

Nutzenbewertung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m.**

5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO

Wirkstoff: Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen

Datum der Veröffentlichung: 16. April 2018

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Hintergrund.....	7
1 Einführung	8
2 Nutzenbewertung	9
2.1 Fragestellung.....	9
2.2 Zulassungsbegründende Studien.....	9
2.3 Liste der verwendeten Quellen.....	10
2.4 Studiencharakteristika	10
2.5 Endpunkte und statistische Methoden	25
2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte	25
2.5.2 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene.....	27
2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz	27
2.5.4 Statistische Methoden.....	39
2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen	43
2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation	43
2.6.2 Mortalität.....	51
2.6.3 Morbidität.....	52
2.6.4 Lebensqualität	54
2.6.5 Sicherheit	55
3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen.....	57
3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von allogenen, genetisch modifizierten T-Zellen	57
3.2 Design und Methodik der Studie	58
3.3 Wirksamkeit	63
3.4 Lebensqualität	64
3.5 Sicherheit.....	64
4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	66
5 Zusammenfassung der Bewertung	67
Referenzen	68

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Charakterisierung der Studie TK007	10
Tabelle 2:	Charakterisierung der Intervention in Studie TK007	15
Tabelle 3:	Charakterisierung der Studie TK008	17
Tabelle 4:	Charakterisierung der Intervention der Studie TK008.....	20
Tabelle 5:	Charakterisierung der Pair-matched-Analyse (historischer Vergleich)	23
Tabelle 6:	In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte.....	25
Tabelle 7:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität	28
Tabelle 8:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität	29
Tabelle 9:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit.....	36
Tabelle 10:	Übersicht zu Erhebungszeitpunkten der Untersuchungen für in der Nutzenbewertung dargestellte Endpunkte der Studie TK007	38
Tabelle 11:	Allgemeine Angaben Studie TK007	44
Tabelle 12:	Anzahl und Dosis der Infusionen mit MM-TK-Zellen.....	45
Tabelle 13:	Charakterisierung der Studienpopulation der Studie TK007	45
Tabelle 14:	Charakterisierung der zum Datenschnitt in den Interventionsarm eingeschlossenen Studienpopulation der Studie TK008	47
Tabelle 15:	Allgemeine Angaben zur Pair-matched-Analyse.....	48
Tabelle 16:	Charakterisierung der Population der Pair-matched-Analyse	49
Tabelle 17:	Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie TK007	51
Tabelle 18:	Ergebnisse zum Endpunkt GvHD in der Studie TK007	53
Tabelle 19:	Ergebnisse zum Endpunkt Immunrestitution in der Studie TK007.....	54
Tabelle 20:	Zusammenfassung der UE in der Studie TK007.....	55
Tabelle 21:	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie TK007.....	67

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Studie TK007 14

Abkürzungsverzeichnis

ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
CD	Clusters of Differentiation
CML	Chronische myeloische Leukämie
CMV	Cytomegalievirus
CR	Komplette Remission
CRF	Case Report Form
DLI	Donor Lymphocytes Infusion (Spender-Lymphozyten-Infusion)
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FACT-BMT	Functional Assessment of Cancer Therapy - Bone Marrow Transplant
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GvL	Graft-versus-Leukemia
GvHD	Graft-versus-Host-Disease
HLA	Human Leukocyte Antigen
HSCT, HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
IE	Internationale Einheit
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IR	Immunrekonstitution
ISHAGE	International Society of Hematotherapy and Graft Engineering
ITT	Intention-to-treat
KI	Konfidenzintervall
MDS	myelodysplastisches Syndrom
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MM-TK-Zellen	Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen
MW	Mittelwert
N	Anzahl
NK	Natural killer
NCI CTC	National Cancer Institute Common Toxicity Criteria grading system
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom

PT	Preferred Term/s
PT-Cy	eine mit (unmanipulierten) T-Zellen angereicherte Transplantation gefolgt von einer Post-graft-Infusion mit Cyclophosphamid und Immunsuppression mit einem Calcineurininhibitor und Mycophenolat Mofetil
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RAEB	Refraktäre Anämie mit Überschuss von Blasten
RCT	randomisierte kontrollierte Studie/n (randomized controlled trial/s)
sAML	Sekundäre akute myeloische Leukämie
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics
SOC	Systemorganklasse/n
SUE	schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
TCD	Transplantation mit T-Zelldepletion
UE	unerwünschte/s Ereignis/se
ULN	Obere Grenze des Normalbereichs
VerfO	Verfahrensordnung

Hintergrund

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

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

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V).

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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff allogene, genetisch modifizierte T-Zellen in seiner Sitzung am 10. April 2018 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 11. Januar 2018 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung
- Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 16. April 2018 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Einführung

Während einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) werden hämatopoetische Stammzellen von einem gesunden Spender entnommen und einem Patienten transplantiert. Die allogene HSZT wird für mehrere maligne Erkrankungen als potentiell kurativer Therapieansatz angesehen und erfolgt idealerweise mit hämatopoetischen Stammzellen eines Human-Leukocyte-Antigen-(HLA)-identischen Spenders [3]. Sofern kein HLA-identischer Spender gefunden wird, kann eine haploidentische HSZT erfolgen, für die hämatopoetische Stammzellen typischerweise von einem verwandten Spender entnommen werden. Es existieren verschiedene Verfahren der haploidentischen HSZT, solche, bei denen T-Zellen im Transplantat teilweise oder vollständig entfernt werden (Depletion), und solche, bei denen unmanipulierte T-Zellen verabreicht werden (Replete) [3].

Die bedeutendsten negativen Ereignisse, die auf eine haploidentische HSZT folgen, sind, wie bei anderen Formen der HSZT, die Graft-versus-Host-Disease (GvHD) sowie Infektionen. Bei einer höheren Anzahl an T-Zellen im Transplantat ist von einem höheren Graft-versus-Leukämie-(GvL)-Effekt und einer schnelleren Immunrestitution auszugehen, die mit weniger folgenden Infektionen in Zusammenhang gebracht wird. Andererseits ist davon auszugehen, dass eine höhere Anzahl an T-Zellen das Auftreten einer GvHD erhöht. Eine T-Zell-Depletion kann zu einer verzögerten Immunrestitution führen und wird somit vermehrt mit opportunistischen Infektionen in Verbindung gebracht [11].

Es scheint keine einheitliche Definition für hämatologische Malignitäten mit „hohem Risiko“ zu existieren. Gemäß den Ausführungen im EPAR (European Public Assessment Report) kann sich diese Definition im Laufe der Zeit verändern. Es wird allerdings festgehalten, dass nur Patienten mit hämatologischen Malignitäten mit „hohem Risiko“ Kandidaten für eine haploidentische HSZT seien [3].

Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen

„Zalmoxis besteht aus genetisch veränderten T-Lymphozyten eines Spenders zur Expression der HSV-TK Mut2 als Suizidgen. Damit können nach Verabreichung des Prodrug GCV [Ganciclovir], das durch HSV-TK 6 enzymatisch zu einem aktiven Triphosphat-Analogon phosphoryliert wird, sich teilende Zellen selektiv getötet werden. Triphosphat-GCV hemmt rigoros die Aufnahme von Desoxyguanosintriphosphat (dGTP) zur Verlängerung der DNA und tötet somit die proliferierenden Zellen.“ [5] Es handelt sich somit um „[a]llogene T-Zellen, die mit einem retroviralen Vektor genetisch modifiziert sind, der eine verkürzte Form des humanen Nervenwachstumsfaktor-Rezeptors mit niedriger Affinität (Δ LNGFR) und die Herpes-simplex-Virus-Typ-I-Thymidinkinase (HSV-TK Mut2) codiert“ [5].

2 Nutzenbewertung

2.1 Fragestellung

Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen (Zalmoxis®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen [5]:

- Als Begleittherapie bei haploidentischer hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSCT) bei Erwachsenen mit hämatologischen Malignitäten mit hohem Risiko.

In der deutschen Version des „Summary of Product Characteristics“ (SmPC) der EMA wird folgende Dosis und Dosierungsabfolge empfohlen [5]:

„Die empfohlene Dosis und Dosierungsabfolge ist folgendermaßen: $1 \pm 0,2 \times 10^7$ Zellen/kg als intravenöse Infusion in einem Zeitintervall von 21 – 49 Tagen nach der Transplantation, bei Nichtvorliegen einer spontanen Immunrestitution und/oder Entwicklung einer Graft-versus-Host-Reaktion (GvHD). Weitere Infusionen werden im Abstand von ca. einem Monat maximal vier Mal verabreicht, bis die Anzahl der zirkulierenden T-Lymphozyten mindestens 100 pro μl beträgt.

Zalmoxis darf nicht verabreicht werden, wenn die Zahl der zirkulierenden T-Lymphocyten nach einer haploidentischen HSCT am Tag der geplanten Infusion auf Werte ≥ 100 per μl abgefallen ist.“

Der Wirkmechanismus der allogenen, genetisch modifizierten T-Zellen (MM-TK-Zellen) und auch die Ausschlusskriterien der Zulassungsstudien lassen vermuten, dass sowohl das Ausbleiben einer Immunrestitution als auch das Ausbleiben der Entwicklung einer GvHD als Prämissen zur Verabreichung von MM-TK-Zellen angesehen werden könnten.

Unter Berücksichtigung der englischen Version des „Summary of Product Characteristics“ (SmPC) der EMA [4] und der Ausschlusskriterien der Zulassungsstudien ist davon auszugehen, dass es sich bei der Formulierung, dass MM-TK-Zellen nicht verabreicht werden dürfen, wenn die Zahl der zirkulierenden T-Lymphocyten nach einer haploidentischen HSCT am Tag der geplanten Infusion *„auf Werte ≥ 100 per μl abgefallen ist“*, um einen Übersetzungsfehler handelt. Es wird davon ausgegangen, dass MM-TK-Zellen nicht verabreicht werden dürfen, wenn die Zahl der zirkulierenden T-Lymphocyten am Tag der geplanten Infusion ≥ 100 per μl beträgt.

2.2 Zulassungsbegründende Studien

Pivotal Studie

- Studie TK007: “A phase I-II study: infusion of donor lymphocytes transduced with the suicide gene HSV TK, after transplantation of allogeneic T-depleted stem cells from a haploidentical donor in patients with haematological malignancies”

Supportive Studie

- Studie TK008: “Randomized phase III trial of haploidentical HCT with or without an add back strategy of HSV-Tk donor lymphocytes in patients with high risk acute leukemia”

Zusätzlich wurde eine „Pair-matched-Analyse“, ein historischer Vergleich, zwischen Patienten aus den Studien TK007 und TK008, die jeweils mit MM-TK-Zellen behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten aus einem Register durchgeführt.

2.3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für allogene, genetisch modifizierte T-Zellen (MM-TK-Zellen) wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

- Herstellerdossier zu MM-TK-Zellen [1]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [3]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll der Studie TK007 [8,9]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll der Studie TK008 [10]
- EBMT Report – Comparison of TK-treated patients with controls reported to the EBMT registry [2]

2.4 Studiencharakteristika

Die vom pU eingereichten Unterlagen zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens für allogene, genetisch modifizierte T-Zellen (MM-TK-Zellen) basieren auf den Zulassungsstudien TK007 und TK008 sowie der durchgeführten Pair-matched-Analyse. Das Design und die Intervention der Studien TK007 und TK008 werden in den Tabellen 1 bis 4 charakterisiert. Eine Charakterisierung der Pair-matched-Analyse erfolgt in Tabelle 5.

TK007

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie TK007

Charakteristikum	Beschreibung
Design	<p>Es handelt sich um eine offene, multizentrische, internationale Studie der Phase I/II ohne Kontrollarm, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von allogenen, genetisch modifizierten T-Zellen (MM-TK-Zellen) als Begleittherapie bei haploidentischer hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSZT) bei Patienten mit hämatologischen Malignitäten mit hohem Risiko untersucht wird.</p> <p>Die Studie unterteilt sich in die Screeningphase, die Konditionierungsphase, die Stammzelltransplantation, die Baselinephase, die Behandlungsphase und das Follow-up. Die Screeningphase wird in einem Zeitraum von 30 Tagen (Tag -30 bis -1) vor Stammzelltransplantation durchgeführt und umfasst die Sammlung von Daten zur Festlegung des Konditionierungsregimes und der Evaluation der Sicherheit bezüglich der verabreichten Wirkstoffe. Die Konditionierung erfolgt innerhalb von 9 Tagen vor der Stammzelltransplantation (Tag -9 bis -1). Die Baselinephase wird nach der Stammzelltransplantation (Tag 0) und in den 10 Tagen vor der ersten geplanten Infusion an Tag +42 (von Tag +30 bis +40) durchgeführt. Die Behandlungsphase umfasst bis zu 4 Infusionen. Die erste Infusion soll zwischen Tag +21 und Tag +49</p>

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>erfolgen. Die weiteren Infusionen erfolgen in der Regel jeweils 30 Tage nach der vorangegangenen Infusion. Auf die letzte Infusion folgt ein sechsmonatiges immunologisches und nicht-immunologisches Follow-up.</p> <p>Im Falle eines Rückfalls können Patienten auch während der sechsmonatigen Follow-up-Phase oder nach der Follow-up-Phase eine weitere Infusion als Spender-Lymphozyten-Infusion (Donor lymphocyte infusion – DLI) erhalten.</p> <p>Nach Verabreichung jeder Infusion mit MM-TK-Zellen sind folgende Konstellationen laut Studienprotokoll vorgesehen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Der Patient erreicht eine Immunrekonstitution unabhängig vom Vorhandensein oder Nicht-Vorhandensein einer GvHD. In diesem Fall erhält der Patient keine weitere Infusion mit MM-TK-Zellen und wird gemäß Studienplan nachbeobachtet. 2. Der Patient erreicht keine Immunrekonstitution und entwickelt keine GvHD Grad ≥ 2 eines Systems innerhalb von 30 Tagen nach Verabreichung der vorhergehenden Infusion. In diesem Fall soll der Patient die nächste geplante Dosis MM-TK-Zellen gemäß Studienplan erhalten. 3. Der Patient erreicht keine Immunrekonstitution, entwickelt aber eine GvHD Grad ≥ 2 eines Systems und spricht innerhalb von 30 Tagen nach Verabreichung der vorhergehenden Infusion nicht auf Ganciclovir oder andere immunsuppressive Therapien an. In diesem Fall erhält der Patient keine weitere Infusion mit MM-TK-Zellen und wird gemäß Studienplan nachbeobachtet. 4. Der Patient erreicht keine Immunrekonstitution, entwickelt aber eine GvHD Grad ≥ 2 eines Systems und spricht innerhalb von 30 Tagen nach Verabreichung der vorhergehenden Infusion auf Ganciclovir oder andere immunsuppressive Therapien an. In diesem Fall entscheidet das Sicherheitskomitee (inklusive aller Hauptprüfer), ob der Patient die vorherige oder die nächste geplante Infusion gemäß Studienplan erhält. Die Entscheidung wird so schnell wie möglich unter Berücksichtigung aller fallbezogenen Sachverhalte getroffen. <p>Es ist unklar, für welchen Zeitraum im Follow-up der Vitalstatus der Patienten erhoben wurde. Ebenso ist unklar, nach welchem Zeitraum oder nach welchen Kriterien die Studie beendet wurde.</p>
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, 18 Jahre oder älter, die eine HSZT von HLA-nicht-übereinstimmenden (haploidentischen) Spender für 2 oder 3 Loci erhalten haben, mit einer diagnostizierten hämatologischen Malignität und einem hohen Rückfallrisiko auf der Grundlage eines Krankheitsfortschreitens oder der Anwesenheit von negativen prognostischen Faktoren • Engraftment dokumentiert durch mehr als 500 Neutrophile/μL an drei aufeinanderfolgenden Tagen in Abwesenheit von Wachstumsfaktoren • Gemischter Chimärismus oder voller Spenderchimärismus • AML im ersten oder zweiten Rezidiv oder primär refraktär • Hochrisiko-AML in der ersten oder nachfolgenden Remission • Refraktäre Anämie mit Überschuss von Blasten (RAEB) und RAEB in der Transformation • CML in der zweiten chronischen Phase, Blastenkrise oder fortschreitender Phase • Schlechte Prognose bei vorliegender akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL) in der ersten oder nachfolgenden Remission • Hochgradiges Hodgkin-Lymphom oder NHL in der dritten oder nachfolgenden Remission

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Multiples Myelom im fortgeschrittenen Stadium mit Rückfall oder Fortschreiten nach Hochdosis-Chemotherapie • Abwesenheit eines vollständig HLA-abgestimmten oder einem HLA-Locus nicht übereinstimmenden Familienspenders • Stabiler klinischer Zustand und Lebenserwartung > 3 Monate • Performancestatus (PS) nach Karnofsky-Score > 70 <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infektion mit dem Cytomegalovirus, die mit Ganciclovir behandelt wird • GvHD Grad > 1, die eine systemische immunsuppressive Therapie erfordert • Fortlaufende systemische immunsuppressive Therapie • Fortlaufende Verabreichung von Aciclovir • Verabreichung von G-CSF oder Ciclosporin A nach einer Stammzelltransplantation • > 100/µl CD3+-Lymphozyten vor Infusion • Patienten mit anderen lebensbedrohlichen Erkrankungen oder Komplikationen außer der Grunderkrankung • Patienten mit Erkrankungen des ZNS
Intervention und Zahl der Patienten	Anzahl an eingeschlossenen Patienten: 57 Nicht-transplantierte Patienten: 5 Transplantierte Patienten ohne Behandlung mit MM-TK-Zellen: 22 Transplantierte Patienten mit Behandlung mit MM-TK-Zellen: 30
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Studiendauer</p> Einschluss des ersten Patienten: 02. August 2002 Einschluss des letzten Patienten: 06. Juni 2008 Letzte Visite des letzten Patienten: 20. November 2013 Datum des Studienberichts: 20. Dezember 2013
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primäre Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluation der klinischen Aktivität im Sinne der Immunrestitution (IR) nach haploidentischer Stammzelltransplantation <ul style="list-style-type: none"> ○ Primäre Aktivitätsparameter zur Evaluation der IR: <ul style="list-style-type: none"> ▪ zirkulierende CD3+-Zellanzahl $\geq 100/\mu\text{l}$ und/oder CD4+-Zellanzahl $\geq 50/\mu\text{l}$ und/oder CD8+-Zellanzahl $\geq 50/\mu\text{l}$ • Evaluation der In-vivo-Kontrolle der Graft-versus-Host-Disease (GvHD) nach Verabreichung von Ganciclovir bei Patienten, die mit Herpes-simplex-Virus-Thymidinkinase (HSV-tk) transduzierten Zellen behandelt wurden <ul style="list-style-type: none"> ○ Primäre Aktivitätsparameter zur Evaluation der Kontrolle der GvHD: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Auftreten von GvHD und Ansprechen auf Ganciclovir ▪ Anzahl an zirkulierenden transduzierten Zellen nach Behandlung mit Ganciclovir • Evaluation des Graft-versus-Leukämie-(GvL)-Effekts <ul style="list-style-type: none"> ○ Primäre Aktivitätsparameter zur Evaluation des GvL-Effekts: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Evaluation des GvL-Effekts mittels klinischen, radiologischen, hämatologischen, zytogenetischen und molekularen Kriterien <p>Sekundäre Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Parameter zur Bestimmung der Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zeit bis zum Rezidiv, Zeit bis zum Tod • Inzidenz von infektiösen Ereignissen ○ Parameter zur Bestimmung des Endpunkts: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anzahl an infektiösen Ereignissen • Akute und Langzeit-Toxizität, die mit den Infusionen in Verbindung steht ○ Parameter zur Bestimmung des Endpunkts: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anzahl an unerwünschten Ereignissen • Zeit bis zur Immunrestitution (nur im Studienbericht, nicht im Studienprotokoll) • Nicht-Rückfalls-Mortalität (nur im Studienbericht, nicht im Studienprotokoll) • Rezidiv/Progression (nur im Studienbericht, nicht im Studienprotokoll) <p>Post-hoc für das Dossier ausgewertete Endpunkte (nicht im Studienbericht)</p> <p>-</p> <p>Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse
Subgruppenanalysen	<p>A priori geplant</p> <ul style="list-style-type: none"> • keine <p>Nicht a priori geplante Subgruppen (im Studienbericht, aber nicht im Studienprotokoll)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientenalter (gleich oder größer als der Median vs. kleiner als der Median) • Patientengeschlecht (männlich vs. weiblich) • Patientenperformancesstatus nach Karnofsky (gleich oder größer als 90 vs. geringer als 90) • Zeit von Diagnose bis zur Stammzelltransplantation (gleich oder größer als 12 Monate vs. weniger als 12 Monate) • Spender/Patienten-Geschlechtskombination (weiblich/männlich vs. andere Kombinationen) • Spender/Patienten-Immunzellen-Alloreaktivität (ja vs. nein) • Diagnose (Akute Myeloische Leukämie (AML) vs. andere Diagnosen) • Krankheitsstatus bei der Stammzelltransplantation (Komplette Remission (CR) vs. Rückfall) <p>Post-hoc für das Dossier ausgewertete Subgruppen (nicht im Studienbericht)</p> <ul style="list-style-type: none"> • keine

Abkürzungen: ALL: Akute lymphatische Leukämie; AML: Akute myeloische Leukämie; CD: Clusters of Differentiation; CML: Chronische myeloische Leukämie; CR: Komplette Remission; DLI: Donor Lymphocytes Infusion (Spender-Lymphozyten-Infusion); G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; GvHD: Graft-versus-Host-Disease; GvL: Graft-versus-Leukemia; HLA: Human Leukocyte Antigen; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; MM-TK-Zellen: Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; RAEB: Refraktäre Anämie mit Überschuss von Blasten

Im finalen Studienprotokoll werden 6 Amendments zum originalen Studienprotokoll (keine Datumsangabe identifiziert) genannt. Folgende Amendments enthielten für die Nutzenbewertung relevante Änderungen:

Version D (1. September 2003): Definition der Sammlung von Sicherheitsdaten im Falle einer DLI während der gesamten Studie und Einführung einer Follow-up-Phase für Patienten, die eine DLI aufgrund eines Krankheitsrückfalls erhalten haben.

Version E (1. März 2005): Hinzufügen eines weiteren Konditionierungsregimes mit reduzierter Toxizität für Patienten mit lymphoiden oder myeloischen hämatologischen Erkrankungen, mit einem Alter von mehr als 55 Jahren und/oder mit Komorbiditäten oder Organschädigungen.

Version F (31. Mai 2005): Einführung des Einfrierens der MM-TK-Zellen am Ende des Herstellungsprozesses. Um die therapeutische Äquivalenz zwischen frischen und kryokonservierten Zellen zu untersuchen, soll eine zusätzliche Kohorte mit 3 bis 6 Patienten nach Einschluss des 18. Patienten eingeschlossen werden.

Version G (14. Juni 2007): Einschluss einer zusätzlichen Kohorte von 6 Patienten, die mit kryokonservierten Zellen behandelt wird; Verlängerung des Zeitintervalls, in dem die erste Infusion mit MM-TK-Zellen erfolgt, auf 21 bis 49 Tage nach HSZT (zuvor 35 bis 49 Tage nach HSZT); der Prüfarzt kann für alle Patienten zwischen einer initialen Dosis von 1×10^6 oder 1×10^7 Zellen/kg wählen (zuvor waren 1×10^6 Zellen/kg vorgesehen).

