

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Allogene T-Zellen (Zalmoxis®)

Dompé farmaceutici S.p.A.

Modul 1

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

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 15.01.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	14
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	18
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	23

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der klinischen Ergebnisse für Zalmoxis® basierend auf der pair-matched Analyse.....	12
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	19
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	20
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	22
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AE	Adverse Event (unerwünschtes Ereignis)
aGvHD	Acute-Graft-versus-Host-Disease (akute Spender-gegen-Wirt-Erkrankung)
ALL	Akute Lymphatische Leukämie
AML	Akute Myeloische Leukämie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATMP	Advanced Therapy Medicinal Products (Arzneimittel für neuartige Therapien)
cGvHD	Chronic Graft-versus-Host-Disease (chronische Spender-gegen-Wirt-Erkrankung)
dGTP	Desoxyguanosintriphosphat
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation (Europäische Gruppe für Blutstammzell- und Knochenmarktransplantation)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelagentur)
EPAR	European Public Assessment Report (Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht)
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials (Europäische Vereinigung der Medikamenten Regulierungsbehörden für klinische Studien)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCV	Ganciclovir
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GvHD	Graft-versus-Host-Disease (Spender-gegen-Wirt-Krankheit)
HSCT	Hematopoietic Stem Cell Transplantation (Hämatopoetische Stammzelltransplantation)
HSV	Herpes-simplex-Virus
HSV-1	Herpes-simplex-Virus-Typ I
HSV-TK	Herpes-simplex-Virus Thymidinkinase
HSV-TK Mut2	Herpes-simplex-Virus-Typ-I-Thymidinkinase Mutation 2, Suizidgen
IR	Immunrekonstitution

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Δ LNGFR	Low Affinity Nerve Growth Factor Receptor (humaner Nervenwachstumsfaktor-Rezeptor mit niedriger Affinität)
mRNA	messenger Ribonukleinsäure
NRM	Non-relapse mortality (Nicht-Rückfalls-Mortalität)
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
sAML	Sekundäre Akute Myeloische Leukämie
TK	Thymidinkinase
VCV	Valganciclovir
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Dompé farmaceutici S.p.A.
Anschrift:	San Martino 12 20122 Milan Italy

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Floortje van Nooten
Position:	Market Access Direktorin
Adresse:	San Martino 12 20122 Milan Italy
Telefon:	+39 02 58383604
Fax:	+39 02 58383215
E-Mail:	Floortje.VanNooten@dompe.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	MolMed S.p.A.
Anschrift:	Via Olgettina 58 20132 Milano Italy

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Allogene T-Zellen, die mit einem retroviralen Vektor genetisch modifiziert sind, der eine verkürzte Form des humanen Nervenwachstumsfaktor-Rezeptors mit niedriger Affinität (Δ LNGFR) und Herpes-simplex-Virus-Typ-I-Thymidinkinase (HSV-TK Mut2) codiert. Jeder Beutel Zalmoxis enthält 10 – 100 ml gefrorene Dispersion in einer Konzentration von $5-20 \times 10^6$ Zellen/ml. Die Zellen sind humanen Ursprungs und mit einem replikationsdefektiven γ -retroviralen HSV-TK- und Δ LNGFR-Gene codierenden Vektor genetisch modifiziert, um diese Sequenzen in das Genom der Wirtszellen einzuschleusen.
Handelsname:	Zalmoxis®
ATC-Code:	Ein entsprechender ATC Code für Arzneimittel für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Products) (ATMP) wird derzeit durch die World Health Organization (WHO) nicht vergeben (siehe Schreiben WHO 2016).

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Zalmoxis® besteht aus gefrorenen haploidenten Spender T-Lymphozyten, welche genetisch modifiziert wurden, um das HSV-TK-Gen mit dem retroviralen Vektor SFCMM-3 Mut2 # 48 zu exprimieren, welche die Kodierung für die Δ LNGFR und HSV-TK Mut2 Gene in die endgültige Formulierung überführen. Damit können nach Verabreichung des Prodrug Ganciclovir (GCV), welches durch HSV-TK 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 Desoxyribonukleinsäure (DNA) und tötet somit die proliferierenden Zellen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das HSV-TK-Gen kodiert das Enzym Thymidinkinase (TK) des Herpes-simplex-Virus I (HSV-1). Das abgeleitete Enzym ist funktionell und wird sowohl in vitro als auch in vivo verwendet, um selektiv die transduzierten Zellen in Anwesenheit von GCV zu beseitigen.

