4	2/35 (5,7)
<i>Hypertonie</i>	1/16 (6,3)	0/4	0/11	1/4 (25,0)	2/35 (5,7)

Unerwünschte Ereignisse im Zeitraum zwischen dem Datum der Einverständniserklärung und der letzte Studienuntersuchung. Die letzte Studienuntersuchung ist definiert als jede relevante Erhebung von unerwünschten Ereignissen, selbst wenn diese Erhebung außerhalb der geplanten Studienuntersuchungen stattgefunden hat, und kann in der Ursprungsstudie oder in der LTF-303 stattgefunden haben.

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Intention-to-Treat Population (ITT), definiert als alle Studienteilnehmer, die eine Behandlung im Rahmen der Studie erhalten haben, beginnend bei der Mobilisierung mit G-CSF und Plerixafor.

a: Alle Studienteilnehmer im zu bewertenden Anwendungsgebiet von Zyteglo™ aus den Studien HGB-207, -205, -204, -212 und LTF-303.

b: Studienteilnehmer unter Risiko.

Ref.: (116)

ITT: Intention-to-Treat; M: Datum zum Start der Mobilisierung; N: Anzahl an Studienteilnehmer; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Wert zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt; NE: Datum des Engraftments der neutrophilen Granulozyten; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

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

Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – SUE, welche bei  $\geq 2\%$  der Studienteilnehmer auftraten, nach SOC und *PT* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel; separiert nach Studie

Studie	HGB-207 n/N <sup>b</sup> (%)	HGB-205 n/N <sup>b</sup> (%)	HGB-204 n/N <sup>b</sup> (%)	HGB-212 n/N <sup>b</sup> (%)	Gesamt <sup>a</sup> n/N <sup>b</sup> (%)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	2/16 (12,5)	0/4	1/11 (9,1)	0/4	3/35 (8,6)
<i>Thrombozytopenie</i>	2/16 (12,5)	0/4	0/11	0/4	2/35 (5,7)
<i>Neutropenie</i>	0/16	0/4	1/11 (9,1)	0/4	1/35 (2,9)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	1/16 (6,3)	0/4	0/11	0/4	1/35 (2,9)
<i>Blutungen an der Katheterstelle</i>	1/16 (6,3)	0/4	0/11	0/4	1/35 (2,9)
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	3/16 (18,8)	0/4	1/11 (9,1)	0/4	4/35 (11,4)
<i>Leberkrankheit mit Venenokklusion</i>	3/16 (18,8)	0/4	1/11 (9,1)	0/4	4/35 (11,4)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	3/16 (18,8)	2/4 (50,0)	3/11 (27,3)	1/4 (25,0)	9/35 (25,7)
<i>Appendizitis</i>	0/16	0/4	1/11 (9,1)	0/4	1/35 (2,9)
<i>Asymptomatische HIV-Infektion</i>	0/16	0/4	1/11 (9,1)	0/4	1/35 (2,9)
<i>Bakterielle Bakteraemie</i>	0/16	0/4	1/11 (9,1)	0/4	1/35 (2,9)
<i>Diarrhö infektiöses</i>	0/16	0/4	1/11 (9,1)	0/4	1/35 (2,9)
<i>Gastroenteritis</i>	0/16	0/4	1/11 (9,1)	0/4	1/35 (2,9)
<i>Virale Gastroenteritis</i>	1/16 (6,3)	0/4	0/11	0/4	1/35 (2,9)
<i>Infektion der unteren Atemwege</i>	1/16 (6,3)	0/4	0/11	0/4	1/35 (2,9)
<i>Neutropenische Sepsis</i>	1/16 (6,3)	0/4	0/11	0/4	1/35 (2,9)
<i>Pneumonie</i>	0/16	1/4 (25,0)	0/11	0/4	1/35 (2,9)
<i>Salmonellen-Bakteriämie</i>	0/16	0/4	1/11 (9,1)	0/4	1/35 (2,9)

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

Studie	HGB-207 n/N <sup>b</sup> (%)	HGB-205 n/N <sup>b</sup> (%)	HGB-204 n/N <sup>b</sup> (%)	HGB-212 n/N <sup>b</sup> (%)	Gesamt <sup>a</sup> n/N <sup>b</sup> (%)
<i>Weichteilinfektion</i>	0/16	0/4	0/11	1/4 (25,0)	1/35 (2,9)
<i>Zahninfektion</i>	0/16	1/4 (25,0)	0/11	0/4	1/35 (2,9)
<i>Virusinfektion</i>	0/16	0/4	1/11 (9,1)	0/4	1/35 (2,9)
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	2/16 (12,5)	1/4 (25,0)	1/11 (9,1)	0/4	4/35 (11,4)
<i>Unabsichtliche Überdosierung</i>	0/16	1/4 (25,0)	0/11	0/4	1/35 (2,9)
<i>Kontusion</i>	1/16 (6,3)	0/4	0/11	0/4	1/35 (2,9)
<i>Blutung nach einem Eingriff</i>	0/16	0/4	1/11 (9,1)	0/4	1/35 (2,9)
<i>Transfusionsreaktion</i>	1/16 (6,3)	0/4	0/11	0/4	1/35 (2,9)
<b>Untersuchungen</b>	1/16 (6,3)	0/4	0/11	0/4	1/35 (2,9)
<i>Blutkultur positiv</i>	1/16 (6,3)	0/4	0/11	0/4	1/35 (2,9)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	1/16 (6,3)	1/4 (25,0)	0/11	0/4	2/35 (5,7)
<i>Hypokaliämie</i>	1/16 (6,3)	0/4	0/11	0/4	1/35 (2,9)
<i>Hypophosphatämie</i>	0/16	1/4 (25,0)	0/11	0/4	1/35 (2,9)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	0/16	1/4 (25,0)	0/11	0/4	1/35 (2,9)
<i>Krampfanfall</i>	0/16	1/4 (25,0)	0/11	0/4	1/35 (2,9)
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	0/16	1/4 (25,0)	0/11	0/4	1/35 (2,9)
<i>Endogene Depression</i>	0/16	1/4 (25,0)	0/11	0/4	1/35 (2,9)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	1/16 (6,3)	0/4	0/11	0/4	1/35 (2,9)
<i>Hypoxie</i>	1/16 (6,3)	0/4	0/11	0/4	1/35 (2,9)

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

Studie	HGB-207 n/N <sup>b</sup> (%)	HGB-205 n/N <sup>b</sup> (%)	HGB-204 n/N <sup>b</sup> (%)	HGB-212 n/N <sup>b</sup> (%)	Gesamt <sup>a</sup> n/N <sup>b</sup> (%)
<b>Vaskuläre Erkrankung</b>	1/16 (6,3)	0/4	1/11 (9,1)	0/4	2/35 (5,7)
<i>Hypotonie</i>	1/16 (6,3)	0/4	0/11	0/4	1/35 (2,9)
<i>Thrombose der Vena cava</i>	0/16	0/4	1/11 (9,1)	0/4	1/35 (2,9)

Unerwünschte Ereignisse im Zeitraum zwischen dem Datum der Einverständniserklärung und der letzte Studienuntersuchung. Die letzte Studienuntersuchung ist definiert als jede relevante Erhebung von unerwünschten Ereignissen, selbst wenn diese Erhebung außerhalb der geplanten Studienuntersuchungen stattgefunden hat, und kann in der Ursprungsstudie oder in der LTF-303 stattgefunden haben.

Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Intention-to-Treat Population (ITT), definiert als alle Studienteilnehmer, die eine Behandlung im Rahmen der Studie erhalten haben, beginnend bei der Mobilisierung mit G-CSF und Plerixafor.

a: Alle Studienteilnehmer im zu bewertenden Anwendungsgebiet von Zynteglo™ aus den Studien HGB-207, -205, -204, -212 und LTF-303.

b: Studienteilnehmer unter Risiko.

Ref.: (116)

ITT: Intention-to-Treat; M: Datum zum Start der Mobilisierung; N: Anzahl an Studienteilnehmer; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Wert zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt; NE: Datum des Engraftments der neutrophilen Granulozyten; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

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

Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Schwere UE ( $\geq$  Grad 3), welche bei  $\geq 3\%$  der Studienteilnehmer auftraten, nach **SOC** und **PT** aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel; separiert nach Studie

Studie	HGB-207 n/N <sup>b</sup> (%)	HGB-205 n/N <sup>b</sup> (%)	HGB-204 n/N <sup>b</sup> (%)	HGB-212 n/N <sup>b</sup> (%)	Gesamt <sup>a</sup> n/N <sup>b</sup> (%)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	15/16 (93,8)	4/4 (100,0)	10/11 (90,9)	3/4 (75,0)	32/35 (91,4)
<i>Thrombozytopenie</i>	15/16 (93,8)	4/4 (100,0)	10/11 (90,9)	3/4 (75,0)	32/35 (91,4)
<i>Anämie</i>	10/16 (62,5)	4/4 (100,0)	7/11 (63,6)	3/4 (75,0)	24/35 (68,6)
<i>Neutropenie</i>	11/16 (68,8)	4/4 (100,0)	6/11 (54,5)	3/4 (75,0)	24/35 (68,6)
<i>Leukopenie</i>	10/16 (62,5)	0/4	5/11 (45,5)	1/4 (25,0)	16/35 (45,7)
<i>Febrile Neutropenie</i>	3/16 (18,8)	0/4	6/11 (54,5)	1/4 (25,0)	10/35 (28,6)
<i>Leukozytose</i>	1/16 (6,3)	0/4	0/11	0/4	1/35 (2,9)
<i>Lymphopenie</i>	1/16 (6,3)	0/4	0/11	0/4	1/35 (2,9)
<b>Gastrointestinale Erkrankungen</b>	9/16 (56,3)	4/4 (100,0)	9/11 (81,8)	2/4 (50,0)	24/35 (68,6)
<i>Stomatitis</i>	9/16 (56,3)	4/4 (100,0)	8/11 (72,7)	2/4 (50,0)	23/35 (65,7)
<i>Diarrhö</i>	1/16 (6,3)	0/4	1/11 (9,1)	0/4	2/35 (5,7)
<i>Abdominalschmerz</i>	1/16 (6,3)	0/4	0/11	0/4	1/35 (2,9)
<i>Dyspepsie</i>	0/16	0/4	1/11 (9,1)	0/4	1/35 (2,9)
<i>Zahnfleischbluten</i>	1/16 (6,3)	0/4	0/11	0/4	1/35 (2,9)
<i>Übelkeit</i>	0/16	0/4	1/11 (9,1)	0/4	1/35 (2,9)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	6/16 (37,5)	0/4	0/11	1/4 (25,0)	7/35 (20,0)
<i>Schleimhautentzündung</i>	2/16 (12,5)	0/4	0/11	1/4 (25,0)	3/35 (8,6)
<i>Fieber</i>	3/16 (18,8)	0/4	0/11	0/4	3/35 (8,6)
<i>Ermüdung</i>	2/16 (12,5)	0/4	0/11	0/4	2/35 (5,7)