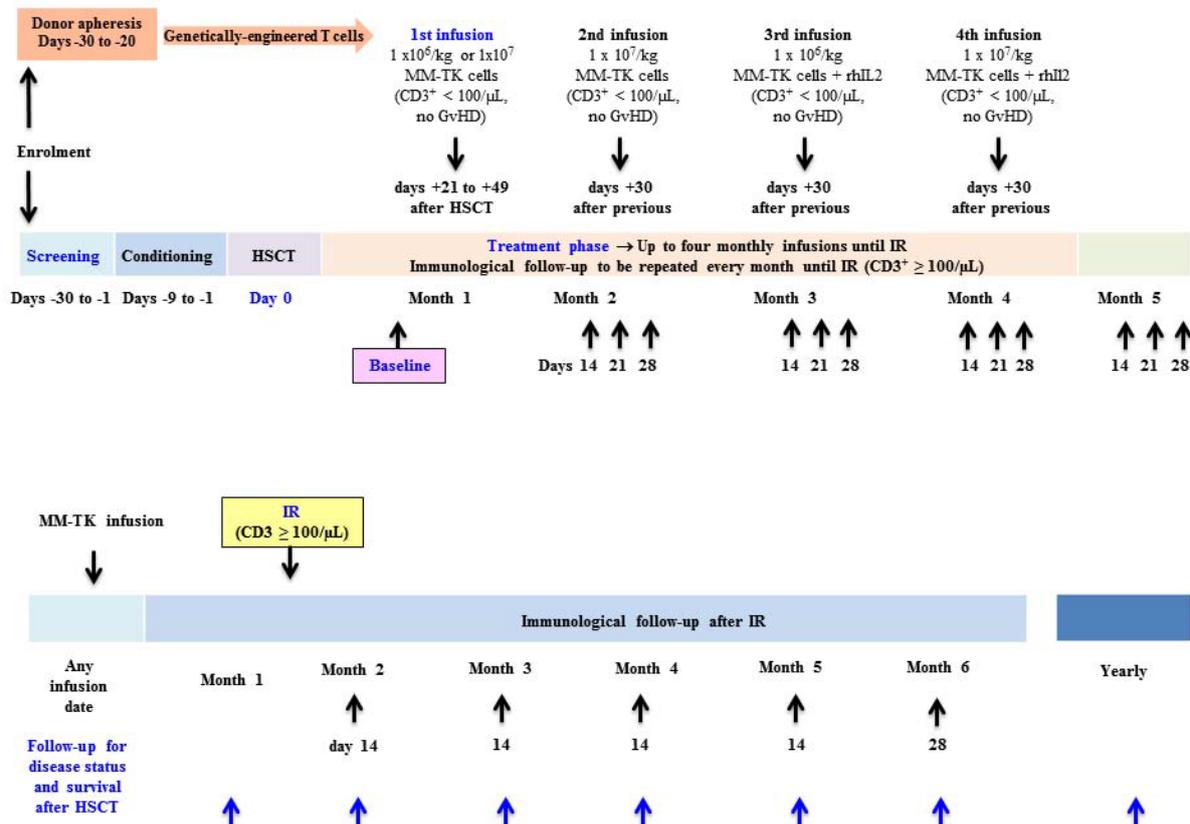


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Studie TK007

Tabelle 2: Charakterisierung der Intervention in Studie TK007

Intervention
<p>Evaluation des Spenders und Leukapherese</p> <p>Die Entnahme der peripheren Blutstammzellen erfolgt vor Initiierung des Konditionierungsregimes. Die Auswahl der CD34+-Zellen erfolgt mittels CliniMACS-Gerät. Die Stammzellen des Spenders werden mittels G-CSF mobilisiert. Gemäß lokaler Protokolle werden mindestens $7 \cdot 10^6$ CD34+/kg-Stammzellen kryokonserviert. Das Transplantat sollte ungefähr $1 \cdot 10^4$/kg CD3+-Lymphozyten enthalten.</p> <p>Die Lymphozyten des Spenders werden vor Mobilisierung mittels G-CSF oder der Entnahme des Knochenmarks gesammelt, um Alterationen des Immunrepertoires, der Funktionalität, des Phänotyps und der Zytokinproduktion zu vermeiden. Die Sammlung erfolgt mittels Leukapherese.</p> <p>Die Leukapherese wird anschließend modifiziert. Im Falle, dass eine weitere Lymphozytapherese benötigt wird, so wird diese mindestens 30 Tage nach Verabreichung von G-CSF durchgeführt. Bei der Auswahl des haploidentischen Familienspenders sollte unbedingt darauf geachtet werden, dass eine Spender/Empfänger-Kombination mit einer KIR-Liganden-Inkompatibilität in Empfängerrichtung gewählt wird.</p> <p>Konditionierungsregime</p> <p><u>Ganzkörperbestrahlung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tag -9: Ganzkörperbestrahlung mit 7,5 Gy • Tag -8: Thiotepa 10 mg/kg intravenös • Tag -7 bis -3: Fludarabin 40 mg/m² intravenös • Tag -6 bis -2: Antithymozytenglobulin 5 mg/kg <p><u>Ausschlusskriterien für Ganzkörperbestrahlung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter > 40 Jahre • Vorherige Ganzkörper- oder lokoregionale Bestrahlung • Systemische Mykose in der Vergangenheit • Lungenläsionen ohne nachgewiesenen bakteriellen Ursprung in der Vergangenheit • Positiver Screeningtest auf Aspergillus • Anhaltende kontinuierliche Behandlung mit Steroiden im vergangenen Jahr • Neutropenie < 100/μl in den vergangenen 4 Wochen <p><u>Konditionierungsregime ohne Ganzkörperbestrahlung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tag -9: Melphalan 140 mg/m² • Tag -8: Thiotepa 13 mg/kg • Tag -7 bis -3: Fludarabin 40 mg/m² intravenös • Tag -6 bis -2: Antithymozytenglobulin 5 mg/kg <p><u>Konditionierungsregime mit reduzierter Toxizität</u></p> <p>Konditionierungsregime mit reduzierter Toxizität können bei Patienten mit lymphoiden oder myeloischen hämatologischen Erkrankungen, die älter als 55 Jahre sind und/oder Komorbiditäten oder Organbeeinträchtigungen aufweisen, indiziert sein.</p> <p><u>Für lymphoide Malignitäten</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tag -9: Thiotepa 10 mg/kg • Tag -8 bis -2: Rituximab 375 mg/m² intravenös • Tag -7 bis -3: Fludarabin 30 mg/m² intravenös • Tag -7 bis -3: Antithymozytenglobulin 5 mg/kg • Tag 0: Ganzkörperbestrahlung 200 cGy <p><u>Für myeloische Malignitäten</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tag -6 bis -4: Treosulfan 14 mg/m² • Tag -6 bis -2: Fludarabin 30 mg/m² intravenös • Tag -6 bis -2: Antithymozytenglobulin 5 mg/kg • Tag -1: Rituximab 375 mg/m² intravenös

Intervention
<ul style="list-style-type: none"> • Tag 0: Ganzkörperbestrahlung 200 cGy <p>Behandlung mit MM-TK-Zellen</p> <p>Es erfolgen bis zu 4 Infusionen mit MM-TK-Zellen.</p> <p><u>1. Infusion</u></p> <p>Bei Ausbleiben einer spontanen IR und/oder Ausbleiben der Entwicklung einer GvHD erfolgt die 1. Infusion mit einer Dosis von $1 \cdot 10^6$ oder $1 \cdot 10^7$ Zellen/kg zwischen Tag +21 und Tag +49 nach der Stammzelltransplantation. Das Erreichen einer IR ist mittels 2 aufeinanderfolgenden Messungen mit einer zirkulierenden CD3+-Zellanzahl $\geq 100/\mu\text{l}$ zu dokumentieren. Eine Ausnahme bezüglich der zeitlichen Vorgabe stellen Patienten dar, die zur Behandlung eines Cytomegalovirus eine Therapie mit Ganciclovir erhalten. In diesen Fällen muss die Infusion innerhalb von 24 Stunden nach Beendigung der Therapie mit Ganciclovir erfolgen.</p> <p>Falls Patienten im Rückfall transplantiert wurden oder ein Rückfall nach Transplantation eintritt, können die klinischen Zentren eine Erlaubnis erhalten, die Behandlung mit einer vom Protokoll abweichenden Dosierung zu beginnen.</p> <p><u>2. Infusion</u></p> <p>Die zweite Infusion erfolgt 30 Tage nach der ersten Infusion mit einer Dosis von $1 \cdot 10^7$ Zellen/kg, sofern keine aktive GvHD auftritt und eine IR ausbleibt. Das Erreichen einer IR ist mittels 2 aufeinanderfolgenden Messungen mit einer zirkulierenden CD3+-Zellanzahl $\geq 100/\mu\text{l}$ zu dokumentieren.</p> <p><u>3. Infusion</u></p> <p>Die dritte Infusion erfolgt 30 Tage nach der zweiten Infusion mit einer Dosis von $1 \cdot 10^6$ Zellen/kg in Kombination mit einer subkutanen Gabe von Interleukin-2 mit einer Dosis von $1 \cdot 10^6$ IE/m² laut Studienbericht (laut Studienprotokoll: $6 \cdot 10^6$ IE/m²) über 5 Tage, sofern keine aktive GvHD auftritt und eine IR ausbleibt. Das Erreichen einer IR ist mittels 2 aufeinanderfolgenden Messungen mit einer zirkulierenden CD3+-Zellanzahl $\geq 100/\mu\text{l}$ zu dokumentieren.</p> <p><u>4. Infusion</u></p> <p>Die vierte Infusion erfolgt 30 Tage nach der dritten Infusion mit einer Dosis von $1 \cdot 10^7$ Zellen/kg in Kombination mit einer subkutanen Gabe von Interleukin-2 mit einer Dosis von $1 \cdot 10^6$ IE/m² laut Studienbericht (laut Studienprotokoll: $6 \cdot 10^6$ IE/m²) über 5 Tage, sofern keine aktive GvHD auftritt und eine IR ausbleibt. Das Erreichen einer IR ist mittels 2 aufeinanderfolgenden Messungen mit einer zirkulierenden CD3+-Zellanzahl $\geq 100/\mu\text{l}$ zu dokumentieren.</p> <p><u>Spender-Lymphozyten-Infusion (DLI)</u></p> <p>Im Falle, dass transplantierte Patienten innerhalb der Follow-up-Phase von 6 Monaten oder nach den 6 Monaten einen Rückfall erlitten haben, konnte das klinische Zentrum, nach Einholung einer Genehmigung beim Sponsor durch Vorlage einer entsprechenden Dokumentation des Krankheitsstatus und der Rationale für die Durchführung einer DLI, eine DLI verabreichen.</p> <p>Nicht erlaubte Begleitmedikation</p> <p>Die Verabreichung von G-CSF und Cyclosporin A nach Durchführung der Stammzelltransplantation ist nicht erlaubt.</p> <p>Erlaubte Begleitmedikation</p> <p>Eine Erhöhung der Zelldosis und eine Verabreichung von Interleukin 2 ($1 \cdot 10^6$ IE/m²) ist bei Ausbleiben einer IR gestattet.</p> <p>Im Falle einer GvHD ≥ 2 wird Ganciclovir mit einer Dosierung von 10 mg/kg/Tag in 2 Gaben für 14 Tage verabreicht. Im Falle des Fortschreitens der GvHD nach 3 Behandlungstagen mit Ganciclovir wird zusätzlich eine immunsuppressive Therapie verabreicht. Die Vorgaben zur frühzeitigen Beendigung der Studie aufgrund von GvHD werden im Kapitel „Statistische Methoden“ erläutert.</p> <p>Unterstützende Behandlung</p> <p>Folgende unterstützende Medikation wird empfohlen:</p>

Intervention
<ul style="list-style-type: none"> • Bei Bakterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ Ciprofloxacin 1000 mg oral; von Tag -10 bis zur Neutropenie > 500/μl ○ Ceftazidim 100 mg/kg intravenös; sobald Neutrophile < 500/μl bis > 1000/μl ○ Trimethoprim/Sulfamethoxazol 1600 mg/Tag oral von Tag -10 bis Tag -2, zweiwöchentlich von Tag +30 bis Tag +120 • Bei Viren: <ul style="list-style-type: none"> ○ Ganciclovir 10 mg/kg intravenös; von Tag -8 bis Tag -2 ○ Aciclovir 0,5 g/m²*3 intravenös; von Tag -1 bis Tag +4 ○ Foscarnet 90 mg/kg intravenös; von Tag +5 bis Tag +21 ○ Aciclovir: 30 mg/kg oral; von Tag +22 bis Tag +180 • Bei Pilzen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Amphotericin B 1 mg/kg (liposomal) intravenös; von Tag -8 bis Tag +30 ○ Itraconazol 400 mg oral; von Tag +31 bis Tag +120 • Bei Mycobakterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ Azithromycin 1200 mg wöchentlich oral; von Tag +20 bis +90 • Cytomegalovirus-(CMV)-Prophylaxe: <ul style="list-style-type: none"> ○ Zweimal wöchentliches Monitoring der CMV-Antigenämie zur vorbeugenden Behandlung mit Ganciclovir wird bis mindestens 6 Wochen nach Transplantation und vor Infusion der T-Zellen durchgeführt. Nach Infusion der MM-TK-Zellen wird Foscarnet als vorbeugende Behandlung mit 180 mg/kg täglich verabreicht. Hohe Titer Anti-CMV-Immunglobuline werden mit 100 mg/kg wöchentlich bis Tag 90 verabreicht.

Abkürzungen: CD: Clusters of Differentiation; DLI: Donor Lymphocytes Infusion (Spender-Lymphozyten-Infusion); G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; GvHD: Graft-versus-Host-Disease; IE: Internationale Einheit; MM-TK-Zellen: Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen

TK008

Tabelle 3: Charakterisierung der Studie TK008

Charakteristikum	Beschreibung
Design	<p>Es handelt sich um eine offene, randomisierte, multizentrische, internationale Studie der Phase III mit zwei Behandlungsarmen (3:1). Eingeschlossen werden erwachsene Patienten mit einer akuten leukämischen Erkrankung, die eine haploidentische Stammzelltransplantation erhalten sollen. Patienten im Interventionsarm erhalten nach erfolgter haploidentischer HSZT mit einer Infusion von CD34+-Zellen und einer fixen Dosis an T-Zellen ($1 \cdot 10^4$/kg) eine Behandlung mit MM-TK-Zellen. Im Kontrollarm kann der Untersucher zwischen einer haploidentischen HSZT mit einer Infusion von CD34+-Zellen und einer fixen Dosis an T-Zellen ($1 \cdot 10^4$/kg) oder einer unmanipulierten haploidentischen HSZT gefolgt von hochdosiertem Cyclophosphamid auswählen. Es wurden keine Informationen identifiziert, ob die Auswahl vor oder nach Randomisierung der Patienten geschieht.</p> <p>Patienten werden vor Durchführung der Stammzelltransplantation stratifiziert nach</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsstatus zum Zeitpunkt der Randomisierung (z. B. erste oder nachfolgende vollständige Remission oder Rückfall) • ECOG-Status (0 oder 1) • Land <p>in den Interventionsarm oder den Kontrollarm randomisiert.</p> <p>Patienten, die in den Interventionsarm randomisiert werden, erhalten bis zu vier Infusionen mit MM-TK-Zellen.</p>

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Die Studie gliedert sich in eine Prä-HSZT-Phase (Bestätigung der Geeignetheit, Screeningphase, Lymphocytoapherese für den Interventionsarm, HLA-Testung für den Interventionsarm), die Behandlungsphase (HSZT an Tag 0 und nachfolgende Behandlungen) sowie die Follow-up-Phase. Bis 12 Monate nach HSZT umfasst die Follow-up-Phase Untersuchungen, die alle 3 Monate vorgenommen werden. Daran schließt sich ein jährlich durchgeführtes Langzeit-Follow-up von 15 Jahren an. Während der ersten 5 dieser 15 Jahre werden allgemeine Gesundheitsuntersuchungen inklusive der Abnahme von Blutproben durchgeführt. In den folgenden 10 Jahren soll ein „spezifischer“, nicht näher erläuteter Fragebogen von den Patienten ausgefüllt werden.</p> <p>Patienten, die ein unerwünschtes Ereignis mit einem Grad 3–4 haben, welches im Zusammenhang mit einer Gabe von MM-TK-Zellen steht, oder ein unerwünschtes Ereignis Grad 2, welches vor der nächsten Infusion nicht mehr zu einem Grad ≤ 1 kontrolliert werden kann, werden von der Behandlung mit MM-TK-Zellen (allerdings nicht von der Studie) ausgeschlossen.</p> <p>Die Dauer der Behandlung mit MM-TK-Zellen hängt vom klinischen Outcome (IR/Remission) ab.</p> <p>Die Gesamtdauer der Studie unterscheidet sich von der aktiven Behandlungsphase mit MM-TK-Zellen. Ein Jahr nach Rekrutierung des letzten Patienten endet die Studie.</p>
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, 18 Jahre oder älter, mit einem Komorbiditätsindex für die Transplantation von hämatopoetischen Zellen (HCT)¹⁾ < 3 • Eine der folgenden Bedingungen: <ul style="list-style-type: none"> ○ AML und ALL in 1. vollständiger CR bei hohem Risiko des Rückfalls auf der Grundlage negativer Prognosefaktoren ○ AML und ALL in 2. oder nachfolgender CR ○ sekundäre AML in CR ○ AML und ALL in 1. oder 2. Rückfall oder primärem Rezidiv • Nichtvorhandensein eines rechtzeitigen und passenden vollständigen HLA match oder eines HLA-Locus Familien „miss-matched“ oder nicht verwandter Spender und, nach Ermessen des Prüfarztes, der Abwesenheit von anderen möglichen therapeutischen Alternativen • Stabile klinische Bedingungen und Lebenserwartung > 3 Monate • ECOG-Status < 2 • Serumkreatinin < 1,5 x ULN • Bilirubin < 1,5 x ULN; Transaminasen < 3 x ULN • Linke ventrikuläre Ejektionsfraktion > 45 % • Kardio-Kontraktionszeit (QTc)-Intervall < 450 ms • Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid > 50 % <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten in lebensbedrohlichem Zustand oder andere Komplikation als die zugrundeliegende Krankheit • Kontraindikation für haploidentische HCT nach Definition des Prüfarztes • Patienten mit aktiver ZNS-Erkrankung <p>Ausschlusskriterien für die Infusion von MM-TK-Zellen</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Infektionen, die die Verabreichung von Ganciclovir, Valganciclovir oder Aciclovir zum Zeitpunkt der Infusion erfordern; MM-TK-Zellen können 24 Stunden nach Abbruch einer antiviralen Therapie verabreicht werden 2. GvHD, welche eine systemische immunsuppressive Therapie erfordert

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>3. Laufende systemische immunsuppressive Therapie nach haploidentischer HCT 4. Verabreichung von G-CSF nach haploidentischer HCT 5. CD3+-Zellen $\geq 100/\mu\text{l}$ am Tag der geplanten experimentellen Infusion nach haploidentischer HCT 6. Jedes unerwünschte Ereignis mit einem Grad 3–4, welches im Zusammenhang mit einer Gabe von MM-TK-Zellen steht, oder ein unerwünschtes Ereignis Grad 2, welches klinisch nicht mehr zu einem Grad ≤ 1 vor der nächsten Infusion kontrolliert werden kann</p> <p>Für die Kriterien 2, 3 und 4 kann Zalmoxis nach einer ausreichend langen Auswaschperiode verabreicht werden.</p>
Intervention und Zahl der Patienten	<p>Gemäß Studienprotokoll sollen 170 Patienten (127 in den Interventionsarm und 43 in den Kontrollarm) in die Studie eingeschlossen werden. Laut Herstellerdossier „wurden lediglich 15 Patienten aus dem experimentellen (Zalmoxis®) Arm frühzeitig extrahiert um diese in die pair-matched Analyse einzubringen.“</p>
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Studiendauer Gemäß Studienprotokoll ist eine Studiendauer von 4 Jahren geplant. Die Rekrutierungsphase soll 3 Jahre betragen, sodass sich für den letzten eingeschlossenen Patienten ein Follow-up von einem Jahr ergeben soll. Im Herstellerdossier ist angegeben, dass die Studie im Februar 2010 begonnen hat und das Studienende für März 2021 erwartet wird. Die Studie ist fortlaufend. Ebenso ist im Herstellerdossier angegeben, dass noch nicht alle Patienten rekrutiert wurden. Im November 2013 wurden Ergebnisse der Patienten des Interventionsarms, die MM-TK-Zellen erhalten haben, extrahiert, um im Rahmen der Pair-matched-Analyse berücksichtigt werden zu können. Laut Herstellerdossier wurde diese Analyse auf Anfrage der Rapporture der EMA durchgeführt.</p> <p>Ort der Durchführung Im Herstellerdossier ist angegeben, dass Studienzentren aus folgenden Ländern beteiligt sind: Belgien, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Israel, Italien, Spanien, USA</p>
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primäre Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ereignisfreies Überleben (DFS) <p>Sekundäre Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Kumulative Inzidenz von Nicht-Rückfalls-Mortalität (NRM) • Zeit bis zur T-Zell-Immunkonstruktion • Engraftmentrate • Kumulative Inzidenz der akuten GvHD Grad 2 bis 4 • Kumulative Inzidenz der extensiven chronischen GvHD • Kumulative Inzidenz des Rückfalls • Inzidenz und Dauer infektiöser Episoden und Mortalität infektiöser Erkrankungen • Akute und Langzeit-Toxizität, die mit der Zalmoxis-Infusion einhergeht • Lebensqualität (FACT-BMT) und Medical care Utilization <p>Post-hoc für das Dossier ausgewertete Endpunkte (nicht im Studienbericht) -</p> <p>Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse

Charakteristikum	Beschreibung
Subgruppenanalysen	<p>A priori geplant</p> <ul style="list-style-type: none"> keine <p>Nicht a priori geplante Subgruppen (im Studienbericht, aber nicht im Studienprotokoll)</p> <ul style="list-style-type: none"> Studienbericht liegt nicht vor <p>Post-hoc für das Dossier ausgewertete Subgruppen (nicht im Studienbericht)</p> <p>-</p>

¹⁾Gemäß Sorror ML et al., 2005 [13]:

Comorbidities	Definitions	HCT-CI weighted scores
Arrhythmia	Atrial fibrillation or flutter, sick sinus syndrome, or ventricular arrhythmias	1
Cardiac	Coronary artery disease,* congestive heart failure, myocardial infarction, or EF of $\leq 50\%$	1
Inflammatory bowel disease	Crohn's disease or ulcerative colitis	1
Diabetes	Requiring treatment with insulin or oral hypoglycemic, but not controlled with diet alone	1
Cerebrovascular disease	Transient ischemic attacks or cerebrovascular accident	1
Psychiatric disturbance	Depression/anxiety requiring psychiatric consult and/or treatment at the time of HCT	1
Hepatic, mild	Chronic hepatitis, bilirubin $>ULN$ to $1.5 \times ULN$, or AST/ALT $>ULN$ to $2.5 \times ULN$	1
Obesity	Patients with a BMI of >35 for adults or with BMI-for-age percentile of ≥ 95 th percentile for children	1
Infection	Documented infection or fever of unknown etiology requiring antimicrobial treatment before, during, and after the start of conditioning regimen	1
Rheumatologic	SLE, RA, polymyositis, mixed CTD, and polymyalgia rheumatica	2
Peptic ulcer	Requiring treatment	2
Moderate/severe renal	Serum creatinine >2 mg/dL†, on dialysis, or prior to renal transplantation	2
Moderate pulmonary	DLco and/or FEV ₁ 66%-80% or dyspnea on slight activity	2
Prior solid malignancy	Treated at any time point in the patient's history, excluding nonmelanoma skin cancer	3
Heart valve disease	Except asymptomatic mitral valve prolapse	3
Severe pulmonary	DLco and/or FEV ₁ $\leq 65\%$ or dyspnea at rest or requiring oxygen	3
Moderate/severe hepatic	Liver cirrhosis, bilirubin $>1.5 \times ULN$, or AST/ALT $>2.5 \times ULN$	3

Data are from Sorror et al.¹²

EF indicates ejection fraction; ULN, upper limit of normal; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; BMI, body mass index; SLE, systemic lupus erythematosus; RA, rheumatoid arthritis; CTD, connective tissue disease; DLco, diffusion capacity of carbon monoxide; and FEV₁, forced expiratory volume in one second.

*One or more vessel-coronary artery stenoses, requiring medical treatment, stent, or bypass graft.

†To convert creatinine from milligrams per deciliter to micromoles per liter, multiply milligrams per deciliter by 88.4.