Ein mögliches Problem, welches mit dem TK/GCV-System verbunden ist, ist die Entstehung der GCV Resistenz in HSV-TK transduzierten Zellen. Der molekulare Mechanismus verantwortlich für die GCV Resistenz, besteht aus einer 227 Basenpaar-Deletion im HSV-TK-Gen. Die Ursache dieser Deletion ist die Anwesenheit von Nukleotidsequenzen in der HSV-TK-messengerRNA (mRNA), die als Spleiß-Stellen wirken, um die Produktion von einer Menge von Viruspartikeln mit einer aberranten Form des Gens zu veranlassen.

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

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Zalmoxis® wird angewendet als Begleittherapie bei haploidentischer hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSCT) bei Erwachsenen bei Erwachsenen mit hämatologischen Malignitäten mit hohem Risiko.	18.8.2016	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Begleittherapie bei haploidentischer HSCT	Haploidentisches HSCT-Verfahren nach allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Kenntnisse

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit dem Beratungsgespräch 2016-B-200 vom 01.03.2017 festgestellt, dass es sich bei Zalmoxis[®] um ein Medikament für ein seltenes Leiden (Orphan Drug) handelt und somit keine Zusatznutzenbewertung gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt werden muss. Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) wäre derzeit, da es keine zugelassene HSCT-Begleittherapie in Deutschland (und keine andere medizinische Intervention) gibt, damit die HSCT selbst als entsprechende ZVT: „Die Vergleichstherapie für die Begleittherapie bei haploidentischer hämatopoetischer Stammzelltransplantation bei erwachsenen Hochrisiko-Patienten ist: ein haploidentisches HSCT-Verfahren nach allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Kenntnisse“.

Der G-BA geht davon aus, dass die Patienten in allen Studienarmen optimal in Bezug auf Komplikationen im Rahmen der HSCT (z.B. auftretende Infektionen) behandelt werden. Folglich kann ein Arzt als Vergleichstherapie wählen, ob der Patient entweder eine Infusion mit CD34+ -Zellen in Kombination mit einer fixen Dosis von T-Zellen (1×10^4 / kg) oder eine unmanipulierte, haploidentische Knochenmarkstransplantation, gefolgt von hochdosiertem Cyclophosphamid erhält.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

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

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

Zalmoxis® zeigte signifikant verbesserte klinische Ergebnisse bei Patienten, die sich einer haploidentischen Transplantation unterzogen haben. Eine randomisierte Phase-III-Studie ist derzeit im Gange, um Zalmoxis®' Wirksamkeit im Vergleich zu haploidentischen Transplantationen zu evaluieren (TK008: EudraCT Nummer: 2009-012973- 37; FDA IND 14367).

Die Inzidenz der GvHD ist ein wachsendes Problem in Bezug auf die Lebensqualität der Patienten und ihrer Familien. Zalmoxis® ist eine mögliche Lösung, da dessen nachweisbare Fähigkeit zur vollständigen Kontrolle der akuten GvHD (aGvHD) sowie sehr geringen Inzidenz von chronischen GvHD (cGvHD) in klinischen Studien zeigen konnte. Angesichts der geringen Fortschritte bei der Behandlung von GvHD ist die Vermeidung dieser Komplikation äußerst dringend.

Die Daten zur Verwendung von Zalmoxis® bei haploidentischen Transplantationen basieren auf zwei klinischen Studien, TK007 und TK008. Die klinischen Vorteile von Zalmoxis® wurden in einer pair-matched Analyse unter Verwendung von Daten aus dem European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Register nachgewiesen. In diesen Analysen demonstrierte Zalmoxis® im Vergleich zur historischen Kontrolle, die mit haploidentischer

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Stammzellentransplantation behandelt wurden, eine signifikante Erhöhung des Gesamtüberlebens (OS) und eine signifikante Reduktion der Nicht-Rückfall-Mortalität (NRM) sowie eine signifikante Reduktion an cGvHD und eine beinahe völlige Abwesenheit von akuten Toxizitäten oder langfristiger Toxizitäten.