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

Studie	HGB-207 n/N <sup>b</sup> (%)	HGB-205 n/N <sup>b</sup> (%)	HGB-204 n/N <sup>b</sup> (%)	HGB-212 n/N <sup>b</sup> (%)	Gesamt <sup>a</sup> n/N <sup>b</sup> (%)
<i>Schmerzen an der Katheterstelle</i>	1/16 (6,3)	0/4	0/11	0/4	1/35 (2,9)
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	3/16 (18,8)	0/4	1/11 (9,1)	0/4	4/35 (11,4)
<i>Leberkrankheit mit Venenokklusion</i>	3/16 (18,8)	0/4	1/11 (9,1)	0/4	4/35 (11,4)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	5/16 (31,3)	1/4 (25,0)	3/11 (27,3)	2/4 (50,0)	11/35 (31,4)
<i>Neutropenische Sepsis</i>	2/16 (12,5)	0/4	0/11	0/4	2/35 (5,7)
<i>Appendizitis</i>	0/16	0/4	1/11 (9,1)	0/4	1/35 (2,9)
<i>Bakterielle Bakteriämie</i>	0/16	0/4	1/11 (9,1)	0/4	1/35 (2,9)
<i>Zystitis</i>	1/16 (6,3)	0/4	0/11	0/4	1/35 (2,9)
<i>Diarrhö infektiös</i>	0/16	0/4	1/11 (9,1)	0/4	1/35 (2,9)
<i>Gastroenteritis</i>	0/16	0/4	1/11 (9,1)	0/4	1/35 (2,9)
<i>Virale Gastroenteritis</i>	1/16 (6,3)	0/4	0/11	0/4	1/35 (2,9)
<i>Gingivitis</i>	1/16 (6,3)	0/4	0/11	0/4	1/35 (2,9)
<i>Herpes simplex</i>	0/16	0/4	1/11 (9,1)	0/4	1/35 (2,9)
<i>Infektion der unteren Atemwege</i>	1/16 (6,3)	0/4	0/11	0/4	1/35 (2,9)
<i>Lungeninfektion</i>	1/16 (6,3)	0/4	0/11	0/4	1/35 (2,9)
<i>Schleimhautinfektion</i>	0/16	0/4	0/11	1/4 (25,0)	1/35 (2,9)
<i>Oraler Herpes</i>	0/16	1/4 (25,0)	0/11	0/4	1/35 (2,9)
<i>Pseudomonas-Bakteriämie</i>	0/16	0/4	1/11 (9,1)	0/4	1/35 (2,9)
<i>Salmonellen-Bakteriämie</i>	0/16	0/4	1/11 (9,1)	0/4	1/35 (2,9)
<i>Weichteilinfektion</i>	0/16	0/4	0/11	1/4 (25,0)	1/35 (2,9)
<i>Zahninfektion</i>	0/16	1/4 (25,0)	0/11	0/4	1/35 (2,9)

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

Studie	HGB-207 n/N <sup>b</sup> (%)	HGB-205 n/N <sup>b</sup> (%)	HGB-204 n/N <sup>b</sup> (%)	HGB-212 n/N <sup>b</sup> (%)	Gesamt <sup>a</sup> n/N <sup>b</sup> (%)
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	1/16 (6,3)	1/4 (25,0)	2/11 (18,2)	0/4	4/35 (11,4)
<i>Unabsichtliche Überdosierung</i>	0/16	1/4 (25,0)	0/11	0/4	1/35 (2,9)
<i>Risswunde</i>	0/16	0/4	1/11 (9,1)	0/4	1/35 (2,9)
<i>Blutung nach einem Eingriff</i>	0/16	0/4	1/11 (9,1)	0/4	1/35 (2,9)
<i>Schmerzen während eines Eingriffes</i>	1/16 (6,3)	0/4	0/11	0/4	1/35 (2,9)
<i>Transfusionsreaktion</i>	0/16	0/4	1/11 (9,1)	0/4	1/35 (2,9)
<b>Untersuchungen</b>	3/16 (18,8)	2/4 (50,0)	0/11	0/4	5/35 (14,3)
<i>Aspartataminotransferase erhöht</i>	1/16 (6,3)	2/4 (50,0)	0/11	0/4	3/35 (8,6)
<i>Alaninaminotransferase erhöht</i>	1/16 (6,3)	1/4 (25,0)	0/11	0/4	2/35 (5,7)
<i>Bilirubin im Blut erhöht</i>	2/16 (12,5)	0/4	0/11	0/4	2/35 (5,7)
<i>Gamma-Glutamyltransferase erhöht</i>	0/16	1/4 (25,0)	0/11	0/4	1/35 (2,9)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	1/16 (6,3)	1/4 (25,0)	1/11 (9,1)	0/4	3/35 (8,6)
<i>Hypophosphatämie</i>	1/16 (6,3)	1/4 (25,0)	0/11	0/4	2/35 (5,7)
<i>Appetit vermindert</i>	1/16 (6,3)	0/4	0/11	0/4	1/35 (2,9)
<i>Hypokaliämie</i>	0/16	0/4	1/11 (9,1)	0/4	1/35 (2,9)
<i>Hyponatriaemie</i>	1/16 (6,3)	0/4	0/11	0/4	1/35 (2,9)
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	0/16	1/4 (25,0)	0/11	0/4	1/35 (2,9)
<i>Endogene Depression</i>	0/16	1/4 (25,0)	0/11	0/4	1/35 (2,9)

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

Studie	HGB-207 n/N <sup>b</sup> (%)	HGB-205 n/N <sup>b</sup> (%)	HGB-204 n/N <sup>b</sup> (%)	HGB-212 n/N <sup>b</sup> (%)	Gesamt <sup>a</sup> n/N <sup>b</sup> (%)
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	1/16 (6,3)	1/4 (25,0)	3/11 (27,3)	0/4	5/35 (14,3)
<i>Menstruation unregelmäßig</i>	1/16 (6,3)	0/4	3/11 (27,3)	0/4	4/35 (11,4)
<i>Vorzeitige Menopause</i>	0/16	1/4 (25,0)	0/11	0/4	1/35 (2,9)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	5/16 (31,3)	0/4	2/11 (18,2)	0/4	7/35 (20,0)
<i>Epistaxis</i>	3/16 (18,8)	0/4	0/11	0/4	3/35 (8,6)
<i>Rachenentzündung</i>	1/16 (6,3)	0/4	2/11 (18,2)	0/4	3/35 (8,6)
<i>Hypoxie</i>	2/16 (12,5)	0/4	0/11	0/4	2/35 (5,7)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	1/16 (6,3)	0/4	0/11	0/4	1/35 (2,9)
<i>Alopezie</i>	1/16 (6,3)	0/4	0/11	0/4	1/35 (2,9)
<b>Vaskuläre Erkrankung</b>	1/16 (6,3)	0/4	1/11 (9,1)	0/4	2/35 (5,7)
<i>Hypotonie</i>	1/16 (6,3)	0/4	1/11 (9,1)	0/4	2/35 (5,7)
<p>Unerwünschte Ereignisse im Zeitraum zwischen dem Datum der Einverständniserklärung und der letzte Studienuntersuchung. Die letzte Studienuntersuchung ist definiert als jede relevante Erhebung von unerwünschten Ereignissen, selbst wenn diese Erhebung außerhalb der geplanten Studienuntersuchungen stattgefunden hat, und kann in der Ursprungsstudie oder in der LTF-303 stattgefunden haben.</p> <p>Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der Intention-to-Treat Population (ITT), definiert als alle Studienteilnehmer, die eine Behandlung im Rahmen der Studie erhalten haben, beginnend bei der Mobilisierung mit G-CSF und Plerixafor.</p> <p>a: Alle Studienteilnehmer im zu bewertenden Anwendungsgebiet von Zytéglo™ aus den Studien HGB-207, -205, -204, -212 und LTF-303.                      b: Studienteilnehmer unter Risiko.</p> <p>Ref.: (116)</p> <p>ITT: Intention-to-Treat; M: Datum zum Start der Mobilisierung; N: Anzahl an Studienteilnehmer; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Wert zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt; NE: Datum des Engraftments der neutrophilen Granulozyten; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					