Abkürzungen: ALL: Akute lymphatische Leukämie; AML: Akute myeloische Leukämie; CD: Clusters of Differentiation; CR: Komplette Remission; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EMA: European Medicines Agency; HLA: Human Leukocyte Antigen; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; MM-TK-Zellen: Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen; ULN: Obere Grenze des Normalbereichs

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention der Studie TK008

MM-TK-Zellen	Haploidentische HSZT nach Wahl des Prüfarztes
<p>Konditionierungsregime (für Interventions- und Kontrollarm)</p> <p><u>Ganzkörperbestrahlung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Tag -9: Ganzkörperbestrahlung mit 7,5 Gy einmalig (Tag -9) oder 2 Gy täglich (an den Tagen -8, -7, -6) Tag -8: Thiotepa 10 mg/kg intravenös, aufgeteilt in zwei vierstündige Infusionen (5 mg/kg/q12h) Tag -7 bis -3: Fludarabin 40 mg/m² intravenös Tag -5 bis -2: Antithymozytenglobulin-Thymoglobulin 2,5 mg/kg oder Antithymozytenglobulin-Fresenius (Tag -4 bis -2) 10 mg/kg <p><u>Ausschlusskriterien für Ganzkörperbestrahlung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Alter > 40 Jahre Vorherige Ganzkörper- oder lokoregionale Bestrahlung Systemische Mykose in der Vergangenheit Lungenläsionen ohne nachgewiesenen bakteriellen Ursprung in der Vergangenheit Positiver Screeningtest auf Aspergillus Anhaltende kontinuierliche Behandlung mit Steroiden im vergangenen Jahr 	

MM-TK-Zellen	Haploidentische HSZT nach Wahl des Prüfarztes
<ul style="list-style-type: none"> • Neutropenie < 100/µl in den vergangenen 4 Wochen <p><u>Konditionierungsregime ohne Ganzkörperbestrahlung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tag -9: Melphalan 140 mg/m² • Tag -8: Thiotepa 13 mg/kg aufgeteilt in zwei vierstündige Infusionen (6,5 mg/kg/q12g) • Tag -7 bis -3: Fludarabin 40 mg/m² intravenös • Tag -6 bis -2: Antithymozytenglobulin-Thymoglobulin 2,5 mg/kg oder Antithymozytenglobulin-Fresenius (Tag -4 bis -2) 10 mg/kg <p><u>Konditionierungsregime mit reduzierter Toxizität</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tag -6 bis -4: Treosulfan 14 mg/m² • Tag -6 bis -2: Fludarabin 30 mg/m² intravenös • Tag -6 bis -2: Antithymozytenglobulin-Thymoglobulin 2,5 mg/kg oder Antithymozytenglobulin-Fresenius (Tag -4 bis -2) 10 mg/kg • Tag -1: Rituximab 500 mg/m² intravenös • Tag 0: Ganzkörperbestrahlung 200 cGy <p><u>Andere Konditionierungsregime</u></p> <p>Das Konditionierungsregime, das vom klinischen Zentrum verwendet wird, muss unter Angabe von Sicherheitsinformationen, um die Dosierung der kombinierten Wirkstoffe zu bestätigen (mit oder ohne Ganzkörperbestrahlung), mit dem Sponsor diskutiert werden.</p>	
<p>Stammzelltransplantation</p> <p>Die Entnahme der peripheren Blutstammzellen des Spenders kann vor Initiierung des Konditionierungsregimes erfolgen. Die Auswahl der CD34+-Zellen erfolgt mittels CliniMACS-Gerät. Die Stammzellen werden mittels G-CSF mobilisiert.</p> <p>Gemäß lokaler Protokolle werden mindestens $7 \cdot 10^6$ CD34+/kg-Stammzellen kryokonserviert. Das Transplantat sollte ungefähr $1 \cdot 10^4$/kg CD3+-Lymphozyten enthalten. Die haploidentische HSZT erfolgt mit einer Infusion CD34+-Zellen und einer fixen Dosis an T-Zellen ($1 \cdot 10^4$/kg). Im Falle eines Transplantatversagens/ einer Transplantatabstoßung kann eine weitere Stammzelltransplantation durchgeführt werden.</p> <p>Behandlung mit MM-TK-Zellen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infusion von MM-TK-Zellen mit ungefähr $1 \cdot 10^7$ Zellen/kg zwischen Tag +21 und Tag +49 nach der haploidentischen HSZT bei Ausbleiben einer spontanen IR und/oder Ausbleiben der Entwicklung einer GvHD. Das Erreichen einer IR ist mittels 2 aufeinanderfolgenden Messungen mit einer zirkulierenden CD3+-Zellanzahl $\geq 100/\mu\text{l}$ zu dokumentieren. • Bei Ausbleiben einer IR und GvHD werden weitere Infusionen zu folgenden Zeitpunkten verabreicht: <ul style="list-style-type: none"> ○ 30 Tage nach der ersten Infusion mit einer Dosis von $1 \cdot 10^7$ Zellen/kg 	<p>Stammzelltransplantation</p> <p>Der behandelnde Arzt wählt zwischen</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. einer haploidentischen HSZT mit einer Infusion CD34+-Zellen und einer fixen Dosis an T-Zellen ($1 \cdot 10^4$/kg) oder 2. einer unmanipulierten haploidentischen HSZT gefolgt von hochdosiertem Cyclophosphamid. <p>Es wurden keine Informationen identifiziert, ob die Auswahl vor oder nach Randomisierung der Patienten geschieht.</p> <p><u>Haploidentische HSZT mit einer Infusion von CD34+-Zellen und einer fixen Dosis an T-Zellen ($1 \cdot 10^4$/kg)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Entsprechend der Stammzelltransplantation im Interventionsarm <p><u>Unmanipulierte haploidentische HSZT gefolgt von hochdosiertem Cyclophosphamid</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tag 0: <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten erhalten Knochenmark des Spenders, das mittels einer gezielten Sammlung von $4 \cdot 10^8$ kernhaltigen Zellen/kg Empfängergewicht gewonnen wurde und dessen Erythrozyten entfernt wurden. • Tage +3 bis +4: <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Patienten erhalten Cyclophosphamid (50 mg/kg über 90 Minuten zusammen mit Mesna als intravenöse Infusion) • Ab Tag +4: <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Patienten erhalten Filgrastim (5 mg/kg/Tag mittels subkutaner Injektion bis zur Erholung auf > 1000/µL Neutrophile für 3 Tage)

MM-TK-Zellen	Haploidentische HSZT nach Wahl des Prüfarztes
<ul style="list-style-type: none"> ○ 30 Tage nach der zweiten Infusion mit einer Dosis von $1 \cdot 10^7$ Zellen/kg ○ 30 Tage nach der dritten Infusion mit einer Dosis von $1 \cdot 10^7$ Zellen/kg <p>Eine Dosis zwischen $0,8 \cdot 10^7$ und $1,2 \cdot 10^7$ Zellen/kg ist akzeptabel.</p> <p>Sofern Clorpheniramin im jeweiligen Land zugelassen ist, wird eine Prämedikation mit einer Dosis von 10 mg intravenös empfohlen.</p> <p>Generell müssen die Infusionen gemäß dem beschriebenen Zeitrahmen erfolgen. Ausnahmen stellen Patienten dar, die wegen eines Cytomegalovirus mit Ganciclovir behandelt werden. Für diese Patienten muss die Infusion 24 Stunden nach Beendigung der Behandlung mit Ganciclovir erfolgen. Eine Verzögerung von mehr als einer Woche muss im CRF begründet werden.</p> <p>Im Falle eines Rückfalls oder Fortschreitens der Leukämie wird gemäß lokalem Standard, inklusive einer Chemotherapie, anderen antiproliferativen Wirkstoffen, Infusionen mit Lymphozyten des Spenders oder einer allogenen Transplantation mit einem anderen Spender, behandelt.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ab Tag +5: <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Patienten erhalten Tacrolimus (initial mit 1 mg intravenös täglich, adjustiert um ein therapeutisches Level von 5–15 ng/mL zu erhalten und anschließend oral verabreicht bis Tag 180 bei Ausbleiben einer GvHD) und Mycophenolat-Mofetil (15 mg/kg oral 3 mal täglich mit einer maximalen täglichen Dosis von 3 g bis Tag 35) als GvHD-Prophylaxe
<p>Unterstützende Behandlung (für Interventions- und Kontrollarm)</p> <p>Folgende unterstützende Medikation wird empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Bakterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ Ciprofloxacin 1000 mg oral; von Tag -10 bis zur Neutropenie $> 500/\mu\text{l}$ ○ Ceftazidim 100 mg/kg intravenös; sobald Neutrophile $< 500/\mu\text{l}$ bis $> 1000/\mu\text{l}$ ○ Trimethoprim/Sulfamethoxazol 1600 mg/Tag oral von Tag -10 bis Tag -2, zweiwöchentlich von Tag +30 bis Tag +120 • Bei Viren: <ul style="list-style-type: none"> ○ Ganciclovir 10 mg/kg intravenös oder Valganciclovir 900 mgn zwei Mal täglich oral; von Tag -8 bis Tag -2 ○ Aciclovir $0,5 \text{ g/m}^2 \cdot 3$ intravenös; von Tag -1 bis Tag +4 ○ Foscarnet 90 mg/kg intravenös; von Tag +5 bis Tag +21 ○ Aciclovir: 30 mg/kg oral; von Tag +22 bis Tag +180 • Bei Pilzen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Amphotericin B 1 mg/kg (liposomal) intravenös; von Tag -8 bis Tag +30 ○ Itraconazol 400 mg oral oder Posaconazol 400 mg zwei Mal täglich oral; von Tag +31 bis Tag +120 • Bei Mycobakterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ Azithromycin 1200 mg wöchentlich oral; von Tag +20 bis +90 • Cytomegalovirus-(CMV)-Prophylaxe: <ul style="list-style-type: none"> ○ Zwei Mal wöchentliches Monitoring der CMV-Antigenämie zur vorbeugenden Behandlung mit Ganciclovir wird bis mindestens 6 Wochen nach Transplantation und vor Infusion der T-Zellen durchgeführt. Hohe Titer Anti-CMV-Immunglobuline werden mit 100 mg/kg wöchentlich bis Tag 90 verabreicht. Gemäß der lokalen Behandlungsleitlinien können zusätzliche Prophylaxeregime oder Behandlungsregime nach Diskussion mit dem Sponsor verabreicht werden. 	

Abkürzungen: CD: Clusters of Differentiation; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; GvHD: Graft-versus-Host-Disease; MM-TK-Zellen: Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen

Pair-matched-Analyse

Zusätzlich zur pivotalen und supportiven Studie wurde eine „Pair-matched-Analyse“ durchgeführt. In dieser Analyse wurden Patienten aus den Studien TK007 und TK008, die jeweils mit MM-TK-Zellen behandelt wurden, mit Patienten aus einem Register (European Society for Blood and Marrow Transplantation Registry [EBMT-Register]) verglichen. Eine Charakterisierung der Pair-matched-Analyse erfolgt in Tabelle 5.

Tabelle 5: Charakterisierung der Pair-matched-Analyse (historischer Vergleich)

Charakteristikum	Pair-matched-Analyse
Auswahl des Registers	<p>Im Herstellerdossier wird das EBMT-Register und dessen Auswahl folgendermaßen beschrieben:</p> <p>„Das EBMT-Register stellt ein Archiv der wichtigsten Daten zur Epidemiologie und der klinischen Ergebnisse aller in Europa durchgeführten Stammzelltransplantationen dar und berichtet diese auch der Arbeitsgruppe für akute Leukämie (ALWP). Aus diesen Gründen ist das EBMT-Register eine bzw. die einzige die ideale, unverzerrte Datenquelle für Stammzelltransplantationen in ganz Europa ohne eine a priori-Selektion. Die EBMT ist eine gemeinnützige, wissenschaftliche Gesellschaft, die mehr als 600 Transplantationszentren vor allem in Europa vertritt. Das EBMT fördert alle Aktivitäten zur Verbesserung der Stammzelltransplantation oder Zelltherapie, einschließlich der Registrierung aller Aktivitäten im Zusammenhang mit Stammzelltransplantationen. Daten werden in einer zentralen Datenbank mit gesichertem Internetzugang erfasst, verwaltet und gepflegt. Jedes EBMT-Zentrum wird in dieser Datenbank dargestellt. Es gibt keine Beschränkungen für Zentren, welche Daten berichten, mit Ausnahme der gesetzlichen Regelungen zur Zustimmung des Patienten („patient consent“), des Datenschutzes und der Richtigkeit („accuracy“). Zu den Qualitätssicherungsmaßnahmen gehören mehrere unabhängige Systeme: Validitätsbestätigung der eingegebenen Daten durch das Berichterstattungsteam, selektiver Vergleich der Daten mit MED-A (Minimum Essential Data-A)-Datensätze in der EBMT-Register Datenbank, Gegencheck mit den korrespondierenden Nationalen Registern und regelmäßige interne und externe Datenaudits. Seit 1990 haben die Patienten eine Patienteneinwilligung erteilt, die die Nutzung ihrer personenbezogenen Daten zu Forschungszwecken erlaubt (European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), 2015b).“</p>
Einschlusskriterien für Pair-matched-Analyse	<p>Gemäß Herstellerdossier mussten Patienten für die Kontrollgruppe der Pair-matched-Analyse die folgenden Kriterien komplett erfüllen, um für die Pair-matched-Analyse geeignet zu sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Durchgeführte haploidentische Transplantation zwischen den Jahren 2000 und 2013 • Familienspender mit einer Empfängerspenderanzahl von HLA-Mismatches > 2 (haploidentisch) • Patientenalter > 18 Jahre • Diagnose von AML, ALL oder sAML • Krankheitsstatus bei Transplantation verfügbar für die erste (CR1), zweite (CR2), dritte komplette Remission (CR3) oder fortschreitender Krankheit • Als Ursprung der Stammzellen: Peripheres Blut (PB) oder Knochenmarkblut oder beides • Myeloablatives Konditionierungsschemata • Keine DLI • Erste allogene Transplantation (vorherige autologe HSCT erlaubt) <p>Folgende weitere Informationen werden im Herstellerdossier genannt:</p>

Charakteristikum	Pair-matched-Analyse
	<p>„Alle Patienten erhielten eine haploidentische Transplantation zwischen Januar 2000 und Dezember 2013. Die Kontrollgruppe wurde des Weiteren noch unterteilt nach HSCT vor und nach Januar 2005. Für die Kontrollgruppe wurden die folgenden Patientenzahlen gemäß den Einschlusskriterien in der Datenbank der EBMT identifiziert:</p> <p>453 Patienten erhielten PT-Cy 138 Patienten erhielten TCD < 2005 262 Patienten erhielten TCD > 2005</p> <p>Für die Zalmoxis® Gruppe konnten 40 Patienten aus den Studien TK007 und TK008 eingeschlossen werden. Fünf Patienten aus der Studie TK007 konnten allerdings nicht für die pair-matched Analyse aufgenommen werden, da sie entweder mit einem myelodysplastischen Syndrom (MDS) (n=4) oder mit dem NHL (n=1) diagnostiziert wurden. Alle extrahierten Patienten aus dem experimentellen Arm der laufenden Studie TK008 konnten eingeschlossen werden.“</p>
Matching-Faktoren	<p>Folgende Informationen werden im Herstellerdossier genannt:</p> <p>„Um die Verteilung der Baseline Charakteristika zwischen der EBMT und Zalmoxis® Gruppe auszugleichen, und damit einen möglichen Verzerrungsaspekt zu minimieren, wurde eine Pair-matched Analyse durchgeführt. Zur Durchführung dieser Analyse wurden Patienten aus den beiden „Armen“ paarweise auf ähnlichen Baseline Charakteristika gematched. Dafür wurden folgenden Parameter als Matching-Faktoren genutzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientenalter (+ 3 Jahre) • Diagnose (AML, ALL, sAML) • Krankheitsstatus bei der HSCT (CR1, CR2, CR3 oder Rückfall) • Zeit von der Diagnose bis zur HSCT (+ 3 Monate) <p>Die Auswahl der Matching-Kriterien ist basierend auf deren anerkannter prognostischer Relevanz im Bereich der Transplantationen für die akute Leukämie. Jüngere Patienten haben generell eine bessere Prognose als ältere Patienten, AML Fälle ein besseres Ergebnis („Outcome“) als ALL und sAML, Patienten mit einer CR1 bei der Transplantation eine bessere Prognose als andere und Patienten mit einer kurzen Zeit zwischen Diagnose und HSCT ein besseres Outcome als diejenigen mit einer langen Zeit zwischen Diagnose und HSCT (Cornelissen et al., 2012). Das geplante Verhältnis bezüglich der Anzahl der Patienten zwischen Zalmoxis® und EBMT Patienten lag bei eins zu vier.“</p>
Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Leukämiefreies Überleben • Nicht-Rückfalls-Mortalität • Rückfall • Akute und chronische GvHD

Abkürzungen: ALL: Akute lymphatische Leukämie; AML: Akute myeloische Leukämie; CR: Komplette Remission; DLI: Donor Lymphocytes Infusion (Spender-Lymphozyten-Infusion); EBMT: European Society for Blood and Marrow Transplantation; GvHD: Graft-versus-Host-Disease; HSCT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; PT-Cy: eine mit (unmanipulierten) T-Zellen angereicherte Transplantation gefolgt von einer Post-graft-Infusion mit Cyclophosphamid und Immunsuppression mit einem Calcineurininhibitor und Mycophenolat Mofetil; sAML: Sekundäre akute myeloische Leukämie; TCD: Transplantation mit T-Zelldepletion

2.5 Endpunkte und statistische Methoden

2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

Tabelle 6: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

Endpunkt	Kategorie	Vom pU als patientenrelevant eingestuft			In der Nutzenbewertung berücksichtigt
		TK007	TK008	Pair-matched Analyse	
Gesamtüberleben	Mortalität	•	•	•	•
Immunkonstruktion	Morbidität	•	•	-	○
Zeit bis zur Immunkonstruktion		•	•	-	-
GvHD (akut und chronisch)		•	•	•	•
Nicht-Rückfalls-Mortalität		•	•	•	-
Krankheitsrückfall oder -progression		•	•	•	-
Sicherheit / Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	•	•	•	•
Infektionen		•	-	-	•

- Endpunkt wird als bewertungsrelevant eingestuft und in der Nutzenbewertung berücksichtigt.
- Endpunkt wird nicht als bewertungsrelevant eingestuft, aber ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt.
- Endpunkt wird nicht als bewertungsrelevant eingestuft.

Die folgenden Endpunkte wurden vom pU in Modul 4 des Herstellerdossiers nicht als patientenrelevante Endpunkte gelistet: „Evaluation des Graft-versus-Leukämie-Effekts“, „Ansprechen auf Ganciclovir nach Entwicklung einer GvHD“, die „Engraftmentrate“ sowie „krankheits- bzw. progressionsfreies Überleben“. Die genannten Endpunkte werden hauptsächlich auf Basis radiologischer, hämatologischer, zytogenetischer und molekularer Kriterien erhoben.

Das „Ansprechen auf Ganciclovir nach Entwicklung einer GvHD“ wurde durch Vergleich der zirkulierenden transduzierten Zellen vor der Behandlung mit Ganciclovir, vier Tage nach dem Beginn der Behandlung mit Ganciclovir sowie einen Tag nach Beendigung der Behandlung mit Ganciclovir ermittelt. Es wurden keine Informationen identifiziert, dass zur Beurteilung vom Patienten spürbare Parameter herangezogen wurden. Die „Evaluation des Graft-versus-Leukämie-Effekts“ sollte mittels klinischer, radiologischer, molekularer, hämatologischer und zytogenetischer Kriterien erfolgen. Diesbezüglich wurden allerdings keine weiteren Informationen identifiziert. Aus diesen Gründen werden die Endpunkte „Ansprechen auf Ganciclovir nach Entwicklung einer GvHD“ sowie „Evaluation des Graft-versus-Leukämie-Effekts“ in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Beim „krankheits- bzw. progressionsfreien Überleben“ handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten verschiedener Kategorien (Mortalität und Morbidität) zusammensetzt. Die Kategorie „Mortalität“ wird über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ berücksichtigt. Die Kategorie „Morbidität“ wird als Zeit bis zum Krankheitsrückfall oder der Krankheitsprogression erhoben. Krankheitsrückfall und -progression werden mittels

hämatologischen, morphologischen, zytogenetischen oder radiologischen Untersuchungen festgestellt. In den Studienunterlagen zu Studie TK007 sowie in Modul 4 des Herstellerdossiers wurden allerdings keine Definition bzw. keine Schwellenwerte des Krankheitsrückfalls oder der Krankheitsprogression für die jeweiligen Untersuchungen und insbesondere auch nicht in Bezug auf die verschiedenen untersuchten hämatologischen Malignome identifiziert (z. B. Angaben darüber, ob der Prozentsatz an Blasten im Knochenmark oder das Vorliegen einer extramedullären Erkrankung als Kriterien herangezogen wurden, und falls dem so sein sollte, wie die entsprechende Operationalisierung erfolgte). Dies gilt ebenfalls für den Endpunkt „Krankheitsrückfall bzw. -progress“. Des Weiteren wurde im Studienprotokoll das „krankheitsfreie Überleben“ als Endpunkt der Studie genannt, nicht aber das „progressionsfreie Überleben“. Im Studienbericht wird der Endpunkt „krankheits- bzw. progressionsfreies Überleben“ genannt und ausgewertet. Das krankheitsfreie Überleben wurde laut Studienbericht für Patienten erhoben, bei denen zum Zeitpunkt der HSZT eine komplette Remission vorlag, und das progressionsfreie Überleben wurde für diejenigen Patienten erhoben, die zum Zeitpunkt der HSZT nicht krankheitsfrei waren. Aus den genannten Gründen ergeben sich gravierende Unsicherheiten in der Interpretation der Ergebnisse, weswegen die Endpunkte – „krankheits- bzw. progressionsfreies Überleben“ und „Krankheitsrückfall bzw. -progress“ – in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden.

„Nicht-Rückfalls-Mortalität“ ist definiert als jedweder Tod, dem kein Krankheitsrückfall oder -progress vorausging. Durch diesen Endpunkt ergeben sich für die Bewertung des Zusatznutzens keine relevanten Erkenntnisse, die über die des „Gesamtüberlebens“ hinausgehen. Patienten, die ohne vorherigen Krankheitsrückfall versterben, stellen eine Teilmenge aller verstorbenen Patienten dar, die über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ erfasst werden. Aus diesem Grund wird der Endpunkt „Nicht-Rückfalls-Mortalität“ in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

In der Studie TK007 wurde die Lebensqualität der Patienten nicht erhoben. In der Studie TK008 wird die Lebensqualität der Patienten zwar erhoben, es liegen allerdings keine Ergebnisse für diese Endpunktkategorie vor. Daher erfolgt im Folgenden keine Darstellung des in Studie TK008 verwendeten Instruments „Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplant“ (FACT-BMT).

Die „Immunrekonstitution“ wird über die Anzahl zirkulierender T-Lymphozyten operationalisiert. Da es sich hierbei nicht um vom Patienten spürbare Krankheitssymptome handelt, wird dieser Endpunkt als nicht unmittelbar patientenrelevant erachtet. Der Endpunkt wird im Rahmen der Nutzenbewertung dennoch ergänzend dargestellt, da es sich um einen primären Endpunkt der Studie TK007 handelt und auf Basis dieses Endpunkts die Fallzahlplanung und Stoppregeln der Studie erfolgten. Die anderen primären Endpunkte der Studie TK007 („Evaluation des Graft-versus-Leukämie-Effekts“, „Ansprechen auf Ganciclovir nach Entwicklung einer GvHD“) werden im Rahmen der statistischen Planung der Studie nachgeordnet dargestellt, sodass diese im Rahmen der Nutzenbewertung nicht dargestellt werden. Ebenso wird der primäre Endpunkt der Studie TK008 („krankheits- bzw. progressionsfreies Überleben“) nicht dargestellt, da Ergebnisse der Studie TK008 im Rahmen der Nutzenbewertung nicht dargestellt werden (Begründung siehe Kapitel 2.5.2 und 3.2).

Die „Engraftmentrate“ wird ebenfalls nicht dargestellt, da sie ausschließlich in Studie TK008 erhoben wird.

Der Endpunkt „Zeit bis zur Immunrekonstitution“ wird ebenso wie der Endpunkt „Immunrekonstitution“ aufgrund der fehlenden vom Patienten spürbaren Krankheitssymptome als nicht unmittelbar patientenrelevant erachtet. Da es sich bei diesem Endpunkt nicht um einen primären Endpunkt der Studie TK007 handelt, wird der Endpunkt nicht ergänzend dargestellt.