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

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der klinischen Ergebnisse für Zalmoxis® basierend auf der pair-matched Analyse

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Begleittherapie bei haploidentischer HSCT	Nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

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

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

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

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

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Nachdem zunächst bei der Beschreibung der hämatologischen Erkrankungen, im vorliegenden Dossier auf die Indikationen abgestellt wurde, die für die Behandlung mit Zalmoxis® in den vorgelegten klinischen Studien TK 007, TK 008, sowie in der pair-matched Analyse untersucht wurden, wird bei der Bestimmung der Zielpopulation für Zalmoxis® im Folgenden auf die Zielgruppe der Zulassung abgestellt und nicht lediglich für welche Daten aus den vorliegenden klinischen Studien vorliegen. Zalmoxis® wird gemäß der Zulassung „angewendet als Begleittherapie bei haploidentischer hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSCT) bei Erwachsenen mit hämatologischen Malignitäten mit hohem Risiko“. Das ist notwendig für die Bestimmung des potentiellen Budgeteinflusses, da in Deutschland keine Patienten von einer Therapie ausgeschlossen werden können für welche eine Zulassung erteilt wurde.

Zusammenfassend kann demnach die Zielpopulation für Zalmoxis® wie folgt definiert werden. Alle Patienten mit:

- Hämatologischen Malignitäten

und

- die zur Gruppe der Patienten mit einem hohen Risiko gehören

und

- die für eine allogene Stammzelltransplantation mit einem haploidentischen Spender in Frage kommen (keine autologe Stammzelltransplantation).

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die Hauptursachen für die Sterblichkeit (Nicht-Rückfall-Todesfälle) im Zusammenhang mit der haploidentischen Transplantation liegen im Mangel einer adäquaten IR, welche zu einem erhöhten Infektionsrisiko und einer erhöhten Inzidenz einer GvHD (akut und/oder chronisch), führen. Derzeit gibt es keine allgemein akzeptierten Standards für die Behandlung der Infektionen und der GvHD. Mangels dessen konzentrierten sich die heutigen Ansätze auf zwei große Modalitäten - Verringerung der T-Zellen im Transplantat mit einer von mehreren Techniken („depletion“), gefolgt von verschiedenen Maßnahmen zur Verbesserung der Ausbringungsraten und zur Verringerung der infektiösen Komplikationen, alternativ die Transplantation von un-manipulierten (nicht verminderten („replete“)) T-Zellen, kombiniert mit Maßnahmen zur Verringerung des Risikos einer GvHD.

Zalmoxis® ist die erste Zelltherapie, welche als adjunktive Behandlung in haploidenten HSCT von erwachsenen Patienten mit hämatologischen Malignitäten mit hohem Risiko zugelassen worden ist. Ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis zugunsten von Zalmoxis® wurde in der TK007 Studie sowie der pair-matched Analyse vor allem bei Daten 1 Jahr nach der Transplantation demonstriert:

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV ³ -Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Allogene T-Zellen, die mit einem retroviralen Vektor genetisch modifiziert sind, der eine verkürzte Form des humanen Nervenwachstumsfaktor-Rezeptor mit niedriger Affinität (Δ LNGFR ¹) und die HSV-TK Mut2 ² codiert. Zalmoxis [®]	112 – 126 (allogene Erst- und Zweittransplantationen mit hämatologischer Malignität) 101 – 139 (+/- 10% Unsicherheit) ⁴

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

¹ Low Affinity Nerve Growth Factor Receptor (humaner Nervenwachstumsfaktor-Rezeptor mit niedriger Affinität)

² Herpes-simplex-Virus-Typ-1-Thymidinkinase Mutation 2, Suizidgen

³ Gesetzliche Krankenversicherung;