## **Anhang 4-H: Kaplan-Meier Plots für unerwünschte Ereignisse**

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

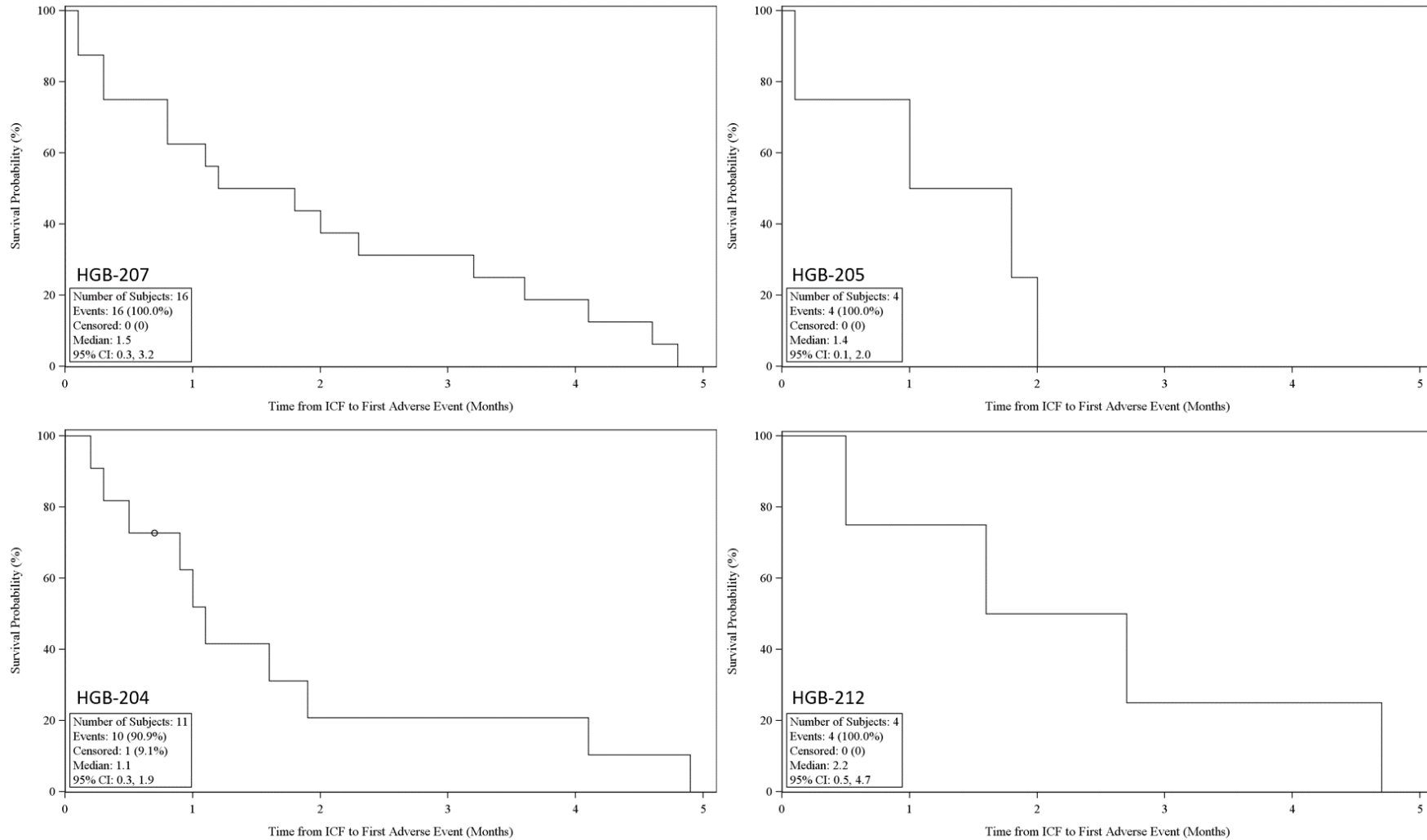


Abbildung 4-7: Zeit vom Datum der Einverständniserklärung (ICF) bis zum ersten unerwünschten Ereignis (Monate) (N=35, ITT Population)

Ref.: (116)

CI: Konfidenzintervall; ICF; informed consent form; ITT: Intention-to-Treat

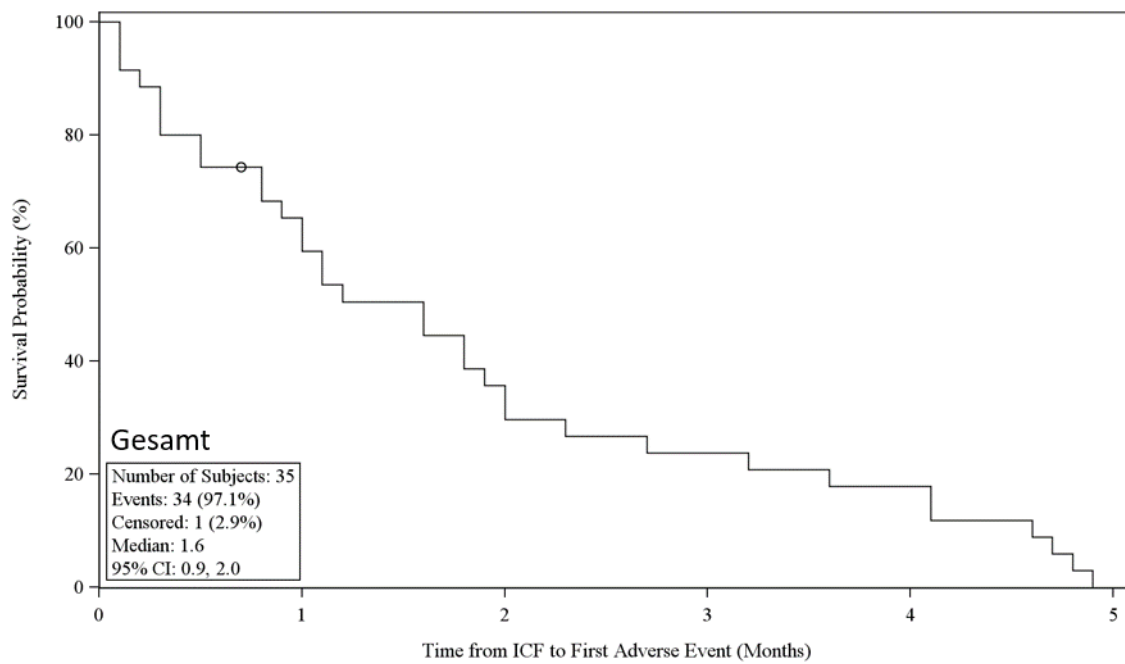


Abbildung 4-8: Zeit vom Datum der Einverständniserklärung (ICF) bis zum ersten unerwünschten Ereignis (Monate) (N=35, ITT Population)

Ref.: (116)

CI: Konfidenzintervall; ICF; informed consent form; ITT: Intention-to-Treat

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

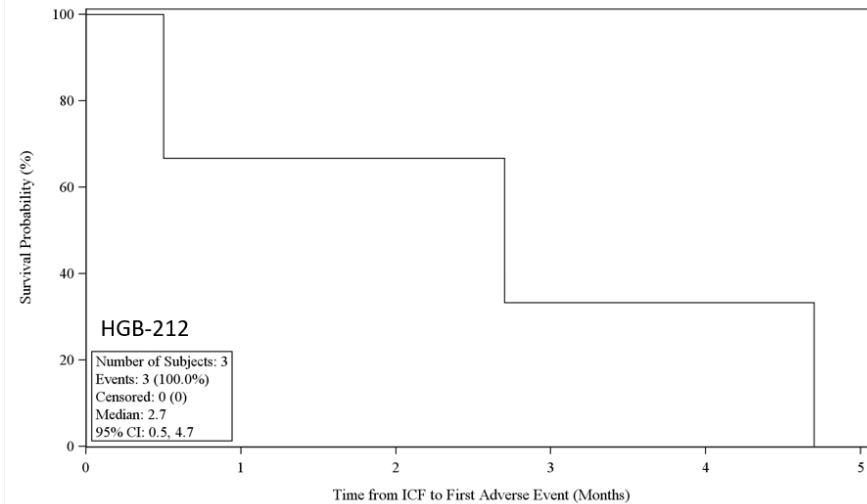
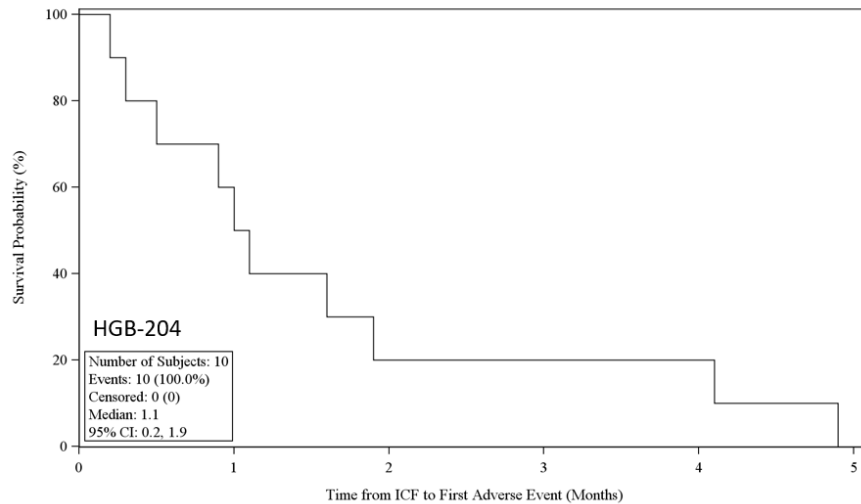
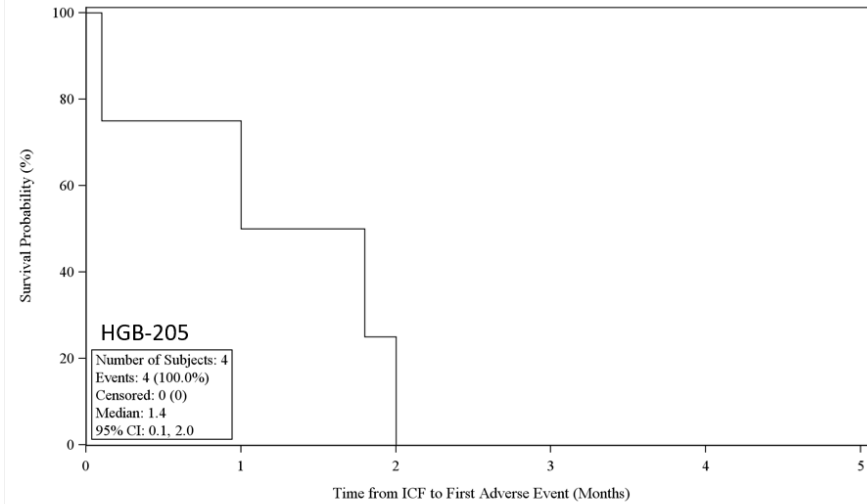
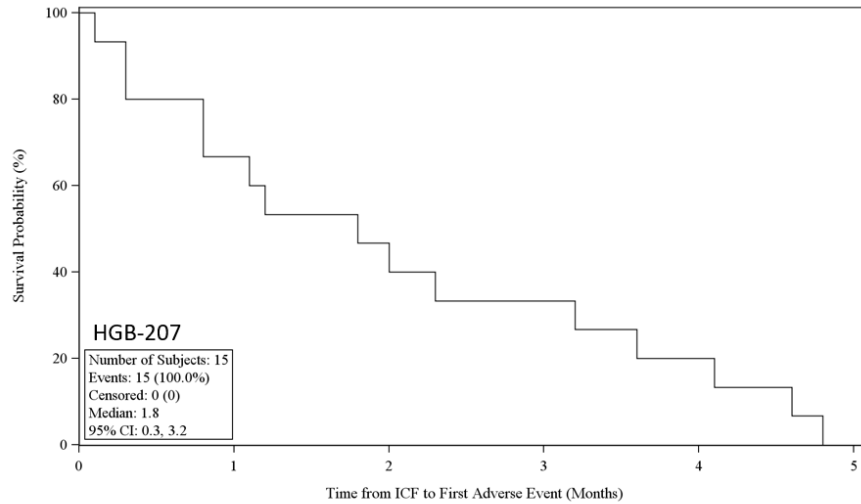


Abbildung 4-9: Zeit vom Datum der Einverständniserklärung (ICF) bis zum ersten unerwünschten Ereignis (Monate) (N=32, Transplant Population, TP)

Ref.: (116)