2.5.2 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Da es sich bei der Studie TK007 um eine Studie ohne Kontrollarm handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der abgeschlossenen Studie TK007 legt der pU einen historischen Vergleich vor. Zur Ermittlung der Gruppe der Prüfsubstanz für diesen historischen Vergleich poolt er Daten von Patienten aus der einarmigen Studie TK007, die MM-TK-Zellen erhalten haben, mit Daten von Patienten des Interventionsarms der randomisierten, kontrollierten Studie TK008, die bis November 2013 MM-TK-Zellen erhalten haben.

Für knapp 90 % dieser mit MM-TK-Zellen behandelten Patienten (40 von 45 Patienten; siehe Einschlusskriterien der Pair-matched-Analyse) wurden für den historischen Vergleich Matchingpartner anhand des EBMT-Registers unter Anwendung von vier Matchingfaktoren gesucht und für ungefähr 82 % (37 von 45) wurden entsprechende Matchingpartner identifiziert. Das Matchingverhältnis lag bei einem Patienten der Interventionsgruppe zu vier Patienten des EBMT-Registers. Wegen der sehr ungenauen Beschreibung der Methodik und Durchführung der Pair-matched-Analyse und den daraus entstehenden Unsicherheiten werden die Ergebnisse des historischen Vergleichs im Rahmen der Nutzenbewertung nicht dargestellt. Diese Unsicherheiten basieren insbesondere, aber nicht ausschließlich, auf der mangelnden Berichtsqualität bezüglich der Auswertungen im Rahmen der Pair-matched-Analyse (siehe Kapitel 3.2).

Generell könnten aufgrund der per se geringen Ergebnissicherheit eines historischen Vergleichs nur solche Unterschiede der Ergebnisse bzw. Effekte zwischen den zu vergleichenden Behandlungsgruppen als hinreichend relevant erachtet werden, die eine Größenordnung aufweisen, mit der ausgeschlossen werden kann, dass die beobachteten Unterschiede allein auf systematischer Verzerrung beruhen.

In Modul 4 des Herstellerdossiers werden für Wirksamkeitsendpunkte Ergebnisse der Patienten des Interventionsarms der Studie TK008 berichtet, die eine Behandlung mit MM-TK-Zellen erhalten haben. Diese Ergebnisse werden im Rahmen der Nutzenbewertung ebenfalls nicht dargestellt, da a) es sich hierbei um nur knapp 12 % (15 von 127) der in den Interventionsarm der Studie einzuschließenden Patienten handelt, b) Ergebnisse für Patienten des Kontrollarms nicht vorliegen, c) es sich um keine vorab geplante Auswertung handelt und d) keine Charakteristika dieser 15 Patienten berichtet werden.

2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz

Laut SGB V § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen. Zur Beurteilung der Patientenrelevanz der vorgelegten Endpunkte wurden das Dossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte

Literatur herangezogen. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in den Tabellen 7 bis 9.

Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität

Endpunktkategorie Mortalität	
Endpunkt	Gesamtüberleben
Operationalisierung	<p>TK007</p> <p>Im Studienprotokoll wurden keine Informationen zur Operationalisierung und Zensierung des Endpunkts identifiziert.</p> <p>Im Studienbericht ist festgehalten, dass das Gesamtüberleben der Zeit zwischen Stammzelltransplantation und Tod aus jedwedem Grund entspricht. Patienten, die kein Ereignis erlitten, wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt, zu dem sie lebten, zensiert. Patienten, für die keine Follow-up-Informationen erhoben wurden, wurden zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation zensiert.</p> <p>Im Falle eines Abbruchs der Behandlung aufgrund von spontaner Verweigerung, schwerer Toxizität oder Fortschreiten der Erkrankung muss der Patient für die Analyse des Gesamtüberlebens nachverfolgt werden. Im Falle der Verabreichung einer DLI zur Behandlung eines Krankheitsrückfalls muss der Patient ebenfalls zur Analyse des Gesamtüberlebens nachverfolgt werden.</p> <p>Im Studienbericht ist angegeben, dass Patienten bezüglich des Gesamtüberlebens bis zum Eintreten des Ereignisses oder bis zur Zensierung nachverfolgt wurden.</p> <p>Es wurden keine Informationen identifiziert, für welche Dauer, in welchen Zeitabständen und auf welche Weise Patienten bezüglich des Gesamtüberlebens nachverfolgt wurden. Es ist lediglich anhand des CRFs zu schließen, dass Patienten nach Abschluss der Studie monatlich bezüglich des Vitalstatus nachverfolgt werden sollten.</p> <p>TK008</p> <p>Gesamtüberleben ist definiert als Zeit zwischen Randomisierung bis zum Tod aus jedwedem Grund.</p> <p>Mittels telefonischem Kontakt und durch Kontakte zu Erfassungsämtern wird bei Patienten, die noch lebten und vor Studienende nicht weiter nachbeobachtet wurden (Lost-to-follow-up), der Überlebensstatus überprüft. Falls die Überprüfung nicht erfolgreich sein sollte, werden Patienten zur letzten Follow-up-Untersuchung zensiert. Es ist unklar, für welche Dauer und in welchen Zeitabständen bezüglich des Gesamtüberlebens nachverfolgt wurden.</p> <p>Pair-matched-Analyse</p> <p>Operationalisierung gemäß Herstellerdossier: „Überleben unabhängig vom Krankheitszustand zu jedem Zeitpunkt. Patienten, die bei ihrem letzten Follow-up leben, werden gecensored.“</p> <p>Aus einer Kaplan-Meier-Kurve wird ersichtlich, dass das Gesamtüberleben anscheinend als Zeit zwischen HSZT und jedwedem Tod definiert wird.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung:</p> <p>Die Operationalisierung des Endpunkts in der Studie TK007 ist nachvollziehbar, ebenso die Operationalisierung in Studie TK008.</p> <p>Für die Pair-matched-Analyse geht lediglich aus der dargestellten Kaplan-Meier-Kurve hervor, dass für das Gesamtüberleben die Zeit zwischen HSZT und Tod herangezogen wird. Es wurde keine explizite Erläuterung identifiziert, die besagt, dass in der Pair-matched-Analyse sowohl für Patienten aus Studie TK007 als auch für Patienten aus Studie TK008 die Zeit ab HSZT herangezogen wurde. Dies ist insbesondere relevant,</p>

Endpunktkategorie Mortalität	
Endpunkt	Gesamtüberleben
	<p>da im Studienprotokoll zu Studie TK008 festgehalten ist, dass das Gesamtüberleben die Zeit ab Randomisierung bis zum Tod umfasst.</p> <p>Validität: Es ist unklar, in welchen Zeitabständen, für welche Dauer und auf welche Weise das Gesamtüberleben in Studie TK007 erhoben wird. Aufgrund des im Studienbericht angegebenen medianen Follow-ups der Nicht-Verstorbenen von 7,2 Jahren ist allerdings darauf zu schließen, dass der Vitalstatus nicht nur während des sechsmonatigen Follow-ups, zu dem in den Studienunterlagen Informationen identifiziert wurden, erhoben wurde.</p> <p>Patientenrelevanz: Das Gesamtüberleben ist patientenrelevant. Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der <u>Verlängerung des Überlebens</u>, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben der Studie TK007 werden in die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von MM-TK-Zellen eingeschlossen.</p>

Abkürzungen: CRF: Case Report Form; DLI: Donor Lymphocytes Infusion (Spender-Lymphozyten-Infusion); HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; MM-TK-Zellen: Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen

Tabelle 8: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Endpunktkategorie Morbidität	
Endpunkt	GvHD
Operationalisierung	<p>TK007</p> <p>Im Studienprotokoll wird nicht zwischen akuter und chronischer GvHD unterschieden. Es ist angegeben, dass Patienten auswertbar sind, falls sie mindestens eine Infusion mit MM-TK-Zellen erhalten haben und mindestens 2 Wochen überlebt haben. Zusätzlich ist jeder Patient, der eine GvHD nach einer Infusion entwickelt, auswertbar. Im Studienbericht ist festgehalten, dass Patienten monatlich sowie jederzeit, wenn klinisch induziert, auf GvHD untersucht wurden. An anderer Stelle im Studienbericht ist zu finden, dass ein GvHD-Monitoring beim Screening, zu Baseline, an den Tagen 7, 14, 21 und 28 des ersten Monats der Behandlungsphase sowie jeweils an Tag 14 der Monate 2 bis 5 und an Tag 28 des sechsten Monats erfolgt. Nach einer DLI erfolgt ein GvHD-Monitoring monatlich für sechs Monate. Die Beurteilung erfolgte mittels physischen und klinischen Untersuchungen, um Informationen zum Hautausschlag, zum Ausmaß und zur Anzahl an Stuhlgängen mit Diarrhö und zu Laborparametern, wie beispielsweise Bilirubin-Werten und Leberenzymen, zu erhalten. Gemäß Studienprotokoll müssen im Falle einer GvHD Gewebeproben entnommen und zum Nachweis einer GvHD ausgewertet werden.</p> <p>Im Studienprotokoll werden für die Klassifikation der GvHD zwei verschiedene, wenn auch ähnliche, Systeme zur Bewertung des Schweregrads der GvHD angegeben. Gemäß Studienbericht wurde eine akute GvHD folgendermaßen und in Übereinstimmung mit veröffentlichten Leitlinien [7,12] definiert:</p>

Endpunktkategorie Morbidität

Grade	Skin (Score)	Liver (Score)	Gastrointestinal (Score)
0	0	0	0
I (mild)	1 or 2	0	0
II (moderate)	1-3	1	1
III (severe)	2 or 3	2 or 3	2 or 3
IV (life threatening)	2-4	2-4	2-4
SKIN			
0	No signs		
1	Maculopapular rash on < 25% of body surface		
2	Maculopapular rash on 25% - 50% of body surface		
3	Generalized erythroderma		
4	Generalized erythroderma with formation of bullae and desquamation		
LIVER			
0	Bilirubin < 2 mg/dL		
1	Bilirubin 2-3 mg/dL		
2	Bilirubin > 3-6 mg/dL		
3	Bilirubin > 6-15 mg/dL		
4	Bilirubin > 15 mg/dL		
GASTROINTESTINAL			
0	Diarrhoea < 500 ml/day		
1	Diarrhoea 500-1000 ml/day		
2	Diarrhoea 1000-1500 ml/day		
3	Diarrhoea >1500 ml/day		
4	Severe abdominal pain with or without ileus		

Die Definition der chronischen GvHD erfolgte gemäß Studienbericht ebenfalls in Übereinstimmung mit einer veröffentlichten Leitlinie [6]. Im Studienbericht wurden diesbezüglich keine weiteren Informationen identifiziert. Es wird allerdings auf die gleiche Leitlinie verwiesen wie in Studie TK008 (siehe unten).

Die Kontrolle der GvHD nach Verabreichung von Ganciclovir wurde durch Vergleich der zirkulierenden transduzierten Zellen vor der Behandlung mit Ganciclovir, vier Tage nach dem Beginn der Behandlung mit Ganciclovir sowie einen Tag nach Beendigung der Behandlung mit Ganciclovir ermittelt.

TK008

Die Evaluation der klinischen Anzeichen einer GvHD erfolgt während der Screeningphase, monatlich während der ersten 6 Monate und jeweils einmal in Monat 9 und Monat 12 während des Follow-ups. Im Falle einer vermuteten GvHD können Gewebebiopsien angefordert werden.

Die kumulative Inzidenz der akuten GvHD Grad 2, 3 oder 4 wird vom Datum der Transplantation (Tag 0) an berechnet.

Laut Studienprotokoll wurde die akute GvHD gemäß einer Leitlinie [12] folgendermaßen definiert:

Endpunktkategorie Morbidität			
Extent of organ involvement			
STAGE	SKIN	LIVER	GASTROINTESTINAL
1	Rash on < 25% of skin*	Bilirubin 2-3 mg/dl**	Diarrhoea > 500 ml/day [#] or persistent nausea [§]
2	Rash on 25-50% of skin	Bilirubin 3-6 mg/dl	Diarrhoea > 1000ml/day
3	Rash on > 50% of skin	Bilirubin 6-15 mg/dl	Diarrhoea > 1500 ml
4	Generalized erythroderma with bullous formation	Bilirubin > 15 mg/dl	Severe abdominal pain with or without ileus

* Use "Rule of Nines" or bum chart to determine extent of rash
 ** Range given as total bilirubin. Downgrade one stage if an additional cause of elevated bilirubin has been documented
 # Downgrade one stage if an additional cause of diarrhoea has been documented
 § Persistent nausea with histologic evidence of GvHD in the stomach or duodenum

Extent of organ involvement			
GRADE	SKIN	LIVER	GASTROINTESTINAL
1	Stage 1-2	none	none
2	Stage 3 or	Stage 1 or	Stage 1
3	-	Stage 2-3 or	Stage 2-4
4†	Stage 4 or	Stage 4	-

† Grade 4 may also include lesser organ involvement but with extreme decrease in performance status

Die kumulative Inzidenz der extensiven chronischen GvHD wird vom Datum der Transplantation (Tag 0) an berechnet.
 Laut Studienprotokoll wurde die chronische GvHD gemäß einer Leitlinie [6] folgendermaßen definiert:

Endpunktkategorie Morbidität

	SCORE 0	SCORE 1	SCORE 2	SCORE 3
PERFORMANCE SCORE: <input type="text"/> KPS ECOG LPS	<input type="checkbox"/> Asymptomatic and fully active (ECOG 0; KPS or LPS 100%)	<input type="checkbox"/> Symptomatic, fully ambulatory, restricted only in physically strenuous activity (ECOG 1, KPS or LPS 80-90%)	<input type="checkbox"/> Symptomatic, ambulatory, capable of self-care, >50% of waking hours out of bed (ECOG 2, KPS or LPS 60-70%)	<input type="checkbox"/> Symptomatic, limited self-care, >50% of waking hours in bed (ECOG 3-4, KPS or LPS <60%)
SKIN <u>Clinical features:</u> <input type="checkbox"/> Maculopapular rash <input type="checkbox"/> Lichen planus-like features <input type="checkbox"/> Papulosquamous lesions or ichthyosis <input type="checkbox"/> Hyperpigmentation <input type="checkbox"/> Hypopigmentation <input type="checkbox"/> Keratosis pilaris <input type="checkbox"/> Erythema <input type="checkbox"/> Erythroderma <input type="checkbox"/> Poikiloderma <input type="checkbox"/> Sclerotic features <input type="checkbox"/> Pruritus <input type="checkbox"/> Hair involvement <input type="checkbox"/> Nail involvement % BSA involved <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> No Symptoms	<input type="checkbox"/> <18% BSA with disease signs but NO sclerotic features	<input type="checkbox"/> 19-50% BSA OR involvement with superficial sclerotic features "not hidebound" (able to pinch)	<input type="checkbox"/> >50% BSA OR deep sclerotic features "hidebound" (unable to pinch) OR impaired mobility, ulceration or severe pruritus
MOUTH	<input type="checkbox"/> No symptoms	<input type="checkbox"/> Mild symptoms with disease signs but not limiting oral intake significantly	<input type="checkbox"/> Moderate symptoms with disease signs with partial limitation of oral intake	<input type="checkbox"/> Severe symptoms with disease signs on examination with major limitation of oral intake
EYES Mean tear test (mm): <input type="checkbox"/> >10 <input type="checkbox"/> 6-10 <input type="checkbox"/> ≤5 <input type="checkbox"/> Not done	<input type="checkbox"/> No symptoms	<input type="checkbox"/> Mild dry eye symptoms not affecting ADL (requiring eyedrops ≤ 3 x per day) OR asymptomatic signs of keratoconjunctivitis sicca	<input type="checkbox"/> Moderate dry eye symptoms partially affecting ADL (requiring drops > 3 x per day or punctal plugs), WITHOUT vision impairment	<input type="checkbox"/> Severe dry eye symptoms significantly affecting ADL (special eyewear to relieve pain) OR unable to work because of ocular symptoms OR loss of vision caused by keratoconjunctivitis sicca
GI TRACT	<input type="checkbox"/> No symptoms	<input type="checkbox"/> Symptoms such as dysphagia, anorexia, nausea, vomiting, abdominal pain or diarrhea without significant weight loss (<5%)	<input type="checkbox"/> Symptoms associated with mild to moderate weight loss (5-15%)	<input type="checkbox"/> Symptoms associated with significant weight loss >15%, requires nutritional supplement for most caloric needs OR esophageal dilation
LIVER	<input type="checkbox"/> Normal LFT	<input type="checkbox"/> Elevated Bilirubin, AP*, AST or ALT <2 x ULN	<input type="checkbox"/> Bilirubin >3 mg/dl or Bilirubin, enzymes 2-5 x ULN	<input type="checkbox"/> Bilirubin or enzymes > 5 x ULN

Figure 1. Organ scoring of chronic GVHD. *AP may be elevated in growing children, and not reflective of liver dysfunction. †Pulmonary scoring should be performed using both the symptom and pulmonary function testing (PFT) scale whenever possible. When discrepancy exists between pulmonary symptom or PFT scores the higher value should be used for final scoring. Scoring using the Lung Function Score (LFS)

Endpunktkategorie Morbidität

	SCORE 0	SCORE 1	SCORE 2	SCORE 3
LUNGS¹	<input type="checkbox"/> No symptoms	<input type="checkbox"/> Mild symptoms (shortness of breath after climbing one flight of steps)	<input type="checkbox"/> Moderate symptoms (shortness of breath after walking on flat ground)	<input type="checkbox"/> Severe symptoms (shortness of breath at rest; requiring O ₂)
FEV1 <input type="text"/>				
DLCO <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> FEV1 > 80% OR LFS=2	<input type="checkbox"/> FEV1 60-79% OR LFS 3-5	<input type="checkbox"/> FEV1 40-59% OR LFS 6-9	<input type="checkbox"/> FEV1 ≤39% OR LFS 10-12
JOINTS AND FASCIA	<input type="checkbox"/> No symptoms	<input type="checkbox"/> Mild tightness of arms or legs, normal or mild decreased range of motion (ROM) AND not affecting ADL	<input type="checkbox"/> Tightness of arms or legs OR joint contractures, erythema thought due to fasciitis, moderate decrease ROM AND mild to moderate limitation of ADL	<input type="checkbox"/> Contractures WITH significant decrease of ROM AND significant limitation of ADL (unable to tie shoes, button shirts, dress self etc.)
GENITAL TRACT	<input type="checkbox"/> No symptoms	<input type="checkbox"/> Symptomatic with mild signs on exam AND no effect on coitus and minimal discomfort with gynecologic exam	<input type="checkbox"/> Symptomatic with moderate signs on exam AND with mild dyspareunia or discomfort with gynecologic exam	<input type="checkbox"/> Symptomatic WITH advanced signs (stricture, labial agglutination or severe ulceration) AND severe pain with coitus or inability to insert vaginal speculum

Other indicators, clinical manifestations or complications related to chronic GVHD (check all that apply and assign a score to its severity (0-3) based on its functional impact where applicable (none – 0, mild -1, moderate -2, severe – 3))

Esophageal stricture or web ___ Pericardial Effusion ___ Pleural Effusion(s) ___
 Ascites (serositis) ___ Nephrotic syndrome ___ Peripheral Neuropathy ___
 Myasthenia Gravis ___ Cardiomyopathy ___ Eosinophilia > 500/μl ___
 Polymyositis ___ Cardiac conduction defects ___ Coronary artery involvement ___
 Platelets <100,000/μl ___ Progressive onset ___

OTHERS: Specify: _____

Figure 1 (continued), is preferred, but if DLCO is not available, grading using FEV1 should be used. The LFS is a global assessment of lung function after the diagnosis of bronchiolitis obliterans has already been established [29]. The percent predicted FEV1 and DLCO (adjusted for hematocrit but not alveolar volume) should be converted to a numeric score as follows: >80% = 1; 70-79% = 2; 60-69% = 3; 50-59% = 4; 40-49% = 5; <40% = 6. The LFS = FEV1 score + DLCO score, with a possible range of 2-12. GVHD indicates graft versus host disease; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; KPS, Karnofsky Performance Status; LPS, Lansky Performance Status; BSA, body surface area; ADL, activities of daily living; LFTs, liver function tests; AP, alkaline phosphatase; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; ULN, upper limit of normal.

Grade	Specification	Score
Mild	Involves 1 or 2 organs or sites (exception the lung see below), with no clinically significant functional impairment	1 in all affected organs or sites
Moderate	Involves at least 1 organ or site with clinically significant but no major disability	2 in any affected organ or site
	Involves ≥3 organs or sites with no clinically significant functional impairment	1 in all affected organs or sites
Severe	lung	1
	Major disability lung	3 in any organ or site
	lung	≥ 2

Pair-matched-Analyse

Operationalisierung laut Herstellerdossier:

„Im EBMT Register wurden für den Endpunkt GvHD folgende Definitionen nach dem Handbuch der EBMT genutzt (European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), 2017)

Akute GvHD ist eine Konsequenz der Spender T-Zellen, welche diese als fremde Zellen erkennen. Der Grad der GvHD wird in der Datenbank gespeichert (Grad 1 bis 4)

Endpunktkategorie Morbidität	
	<p>und richtet sich nach dem Schweregrad der GvHD auf der Haut, in der Leber und dem Darm. Eine aGvHD tritt meist innerhalb der ersten 100 Tage nach der HSCT auf.“ Im EPAR ist angegeben, dass die chronische GvHD gemäß den überarbeiteten Seattle-Kriterien klassifiziert wurde. Im Herstellerdossier wurden diesbezüglich keine Informationen identifiziert. Ebenso wurden keine Informationen darüber identifiziert, wann bei Patienten, die im EBMT-Register enthalten sind, eine Evaluation der GvHD erfolgte.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung: Die Operationalisierung der GvHD in Studie TK007 ist nicht eindeutig. Im Studienprotokoll werden zwei verschiedene Systeme zur Bewertung des Schweregrads der GvHD genannt. Das im Studienbericht dargestellte System stimmt größtenteils mit einem der im Studienprotokoll genannten Systeme überein. Von der EMA wird der Einfluss der Unterschiede zwischen den verschiedenen Systemen als gering („limited“) eingeschätzt. Dieser Einschätzung wird im Rahmen der Nutzenbewertung gefolgt. Für die Pair-matched-Analyse wurden im Herstellerdossier und im EBMT-Report keine Informationen bezüglich der Operationalisierung der GvHD identifiziert. Es ist unklar, gemäß welcher Kriterien und zu welchen Zeitpunkten die Einschätzung der GvHD für Patienten des Registers erfolgte.</p> <p>Validität: Von der EMA wurde angemerkt, dass vor der endgültigen Diagnose einer GvHD andere mögliche Ursachen für die Abweichungen berücksichtigt und ausgeschlossen werden sollten. Falls Bedenken bezüglich der Einschätzung bestehen, sind histologische Untersuchungen grundsätzlich empfohlen. Diese wurden laut Studienprotokoll in Studie TK007 durchgeführt. Diesbezügliche Informationen wurden für die Pair-matched-Analyse nicht identifiziert.</p> <p>Patientenrelevanz: Das Auftreten einer GvHD in der beschriebenen Operationalisierung unter Berücksichtigung von für den Patienten spürbaren Symptomen ist patientenrelevant. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“ Die Ergebnisse zum Endpunkt GvHD der Studie TK007 werden in die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von MM-TK-Zellen eingeschlossen.</p>
Endpunkt	Immunkonstruktion
Operationalisierung	<p>TK007: Im Studienprotokoll ist festgehalten, dass eine IR erreicht wurde, falls eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zirkulierende CD3+-Zellanzahl $\geq 100/\mu\text{l}$ und/oder • CD4+-Zellanzahl $\geq 50/\mu\text{l}$ und/oder • CD8+-Zellanzahl $\geq 50/\mu\text{l}$ <p>Mittels Durchflusszytometrie und unter Anwendung des ISHAGE-Protokolls wurde in den klinischen Zentren die zirkulierende Zellanzahl für folgende Parameter erhoben: CD3-PE, CD3-PE/CD4-FITC, CD3-PE/CD8-FITC bei CD45+-Zellen (CD45-PerCP). Die Erhebungen erfolgten im ersten Monat nach der ersten Infusion an den Tagen 14, 21 und 28, von Monat zwei bis Monat 5 jeweils an Tag 14 sowie in Monat 6 an Tag 28.</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
	<p>Im Falle von mehr als einer verabreichten Infusion beginnt der beschriebene Zeitablauf der Erhebungen nach jeder weiteren Infusion erneut. Es ist angegeben, dass Patienten auswertbar sind, falls sie alle 4 geplanten Infusionen erhalten haben und mindestens 4 Wochen nach der vierten Infusion überlebten. Zusätzlich ist jeder Patient, der die Kriterien zur Immunrekonstitution zu jedwedem Zeitpunkt nach der ersten Infusion erfüllt, auswertbar.</p> <p>TK008: Die „Immunrekonstitution“ ist gemäß Studienprotokoll nicht als Endpunkt vorgesehen. Die Zeit bis zur Immunrekonstitution ist definiert als Zeit zwischen Transplantation (Tag 0) und dem Zeitpunkt, an dem die zirkulierende CD3+-Zellanzahl $\geq 100/\mu\text{l}$ bei zwei aufeinanderfolgenden Beobachtungen gemessen wurde. Zur Evaluation der Immunrekonstitution wird die Konzentration an zirkulierenden CD3+, CD3+CD4+- und CD3+CD8+-Zellen quantifiziert. Diese Analysen sollen mittels Durchflusszytometrie durchgeführt werden. Die Erhebungen erfolgen nach erfolgter HSZT wöchentlich bis zur Erreichung einer Immunrekonstitution, anschließend monatlich bis zu Monat 6 nach Immunrekonstitution sowie nach 9 und nach 12 Monaten nach Immunrekonstitution.</p> <p>Pair-matched-Analyse Folgende Informationen zur Operationalisierung finden sich im Herstellerdossier: „Es wurde keine pair-matched Analyse mit diesem Endpunkt durchgeführt, durch die Unmöglichkeit der Patientenidentifikation im EBMT Register.“</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung: Es ist unklar, welche Patienten zur Beurteilung der Immunrekonstitution herangezogen werden. Im Studienprotokoll ist angegeben, dass Patienten auswertbar sind, wenn sie alle 4 geplanten Infusionen erhalten und mindestens 4 Wochen nach der letzten Infusion überlebt haben. Zusätzlich soll jeder Patient, der die Kriterien zur Immunrekonstitution zu jedwedem Zeitpunkt nach der ersten Infusion erfüllt, auswertbar sein.</p> <p>Validität: Im EPAR wird angemerkt, dass kein Standardwert zur Bestimmung einer Immunrekonstitution nach T-Zell-Depletion-Transplantation existiert. Die in Studie TK007 gewählten Schwellenwerte (CD3+-Zellanzahl $\geq 100/\mu\text{l}$ und/oder CD4+-Zellanzahl $\geq 50/\mu\text{l}$ und/oder CD8+-Zellanzahl $\geq 50/\mu\text{l}$) entsprechen ungefähr der oberen Grenze, die zur Definition einer Lymphozytopenie nach den NCI-CTC-Kriterien (weniger als $200/\mu\text{L}$ für eine erniedrigte Lymphozytenanzahl oder weniger als $50/\mu\text{L}$ für eine erniedrigte CD4-Zellanzahl) herangezogen wird und die als Schwelle für eine lebensbedrohliche Immunschwäche während der initialen Phase nach T-Zell-Depletion-HSZT angesehen wird.</p> <p>Patientenrelevanz: Da es sich bei der Immunrekonstitution um einen Laborparameter handelt, für den auf Basis der vom pU vorgelegten Studien keine Validierung als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt vorliegt, wird die Immunrekonstitution nicht als unmittelbar patientenrelevant angesehen und nicht zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen. Da es sich um den primären Endpunkt der Studie TK007 handelt, werden die Ergebnisse jedoch ergänzend dargestellt.</p>