⁴ +/- 10% Unsicherheit basiert auf den berichteten Zahlen 2014/2015 und einer Annahme ausgehend von den Entwicklungszahlen der Vergangenheit im EBMT-Register.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der GKV ³ -Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Allogene T-Zellen, die mit einem retroviralen Vektor genetisch modifiziert sind, der eine verkürzte Form des humanen Nervenwachstumsfaktor-Rezeptor mit niedriger Affinität (Δ LNGFR ¹) und die HSV-TK Mut ² codiert. Zalmoxis®	Erwachsene Patienten mit hämatologischen Malignitäten mit hohem Risiko, für welche eine allogene haploidentische HSCT ⁵ in Frage kommt und für welche Zalmoxis® als Begleittherapie angewendet werden kann.	Nicht quantifizierbar aber mindestens beträchtlich	112 – 126 (allogene Erst- und Zweittransplantationen mit hämatologischer Malignität) 101 – 139 (+/- 10% Unsicherheit) ⁴
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

¹ Low Affinity Nerve Growth Factor Receptor (humaner Nervenwachstumsfaktor-Rezeptor mit niedriger Affinität)

² Herpes-simplex-Virus-Typ-I-Thymidinkinase Mutation 2, Suizidgen

³ Gesetzliche Krankenversicherung;

⁴ +/- 10% Unsicherheit basiert auf den berichteten Zahlen 2014/2015 und einer Annahme ausgehend von den Entwicklungszahlen der Vergangenheit im EBMT-Register.

⁵ Hematopoietic Stem Cell Transplantation (Hämatopoetische Stammzelltransplantation)

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV ³ insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Allogene T-Zellen, die mit einem retroviralen Vektor genetisch modifiziert sind, der eine verkürzte Form des humanen Nervenwachstumsfaktor-Rezeptors mit niedriger Affinität (Δ LNGFR ¹) und die Herpes-simplex-Virus-Typ-I-Thymidinkinase (HSV-TK Mut2 ²) codiert. Zalmoxis®	52.594,05 € DRG ⁶ A04D (HSCT) + 378.949,55 € (Median 2 Infusionen) Zalmoxis® Therapie EBM ⁴ -Codes: 13491 13492 13500 13502 01510 86512 51041 32122 12210 + 367,36 € (Median 2 Infusionen) Zusätzliche GKV ³ Kosten = <u>431.910,96 €</u>	52.594,05 € x 101 - 139 (GKV ³ Population inkl. +/- 10% Unsicherheit) = <u>5.310.028,36 € -</u> <u>7.317.689,30 €</u> + 189.474,78 € x 2 (Median 2 Infusionen) Zalmoxis® Therapie x 101 - 139 (GKV ³ Population inkl. +/- 10% Unsicherheit) = <u>38.259.705,62 € -</u> <u>52.725.262,41 €</u> + 367,36 € (Median 2 Infusionen) Zusätzliche GKV ³ Kosten x 101 - 139 (GKV ³ Population inkl. +/- 10% Unsicherheit) = <u>37.089,60 € -</u> <u>51.112,75 €</u> = <u>43.606.823,58 € -</u> <u>60.094.064,45 €</u>
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

¹ Low Affinity Nerve Growth Factor Receptor (humaner Nervenwachstumsfaktor-Rezeptor mit niedriger Affinität)² Herpes-simplex-Virus-Typ-I-Thymidinkinase Mutation 2, Suizidgen; ³ Gesetzliche Krankenversicherung; ⁴ Einheitlicher Bewertungsmaßstab; ⁵ Diagnosis-related group (diagnoseabhängige Fallgruppen);

Geben Sie in Tabelle 1-13 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-12.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV¹ insgesamt in Euro
43.606.823,58 € - 60.094.064,45 €