CI: Konfidenzintervall; ICF; informed consent form; TP: Transplant Population

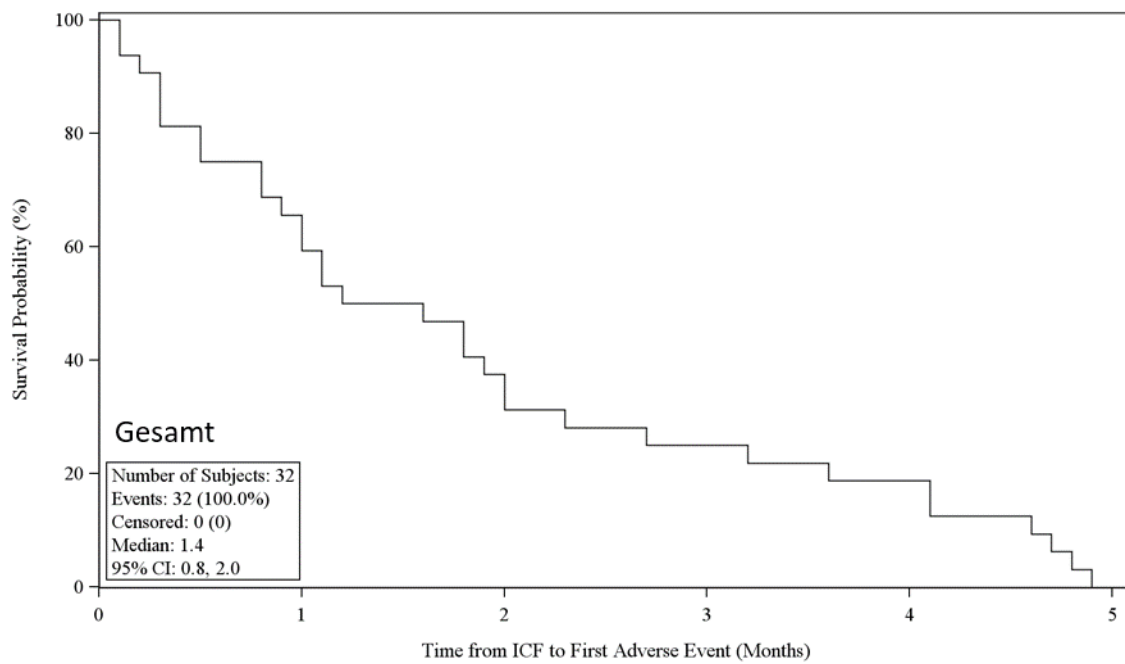


Abbildung 4-10: Zeit vom Datum der Einverständniserklärung (ICF) bis zum ersten unerwünschten Ereignis (Monate) (N=32, Transplant Population; TP)

Ref.: (116)

CI: Konfidenzintervall; ICF; informed consent form; TP: Transplant Population

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

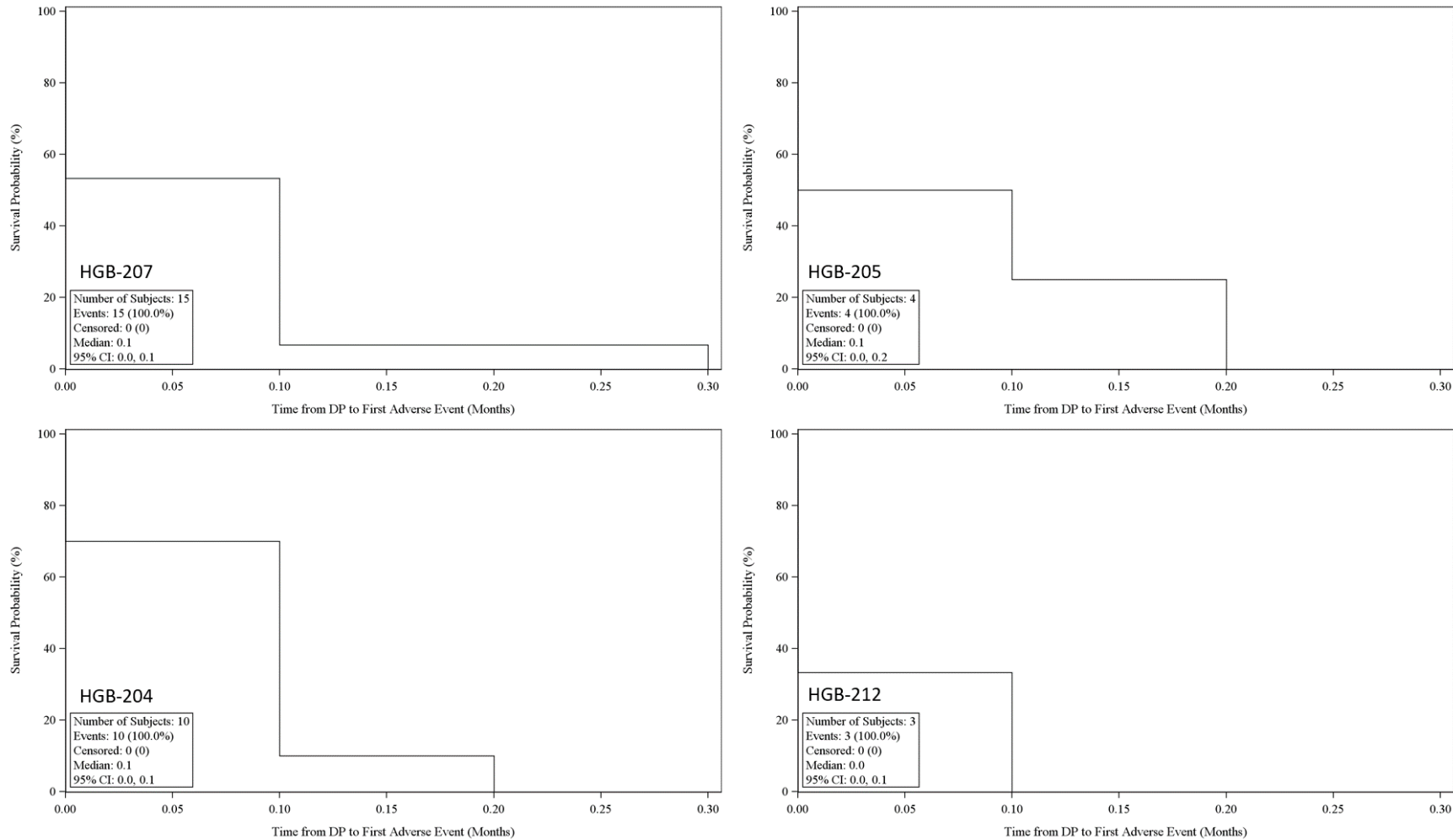


Abbildung 4-11: Zeit vom Datum der Zytenglo™-Infusion bis zum ersten unerwünschten Ereignis (Monate) (N=32, Transplant Population, TP)

Ref.: (116)

CI: Konfidenzintervall; DP: Zytenglo™ (Drug Product); ICF; informed consent form; TP: Transplant Population

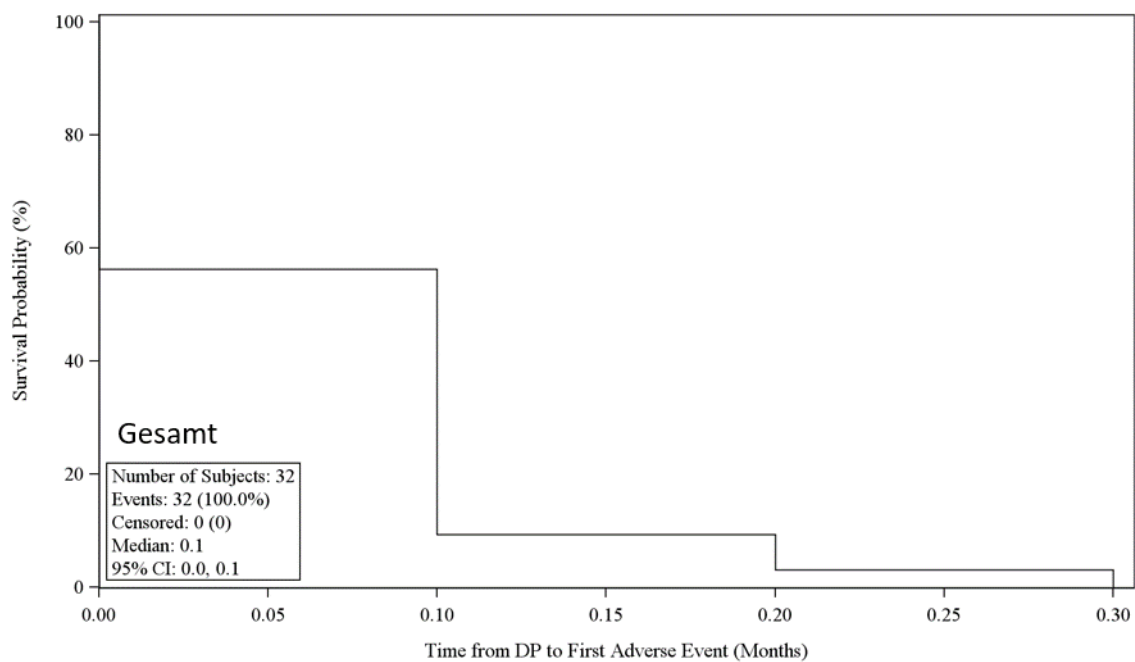


Abbildung 4-12: Zeit vom Datum der Zynteglo™-Infusion bis zum ersten unerwünschten Ereignis (Monate) (N=32, Transplant Population, TP)

Ref.: (116)

CI: Konfidenzintervall; DP: Zynteglo™ (Drug Product); ICF; informed consent form; TP: Transplant Population