Abkürzungen: CD: Clusters of Differentiation; DLI: Donor Lymphocytes Infusion (Spender-Lymphozyten-Infusion); EBMT: European Society for Blood and Marrow Transplantation; EMA: European Medicines Agency; EPAR: European Public Assessment Report; GvHD: Graft-versus-Host-Disease; ISHAGE: International Society of Hematotherapy and Graft Engineering; MM-TK-Zellen: Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen

Für die Endpunktkategorie Lebensqualität wurden in der Studie TK007 keine Daten erhoben. Aus Studie TK008 wurden vom pU keine Daten zur Endpunktkategorie Lebensqualität dargestellt.

Tabelle 9: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit

Endpunktkategorie Sicherheit	
Endpunkt	Unerwünschte Ereignisse
Operationalisierung	<p>Unerwünschte Ereignisse</p> <p><u>TK007</u></p> <p>Jedes ungünstige und unbeabsichtigte Zeichen (inklusive abnormaler Laborwerte) oder Symptom oder jede Erkrankung, die unabhängig von der Kausalität temporär mit dem Gebrauch eines medizinischen Produkts in Verbindung steht, kann ein UE darstellen. Vor Beginn der Studie vorhandene Beschwerden, die sich während der Studie verschlimmern, werden als UE berichtet.</p> <p>Die Schwere der UE wird nach den Allgemeinen Toxizitätskriterien des National Cancer Institutes (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria grading system – NCI CTC) bewertet (Grad 1 bis Grad 4). Unerwünschte Ereignisse, die nicht im NCI CTC gelistet sind, werden mittels folgender Einstufung bewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leicht: spürbare Beschwerden, aber keine Behinderung der normalen täglichen Aktivität • Moderat: Beschwerden, sodass die tägliche Aktivität reduziert oder beeinflusst wird • Schwer: Unfähigkeit zu arbeiten oder normale tägliche Aktivitäten auszuüben • Lebensbedrohlich: Unmittelbare Lebensbedrohung. <p>Als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) wird jedes UE definiert, welches</p> <ul style="list-style-type: none"> • zum Tod führt • lebensbedrohlich ist • zur Hospitalisierung oder Verlängerung einer Hospitalisierung führt • zu einer andauernden oder erheblichen Behinderung führt • eine kongenitale Anomalie ist. <p>Eine medizinische und wissenschaftliche Bewertung sollte erfolgen, um zu entscheiden, ob ein beschleunigtes Berichten in anderen Situationen angemessen erscheint. Dies bezieht sich auf medizinische Ereignisse, die nicht direkt lebensbedrohlich sind oder zu einer Hospitalisierung führen, die den Patienten aber gefährden oder eine Intervention bedingen, um einer der genannten Folgen vorzubeugen. Solche Situationen sollten ebenfalls üblicherweise als schwerwiegend eingeschätzt werden.</p> <p>Die Sammlung der UE und SUE ist von der Studienphase abhängig. Während der Screening-Phase und bis zur Verabreichung der ersten Infusion werden nur UE und SUE, die mit infektiösen Episoden in Verbindung stehen, erhoben, um die Sicherheit während der Peri-Transplantationsphase zu bestimmen. Während der aktiven Behandlungsphase (dies inkludiert die Behandlung sowie das sechsmonatige Follow-up) werden alle UE und SUE erhoben. Im Anschluss an das Follow-up wird ein Pharmako-Surveillance-Programm durchgeführt. Hierzu werden nur produktbezogene UE und SUE erhoben. Im Falle einer Verabreichung von DLI bei Krankheitsrückfall müssen UE und SUE während des ersten Monats nach Infusion erhoben werden. Produktbezogene UE und SUE müssen während des Follow-ups und nach dem Follow-up erhoben werden.</p> <p>Im Falle eines vorzeitigen Abbruchs der Behandlung wegen spontaner Verweigerung, schwerer Toxizität oder Krankheitsfortschreiten muss der Patient gemäß den obigen</p>

Endpunktkategorie Sicherheit	
	<p>Angaben verfolgt werden, um alle potentiell verzögert eintretenden UE zu entdecken und zu berichten.</p> <p>Jeder Tod, der während der Studie eintritt oder der dem Prüfarzt bekannt ist, muss gemäß obigen Angaben berichtet werden. Diese vorläufigen Berichte werden später um detaillierte Beschreibungen, die Kopien der Krankenhausfallberichte, der Autopsieberichte und gegebenenfalls anderer Dokumente enthalten, ergänzt.</p> <p>Im Herstellerdossier ist angegeben, dass die UE nach Version 3.0 des NCI CTC eingestuft wurden und dass die MedDRA Version 16.0 zur Kodierung der UE verwendet wurde. Die Angaben zur verwendeten Version des NCI CTC und zur Verwendung des MedDRA wurden in den Studienunterlagen nicht identifiziert.</p> <p>Die Wahrscheinlichkeit eines Zusammenhangs zwischen Behandlung und UE wurde im CRF eingeschätzt.</p> <p><u>TK008</u></p> <p>UE wurden für die Patienten der TK008-Studie gemäß Herstellerdossier nicht extrahiert. Daher wird die Operationalisierung der UE in der Nutzenbewertung nicht dargestellt.</p> <p><u>Pair-matched-Analyse</u></p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden laut Herstellerdossier im EBMT-Register nicht erfasst: „Es werden keine Adverse Ereignisse / Sicherheitsdaten im EBMT Register erfasst, weshalb keine pair-matched Analyse mit diesem Endpunkt durchgeführt werden konnte.“</p> <p>Infektiöse Ereignisse</p> <p><u>TK007</u></p> <p>Folgende spezifische Angaben zur Erhebung von infektiösen Ereignissen, die über die dargestellten Informationen bezüglich der UE hinausgehen, wurden identifiziert: Im Studienbericht ist angegeben, dass alle von den Patienten erlittenen infektiösen Ereignisse vom Screening bis zum Ende der Studie von den Prüfarzten berichtet wurden. Zudem ist in Modul 4 des Herstellerdossiers angegeben, dass Infektionen, wie auch andere UE, nach dem NCI-CTC eingestuft wurden und MedDRA Version 16.0 verwendet wurde.</p> <p><u>TK008</u></p> <p>Infektiöse Ereignisse wurden für die Patienten der TK008-Studie gemäß Herstellerdossier nicht extrahiert. Daher wird die Operationalisierung der UE in der Nutzenbewertung nicht dargestellt.</p> <p><u>Pair-matched-Analyse</u></p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden laut Herstellerdossier im EBMT-Register nicht erfasst: „Es werden keine Adverse Ereignisse / Sicherheitsdaten im EBMT Register erfasst, weshalb keine pair-matched Analyse mit diesem Endpunkt durchgeführt werden konnte.“</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung:</p> <p>Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Es ist allerdings unklar, weswegen weder aus dem Studienbericht noch aus dem Herstellerdossier hervorgeht, wie viele Patienten mindestens ein UE oder ein schweres oder lebensbedrohliches UE erlitten, sondern nur die Anzahl der Ereignisse insgesamt in den jeweiligen Kategorien dargestellt wird. Ebenso ist unklar, weswegen keine</p>

Endpunktkategorie Sicherheit	
	<p>Angaben zur Anzahl an Patienten, die nach Systemorganklasse (SOC) oder Preferred Term (PT) ein UE, SUE oder schweres oder lebensbedrohliches UE erlitten, gemacht wurden. Eine Aufbereitung solcher Angaben wurde nur für UE identifiziert, für die im CRF ein Zusammenhang zur Behandlung festgehalten wurde.</p> <p>Validität: Im Studienprotokoll ist beschrieben, dass UE vor der aktiven Behandlungsphase, d. h. vor der ersten Infusion von MM-TK-Zellen, nur erhoben werden, wenn diese in Verbindung mit infektiösen Episoden stehen. Alle UE sollen während der aktiven Behandlungsphase und des Follow-ups erhoben werden. Im Post-Follow-up wurden gemäß Studienprotokoll nur produktbezogene UE erhoben. Im Studienbericht werden als Sicherheitspopulation alle Patienten definiert, die eine HSZT erhalten haben (n = 52). Die Sicherheitspopulation umfasst somit auch Patienten, die keine Infusion mit MM-TK-Zellen erhalten haben. Für diese Patienten, die keine Infusion mit MM-TK-Zellen erhalten haben, wurden dementsprechend gemäß Studienprotokoll nur UE erfasst, die in Verbindung mit einer infektiösen Episode stehen. Sowohl die Erhebung aller UE während der aktiven Behandlungsphase und des Follow-ups als auch die Erhebung der produktbezogenen UE während des Post-Follow-ups entfällt somit für diese Patientengruppe. Daher ist unklar, weswegen alle Patienten, die eine HSZT erhalten haben, unter der Sicherheitspopulation zusammengefasst wurden und nicht nur solche, die zusätzlich eine Infusion mit MM-TK-Zellen erhalten haben.</p> <p>Patientenrelevanz: Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patienten-relevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der <u>Verringerung von Nebenwirkungen</u> oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“ Die Ergebnisse zu UE und infektiösen Ereignissen werden in die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von MM-TK-Zellen eingeschlossen.</p>

Abkürzungen: DLI: Donor Lymphocytes Infusion (Spender-Lymphozyten-Infusion); EBMT: European Society for Blood and Marrow Transplantation; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MM-TK-Zellen: Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen; NCI CTC: National Cancer Institute Common Toxicity Criteria grading system; SUE: schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: unerwünschte/s Ereignis/se

Tabelle 10: Übersicht zu Erhebungszeitpunkten der Untersuchungen für in der Nutzenbewertung dargestellte Endpunkte der Studie TK007

Untersuchung	Screening	Baseline	Follow-up					
			Monat 1: Tag				Monate 2 bis 5	Monat 6
			7	14	21	28	Tag 14	Tag 28
Klinische Untersuchung	X	X	X	X	X	X	X	X
Hämatologische Untersuchung der Erkrankung	X	X	monatlich, bei Studienende und, wenn klinisch indiziert					
Immunologische Untersuchungen		X		X	X	X	X	X
GvHD-Monitoring	X	X	X	X	X	X	X	X
Unerwünschte Ereignisse	während der Studie							

Abkürzungen: GvHD: Graft-versus-Host-Disease

2.5.4 Statistische Methoden

TK007

Fallzahlplanung

Die Fallzahl wurde mittels zweistufigem Simon-Design berechnet. Mit dieser Methode lässt sich die Anzahl an Patienten, die in einer ersten Phase eingeschlossen werden müssen (n_1), und die Anzahl an Patienten, die in einer zweiten Phase eingeschlossen werden müssen (n_2), bestimmen.

Die Entscheidung, die Rekrutierung nach der ersten Phase zu stoppen, basiert auf der Anzahl an beobachteten Ansprechern bezüglich der Immunrekonstitution (r_1) für die n_1 -Patienten. Diese Wahrscheinlichkeit wird als PET_P₀ (Wahrscheinlichkeit einer frühzeitigen Beendigung) bezeichnet. Falls die Anzahl an Ansprechern höher als r_1 ist, wird die Studie fortgeführt, bis der n -te Patient eingeschlossen wurde. Falls am Ende der zweiten Phase r_2 oder weniger Ansprecher beobachtet wurden, wird die Behandlung abgebrochen. Die Wahrscheinlichkeit hierfür wird als PET_P₁ bezeichnet. Falls die Anzahl an Ansprechern am Ende der zweiten Phase höher ist als r_2 , so wird die zu untersuchende Behandlung als Erfolg bewertet.

Zur Berechnung wurden folgende Annahmen getroffen:

- α -Fehler = 0,05
- β -Fehler = 0,1
- Mindestrate ("Rate of no interest"): $P_0 = 0,15$
- Zielrate: $P_1 = 0,5$

Daraus ergeben sich folgende Werte:

- Anzahl an Patienten: $n = 18$
- $r_1/n_1 = 1/7$
- $r_2/n = 5/18$
- PET_P₀ = 0,72
- PET_P₁ = 0,6

Während der ersten Phase müssen 7 Patienten eingeschlossen werden ($n_1 = 7$). Falls einer oder keiner dieser Patienten ansprechen, so wird die Studie beendet. Unter der Hypothese, dass P_0 die wahre Rate ist, wird solch ein Ergebnis mit einer Wahrscheinlichkeit von 0,72 eintreten. Falls r_1 höher als 1 ist, so wird die Rekrutierung bis zum Ende der zweiten Phase fortgeführt. Die zweite Phase endet, wenn der 18. Patient eingeschlossen wurde. Die Behandlung wird als Erfolg gewertet, wenn die Anzahl an Ansprechern sechs oder mehr Patienten entspricht.

Die Parameter P_0 und P_1 wurden arbiträr auf Basis dessen, was rational erschien, ausgewählt, da zuvor keine Studie den Effekt der Therapie untersucht hatte.

Nach Abschluss der ersten und zweiten Stufe mit 18 behandelten Patienten sollten nach Protokollamendment 12 weitere Patienten zur Überprüfung der Biosimilarity zwischen frischen und gefrorenen MM-TK-Zellen in die Studie eingeschlossen werden.

Stoppregeln

Ein frühzeitiger Stopp der Studie wird in folgenden Fällen vollzogen:

Immunrekonstitution: Siehe Fallzahlplanung

GvHD:

In folgenden Fällen wird die Studie temporär gestoppt und die Dokumentation dem Sicherheitskomitee übergeben:

- nachdem die ersten 7 Patienten, die für GvHD auswertbar sind, die erste Dosis MM-TK-Zellen erhalten haben und mehr als 3 Patienten, die eine GvHD Grad ≥ 2 jedweden Systems entwickelt haben, nicht auf Ganciclovir oder andere immunsuppressive Therapien ansprechen
- wenn mehr als 3 Patienten jeder folgenden Kohorte von 7 Patienten eine GvHD Grad ≥ 2 jedweden Systems entwickelt und nicht auf Ganciclovir oder andere immunsuppressive Therapien angesprochen haben.

Dies gilt jeweils für die erste, zweite, dritte und vierte Infusion.

Analysepopulationen

Laut Studienprotokoll sollten die statistischen Analysen unter Anwendung der Intention-to-treat-Analyse (ITT) und der Standard-Analyse (SA) durchgeführt werden. Die Populationen wurden folgendermaßen definiert:

- Intention-to-treat-Analyse: alle eingeschlossenen Patienten werden in Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen eingeschlossen.
- Standard-Analyse: Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllen und die folgenden Prozeduren und Kontrollen planungsgemäß durchlaufen haben.

Im Studienbericht werden folgende Populationen definiert:

- ITT-Population (N = 52): diejenigen Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden und mindestens eine haploidentische HSZT erhalten haben
- Standard- (bzw. Behandelten-) Population (N = 30): alle Patienten, die mindestens eine Infusion mit MM-TK-Zellen erhalten haben
- Teilmenge der Standard-Population (N = 23): alle Patienten der Standard-Population, die eine Immunrestitution erreicht haben
- Sicherheitspopulation (N = 52): diesbezüglich wurde in den Studienunterlagen keine Definition identifiziert.

Im Rahmen der Nutzenbewertung werden die Populationen wie im Studienbericht definiert.

Für die Immunrestitution:

Patienten sind auswertbar, falls sie alle 4 geplanten Infusionen erhalten haben und mindestens 4 Wochen nach der letzten Infusion lebten. Zusätzlich ist jeder Patient, der die Kriterien zur Immunrestitution zu jedwedem Zeitpunkt nach der ersten Infusion erfüllt, auswertbar.

Für GvHD:

Patienten sind auswertbar, falls sie mindestens eine Infusion erhalten haben und mindestens 2 Wochen überlebt haben. Zusätzlich ist jeder Patient, der eine GvHD nach einer Infusion entwickelt, auswertbar.

Statistische Auswertung

Im Studienbericht wird die folgende Ergebnisdarstellung beschrieben, im Studienprotokoll wurden diesbezüglich keine detaillierten Informationen identifiziert.

Kontinuierliche Variablen wurden durch Mittelwert mit Standardabweichung oder durch Median mit 95%-Konfidenzintervall, Interquartilsweite und Spannweite dargestellt. Kategoriale Variablen wurden mittels Häufigkeit und Anteil der Patienten jeder Kategorie inklusive der 95%-Konfidenzintervalle der Anteile berichtet. Vergleiche von kategorialen Daten wurden mittels Pearson-Chi-Quadrat-Test oder mittels exaktem Fisher-Test durchgeführt. Gepaarte und nicht gepaarte kontinuierliche Daten wurden mittels Mann-Whitney-Test bzw. mittels Wilcoxon-Test durchgeführt. Bei fehlenden Daten wurde eine „complete-case“-Analyse durchgeführt, bei der Patienten mit fehlenden Daten ausgeschlossen wurden.

Die Raten der akuten sowie der chronischen GvHD mit dazugehörigem Standardfehler wurden mittels kumulativer Inzidenzfunktion berechnet, um die Analyse für konkurrierende Ereignisse zu adjustieren. Zum Vergleich der kumulativen Inzidenzen der Endpunkte mit konkurrierenden Risiken wurde der Gray-Test verwendet. Tod ohne Auftreten einer GvHD wird als konkurrierendes Risiko angesehen.

Die medianen Zeiten inklusive der 95%-Konfidenzintervalle des Gesamtüberlebens wurden mittels Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Für den univariaten Vergleich des Überlebens zwischen Gruppen mit verschiedenen Kovariaten wurde der Logrank-Test verwendet und für die Berechnung des Hazard Ratios (HR) inklusive der 95%-Konfidenzintervalle wurde ein Cox-proportional-Hazards-Modell verwendet. Die Dauer des Follow-up wurde gemäß dem inversen Kaplan-Meier-Ansatz berechnet.

Subgruppen

Zur Untersuchung von Zusammenhängen zwischen dem Gesamtüberleben und folgenden Patienten-, Spender- oder Krankheitscharakteristika zum Zeitpunkt des Screenings wurden univariate und multivariate logistische und Cox-Regressionsmodelle angewendet:

- Patientenalter (gleich oder größer als der Median vs. kleiner als der Median)
- Patientengeschlecht (männlich vs. weiblich)
- Patientenperformancestatus nach Karnofsky (gleich oder größer als 90 vs. geringer als 90)
- Zeit von Diagnose bis zur Stammzelltransplantation (gleich oder größer als 12 Monate vs. weniger als 12 Monate)
- Spender/Patienten-Geschlechtskombination (weiblich/männlich vs. andere Kombinationen)
- Spender/Patienten-Immunkzellen-Alloreaktivität (ja vs. nein)
- Diagnose (Akute Myeloische Leukämie (AML) vs. andere Diagnosen)
- Krankheitsstatus bei der Stammzelltransplantation (Komplette Remission (CR) vs. Rückfall)

Parameter, die gemäß univariater Analyse mit dem Ergebnis auf einem nominalen Niveau von 0,05 im Zusammenhang stehen, wurden in die multivariate Analyse eingeschlossen. Um den „time-guarantee bias“ zu reduzieren, wurden univariate und multivariate proportionale Cox-Hazards-Modelle, in denen die Verabreichung der MM-TK-Zellen und das Erreichen einer Immunrekonstitution als zeitabhängige Kovariaten modelliert wurden, zur Schätzung der adjustierten und nicht-adjustierten Hazard Ratios für die Effekte der Behandlung mit MM-TK-Zellen und der Immunrekonstitution verwendet.

TK008

Fallzahlplanung

Der primäre Endpunkt der Studie ist krankheitsfreies Überleben. Laut Studienprotokoll beträgt das 1-Jahres krankheitsfreie Überleben nach haploidentischer HSZT (entweder mit Infusion von CD34+-Zellen und einer fixen Dosis an T-Zellen oder mit einer unmanipulierten Knochenmarkstransplantation gefolgt von hochdosiertem Cyclophosphamid) gemäß verfügbaren Studien im Durchschnitt ungefähr 30 %. Dieser Prozentwert wird als Schätzer für die erwartete kumulative Inzidenz des krankheitsfreien Überlebens in dieser Studie herangezogen. Das geschätzte 1-Jahres krankheitsfreie Überleben in der Phase-II-Studie (TK007), in der die Hinzugabe von MM-TK-Zellen evaluiert wurde, betrug laut Studienprotokoll der Studie TK008 52 % mit einem Hazard Ratio (HR) von 0,55, wenn es mit historischen Kontrollen verglichen wurde. Unter Verwendung eines $\alpha = 0,05$ (zweiseitig) und eines $\beta = 0,20$ müssen zur Ermittlung eines HR = 0,55 in beiden Studienarmen zusammen 96 Ereignisse (Rückfall oder Tod) eintreten. Aus diesem Grund sollen 170 Patienten (127 in den Interventionsarm und 43 in den Kontrollarm) eingeschlossen und mindestens ein Jahr nachverfolgt werden.