¹ Gesetzliche Krankenversicherung

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV ³ insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Allogene T-Zellen, die mit einem retroviralen Vektor genetisch modifiziert sind, der eine verkürzte Form des humanen Nervenwachstumsfaktor-Rezeptors mit niedriger Affinität (Δ LNGFR ¹) und die Herpes-simplex-Virus-Typ-I-Thymidinkinase (HSV-TK Mut2 ²) codiert. Zalmoxis®	Erwachsene Patienten mit hämatologischen Malignitäten mit hohem Risiko, für welche eine haploidentische HSCT ⁶ in Frage kommt und für welche Zalmoxis als Begleittherapie angewendet werden kann.	52.594,05 € DRG ⁵ A04D (HSCT) + 378.949,55 € (Median 2 Infusionen) Zalmoxis® Therapie EBM ⁴ -Codes: 13491 13492 13500 13502 01510 86512 51041 32122 12210 + 367,36 € (Median 2 Infusionen) Zusätzliche GKV ³ Kosten = <u>431.910,96 €</u>	52.594,05 € x 101 - 139 (GKV ³ Population inkl. +/- 10% Unsicherheit) = <u>5.310.028,36 € - 7.317.689,30 €</u> + 189.474,78 € x 2 (Median 2 Infusionen) Zalmoxis® Therapie x 101 - 139 (GKV ³ Population inkl. +/- 10% Unsicherheit) = <u>38.259.705,62 € - 52.725.262,41 €</u> + 367,36 € (Median 2 Infusionen) Zusätzliche GKV ³ Kosten x 101 - 139 (GKV ³ Population inkl. +/- 10% Unsicherheit) = <u>37.089,60 € - 51.112,75 €</u> = <u>43.606.823,58 € - 60.094.064,45 €</u>
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

¹ Low Affinity Nerve Growth Factor Receptor (humaner Nervenwachstumsfaktor-Rezeptor mit niedriger Affinität)² Herpes-simplex-Virus-Typ-I-Thymidinkinase Mutation 2, Suizidgen; ³ Gesetzliche Krankenversicherung; ⁴ Einheitlicher Bewertungsmaßstab; ⁵ Diagnosis-related group (diagnoseabhängige Fallgruppen); ⁶ HSCTs = Hematopoietic Stem Cell Transplantation (Hämatopoetische Stammzelltransplantation);

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV¹ insgesamt in Euro
43.606.823,58 € - 60.094.064,45 €

¹ Gesetzliche Krankenversicherung

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV ⁵ insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

¹ HSCTs = Hematopoietic Stem Cell Transplantation (Hämatopoetische Stammzelltransplantation);

² T-cell receptor (T-Zellen Rezeptor); ³ Natural killer cells (Natürliche Killerzellen) ⁴ Cluster of Differentiation; ⁵ Gesetzliche Krankenversicherung; ⁶ Einheitlicher Bewertungsmaßstab; ⁷ gegebenenfalls; ⁸ Diagnosis-related group (diagnoseabhängige Fallgruppen); ⁹ Zusatzentgelt;

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

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

Die nachfolgenden Informationen sind, soweit nicht anderweitig referenziert, aus der European Public Assessment Report (EPAR) Produkt Information für Zalmoxis®, Anhänge I – IV (EMA, 2017) entnommen. Weitere Ausführungen zu Anwendung, Wirkweise und Nebenwirkungen des EPAR hierzu sind in Modul 3 in Kapitel 3.4.1 und in Modul 3 in Kapitel 3.4.4 gelistet. Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen (unter 18 Jahren) ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Zalmoxis® wird daher zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Das Arzneimittel Zalmoxis® unterliegt einer besonderen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Daher sind Angehörige von Gesundheitsberufen aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung an die nationalen Meldesysteme zu berichten.

„Als Anforderung für Ärzte und medizinisches Fachpersonal zur Handhabung und Anwendung von Zalmoxis® sind zu nennen:

- Zalmoxis® darf nur unter der Aufsicht eines in hämatopoetischen Stammzelltransplantationen bei malignen hämatologischen Erkrankungen erfahrenen Arztes angewendet werden.
- Vor der Anwendung von Zalmoxis® ist der gesamte Inhalt des Vorgangs durchzulesen.“

Zalmoxis® wird direkt an die medizinische Einrichtung geliefert, in der die Infusion verabreicht wird. Der Versand erfolgt in Flüssigstickstoffdampf. Hinsichtlich des fachgerechten Transports wurden von Molmed S.p.A. entsprechende Vereinbarungen mit den Transportunternehmen getroffen.