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

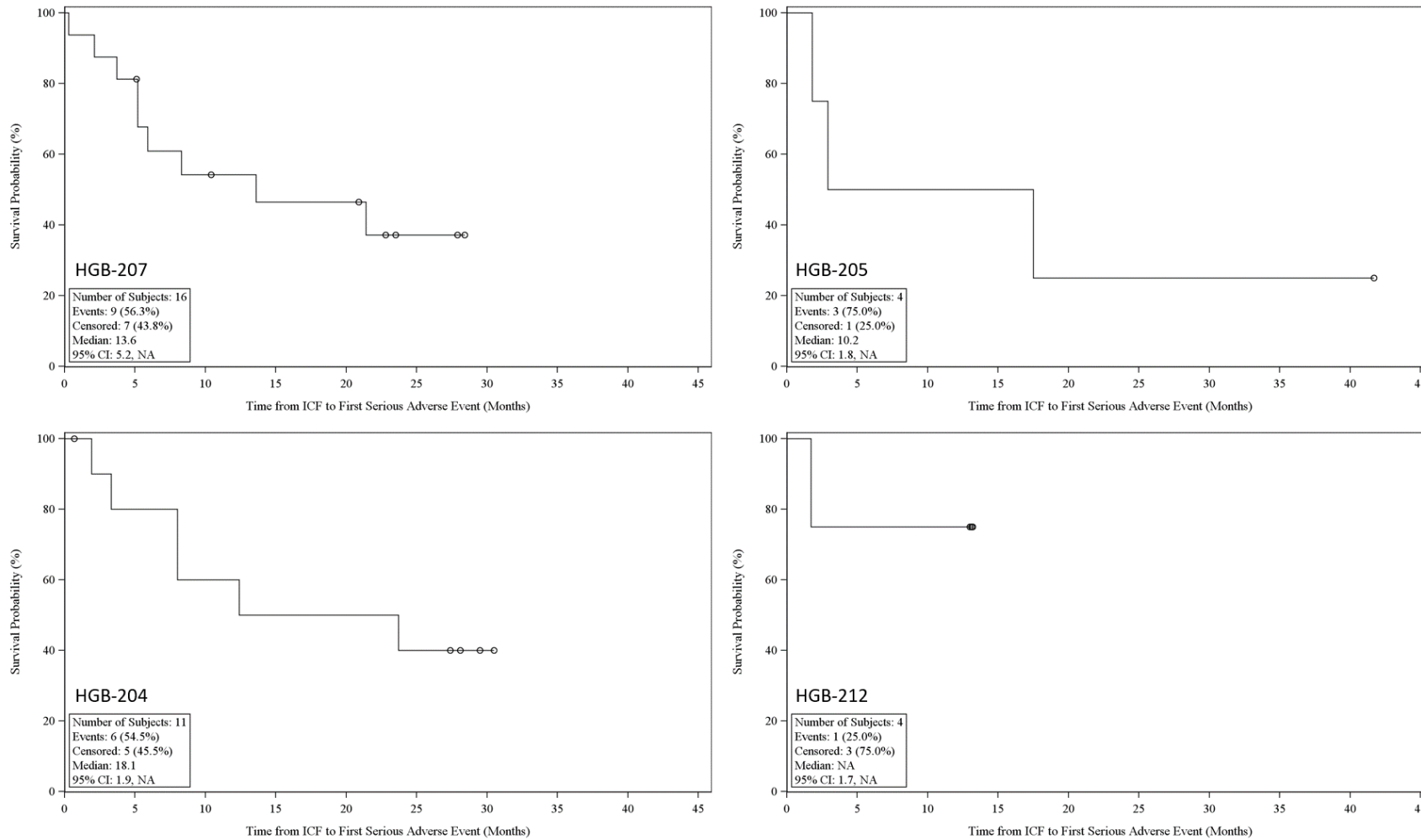


Abbildung 4-13: Zeit vom Datum der Einverständniserklärung bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (Monate) (N=35, ITT Population)

Ref.: (116)

CI: Konfidenzintervall; ICF; informed consent form; ITT: Intention-to-Treat



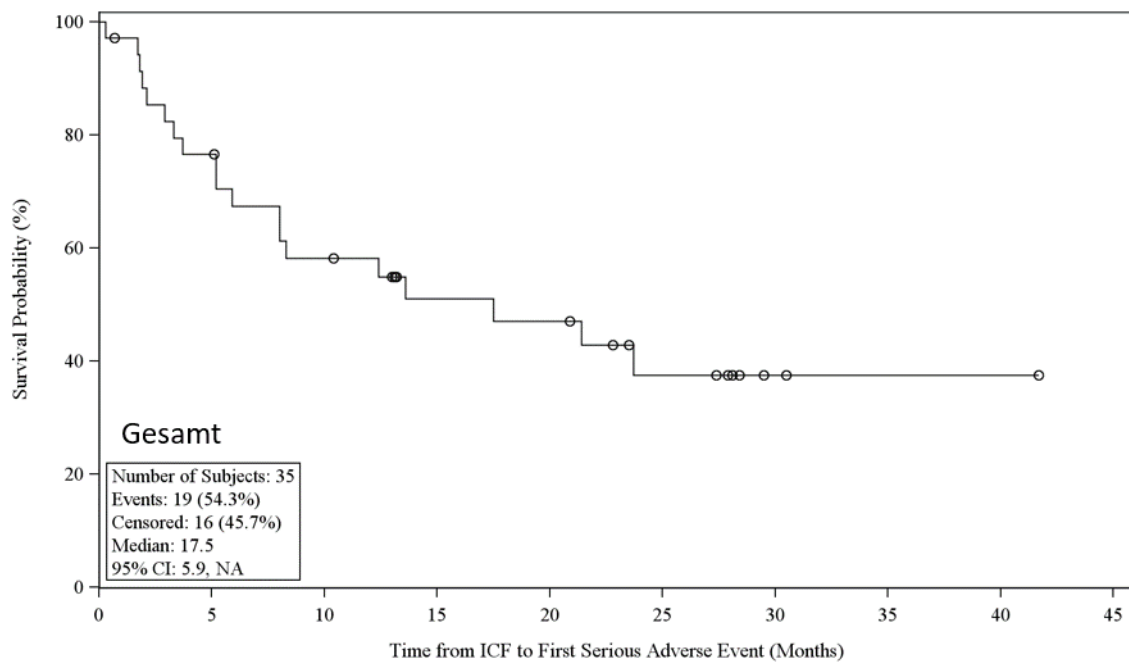


Abbildung 4-14: Zeit vom Datum der Einverständniserklärung bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (Monate) (N=35, ITT Population)

Ref.: (116)

CI: Konfidenzintervall; ICF; informed consent form; ITT: Intention-to-Treat

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

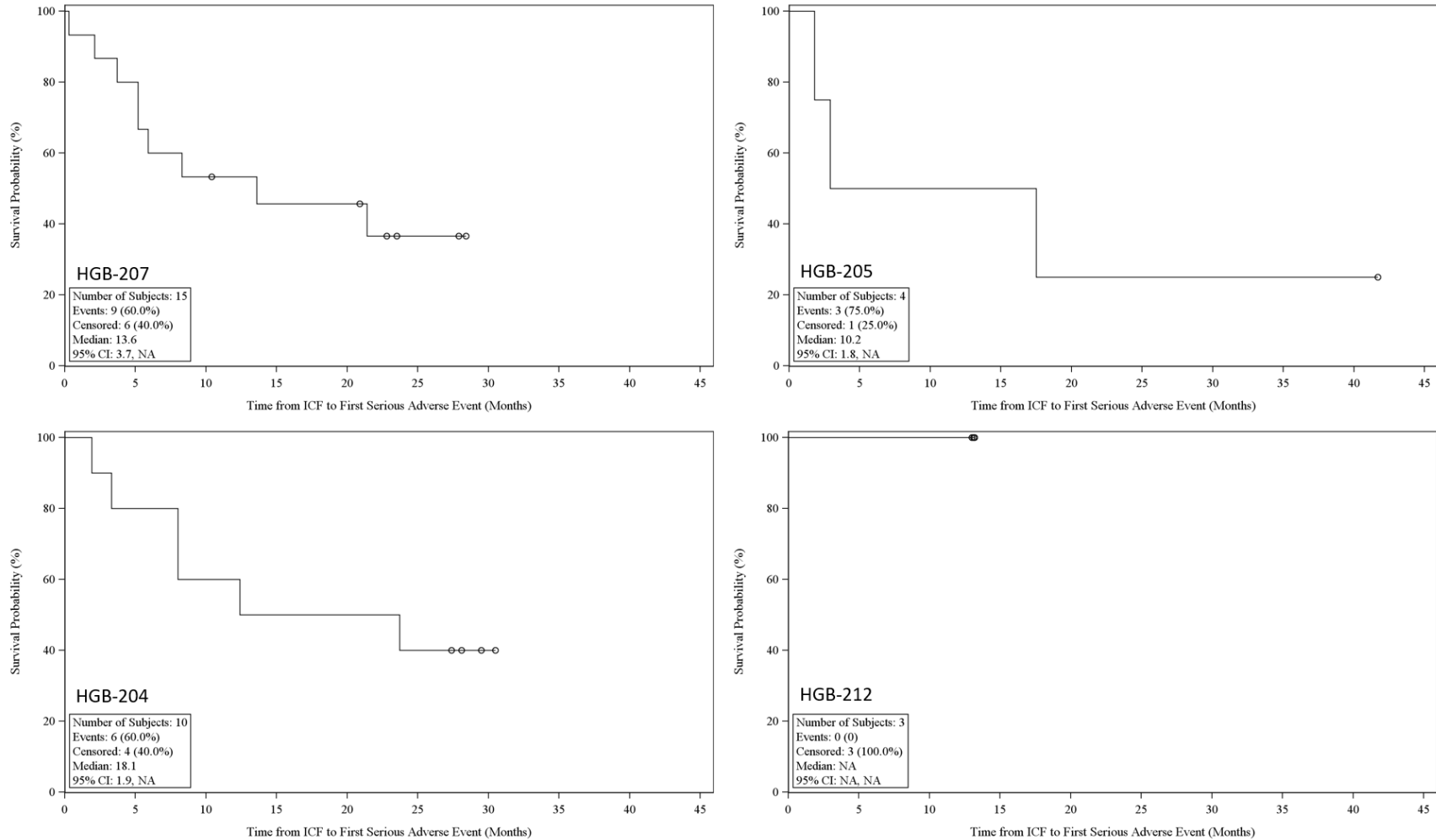


Abbildung 4-15: Zeit vom Datum der Einverständniserklärung bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (Monate) (N=32, Transplant Population, TP)

Ref.: (116)

CI: Konfidenzintervall; ICF; informed consent form; TP: Transplant Population

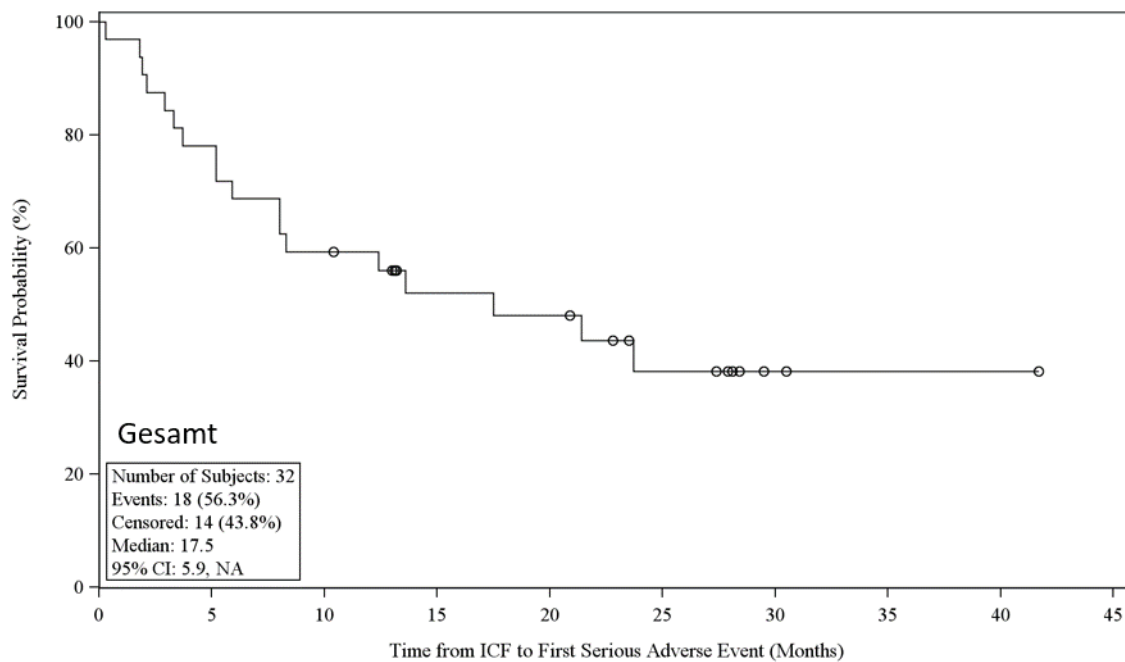


Abbildung 4-16: Zeit vom Datum der Einverständniserklärung bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (Monate) (N=32, Transplant Population, TP)