Analysepopulationen

Die primären Analysen basieren auf dem Intention-to-treat-Ansatz (ITT), sodass alle randomisierten Patienten, unabhängig von deren Eignung und der Compliance bezüglich der Behandlung oder dem Follow-up-Protokoll, in die Analysen eingeschlossen werden und derjenigen Gruppe zugeordnet werden, in die sie randomisiert wurden. Im Rahmen von sekundären, explanativen Analysen wird die Robustheit der Ergebnisse durch Ausschluss von frühen Studienausscheidern/Versagern oder Patienten, die nicht compliant waren, überprüft.

Statistische Modelle

Da die bisherigen Ergebnisse der Patienten aus Studie TK008 in der Nutzenbewertung nicht dargestellt werden, werden auch die statistischen Modelle dieser Studie nicht dargestellt.

Pair-matched-Analyse

Im Herstellerdossier finden sich zur statistischen Analyse des historischen Vergleichs folgende Angaben:

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

„Um die Kontrollgruppe für Zalmoxis® für die frühen post-Transplantationsereignisse effizient durchzuführen, wurde eine 21-Tage post-Transplantations „landmark“ Analyse durchgeführt. In dieser Analyse wurden die Patienten nicht nur gemäß ihrer prognostischen Baseline Charakteristika gematched (wie in der pair-matched Analyse), sondern wurden, bis zu einem gewissen Grad, auch gemäß der frühen post-Transplantationsereignisse gematched, welche zu einem Zalmoxis® Behandlungsausschluss von Patienten, welche bereits eine haploidentische HSCT erhielten,

geführt hätte. Patienten, welche entweder gestorben sind oder einen Rückfall erlitten vor Tag 21, wurden aus beiden Populationen ausgeschlossen. Die ausgeschlossenen Patienten waren 13 in der Kontrollgruppe (11 Todesfälle, 2 Rückfälle) und ein Patient in der Zalmoxis® Gruppe (Rückfall). Es gab 4 Fälle mit einem frühen Transplantatsversagen (Mangel an myeloischen Engraftment) in der Kontrollgruppe, allerdings wurden diese Patienten bereits vorher ausgeschlossen, da diese innerhalb der ersten 21 Tage nach der HSCT verstarben. Das Matching der Zalmoxis® Patientenkontrollgruppe wurde beibehalten, was auch aus den berichteten Baseline Charakteristika der Landmarkanalyse hervorgeht.

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

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

Weitere Informationen zur statistischen Analyse der Pair-matched-Analyse wurden nicht identifiziert.

2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation

TK007

Es wurden 57 Patienten in die Studie eingeschlossen („enrolled“), von denen 52 Patienten eine haploidentische HSZT erhalten haben. Fünf Patienten haben keine Transplantation erhalten. Es handelt sich dabei um drei Patienten mit Hodgkin-Lymphomen sowie zwei Patienten mit AML. Die Patienten erhielten aus folgenden Gründen keine Transplantation: Lungen- und Leberinfektion,

schnell voranschreitende Erkrankung, gesetzliche Ursache, Rücknahme des Einverständnisses, schlechte Mobilisierung des Spenders. Weitere Charakteristika dieser fünf Patienten wurden nicht identifiziert.

Von den übrigen 52 Patienten erhielten 22 Patienten aus folgenden Gründen keine Infusion mit MM-TK-Zellen: 12 Patienten sind bis Tag 55 nach HSZT verstorben, sieben Patienten erlitten ein Transplantatversagen/ eine Transplantatabstoßung und wurden in sechs Fällen durch eine folgende HSZT und in einem Fall durch keine weitere Behandlung gerettet. Bei drei Patienten verlängerte sich die Verabreichung von Ganciclovir oder einer immunsuppressiven Therapie.

Insgesamt wurden bei den 52 Patienten 65 HSZT durchgeführt, da 12 Patienten 13 zusätzliche HSZT erhalten haben. Dies umfasste 6 T-Zell-Depletionen, 4 T-Zell-Repletionen, eine autologe HSZT sowie eine Verstärkung mit CD34+-Zellen. Die Patienten erlitten ein Transplantatversagen (n = 7) oder eine Transplantatabstoßung (n = 5). Von diesen 12 Patienten erhielten 4 eine Behandlung mit MM-TK-Zellen, 8 dieser Patienten erhielten keine Behandlung mit MM-TK-Zellen.

Von den 30 Patienten, die MM-TK-Zellen erhalten haben, haben 13 Patienten die Untersuchungen während der Follow-up-Phase durchlaufen (vom ersten bis zum sechsten Monat nach der letzten Infusion mit MM-TK-Zellen), wohingegen 17 Patienten das Follow-up vorzeitig abgebrochen haben. Von diesen 17 Patienten sind 8 verstorben, 8 erlitten einen Krankheitsrückfall und ein Patient war Lost-to-follow-up.

Acht der 30 Patienten, die MM-TK-Zellen erhalten haben, wurden nach einem Rückfall oder einem Fortschreiten der Erkrankung erneut mit MM-TK-Zellen als DLI behandelt. Diese 8 Patienten erhielten 16 zusätzliche Infusionen.

Nach Behandlung von 18 Patienten, dies entspricht dem Abschluss der ersten und zweiten Phase gemäß Simon-Design, wurden 12 zusätzliche Patienten zur Untersuchung der Biosimilarity zwischen frischen und kryokonservierten Zellen eingeschlossen.

Tabelle 11: Allgemeine Angaben Studie TK007

TK007	n
Eingeschlossene Patienten	57
Patienten, die nicht transplantiert wurden	5
ITT-Population (= Patienten, die eine haploidentische HSZT erhalten haben)	52
Patienten, die transplantiert wurden, aber keine Behandlung mit MM-TK-Zellen erhalten haben	22
Standard-Population (= Patienten, die transplantiert wurden und MM-TK-Zellen erhalten haben)	30
Patienten, die keine Immunrekonstitution erreicht haben	7
Patienten, die transplantiert wurden, MM-TK-Zellen erhalten haben und eine Immunrekonstitution erreicht haben	23
Sicherheitspopulation	52

Abkürzungen: ITT: Intention-to-treat; MM-TK-Zellen: Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen

Der Großteil der Patienten (57 %) erhielt eine Infusion mit MM-TK-Zellen. Nur 3 Patienten (10 %) erhielten die maximal mögliche Anzahl von vier Infusionen. Die mediane kumulative Dosis betrug $1,1 \cdot 10^7$ Zellen/kg (95%-KI: 0,7 bis 1,3). Die Dosis der ersten Infusion betrug für 12 Patienten (40 %) $1 \cdot 10^6$ Zellen/kg und für 18 Patienten (60 %) $1 \cdot 10^7$ Zellen/kg.

Tabelle 12: Anzahl und Dosis der Infusionen mit MM-TK-Zellen

Studie TK007	HSZT und MM-TK-Zellen N = 30
Mediane Anzahl an Infusionen (min;max)	1 (1;4)
Maximale Anzahl an Infusionen pro Patient (%)	
Eine	17 (57)
Zwei	10 (33)
Drei	0 (0)
Vier	3 (10)
Mediane kumulative Dosis *10 ⁷ /kg (95%-KI)	1,1 (0,7;1,3)
Dosis der ersten Infusion, n (%)	
1*10 ⁶ /kg	12 (40)
1*10 ⁷ /kg	18 (60)
Mediane Zeit zwischen HSZT und erster Infusion in Tagen [95%-KI] (min;max)	43 [39;46] (16;75)
Mediane Zeit zwischen nachfolgenden Infusionen in Tagen [95%-KI] (min;max)	30 [28;38] (27;39)
Zustand der MM-TK-Zellen, n (%)	
Frisch	17 (57)
Gefroren	13 (43)
Maximale Anzahl an DLI-Infusionen, n	
Eine	4
Zwei	1
Drei	2
Vier	1

Abkürzungen: DLI: Donor Lymphocytes Infusion (Spender-Lymphozyten-Infusion); HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; MM-TK-Zellen: Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen

Eine Charakterisierung der Studienpopulation der Studie TK007 findet sich in Tabelle 13. Die Charakteristika aller Patienten, die eine HSZT erhalten haben, scheinen grundsätzlich vergleichbar zu denen zu sein, die zusätzlich eine Behandlung mit MM-TK-Zellen erhalten haben. Trotzdem zeigen sich für einige Charakteristika prozentuale Unterschiede, z. B. beim Geschlecht, dem Karnofsky-Performance-Status oder dem Krankheitsstatus zum Zeitpunkt der HSZT. Es ist unklar, ob es sich hierbei um systematische Unterschiede oder um zufällige Unterschiede aufgrund der geringen Fallzahl handelt.

Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie TK007

Studie TK007	HSZT N = 52	HSZT und MM-TK-Zellen N = 30
Alter		
Median in Jahren (min;max)	49 (17;66)	49 (17;66)
≥ 60 Jahre, n (%)	12 (23)	7 (23)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	22 (42)	10 (33)
Weiblich	30 (58)	20 (67)

Studie TK007	HSZT N = 52	HSZT und MM- TK-Zellen N = 30
<i>Karnofsky-Performance-Status, n (%)</i>		
100	37 (71)	23 (77)
90	3 (6)	2 (7)
80	8 (15)	5 (17)
70	3 (6)	-
Nicht verfügbar	1 (2)	-
<i>Zeit zwischen Diagnose und HSZT</i>		
Median in Monaten	10,6	9,8
≥ 12 Monate, n (%)	22 (42)	12 (40)
< 12 Monate, n (%)	30 (58)	18 (60)
<i>Diagnose, n (%)</i>		
AML	26 (50)	15 (50)
Sekundäre AML	10 (19)	7 (24)
MDS/RAEB/RAEB-T	7 (13)	4 (13)
HD/NHL	4 (8)	1 (3)
ALL	3 (6)	3 (10)
CML	1 (2)	-
Biphenotypische Leukämie	1 (2)	-
<i>Komplette Remission bei HSZT, n (%)</i>	31 (60)	20 (67)
Erste	16 (31) ¹⁾	12 (40) ¹⁾
Zweite	11 (21) ¹⁾	7 (23) ¹⁾
Dritte	4 (8) ¹⁾	1 (3) ¹⁾
<i>Rezidierte/fortschreitende Erkrankung bei HSZT</i>	21 (40)	10 (33)
<i>Alter des Spenders</i>		
Median in Jahren	41	36
<i>Geschlecht des Spenders, n (%)¹⁾</i>		
Männlich	33 (63)	18 (60)
Weiblich	19 (37)	12 (40)
<i>Geschlecht des Spenders/Patienten, n (%)¹⁾</i>		
Männlich/männlich	13 (25)	6 (20)
Männlich/weiblich	20 (38)	12 (40)
Weiblich/weiblich	10 (19)	8 (27)
Weiblich/männlich	9 (17)	4 (13)
<i>CMV-Serostatus des Spenders/Patienten</i>		
Positiv/positiv	39 (75)	24 (80)
Positiv/negativ	-	-
Negativ/negativ	4 (8)	1 (3)
Negativ/positiv	7 (13)	4 (13)
Nicht verfügbar	2 (4)	1 (3)
<i>EBV-Serostatus des Spenders/Patienten</i>		
Positiv/positiv	45 (86)	27 (90)
Positiv/negativ	2 (4)	1 (3)
Negativ/negativ	-	-
Negativ/positiv	1 (2)	-
Nicht verfügbar	4 (8)	2 (7)

Studie TK007	HSZT N = 52	HSZT und MM- TK-Zellen N = 30
<i>NK-Alloreaktivität des Sponders/Patienten</i>		
Ja	23 (44)	14 (47)
Nein	27 (52)	14 (47)
Unbekannt	2 (4)	2 (6)

¹⁾ Eigene Berechnung

Abkürzungen: ALL: Akute lymphatische Leukämie; AML: Akute myeloische Leukämie; CMV: Cytomegalievirus; EBV: Epstein-Barr-Virus; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; MM-TK-Zellen: Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen; N: Anzahl; NK: Natural killer

TK008

In Modul 4 des Herstellerdossiers ist angegeben, dass zum Zeitpunkt der Datenextraktion 17 Patienten in den Interventionsarm der Studie eingeschlossen wurden und dass 15 dieser Patienten MM-TK-Zellen verabreicht bekommen haben. Des Weiteren ist angegeben, dass diese 15 Patienten insgesamt 31 Infusionen mit MM-TK-Zellen erhielten: 5 Patienten erhielten eine Infusion, 5 Patienten erhielten zwei Infusionen, 4 Patienten erhielten drei Infusionen und ein Patient erhielt vier Infusionen. Die zwei nicht mit MM-TK-Zellen behandelten Patienten „erhielten eine angereicherte T-Zellen Transplantation, da sie eine schlechte Spendermobilisierung aufwiesen und einen vorzeitigen Rückfall erlitten.“

Charakteristika der 15 mit MM-TK-Zellen behandelten Patienten wurden nicht identifiziert. Die Charakteristika, die für die 17 eingeschlossenen Patienten berichtet wurden, finden sich in Tabelle 14.

Tabelle 14: Charakterisierung der zum Datenschnitt in den Interventionsarm eingeschlossenen Studienpopulation der Studie TK008

Studie TK008	Interventionsarm N = 17
<i>Alter</i>	
Median in Jahren (min;max)	37 (k. A.; k. A.)
≥ 60 Jahre, n (%)	k. A.
<i>Geschlecht, %</i>	
Männlich	35
Weiblich	65
<i>ECOG-Performance-Status, %</i>	
0	94
1	6
<i>Zeit zwischen Diagnose und HSZT</i>	
Median in Monaten	8,6
≥ 12 Monate, %	35
< 12 Monate, %	59
Information nicht verfügbar	6
<i>Diagnose, %</i>	
AML	76
ALL	24

Studie TK008	Interventionsarm N = 17
<i>Komplette Remission bei HSZT, %</i>	
Erste	67
Zweite	33
<i>Alter des Spenders</i>	k. A.
<i>Geschlecht des Spenders, n (%)</i>	k. A.
<i>Geschlecht des Spenders/Patienten, n (%)</i>	k. A.
<i>CMV-Serostatus des Spenders/Patienten</i>	k. A.
<i>EBV-Serostatus des Spenders/Patienten</i>	k. A.
<i>NK-Alloreaktivität des Spenders/Patienten</i>	k. A.

Abkürzungen: ALL: Akute lymphatische Leukämie; AML: Akute myeloische Leukämie; CMV: Cytomegalievirus; EBV: Epstein-Barr-Virus; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; N: Anzahl; NK: Natural killer

Pair-matched-Analyse

Insgesamt wurden 40 der 45 Patienten aus den Studien TK007 und TK008, die eine Behandlung mit MM-TK-Zellen erhalten haben, in die Pair-matched-Analyse eingeschlossen. Die übrigen fünf Patienten, die alle aus der Studie TK007 stammen, waren aufgrund ihrer Grunderkrankungen nicht von den Einschlusskriterien dieser Analyse umfasst (siehe Tabelle 15).

Für die historische Vergleichsgruppe erfüllten 853 die Einschlusskriterien der Pair-matched-Analyse. Von diesen 853 Patienten erhielten 453 eine mit (unmanipulierten) T-Zellen angereicherte Transplantation gefolgt von einer Post-graft-Infusion mit Cyclophosphamid und Immunsuppression mit einem Calcineurininhibitor und Mycophenolat Mofetil (PT-Cy-Kohorte), 138 erhielten vor dem Jahr 2005 eine Transplantation mit T-Zelldepletion ohne Add-Back-Strategie (TCD-Kohorte vor 2005) und 262 Patienten erhielten eine solche Transplantation nach dem Jahr 2005 (TCD-Kohorte nach 2005).

Aus dem EPAR geht hervor, dass Patienten aus der TCD-Kohorte vor 2005 nicht als Matchingpartner für die mit MM-TK-Zellen behandelten Patienten verwendet wurden. Diesbezüglich wurden im Herstellerdossier und im EBMT-Report keine Informationen identifiziert. Im EPAR wird dieses Vorgehen als akzeptabel eingeschätzt.

Von den 40 mit MM-TK-Zellen behandelten eingeschlossenen Patienten wurden für 37 Patienten (23 aus TK007, 14 aus TK008) 140 Matchingpartner (71 aus PT-Cy-Kohorte, 69 aus TCD-Kohorte nach 2005) gefunden. Charakteristika der drei Patienten, für die kein Matchingpartner gefunden wurde, wurden im Herstellerdossier und im EBMT-Report nicht identifiziert.

Tabelle 15: Allgemeine Angaben zur Pair-matched-Analyse

Pair-matched-Analyse	MM-TK-Zellen	Historische Vergleichsgruppe
Patienten, die eine Behandlung mit MM-TK-Zellen erhalten haben	45	-
Aus TK007	30	-
Aus TK008	15	-

Pair-matched-Analyse	MM-TK-Zellen	Historische Vergleichsgruppe
Patienten, die Einschlusskriterien der Pair-matched-Analyse erfüllen	40	853
Aus TK007	25	-
Aus TK008	15	-
Aus PT-Cy-Kohorte	-	453
Aus TCD-Kohorte vor 2005	-	138
Aus TCD-Kohorte nach 2005	-	262
Patienten aus TK007, die MM-TK-Zellen erhalten haben, aber an einer nicht von den Einschlusskriterien umfassten Grunderkrankung leiden	5	-
Myelodysplastisches Syndrom	4	-
Non-Hodgkin-Lymphom	1	-
Patienten, die gematcht wurden	37	140
Aus TK007	23	-
Aus TK008	14	-
Aus PT-Cy-Kohorte	-	71
Aus TCD-Kohorte nach 2005	-	69
Patienten, die MM-TK-Zellen erhalten haben, für die kein Matchingpartner identifiziert wurde	3	-
Aus TK007	2	-
Aus TK008	1	-

Abkürzungen: MM-TK-Zellen: Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen; PT-Cy: eine mit (unmanipulierten) T-Zellen angereicherte Transplantation gefolgt von einer Post-graft-Infusion mit Cyclophosphamid und Immunsuppression mit einem Calcineurininhibitor und Mycophenolat Mofetil; TCD: Transplantation mit T-Zelldepletion

Insgesamt wurden 37 Patienten aus den Studien TK007 und TK008, die MM-TK-Zellen erhalten haben, mit 140 Patienten aus dem EBMT-Register gematcht. Die Baselinecharakteristika, die als Matchingfaktoren dienen (Patientenalter, Diagnose, Krankheitsstatus bei HSZT, Zeit von der Diagnose bis zur HSZT), sind zwischen den Gruppen recht ausgeglichen. Bezüglich anderer Charakteristika zeigen sich numerische Unterschiede zwischen den Gruppen. Beispielsweise war die Dauer des Follow-ups bei Patienten, die MM-TK-Zellen erhielten, länger, deren Spender waren häufiger männlich und die Stammzellen wurden, im Gegensatz zu den Patienten aus dem EBMT-Register, bei allen mit MM-TK-Zellen behandelten Patienten aus dem peripheren Blut entnommen. Des Weiteren unterscheidet sich das verabreichte Konditionierungsregime zwischen den verschiedenen Gruppen für nahezu alle Patienten (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Charakterisierung der Population der Pair-matched-Analyse

Pair-matched-Analyse	MM-TK-Zellen (N = 37)	Historische Vergleichs- gruppe (N = 140)
<i>Geschlecht des Patienten, n (%)</i>		
Männlich	17 (46)	72 (51)
Weiblich	20 (54)	68 (49)
<i>Alter in Jahren</i>		
Median (min;max)	43 (20;66)	43 (18;71)

Pair-matched-Analyse	MM-TK-Zellen (N = 37)	Historische Vergleichs- gruppe (N = 140)
<i>Jahr der HSZT</i> Median (min;max)	2007 (2002;2013)	2011 (2000;2013)
<i>Dauer des Follow-up in Monaten</i> Median (min;max)	43,2 (3,6;120)	16,9 (1,5;97,3)
<i>Zeit zwischen Diagnose und HSZT in Monaten</i> Median (min;max)	7,9 (2,2;52,9)	7,4 (2,5;54,7)
<i>Diagnose, n (%)</i>		
AML	27 (73)	102 (73)
ALL	5 (13)	18 (13)
sAML	5 (13)	20 (14)
<i>Status bei HSZT, n (%)</i>		
CR1	16 (43)	64 (46)
CR2	10 (27)	36 (26)
CR3	1 (3)	2 (1)
Rückfall	10 (27)	38 (27)
<i>Geschlecht des Spenders, n (%)¹⁾</i>		
Männlich	25 (68)	72 (51)
Weiblich	11 (30)	66 (47)
Fehlend	1 (3)	2 (1)
<i>Weiblicher Spender -> männlicher Patient, n (%)¹⁾</i>		
Nein	32 (86)	105 (75)
Ja	4 (11)	33 (24)
Fehlend	1 (3)	2 (1)
<i>Cytomegalievirus-Spender/Patient-Serostatus, n (%)¹⁾</i>		
Spender - / Patient -	6 (18)	16 (11)
Spender + / Patient -	0 (0)	11 (8)
Spender - / Patient +	4 (11)	15 (11)
Spender + / Patient +	24 (65)	88 (63)
Fehlend	3 (8)	10 (7)
<i>Konditionierungsregime, n (%)</i>		
Busulphan, Cyclophosphamid +/- Cytarabin	0 (0)	19 (14)
Busulphan, Fludarabin	0 (0)	3 (2)
Thiotepa, Busulphan, Fludarabin	0 (0)	22 (16)
Cyclophosphamid, Fludarabin	1 (3)	11 (8)
Fludarabin, Melphalan +/- Treosulphan	0 (0)	18 (13)
Fludarabin, Melphalan, Thiotepa	16 (43)	0 (0)
Fludarabin, Treosulphan +/- Thiotepa, Ganzkörperbestrahlung	15 (40)	0 (0)
Fludarabin, Thiotepa, Ganzkörperbestrahlung	5 (14)	0 (0)
Fludarabin (oder Cyclophosphamid), Ganzkörperbestrahlung	0 (0)	51 (36)
Andere Chemotherapie oder Ganzkörperbestrahlung	0 (0)	16 (11)
<i>Quelle der Stammzellen, n (%)</i>		
Knochenmark	0 (0)	41 (29)
Peripheres Blut	37 (100)	94 (67)
Beides	0 (0)	5 (4)

Pair-matched-Analyse	MM-TK-Zellen (N = 37)	Historische Vergleichs- gruppe (N = 140)
<i>In vivo t-Zell Depletion, n (%)</i>		
Nein	2 (5)	65 (46)
Antithymozytenglobulin	35 (95)	68 (49)
Campath	0 (0)	7 (5)

¹⁾ Eigene Berechnung

Abkürzungen: ALL: Akute lymphatische Leukämie; AML: Akute myeloische Leukämie; CR: Komplette Remission; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; Max: Maximum; Min: Minimum; MM-TK-Zellen: Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen; N: Anzahl

2.6.2 Mortalität

Gesamtüberleben

TK007

Nach einem medianen Follow-up von 7,2 Jahren (95%-Konfidenzintervall: 5,4 bis 9,1 Jahre) lebten noch 9 der 52 Patienten, die eine haploidentische HSZT erhalten hatten. Die 1-Jahres-Überlebensrate bezogen auf Patienten, die eine HSZT erhalten haben, beträgt 27 % (± 6). Bezogen auf Patienten, die MM-TK-Zellen erhalten haben (n = 30), beträgt die 1-Jahres-Überlebensrate 40 % (± 9).

Die Durchführung einer univariaten Risikofaktorenanalyse ergab, dass der Karnofsky-Performance-Status ≥ 90 (vs. < 90 ; HR: 0,39 [95%-KI: 0,19 bis 0,79]) sowie eine Remission (vs. einen Rückfall; HR: 0,51 [95%-KI: 0,28 bis 0,94]) zum Zeitpunkt der HSZT mit längerem Gesamtüberleben assoziiert sind. Für andere untersuchte Subgruppen zeigten sich keine signifikanten Ergebnisse.

Tabelle 17: Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie TK007

TK007	HSZT (N = 52)	HSZT und MM-TK- Zellen (N = 30)
Gesamtüberleben		
Tod, n (%)	43 (83)	22 (73)
Zensierungen, n (%)	9 (17)	8 (27)
Überlebensdauer (in Tagen), Median (95%-KI) ³⁾	189 (129;303)	309 (225;690)
1-Jahres-Überlebensrate, % (\pm Standardfehler)	27 (6)	40 (9)
10-Jahres-Überlebensrate, % (\pm Standardfehler)	17 (5)	27 (8)

Abkürzungen: HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; KI: Konfidenzintervall; MM-TK-Zellen: Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen; N: Anzahl

TK008

Da die im Herstellerdossier berichteten Ergebnisse auf nur knapp 12 % (15 von 127) der in den Interventionsarm der Studie einzuschließenden Patienten basieren, die Ergebnisse für Patienten

des Kontrollarms nicht vorliegen, es sich um keine vorab geplante Auswertung handelt und keine Charakteristika dieser 15 Patienten berichtet werden, werden die Ergebnisse der Studie TK008 im Rahmen der Nutzenbewertung nicht dargestellt.