Ref.: (116)

CI: Konfidenzintervall; ICF; informed consent form; TP: Transplant Population

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

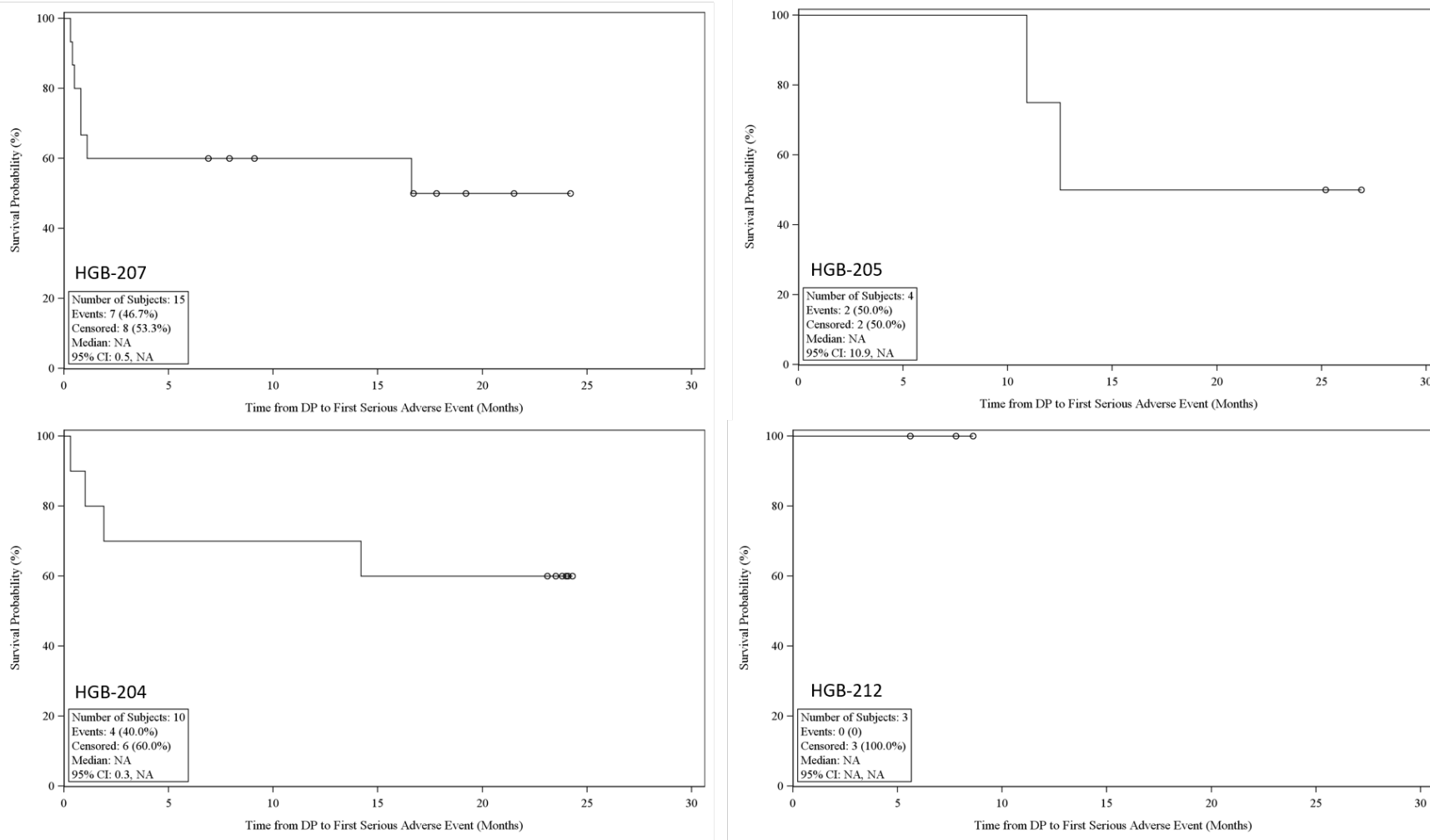


Abbildung 4-17: Zeit vom Datum der Zynteglo™-Infusion bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (Monate) (N=32, Transplant Population, TP)

Ref.: (116)

CI: Konfidenzintervall; DP: Zynteglo™ (Drug Product); NA: nicht analysiert; TP: Transplant Population

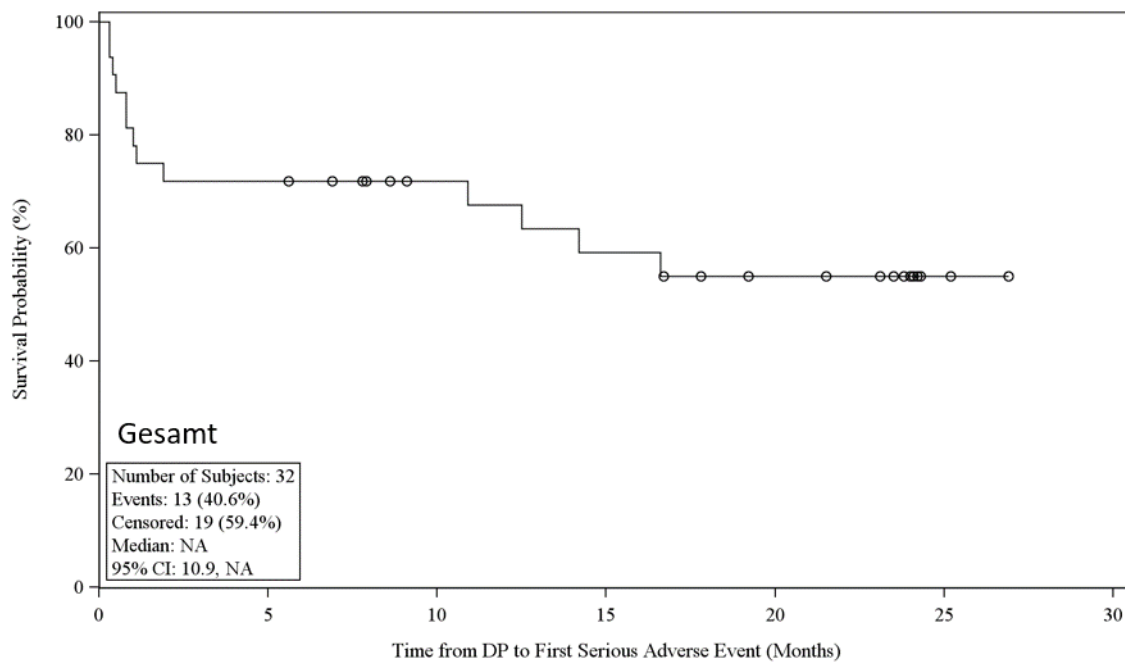


Abbildung 4-18: Zeit vom Datum der Zynteglo™-Infusion bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (Monate) (N=32, Transplant Population, TP)

Ref.: (116)

CI: Konfidenzintervall DP: Zynteglo™ (Drug Product); NA: nicht analysiert; TP: Transplant Population

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

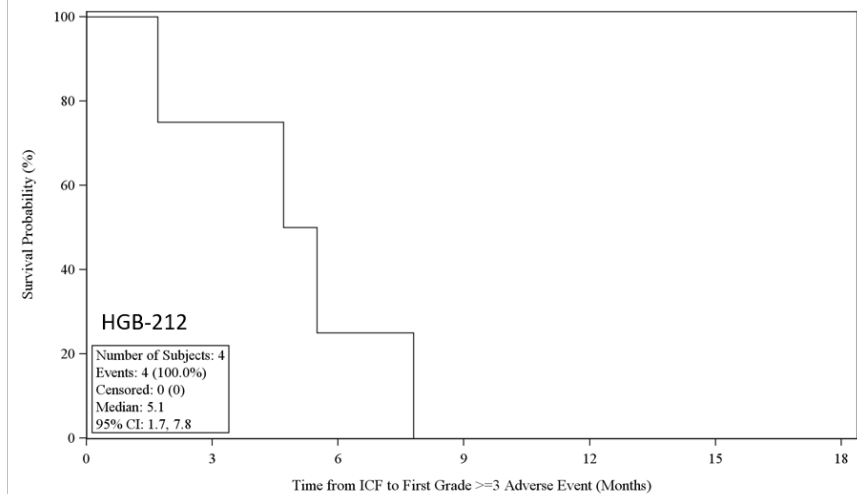
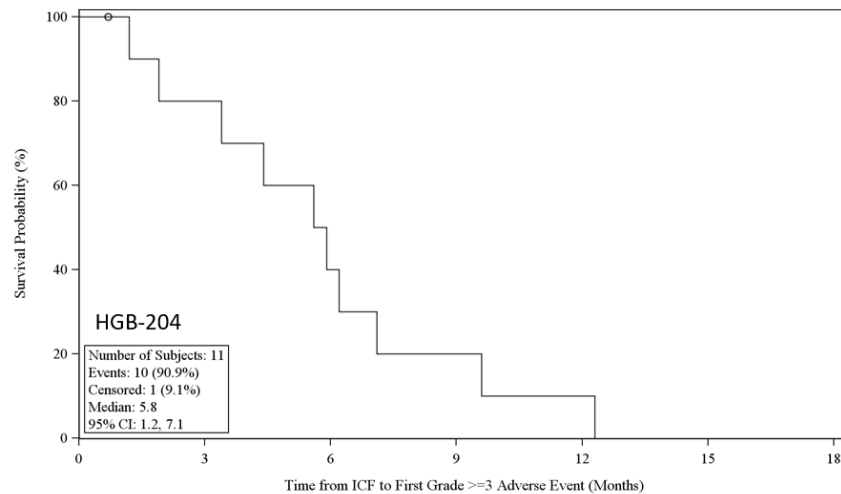
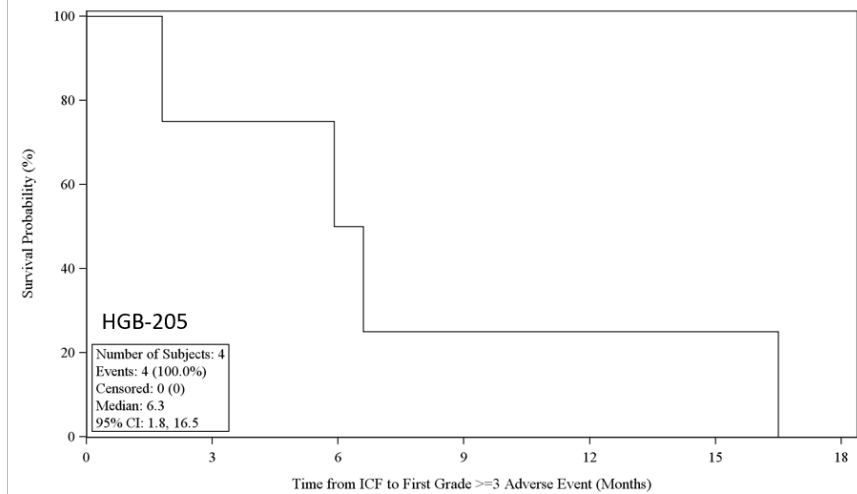
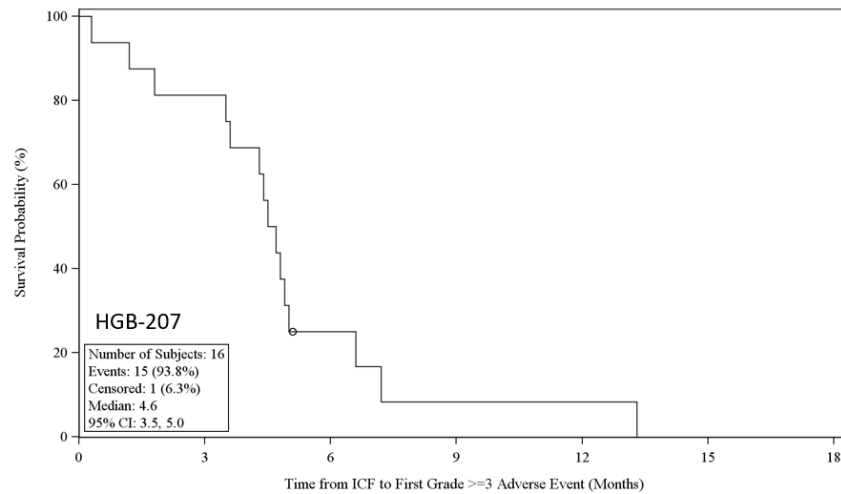


Abbildung 4-19: Zeit vom Datum der Einverständniserklärung (ICF) bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (Grad  $\geq 3$ ) (Monate) (N=35, ITT Population)

Ref.: (116)

CI: Konfidenzintervall; ICF: informed consent form; ITT: Intention-to-Treat

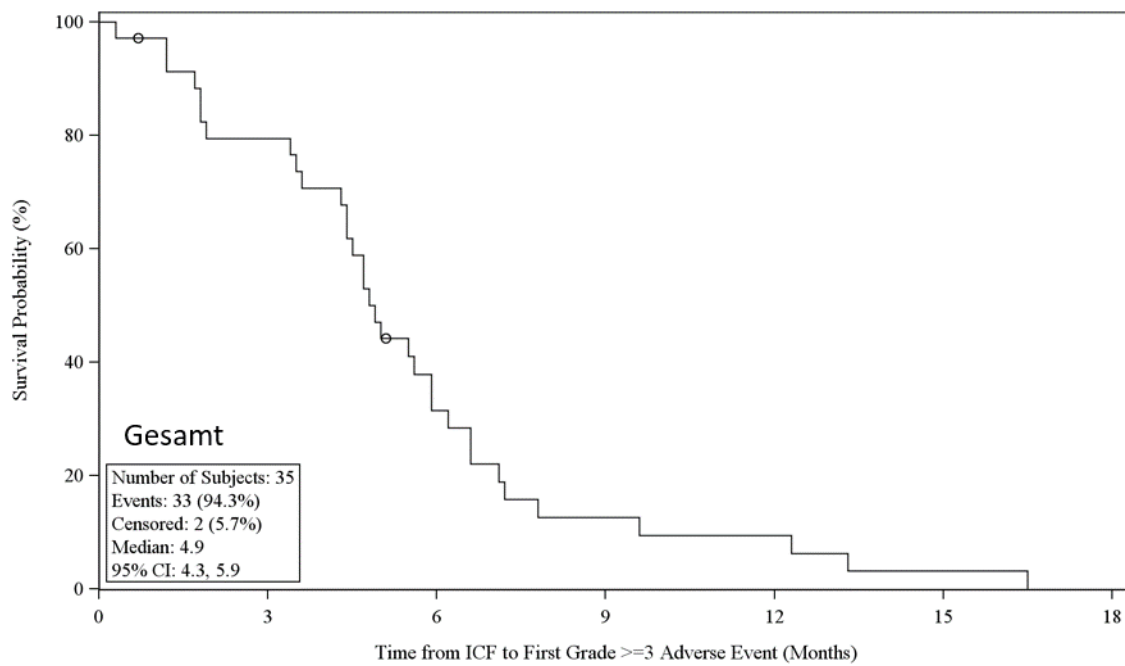


Abbildung 4-20: Zeit vom Datum der Einverständniserklärung (ICF) bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (Grad  $\geq 3$ ) (Monate) (N=35, ITT Population)

Ref.: (116)

CI: Konfidenzintervall; ICF: informed consent form; ITT: Intention-to-Treat

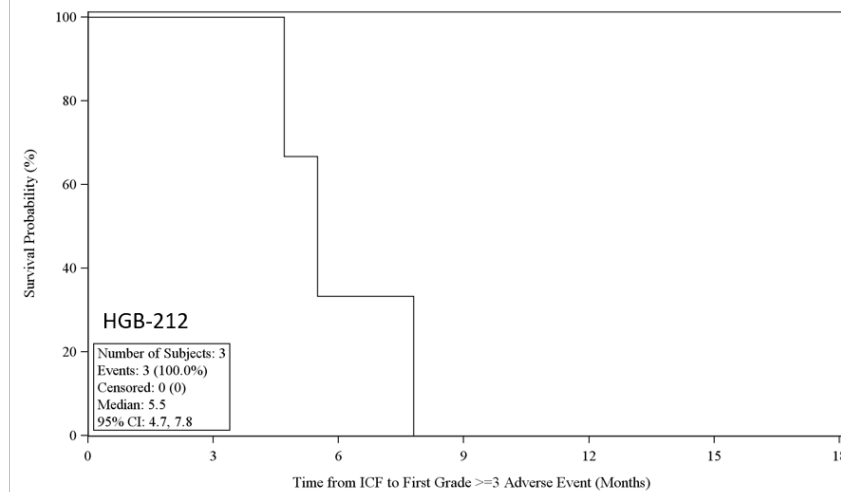
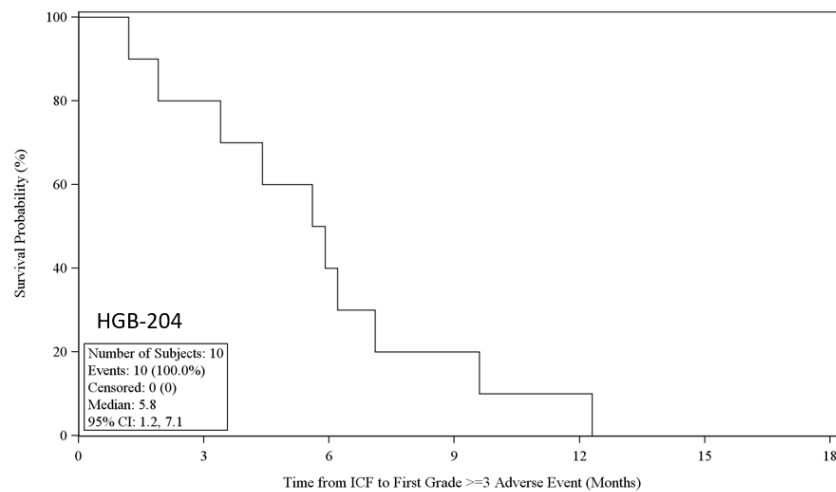
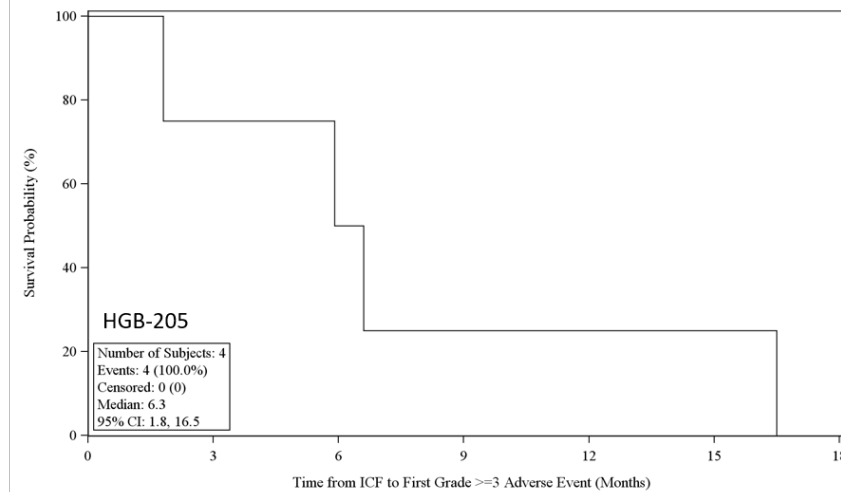
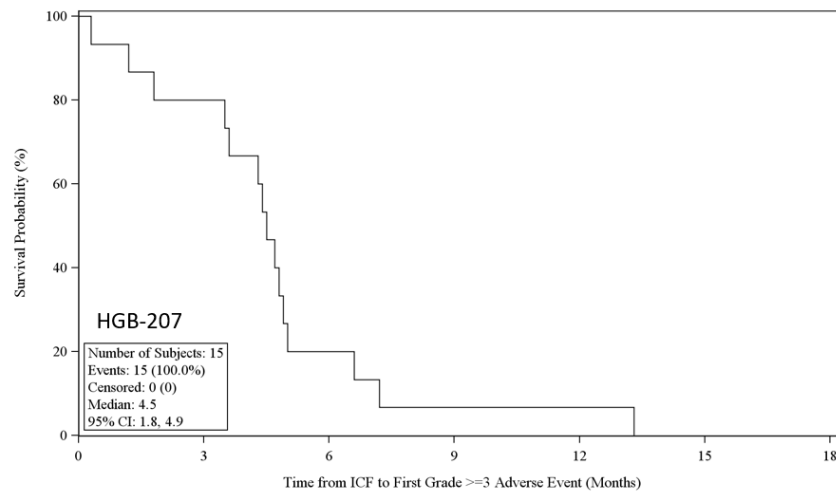