Pair-matched-Analyse

Wegen der sehr ungenauen Beschreibung der Methodik und Durchführung der Pair-matched-Analyse und den daraus entstehenden Unsicherheiten werden die Ergebnisse des historischen Vergleichs im Rahmen der Nutzenbewertung nicht dargestellt. Diese Unsicherheiten basieren insbesondere, aber nicht ausschließlich, auf der mangelnden Berichtsqualität bezüglich der Auswertungen im Rahmen der Pair-matched-Analyse (siehe Diskussion des Designs und der Methodik der Studien).

2.6.3 Morbidität

Akute und chronische GvHD

TK007

Insgesamt trat bei 10 (33 %) der mit MM-TK-Zellen behandelten Patienten (n = 30) eine akute GvHD und bei einem Patienten (3 %) eine extensive chronische GvHD auf. Wie viele der Patienten, die eine HSZT erhalten haben (n = 52), eine GvHD entwickelt haben, ist unklar. Gemäß Studienprotokoll wurde die GvHD nur bei Patienten untersucht, die eine Infusion mit MM-TK-Zellen erhalten haben.

Ein Patient mit akuter GvHD Grad 1 erhielt keine Therapie zur Behandlung der GvHD, 4 Patienten erhielten Ganciclovir intravenös und 6 Patienten erhielten Valganciclovir oral. Sieben Patienten haben zusätzlich eine immunsuppressive Therapie aus Steroiden, Mecophenolat und/oder Cyclosporin erhalten.

Alle akuten GvHD-Ereignisse wurden vollständig aufgelöst, die mediane Dauer betrug 12 Tage (95%-KI: 9 bis 36). Es ist allerdings unklar, welche Kriterien diesbezüglich herangezogen wurden.

Im Ergebnisteil des Studienberichts zu Studie TK007 ist angegeben, dass alle Krankheitszeichen und -symptome der akuten GvHD Grad 2 bis 4 und der extensiven chronischen GvHD nach einer medianen Behandlungsdauer mit Ganciclovir oder Valganciclovir von 15 Tagen (95%-KI: 14 bis 18 Tage) vollständig aufgelöst wurden. Detailliertere Informationen wurden diesbezüglich nicht identifiziert. Es ist insbesondere unklar, ob die gleichen Kriterien herangezogen wurden, die zur Feststellung einer GvHD genutzt wurden. Ebenfalls ist aus den Studienunterlagen nicht ersichtlich, dass im Rahmen der Studie eine Einschätzung des Ansprechens auf Ganciclovir/Valganciclovir unter Berücksichtigung von vom Patienten spürbaren Krankheitszeichen und -symptomen erfolgte.

Es traten keine GvHD-bedingten Todesfälle oder Langzeitkomplikationen auf. GvHD-Ereignisse traten ausschließlich bei Patienten auf, die eine Immunrestitution erreicht haben.

Tabelle 18: Ergebnisse zum Endpunkt GvHD in der Studie TK007

TK007	MM-TK-Zellen (N = 30)
Akute GvHD	
Auftreten einer akuten GvHD, n (%)	10 (33)
Schwere der akuten GvHD, n (%)	
Grad 1	1 (3)
Grad 2	7 (23)
Grad 3	1 (3)
Grad 4	1 (3)
Mediane Zeit bis zum Auftreten einer akuten GvHD in Tagen (min;max)	
Nach der HSZT	90 (20;162)
Nach der letzten Verabreichung von MM-TK-Zellen	32 (8;91)
Auftreten einer akuten GvHD nach Verabreichung von MM-TK-Zellen während der Behandlungsphase, n (%)	6 (20)
Mediane Zeit bis zum Auftreten einer akuten GvHD, bei Patienten, die ausschließlich während der Behandlungsphase MM-TK-Zellen erhalten haben, in Tagen (min;max)	
Nach der HSZT	94 (63;131)
Nach der ersten Verabreichung von MM-TK-Zellen	48 (19;83)
Nach der letzten Verabreichung von MM-TK-Zellen	44 (17;83)
Nach der Immunrekonstitution	17 (3;69)
Patienten, die eine weitere Infusion MM-TK-Zellen als DLI bei Rückfall/Progression erhalten haben, n (%) ¹⁾	8 (27)
Patienten, die nach einer Infusion MM-TK-Zellen als DLI eine akute GvHD erlitten haben, n (%) ^{1),2)}	4 (50)
Mediane Zeit in Tagen bis zum Auftreten einer akuten GvHD, bei Patienten, die eine weitere Infusion mit MM-TK-Zellen als DLI bei Rückfall/Progression erhalten haben	
Nach der letzten HSZT	21
Nach der ersten Verabreichung von MM-TK-Zellen	32
Chronische GvHD	
Auftreten einer chronischen GvHD, n (%)	1 (3)
Zeit bis zum Auftreten der chronischen GvHD in Tagen	
Nach der HSZT	159
Nach der letzten Infusion mit MM-TK-Zellen	129

¹⁾ Eigene Berechnung

²⁾ Bezogen auf Patienten, die eine weitere Infusion mit MM-TK-Zellen als DLI bei Rückfall/Progression erhalten haben

Abkürzungen: DLI: Donor Lymphocytes Infusion (Spender-Lymphozyten-Infusion); GvHD: Graft-versus-Host-Disease; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; Max: Maximum; Min: Minimum; MM-TK-Zellen: Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen; N: Anzahl

TK008

Da die im Herstellerdossier berichteten Ergebnisse auf nur knapp 12 % (15 von 127) der in den Interventionsarm der Studie einzuschließenden Patienten basieren, die Ergebnisse für Patienten des Kontrollarms nicht vorliegen, es sich um keine vorab geplante Auswertung handelt und keine

Charakteristika dieser 15 Patienten berichtet werden, werden die Ergebnisse der Studie TK008 im Rahmen der Nutzenbewertung nicht dargestellt.

Pair-matched-Analyse

Wegen der sehr ungenauen Beschreibung der Methodik und der Durchführung der Pair-matched-Analyse und den daraus entstehenden Unsicherheiten werden die Ergebnisse des historischen Vergleichs im Rahmen der Nutzenbewertung nicht dargestellt. Diese Unsicherheiten basieren insbesondere, aber nicht ausschließlich, auf der mangelnden Berichtsqualität bezüglich der Auswertungen im Rahmen der Pair-matched-Analyse (siehe Diskussion des Designs und der Methodik der Studien).

Immunrekonstitution

TK007

Insgesamt erreichten 23 (77 %) der mit MM-TK-Zellen behandelten Patienten (n = 30) eine Immunrekonstitution. Wie viele der Patienten, die eine HSZT erhalten haben (n = 52), eine Immunrekonstitution erreicht haben, ist unklar. Gemäß Studienprotokoll wurde das Erreichen einer Immunrekonstitution nur bei Patienten untersucht, die eine Infusion mit MM-TK-Zellen erhalten haben.

Tabelle 19: Ergebnisse zum Endpunkt Immunrekonstitution in der Studie TK007

TK007	MM-TK-Zellen (N = 30)
Immunrekonstitution	
Erreichen einer Immunrekonstitution	
n	23
% (95%-KI)	77 (59;88)

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MM-TK-Zellen: Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen; N: Anzahl

TK008

Da die im Herstellerdossier berichteten Ergebnisse auf nur knapp 12 % (15 von 127) der in den Interventionsarm der Studie einzuschließenden Patienten basieren, die Ergebnisse für Patienten des Kontrollarms nicht vorliegen, es sich um keine vorab geplante Auswertung handelt und keine Charakteristika dieser 15 Patienten berichtet werden, werden die Ergebnisse der Studie TK008 im Rahmen der Nutzenbewertung nicht dargestellt.

Pair-matched-Analyse

Der Endpunkt Immunrekonstitution wurde im Rahmen der Pair-matched-Analyse nicht untersucht.

2.6.4 Lebensqualität

In der Studie TK007 und in der Pair-matched-Analyse wird die Lebensqualität nicht untersucht. Gemäß dem Studienprotokoll der Studie TK008 wird die Lebensqualität in dieser Studie untersucht. Diesbezüglich wurden allerdings keine Auswertungen vorgelegt.

2.6.5 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

TK007

Im Studienbericht ist festgehalten, dass die Sicherheitspopulation alle Patienten umfasst, die eine HSZT erhalten haben (n = 52). Diese Population umfasst somit sowohl Patienten, die MM-TK-Zellen erhalten haben, als auch solche, die keine MM-TK-Zellen erhalten haben. Die 30 Patienten, die MM-TK-Zellen erhalten haben, erhielten im Median eine Infusion mit MM-TK-Zellen. Die mediane kumulative Dosis betrug $1,1 \cdot 10^7$ Zellen/kg (95%-KI: 0,7 bis 1,3).

Es ist zu beachten, dass die akute und die chronische GvHD, deren Ergebnisse separat in den Studienunterlagen und ebenso in der Nutzenbewertung separat dargestellt werden, auch im Rahmen der Erfassung der UE berücksichtigt wurden. Diese Ereignisse sind somit in den folgenden Ereignisraten enthalten.

Insgesamt wurden 603 UE berichtet und nach Schweregrad als mild (8,6 %), moderat (23,9 %), schwer (34,5 %) oder lebensbedrohlich (14,3 %) eingestuft. Für 18,6 % der UE wurde berichtet, dass die Zuordnung eines Schweregrads nicht möglich war und für 0,2 % der UE fehlten Informationen. Eine Darstellung der Anzahl an Patienten, die mindestens ein UE erlitten, wurde weder im Herstellerdossier noch im Studienbericht identifiziert. Die Darstellung der Anzahl an Patienten, die mindestens ein UE erlitten, beschränkt sich auf UE, die im Zusammenhang zur Behandlung mit MM-TK-Zellen stehen. Dies umfasst UE, die „definitiv“, „möglicherweise“ oder „wahrscheinlich“ mit der Verabreichung der Studienmedikation im Zusammenhang stehen. Es ist davon auszugehen, dass es sich, trotz Vorgabe gewisser Kriterien zur Bewertung dieses Zusammenhangs im Studienprotokoll, um eine subjektive Einschätzung des Studienarztes handelt, die nicht auf einheitliches und regelhaftes Vorgehen überprüft werden konnte. Daher werden diese Ergebnisse im Rahmen der Nutzenbewertung nicht dargestellt.

Auch für schwere und lebensbedrohliche UE wurde lediglich eine Auflistung der Anzahl an Ereignissen ohne Bezug zur Anzahl an betroffenen Patienten identifiziert.

90 % der mit MM-TK-Zellen behandelten Patienten erlitten ein SUE.

Tabelle 20: Zusammenfassung der UE in der Studie TK007

Studie TK007	Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Ereignis	
	HSZT (N = 52)	HSZT und MM-TK-Zellen (N = 30)
	n (%)	n (%)
UE	k. A.	k. A.
Schwere und lebensbedrohliche UE	k. A.	k. A.
SUE	46 (88)	27 (90)
UE, das zu einer Modifikation der Dosis führte	k. A.	6 (20)

Abkürzungen: HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; k. A.: Im Studienbericht und in Modul 4 des Herstellerdossiers wurden diesbezüglich keine Angaben identifiziert; MM-TK-Zellen: Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen; SUE: schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: unerwünschte/s Ereignis/se

Angaben zu UE sowie zu schweren und lebensbedrohlichen UE nach SOC und PT wurden nur bezogen auf die Anzahl an Ereignissen, allerdings nicht bezogen auf die Anzahl an Patienten, die mindestens ein solches UE erlitten, identifiziert. Daher werden die Ergebnisse in der Nutzenbewertung nicht dargestellt.

Im Studienbericht werden SUE genannt, die sehr häufig während der Studie aufgetreten sind. Zu diesen SUE wird ausschließlich der Prozentwert berichtet, absolute Häufigkeiten werden nicht genannt. Es ist unklar, ob sich diese Prozentwerte auf die Anzahl an Ereignissen (SUE) oder auf die Anzahl an Patienten, die mindestens ein solches SUE erlitten, beziehen. Im Falle, dass sich die Prozentwerte auf die Anzahl an Patienten beziehen, ist darüber hinaus unklar, ob sich die prozentualen Angaben auf alle Patienten, die eine HSZT erhalten haben ($n = 52$), oder auf alle Patienten, die eine Infusion mit MM-TK-Zellen erhalten haben ($n = 30$), beziehen. Daher werden die Ergebnisse in der Nutzenbewertung nicht dargestellt.

TK008

UE wurden für die Patienten der TK008-Studie gemäß Herstellerdossier nicht extrahiert.

Pair-matched-Analyse

UE wurden im Rahmen der Pair-matched-Analyse nicht untersucht.

Infektiöse Ereignisse

TK007

Die mediane Beobachtungsdauer, die sich vom Zeitpunkt der HSZT bis zum Zeitpunkt der Auflösung des letzten berichteten infektiösen Ereignisses berechnet, beträgt 3,8 Monate (Spanne: 0,1 bis 13,4 Monate). 47 Patienten erlitten während dieser Beobachtungsdauer mindestens ein infektiöses Ereignis. Insgesamt sind 249 infektiöse Ereignisse aufgetreten, die im Median 11 Tage anhielten (Spanne: 1 bis 84 Tage).

36 Patienten erlitten virale Infektionen. Eine Cytomegalovirus-Reaktivierung erlitten 32 seropositive Hochrisikopatienten. 10 Patienten erlitten einen Epstein-Barr-Virus.

Es ist angegeben, dass insgesamt 12 der 52 Patienten, die eine HSZT erhalten haben, aufgrund von Infektionen verstarben.

Angaben darüber, wie viele Patienten während der Screeningphase infektiöse Ereignisse erlitten, oder darüber, wie lang die Beobachtungsphase inklusive der Screeningphase andauerte, wurden nicht identifiziert. Gemäß den Angaben im Studienbericht sollten infektiöse Ereignisse im Gegensatz zu anderen UE bereits während der Screeningphase erhoben werden.

TK008

Infektiöse Ereignisse wurden für die Patienten der TK008-Studie gemäß Herstellerdossier nicht extrahiert.

Pair-matched-Analyse

Infektiöse Ereignisse wurden im Rahmen der Pair-matched-Analyse nicht untersucht.

3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen

3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von allogenen, genetisch modifizierten T-Zellen

MM-TK-Zellen werden angewendet als Begleittherapie bei haploidentischer hämatopoetischer Stammzelltransplantation bei Erwachsenen mit hämatologischen Malignitäten mit hohem Risiko [5]. In die pivotale Zulassungsstudie TK007 wurden 57 Patienten mit einer diagnostizierten hämatologischen Malignität und einem hohen Rückfallrisiko eingeschlossen. Gemäß Einschlusskriterien mussten die Patienten eine haploidentische HSZT erhalten haben. Von den 57 eingeschlossenen Patienten erhielten allerdings nur 52 eine haploidentische HSZT. Von diesen 52 Patienten erhielten wiederum 30 Patienten mindestens eine Infusion mit MM-TK-Zellen.

Es scheint keine einheitliche Definition für hämatologische Malignitäten mit „hohem Risiko“ zu existieren. Gemäß den Ausführungen im EPAR (European Public Assessment Report) kann sich diese Definition im Laufe der Zeit verändern. Es wird allerdings festgehalten, dass nur Patienten mit hämatologischen Malignitäten mit „hohem Risiko“ Kandidaten für eine haploidentische HSZT seien und somit keine spezifischeren Kriterien benötigt werden. Gemäß dieser Definition sind alle 52 Patienten, die in Studie TK007 eine HSZT erhalten haben, vom Anwendungsgebiet umfasst [3].

In der deutschen Version des SmPC ist die „empfohlene Dosis und Dosierungsabfolge“ [5] folgendermaßen festgehalten: „ $1 \pm 0,2 * 10^7$ Zellen/kg als intravenöse Infusion in einem Zeitintervall von 21 – 49 Tagen nach der Transplantation, bei Nichtvorliegen einer spontanen Immunrestitution und/oder Entwicklung einer Graft-versus-Host-Reaktion (GvHD). Weitere Infusionen werden im Abstand von ca. einem Monat maximal vier Mal verabreicht, bis die Anzahl der zirkulierenden T-Lymphozyten mindestens 100 pro μ l beträgt.“ [5]

Zwölf der 30 mit MM-TK-Zellen behandelten Patienten erhielten im Rahmen der ersten Infusion $1 * 10^6$ Zellen/kg. Dies entspricht nicht der empfohlenen Dosis. Die mediane kumulative Dosis der 30 Patienten betrug $1,1 * 10^7$ Zellen/kg (95%-KI: 0,7 bis $1,3 * 10^7$). Die mediane Zeit zwischen HSZT und erster Infusion betrug 43 Tage (95%-KI: 39 bis 46) und reichte im Minimum und Maximum von 16 Tagen bis 75 Tagen. Somit wurde das in der Fachinformation empfohlene Zeitintervall nicht für alle Patienten erfüllt. Die mediane Zeit zwischen nachfolgenden Infusionen betrug entsprechend der Empfehlung in der Fachinformation 30 Tage (95%-KI: 28 bis 38) und reichte im Minimum und Maximum von 27 bis 39 Tagen. Wie viele Patienten insgesamt mit einer nicht empfohlenen Dosis oder innerhalb eines nicht empfohlenen Zeitintervalls behandelt wurden, ist unklar.

Darüber hinaus erhielten 8 Patienten eine DLI mit MM-TK-Zellen. Ziel dieser Verabreichung ist die Wiederherstellung einer Remission bei Patienten, die nach HSZT einen Rückfall erlitten haben. Gemäß EPAR sind die sich daraus ergebenden Erkenntnisse nur als supportiv zu betrachten, da das genannte Ziel der DLI nicht vom Zulassungsantrag umfasst sei [3]. Ob und inwieweit die DLI die Ergebnisse der Studie beeinflussen, ist nicht abschließend zu beurteilen.

Als Folge einer Änderung des Herstellungsprozesses wurden Patienten nach einem Amendment des Protokolls der Studie TK007 mit kryokonservierten Zellen behandelt (n = 13). Ursprünglich wurden frische MM-TK-Zellen in der Studie TK007 untersucht (n = 17). Im Studienbericht ist angegeben, dass sich keine Unterschiede bezüglich des Eintretens einer Immunrestitution und des Auftretens einer GvHD in Abhängigkeit vom Zustand der Zellen (frisch oder kryokonserviert) zeigten. Aufgrund der geringen Anzahl an eingeschlossenen Patienten und der heterogenen

Studienpopulation ist dennoch unklar, wie die Ähnlichkeit bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit der verschiedenen Zustände der Zellen einzuschätzen ist. Im EPAR wurde diesbezüglich keine Einschätzung identifiziert.

Das Arzneimittel Zalmoxis® (MM-TK-Zellen) wurde von der EMA mit einer „conditional marketing authorization“ zugelassen.

3.2 Design und Methodik der Studie

TK007

Die Studie TK007 ist eine offene, multizentrische, internationale Studie der Phase I/II ohne Kontrollarm, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von MM-TK-T-Zellen als Begleittherapie bei haploidentischer hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSZT) bei Patienten mit hämatologischen Malignitäten mit hohem Risiko untersucht wird.

In die Studie wurden 57 Patienten eingeschlossen, von denen 52 Patienten nach Durchlaufen einer Screeningphase und Erhalten einer Konditionierungstherapie eine HSZT erhalten haben. Von diesen 52 Patienten haben anschließend 30 Patienten MM-TK-Zellen per Infusion verabreicht bekommen.

In die Studie eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit verschiedenen hämatologischen Malignitäten und einer Lebenserwartung von mehr als 3 Monaten. Gemäß Einschlusskriterium mussten die Patienten eine haploidentische HSZT erhalten haben. Andererseits wird berichtet, dass 5 der 57 in die Studie eingeschlossenen Patienten („enrolled“) keine HSZT erhalten haben. Es ist daher zu vermuten, dass die Einschlusskriterien nicht vor Einschluss in die Screeningphase der Studie erfüllt sein mussten. Die diesbezüglichen Angaben im CRF bekräftigen diese Annahme.

Im Anschluss an die Durchführung einer haploidentischen HSZT folgte, sofern der Patient keine Immunrekonstitution erreicht und keine GvHD erlitten hatte, frühestens ab dem 21. Tag (gemäß Studienprotokoll) und nach im Median 43 Tagen die Verabreichung einer ersten Infusion mit MM-TK-Zellen. Nach im Median jeweils 30 Tagen folgten bis zu drei weitere Infusionen mit MM-TK-Zellen, sofern wiederum keine Immunrekonstitution erreicht und keine GvHD erlitten wurde. Auf die letzte Infusion folgte ein sechsmonatiges immunologisches und nicht-immunologisches Follow-up. Im Falle eines Rückfalls können Patienten auch während der sechsmonatigen Follow-up-Phase oder nach der Follow-up-Phase eine weitere Infusion (DLI) erhalten.

Es ist allerdings unklar, nach welchem Zeitraum oder nach welchen Kriterien die Studie beendet wurde. Das immunologische und nicht-immunologische Follow-up sollte gemäß Studienprotokoll 6 Monate betragen. Im Studienbericht ist andererseits angegeben, dass nach einem medianen Follow-up von 7,2 Jahren noch ein Teil der Patienten lebte.

Die Berichtsqualität der Studienunterlagen und des Herstellerdossiers erschwert die Interpretation der Methodik und der Ergebnisse der Studie.

Da es sich bei der Studie TK007 um eine Studie ohne Kontrollgruppe handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

TK008

Die Studie TK008 ist eine offene, randomisierte, multizentrische, internationale Studie der Phase III mit zwei Behandlungsarmen (3:1). Patienten werden vor Durchführung der Stammzelltransplantation stratifiziert nach

- Krankheitsstatus zum Zeitpunkt der Randomisierung (z. B. erste oder nachfolgende vollständige Remission oder Rückfall)
- ECOG-Status (0 oder 1)
- Land

in den Interventionsarm oder den Kontrollarm randomisiert. Patienten im Interventionsarm erhalten nach erfolgter haploidentischer HSZT mit einer Infusion CD34+-Zellen und einer fixen Dosis an T-Zellen ($1 \cdot 10^4/\text{kg}$) frühestens ab dem 21. Tag nach HSZT eine Behandlung mit MM-TK-Zellen. Im Kontrollarm kann der Untersucher zwischen einer haploidentischen HSZT mit einer Infusion CD34+-Zellen und einer fixen Dosis an T-Zellen ($1 \cdot 10^4/\text{kg}$) oder einer unmanipulierten haploidentischen HSZT gefolgt von hochdosiertem Cyclophosphamid auswählen. Es ist unklar, ob diese Auswahl vor oder nach Randomisierung der Patienten erfolgt.

Patienten, die in den Interventionsarm randomisiert werden, erhalten bis zu vier Infusionen mit MM-TK-Zellen.

Die Gesamtdauer der Studie unterscheidet sich von der aktiven Behandlungsphase mit MM-TK-Zellen. Ein Jahr nach Rekrutierung des letzten Patienten endet die Studie. Die Studie läuft derzeit noch. Gemäß Studienprotokoll ist eine Studiendauer von 4 Jahren geplant. Die Rekrutierungsphase soll 3 Jahre betragen, sodass sich für den letzten eingeschlossenen Patienten ein Follow-up von einem Jahr ergeben soll. Dies widerspricht den Angaben im Herstellerdossier. Darin ist angegeben, dass die Studie im Februar 2010 begonnen wurde und das Studienende für März 2021 erwartet wird. Insgesamt sollen in die Studie gemäß Studienprotokoll 170 Patienten (127 in den Interventionsarm und 43 in den Kontrollarm) eingeschlossen werden. Laut Herstellerdossier „wurden lediglich 15 Patienten aus dem experimentellen (Zalmoxis®) Arm frühzeitig extrahiert um diese in die pair-matched Analyse einzubringen“. Diese Extraktion wurde im November 2013 durchgeführt. Im Herstellerdossier ist angegeben, dass noch nicht alle Patienten für die Studie rekrutiert wurden.