Abbildung 4-21: Zeit vom Datum der Einverständniserklärung (ICF) bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (Grad  $\geq 3$ ) (Monate) (N=32, Transplant Population, TP)

Ref.: (116)

CI: Konfidenzintervall; ICF: informed consent form; TP: Transplant Population



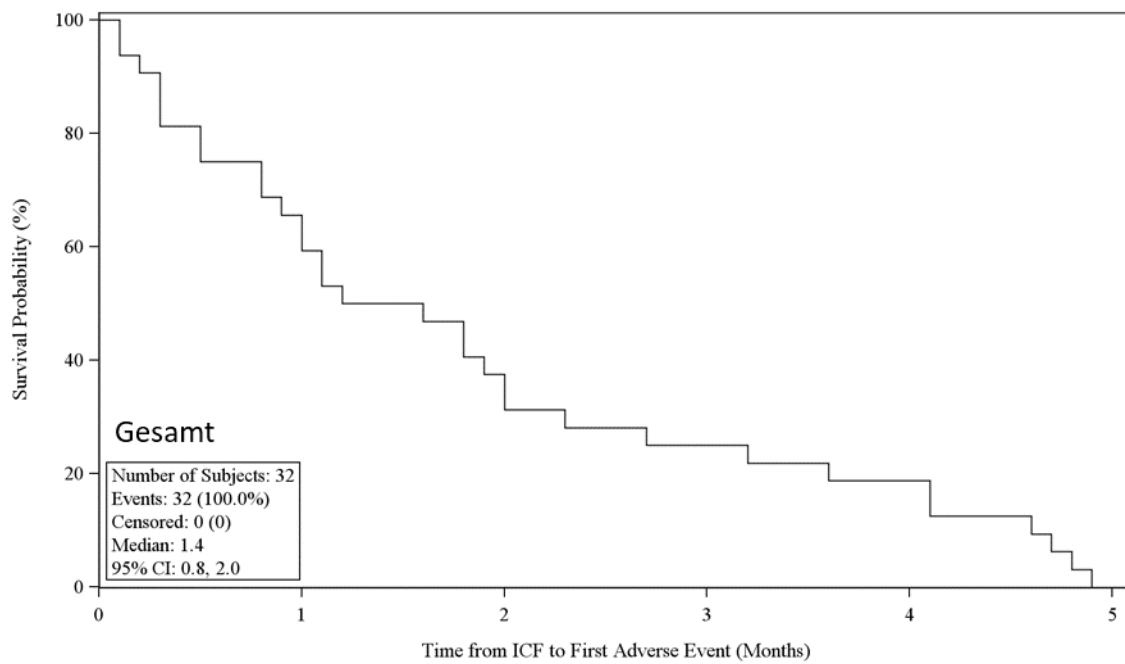


Abbildung 4-22: Zeit vom Datum der Einverständniserklärung (ICF) bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (Grad  $\geq 3$ ) (Monate) (N=32, Transplant Population, TP)

Ref.: (116)

CI: Konfidenzintervall; ICF: informed consent form; TP: Transplant Population

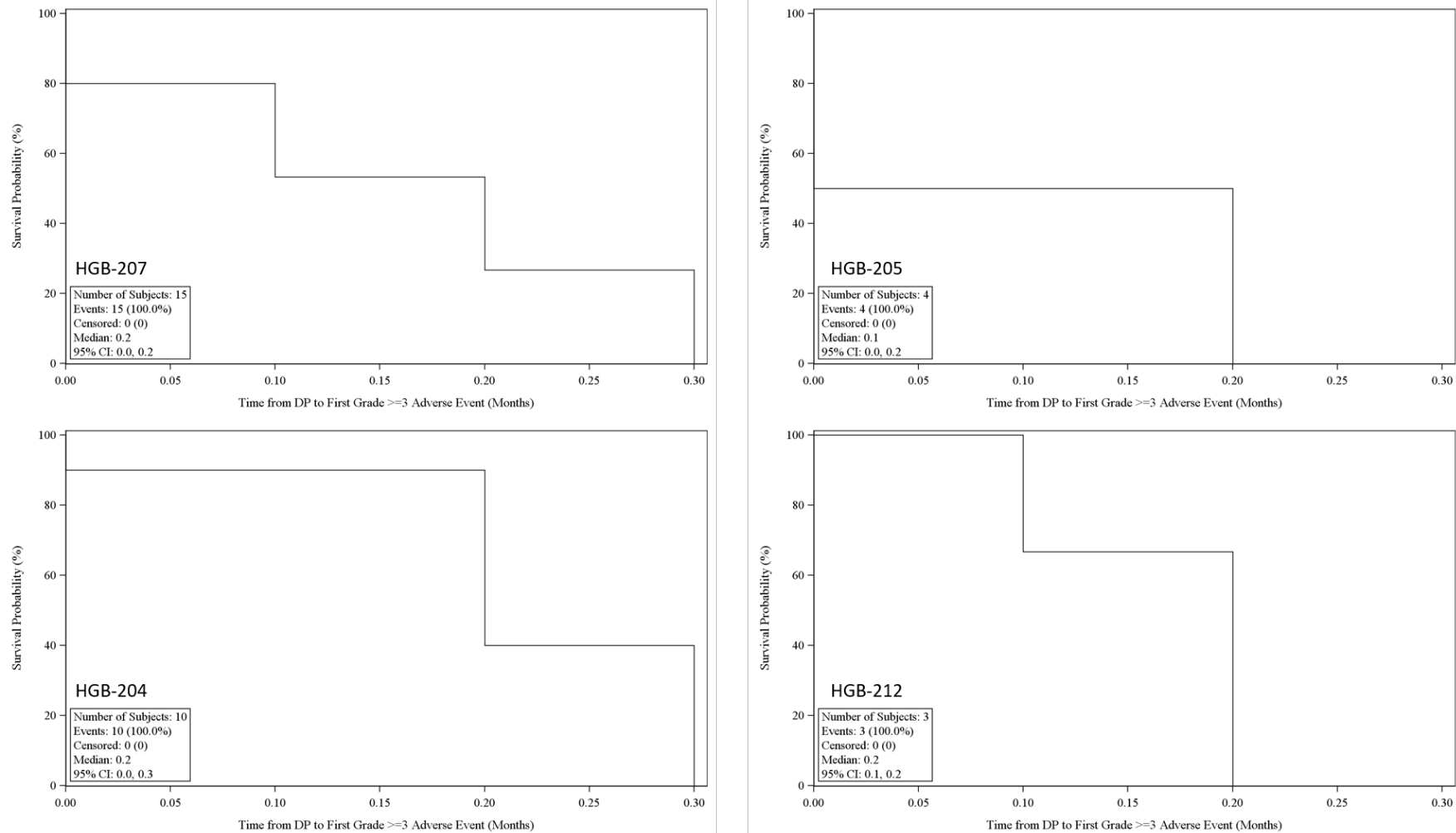


Abbildung 4-23: Zeit vom Datum der Zytelgo™-Infusion bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (Grad ≥ 3) (Monate) (N=32, Transplant Population, TP)

Ref.: (116)

CI: Konfidenzintervall; DP: Zytelgo™ (Drug Product); TP: Transplant Population

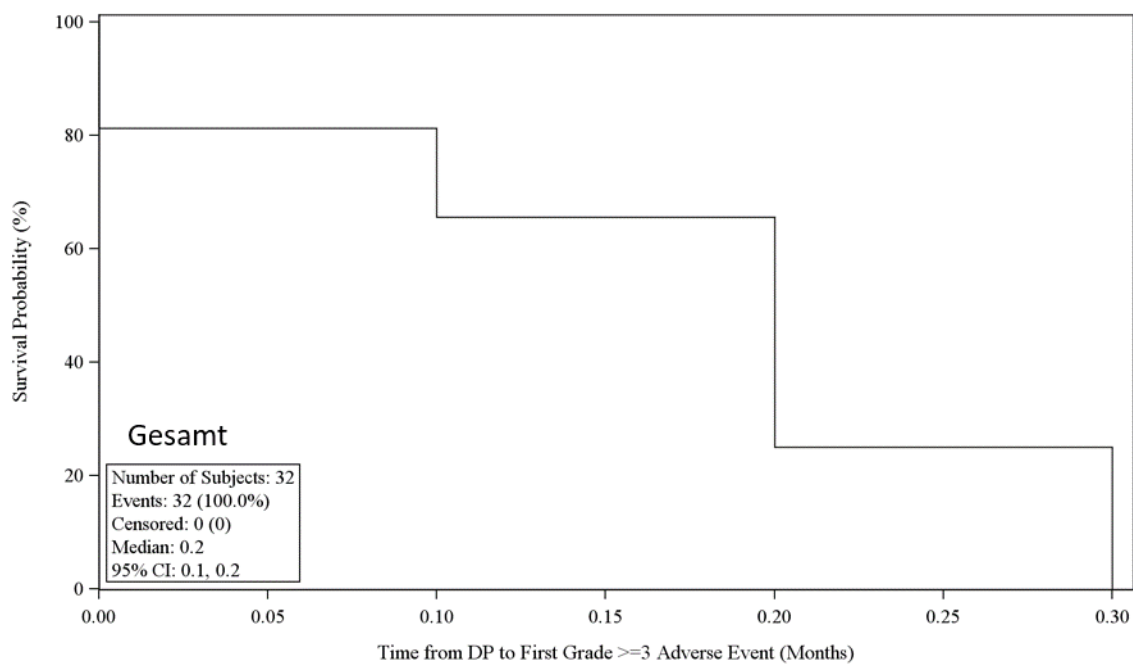


Abbildung 4-24: Zeit vom Datum der Zynteglo™-Infusion bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (Grad  $\geq 3$ ) (Monate) (N=32, Transplant Population, TP)

Ref.: (116)

CI: Konfidenzintervall; DP: Zynteglo™ (Drug Product); TP: Transplant Population