Die Angaben zur statistischen Planung im Studienprotokoll scheinen nicht vollständig zu sein. Im Rahmen der Fallzahlplanung fehlen beispielsweise Verweise auf Studien, die die Annahme zum 1-Jahres krankheitsfreien Überleben der Kontrollgruppe begründen, und Annahmen bezüglich der Anzahl an ausscheidenden Patienten.

In Modul 4 des Herstellerdossiers werden für Wirksamkeitsendpunkte Ergebnisse der Patienten des Interventionsarms der Studie TK008 dargestellt, die eine Behandlung mit MM-TK-Zellen erhalten haben. Da es sich hierbei um nur knapp 12 % (15 von 127) der in den Interventionsarm der Studie einzuschließenden Patienten handelt, Ergebnisse für Patienten des Kontrollarms nicht vorliegen, es sich um keine vorab geplante Auswertung handelt und keine Charakteristika dieser 15 Patienten berichtet werden, werden diese Ergebnisse im Rahmen der Nutzenbewertung nicht dargestellt.

Pair-matched-Analyse

Laut Herstellerdossier wurde eine Pair-matched-Analyse auf Anfrage der Rapporteurs der EMA durchgeführt.

Die Auswahl des EBMT-Registers wird in Modul 4 des Herstellerdossiers damit begründet, dass dieses „ein Archiv der wichtigsten Daten zur Epidemiologie und der klinischen Ergebnisse aller in Europa durchgeführten Stammzelltransplantationen“ darstellt und „aus diesen Gründen [...] eine bzw. die einzige die ideale, unverzerrte Datenquelle für Stammzelltransplantationen in ganz Europa ohne eine a priori-Selektion“ sei. Detaillierte Informationen zur Auswahl des EBMT-Registers wurden nicht identifiziert. Insbesondere wurden keine Angaben zu möglichen alternativen Datenquellen oder eine Beschreibung der im EBMT-Register erhobenen Daten und deren Vollständigkeit identifiziert. Somit kann aufgrund fehlender Informationen nicht abschließend beurteilt werden, ob die Verwendung von Daten aus dem EBMT-Register adäquat ist.

Patienten aus den Studien TK007 (n = 30) und TK008 (n = 15), die MM-TK-Zellen erhalten haben, sollten im Rahmen einer Pair-matched-Analyse mit Patienten aus dem EBMT-Register verglichen werden. Fünf der mit MM-TK-Zellen behandelten Patienten aus der Studie TK007 wurden aufgrund ihrer Diagnose (myelodysplastisches Syndrom, n = 4; NHL, n = 1) nicht für den Vergleich herangezogen. Gemäß der obigen Definition aus dem EPAR sind diese Patienten allerdings vom Anwendungsgebiet umfasst. Es ist somit unklar, weswegen diese Patienten für den Vergleich nicht berücksichtigt wurden. Für drei weitere Patienten (2 aus TK007, 1 aus TK008) wurden keine passenden Matchingpartner gefunden. Somit wurden Ergebnisse von insgesamt gut 17 % (8 von 45) der mit MM-TK-Zellen behandelten Patienten nicht im Rahmen der Pair-matched-Analyse berücksichtigt, obwohl diese vom Anwendungsgebiet umfasst sind.

Patienten, die MM-TK-Zellen erhalten haben, wurden mit Patienten aus dem EBMT-Register gemäß folgender Kriterien gematcht: Patientenalter (+ 3 Jahre), Diagnose (AML, ALL, sAML), Krankheitsstatus bei der HSCT (CR1, CR2, CR3 oder Rückfall), Zeit von der Diagnose bis zur HSCT (+ 3 Monate).

Es ist unklar, ob die Auswahl der Matchingkriterien adäquat erfolgte. Die univariate Analyse von Risikofaktoren für das Gesamtüberleben in Studie TK007 lässt beispielsweise vermuten, dass der Karnofsky-Performance-Status einen Einfluss auf das Gesamtüberleben haben kann, auch wenn sich dies in einer multivariaten Analyse nicht zeigte. Es zeigten sich in den Baseline-Charakteristika u. a. bezüglich der medianen Dauer des Follow-ups sowie bezüglich der verwendeten Konditionierungsregime numerische Unterschiede. Es ist nicht auszuschließen, dass sich die Gruppenpopulationen bezüglich weiterer nicht dargestellter Baseline-Charakteristika unterscheiden und dass diese Unterschiede als Effektmodifikatoren wirken. In Studie TK008 wurden neben dem Krankheitsstatus zum Zeitpunkt der Randomisierung, der auch für die Pair-matched-Analyse als Matchingfaktor gewählt wurde, der ECOG-Status (0 versus 1) sowie das Land als Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung verwendet. In Anbetracht der unterschiedlichen Standards bezüglich Stammzelltransplantationen in verschiedenen Ländern ist unklar, warum dieser Faktor nicht als Matchingkriterium herangezogen wurde.

Im Rahmen der Pair-matched-Analyse werden in Modul 4 des Herstellerdossiers 3 verschiedene Auswertungen vorgenommen. Da die Auswertungen, wie im Folgenden beschrieben, entweder als nicht adäquat angesehen werden oder das Vorgehen auf Basis der zur Verfügung gestellten Erläuterungen und Daten nicht nachvollzogen werden kann, werden die Ergebnisse der Pair-matched-Analyse nicht dargestellt.

Im Rahmen der Pair-matched-Analyse wurden für die Interventionsgruppe diejenigen Patienten aus den Studien TK007 und TK008 berücksichtigt, die MM-TK-Zellen erhalten haben. Somit mussten diese Patienten nach erfolgter HSZT mindestens 21 Tage überlebt und während dieser Zeit keine GvHD erlitten haben. Die Mindestdauer von 21 Tagen ergibt sich aus der Vorgabe, dass Patienten frühestens 21 Tage nach HSZT MM-TK-Zellen verabreicht bekommen konnten. In der Pair-matched-Analyse sind daher 22 Patienten, die eine HSZT erhalten haben, aber anschließend keine Behandlung mit MM-TK-Zellen erhielten, nicht berücksichtigt. Gemäß Herstellerdossier erfolgte aus folgenden Gründen keine Verabreichung von MM-TK-Zellen: „Früher Tod (n=12) innerhalb der ersten 55 Tage nach der HSCT, Transplantatsversagen / -abstoßung (n=7) und verlängerte Gabe von GCV oder Immunosuppressiva (n=3)“.

Für die erste Auswertung wurde die Kontrollgruppe aus dem EBMT-Register laut Modul 4 des Herstellerdossiers „nicht basierend auf den angefallenen Ereignissen, welche kurz nach der HSZT durch die Nichtgabe von Zalmoxis® auftreten konnten, gematched“. Dies hat zur Folge, dass für die Kontrollgruppe alle Ereignisse ab HSZT berücksichtigt wurden, wohingegen in der Interventionsgruppe, wie oben beschrieben, 22 Patienten aufgrund von Ereignissen nach HSZT und vor einer Verabreichung von MM-TK-Zellen von der Analyse ausgeschlossen wurden. Anhand der Kaplan-Meier-Kurven der beiden Gruppen (nicht in Nutzenbewertung dargestellt) lässt sich ablesen, dass in der Kontrollgruppe Patienten bereits kurz nach HSZT verstarben. Für die Interventionsgruppe können Todesfälle hingegen erst ab 21 Tagen nach HSZT in diese Analyse eingehen, da die Patienten andernfalls keine Infusion mit MM-TK-Zellen erhalten hätten.

Für die zweite Auswertung wird im Modul 4 des Herstellerdossiers folgendes ausgeführt:

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

Baseline-Charakteristika der Landmarkanalyse wurden im Herstellerdossier nicht identifiziert. Es ist allerdings dargestellt, dass Patienten, die eine Infusion mit MM-TK-Zellen erhielten, die erste Infusion MM-TK-Zellen im Median 43 Tage nach HSZT (Spanne: 16 bis 75 Tage) erhalten haben. Somit ist davon auszugehen, dass Patienten in Studie TK007 auch nach Tag 21 ein Ereignis erlitten haben, welches dazu führte, dass MM-TK-Zellen nicht verabreicht wurden. Gemäß den obigen Angaben müsste diese Auswertung 36 Patienten für die Interventionsgruppe und 127 Patienten für die Kontrollgruppe umfassen (statt wie in der ersten Auswertung 37 Patienten aus den Studien TK007 und TK008 bzw. 140 Patienten aus dem Register, siehe auch Charakterisierung der Populationen in Tabelle 16).

Generell ist unklar, aus welchem Grund in die Pair-matched-Analyse aus den Studien TK007 und TK008 nur solche Patienten eingeschlossen wurden, die eine Infusion mit MM-TK-Zellen erhalten haben. Alternativ hätten in die Analyse alle Patienten der Studie TK007, die eine HSZT erhalten haben, sowie alle Patienten der Studie TK008, die in den Interventionsarm randomisiert wurden und eine HSZT erhalten haben, Berücksichtigung finden können. Dies hätte zum Vorteil, dass alle Ereignisse nach erfolgter HSZT und unabhängig vom Zeitpunkt der ersten Infusion mit MM-TK-Zellen hätten erhoben werden können.

Für die dritte Auswertung wird im Modul 4 des Herstellerdossiers folgendes ausgeführt:

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

Es ist unklar, weswegen in diese Auswertung 139 Patienten der Kontrollgruppe eingehen. Gemäß obiger Darstellung wurden Patienten gematcht, „welche noch lebten und 21 Tage nach HSCT rückfallsfrei waren“. Im Rahmen der Beschreibung der Landmarkanalyse wurde dargestellt, dass es in der Kontrollgruppe 11 Todesfälle und 2 Rückfälle vor Tag 21 gegeben habe. Somit kann aus den zur Verfügung stehenden Daten und Informationen nicht nachvollzogen werden, welche und wie viele Patienten für die jeweiligen Auswertungen berücksichtigt wurden.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die oben aufgeführten Informationen zur Auswertung im Rahmen der Pair-matched-Analyse aus dem Herstellerdossier entnommen wurden, da kein a priori verfasstes Dokument identifiziert wurde, das diesbezügliche Angaben enthält. Ebenfalls wurde nicht dargelegt, dass die Erhebung der Endpunkte im Register entsprechend der Erhebung in den Studien TK007 und TK008 erfolgte.

Darüber hinaus wurden im Rahmen der Pair-matched-Analyse nicht für alle als patientenrelevant erachteten Endpunkte Ergebnisse ermittelt und vorgelegt. Zur vollständigen Nutzen-Schaden-Abwägung von verschiedenen Behandlungsoptionen ist es jedoch notwendig, dass vergleichende Daten für alle relevanten Endpunkte vorliegen.

Aus der Vielzahl an genannten Gründen und insbesondere aufgrund der unklaren und als hoch verzerrt eingeschätzten Auswertung wurden die Ergebnisse der Pair-matched-Analyse für die beiden patientenrelevanten Endpunkte „Gesamtüberleben“ und „GvHD“ nicht dargestellt.

3.3 Wirksamkeit

Gesamtüberleben

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Gesamtüberleben“ werden Ergebnisse der Studie TK007 zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.

Insgesamt verstarben 43 der 52 Patienten, die eine HSZT erhalten haben (83 %). Die mediane Überlebensdauer dieser Patienten betrug 189 Tage (95%-KI: 129 bis 303 Tage) und die 1-Jahres-Überlebensrate 27 % (\pm Standardfehler von 6 %). Bezogen auf die 30 mit MM-TK-Zellen behandelten Patienten betrug die mediane Überlebensdauer 309 Tage (95%-KI: 225 bis 690 Tage) und das 1-Jahres-Überleben 40 % (\pm Standardfehler von 9 %). Es verstarben 22 der 30 Patienten (73 %). Zu berücksichtigen ist dabei, dass die Applikation der MM-TK-Zellen erst ab dem 21. Tag nach der HSZT erfolgen durfte und auch nur, wenn keine GvHD aufgetreten war. Somit sind die mit MM-TK-Zellen behandelten Patienten wahrscheinlich eine selektierte Population besserer Risiken, die im Gegensatz zu nicht mit MM-TK-Zellen behandelten Patienten mindestens 21 Tage nach HSZT überlebt haben mussten.

Es ist unklar, in welchen Zeitabständen, für welche Dauer und auf welche Weise das Gesamtüberleben in dieser Studie erhoben wurde. Aufgrund des im Studienbericht angegebenen medianen Follow-ups der Nicht-Verstorbenen von 7,2 Jahren ist allerdings darauf zu schließen, dass das Gesamtüberleben nicht nur während des sechsmonatigen Follow-ups, zu dem in Studienprotokoll und -bericht Informationen identifiziert wurden, erhoben wurde. Hinweise darauf finden sich ebenfalls im CRF. Dort ist angegeben, dass Patienten nach Abschluss der Studie monatlich bezüglich des Vitalstatus nachverfolgt werden sollten.

Aufgrund des einarmigen Designs der Studie ist eine Bewertung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu einer anderen Therapieoption nicht möglich.

GvHD

Für den patientenrelevanten Endpunkt „GvHD“ werden Ergebnisse der Studie TK007 zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.

Gemäß Studienprotokoll wurde die GvHD nur bei Patienten untersucht, die eine Infusion mit MM-TK-Zellen erhalten haben. Insgesamt erlitten 10 der 30 mit MM-TK-Zellen behandelten Patienten eine akute GvHD (33 %). Jeweils ein Patient erlitt eine akute GvHD Grad 3 bzw Grad 4. Eine chronische GvHD ist bei einem Patienten aufgetreten (3 %). Des Weiteren wurde angegeben, dass alle akuten GvHD-Ereignisse vollständig aufgelöst wurden und dass die mediane Dauer bis zur Auflösung 12 Tage (95%-KI: 9 bis 36) betrug. Es ist allerdings unklar, welche Kriterien diesbezüglich herangezogen wurden.

Auch darüber hinaus erschwert die Berichtsqualität die Bewertung der Operationalisierung des Endpunkts. Im Studienprotokoll werden zwei verschiedene Systeme zur Bewertung des Schweregrads der GvHD genannt. Das im Studienbericht dargestellte System stimmt größtenteils mit einem der im Studienprotokoll genannten Systeme überein. Im EPAR wird der Einfluss der Unterschiede zwischen den verschiedenen Systemen als gering („limited“) eingeschätzt. Dieser Einschätzung wird im Rahmen der Nutzenbewertung gefolgt.

Aufgrund des einarmigen Designs der Studie ist eine Bewertung der GvHD im Vergleich zu einer anderen Therapieoption nicht möglich.

Primärer Endpunkt – Immunrekonstitution

Der Endpunkt „Immunrestitution“ wird als nicht unmittelbar patientenrelevant eingestuft (siehe Abschnitt 2.5.3). Die Ergebnisse fließen daher nicht in die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens ein.

Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit

Eine Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich der Wirksamkeit ist aufgrund eines fehlenden validen Vergleichs nicht möglich.

Im Jahr 2021 soll die Studie TK008 abgeschlossen werden, sodass zu diesem Zeitpunkt mit vergleichenden Ergebnissen bezüglich der patientenrelevanten Endpunkte „Gesamtüberleben“ und „GvHD“ zu rechnen ist.

3.4 Lebensqualität

Es wurden keine Daten zur Lebensqualität vorgelegt.

3.5 Sicherheit

Im Studienbericht werden als Sicherheitspopulation alle Patienten definiert, die eine HSZT erhalten haben (n = 52). Die Sicherheitspopulation umfasst somit auch Patienten, die keine Infusion mit MM-TK-Zellen erhalten haben. Für diese Patienten, die keine Infusion mit MM-TK-Zellen erhalten haben, wurden gemäß Studienprotokoll nur UE erfasst, die in Verbindung mit einer infektiösen Episode stehen. Sowohl die Erhebung aller UE während der aktiven Behandlungsphase und des Follow-ups als auch die Erhebung der produktbezogenen UE während des Post-Follow-ups entfallen somit. Daher ist unklar, weswegen alle Patienten, die eine HSZT erhalten haben, unter der Sicherheitspopulation zusammengefasst wurden und nicht nur solche, die zusätzlich eine Infusion mit MM-TK-Zellen erhalten haben. Die 30 Patienten, die MM-TK-Zellen erhalten haben, erhielten im Median eine solche Infusion. Die mediane kumulative Dosis betrug $1,1 \cdot 10^7$ Zellen/kg (95%-KI: 0,7 bis 1,3).

Die Einschätzung der Sicherheit der MM-TK-Zellen ist auf Basis der vorgelegten Unterlagen nur bedingt möglich. Es wurden keine Angaben zu UE, schweren oder lebensbedrohlichen UE identifiziert (zusammengefasst oder eingeteilt nach SOC und PT), die sich auf die Anzahl an Patienten beziehen, die ein solches Ereignis erlitten haben und die unabhängig vom Zusammenhang zur Behandlung dargestellt werden. 27 der 30 mit MM-TK-Zellen behandelten Patienten erlitten ein SUE.

Die mediane Beobachtungsdauer für infektiöse Ereignisse, die sich vom Zeitpunkt der HSZT bis zum Zeitpunkt der Auflösung des letzten berichteten infektiösen Ereignisses berechnet, betrug 3,8 Monate (Spanne: 0,1 bis 13,4 Monate). Während dieser Beobachtungsdauer erlitten 47 Patienten mindestens ein infektiöses Ereignis. Von diesen Patienten erlitten 36 Patienten virale Infektionen, 32 seropositive Hochrisikopatienten erlitten eine Cytomegalovirus-Reaktivierung, 10 Patienten erlitten einen Epstein-Barr-Virus. Es ist angegeben, dass insgesamt 12 der 52 Patienten, die eine HSZT erhalten haben, aufgrund von Infektionen verstarben.

Angaben darüber, wie viele Patienten während der Screeningphase infektiöse Ereignisse erlitten, oder darüber, wie lang die Beobachtungsphase inklusive der Screeningphase andauerte, wurden nicht identifiziert. Gemäß den Angaben im Studienbericht sollten infektiöse Ereignisse im Gegensatz zu anderen UE bereits während der Screeningphase erhoben werden.

Im EPAR ist beschrieben, dass abgesehen von der GvHD nur für wenige der UE ein Zusammenhang zur Behandlung mit MM-TK-Zellen gesehen wurde und die Prüfarzte dementsprechend GvHD als Hauptrisiko der Verabreichung von MM-TK-Zellen ansehen [3].

Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Eine Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich der Sicherheit ist nicht möglich. Dies liegt zum einen am einarmigen Design der Studie TK007, zum anderen an der Darstellung der Sicherheitsparameter in den Studienunterlagen und im Herstellerdossier.

Im EPAR ist beschrieben, dass die Datenbasis zur Abschätzung der Sicherheit sehr limitiert sei. Als Zulassungsaufgabe müssen nach Abschluss der Studie TK008 weitere Daten vorgelegt werden.

Im Jahr 2021 soll die Studie TK008 abgeschlossen werden, sodass zu diesem Zeitpunkt mit vergleichenden Ergebnissen bezüglich der Endpunktkategorie „Sicherheit“ zu rechnen ist.

4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Zalmoxis® (Wirkstoff: Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. April 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002801/WC500212514.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Zalmoxis® darf nur durch in der hämatopoetischen Stammzelltransplantation bei malignen hämatologischen Erkrankungen erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

5 Zusammenfassung der Bewertung

MM-TK-Zellen werden angewendet als Begleittherapie bei haploidentischer hämatopoetischer Stammzelltransplantation bei Erwachsenen mit hämatologischen Malignitäten mit hohem Risiko. Die Nutzenbewertung von MM-TK-Zellen basiert auf der pivotalen Studie TK007. Es handelt sich dabei um eine offene, multizentrische, internationale Studie der Phase I/II ohne Kontrollarm, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von MM-TK-Zellen als Begleittherapie bei haploidentischer HSZT bei Patienten mit hämatologischen Malignitäten mit hohem Risiko untersucht wird. Da es sich bei der Studie TK007 um eine Studie ohne Kontrollgruppe handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen. Die Ergebnisse der Studie TK008 und der Pair-matched-Analyse werden nicht zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen. Für Studie TK008 ist dies darin begründet, dass die im Herstellerdossier berichteten Ergebnisse auf nur knapp 12 % (15 von 127) der in den Interventionsarm der Studie einzuschließenden Patienten basieren, die Ergebnisse für Patienten des Kontrollarms nicht vorliegen, es sich um keine vorab geplante Auswertung handelt und keine Charakteristika dieser 15 Patienten berichtet werden. Die Ergebnisse der Pair-matched-Analyse werden aufgrund der oben beschriebenen limitierten methodischen Qualität und Berichtsqualität nicht für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von MM-TK-Zellen herangezogen.

Die Ergebnisse der Studie TK007 werden in Tabelle 21 zusammengefasst.

Tabelle 21: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie TK007

Endpunkt	MM-TK-Zellen (N = 30)
Mortalität	
Gesamtüberleben	
Tod, n (%)	22 (73)
Überlebensdauer in Tagen, Median (95%-KI)	309 (225;690)
1-Jahres-Überlebensrate, % (± Standardfehler)	40 (9)
Morbidität	
<u>GvHD</u>	
Auftreten einer akuten GvHD, n (%)	10 (33)
Grad 1	1 (3)
Grad 2	7 (23)
Grad 3	1 (3)
Grad 4	1 (3)
Auftreten einer chronischen GvHD, n (%)	1 (3)
Sicherheit	
SUE, n (%)	27 (90)
Infektiöse Ereignisse, n (%) ¹⁾	47 (90)
Virale Infektionen	36 (69)
Cytomegalovirus-Reaktivierung	32 (62)
Epstein-Barr-Virus	10 (19)

¹⁾ Bezogen auf alle Patienten, die eine HSZT erhalten haben (N = 52)

Abkürzungen: GvHD: Graft-versus-Host-Disease; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; KI: Konfidenzintervall; MM-TK-Zellen: Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen; N: Anzahl; SUE: schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se

Referenzen

1. **Dompé farmaceutici, MolMed.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Allogene T-Zellen (Zalmoxis); Modul 4 A; Haploidentische hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT) bei hämatologischen Malignitäten; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 15.01.2018.
2. **European Group for Blood and Marrow Transplantation, European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT).** Comparison of TK-treated patients with controls reported to the EBMT registry [unveröffentlicht]. EBMT report 2018.
3. **European Medicines Agency (EMA).** Zalmoxis: European public assessment report EMEA/H/C/002801/0000 [online]. 23.06.2016. London (GBR): EMA. [Zugriff: 02.02.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002801/WC500212588.pdf.
4. **European Medicines Agency (EMA).** Zalmoxis: European public assessment report; product information EMEA/H/C/002801 [online]. 05.09.2016. London (GBR): EMA. [Zugriff: 13.03.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002801/WC500212514.pdf.
5. **European Medicines Agency (EMA).** Zalmoxis: European public assessment report; Produkt Information EMEA/H/C/002801 [online]. 05.09.2016. London (GBR): EMA. [Zugriff: 13.03.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002801/WC500212514.pdf.
6. **Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al.** National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2005;11(12):945-956.
7. **Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA, et al.** Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation* 1974;18(4):295-304.
8. **MolMed.** A phase I-II study: infusion of donor lymphocytes transduced with the suicide gene HSV TK, after transplantation of allogeneic T-depleted stem cells from a haploidentical donor in patients with haematological malignancies: clinical study protocol TK007 [unveröffentlicht]. 2013.
9. **MolMed.** A phase I-II study: infusion of donor lymphocytes transduced with the suicide gene HSV TK, after transplantation of allogeneic T-depleted stem cells from a haploidentical donor in patients with haematological malignancies: final study report; clinical study TK007 [unveröffentlicht]. 2013.
10. **MolMed.** Randomized Phase III trial of haploidentical HCT with or without an add back strategy of HSV-Tk donor lymphocytes in patients with high risk acute leukemia: clinical study protocol TK008 [unveröffentlicht]. 2016.
11. **Parmesar K, Raj K.** Haploidentical Stem Cell Transplantation in Adult Haematological Malignancies. *Adv Hematol* 2016;2016:3905907.

12. **Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, Klingemann HG, Beatty P, Hows J, et al.** 1994
Consensus Conference on Acute GVHD Grading. Bone Marrow Transplant
1995;15(6):825-828.
13. **Sorror ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, et al.**
Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk
assessment before allogeneic HCT. Blood 2005;106(8):2912-2919.