

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Allogene T-Zellen (Zalmoxis[®])

Dompé farmaceutici S.p.A.

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 15.01.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	14
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	14
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	15
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	15
2.4 Referenzliste für Modul 2	16

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel (European Medicine Agency (EMA), 2016b).....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	14
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	15

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Zalmoxis [®] , vereinfachte Darstellung (Oliveira et al. (2012), übersetzt).....	10
Abbildung 2-2: Darstellung der Behandlung mit Zalmoxis [®] (eigene Darstellung MolMed S.p.A.)	13

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATMP	Advanced Therapy Medicinal Products (Arzneimittel für neuartige Therapien)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CD	Cluster of Differentiation
CD34 Zellen	Stammzellen
cGvHD	Chronic Graft-versus-Host-Disease (chronische Spender-gegen-Wirt-Erkrankung)
dGTP	Desoxyguanosintriphosphat
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation (Europäische Gesellschaft für Blutstammzell- und Knochenmarktransplantation)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelagentur)
EPAR	European Public Assessment Report (Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht)
FACS	Durchflusszytometrie (Fluorescence Activated Cell Sorting)
GCV	Ganciclovir
GvI	Graft versus Infektionen
GvL	Graft-versus-Leukämie-Effekt (Transplantat-gegen-Leukämie-Effekt)
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
Δ LNGFR	Low Affinity Nerve Growth Factor Receptor (humaner Nervenwachstumsfaktor-Rezeptor mit niedriger Affinität)
ml	Milliliter
mRNA	messenger Ribonukleinsäure
PZN	Pharmazentralnummer
RV	Retroviraler Vektor

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

TK	Thymidinkinase
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 0); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 0 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: 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) kodiert. 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 Zelltherapien - Advanced Therapy Medicinal Products (Arzneimittel für neuartige Therapien) (ATMP) wird derzeit durch die World Health Organization (WHO) nicht vergeben (World Health Organization (WHO), 2016).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel (European Medicine Agency (EMA), 2016b)

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
13919561	EU/1/16/1121/001	5 – 20 x 10 ⁶ Zellen/ml (Patientenindividuelle Zubereitung / Packung)	1 Infusionsbeutel

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.

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

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

Die Basis der therapeutischen Wirksamkeit einer allogenen haploidenten Stammzelltherapie sind genetische Gewebemerkmalsunterschiede zwischen Spender und Empfänger. Da die Eradikation einer malignen Erkrankung nicht nur von einer Ganzkörperbestrahlung und/oder einer Hochdosis-Chemotherapie im Konditionierungsregime abhängt, werden nach einer allogenen haploidenten HSCT auch Spender T-Zellen infundiert. Damit soll die vorteilhafte Wirkung von gegen den Empfänger gerichteter Alloreaktivität erreicht werden – der Transplantat-versus-Leukämie-Effekt (GvL) ermöglicht bei den allotransplantierten Patienten mit akuter und/oder chronischer Graft-versus-Host Disease (cGvHD) reduzierte Rezidivraten der Leukämie.

Bedauerlicherweise ist die Spender-gegen-Empfänger-Alloreaktivität nicht immer auf die Elimination von leukämischen Zellen beschränkt, sondern es kann auch eine Immunantwort gegen Empfängergewebe bewirken, was sich in einer Graft-versus-Host Disease (GvHD) manifestiert. Die Hauptursachen für die Sterblichkeit im Zusammenhang mit der allogenen

haploidentischen HSCT liegen im Mangel einer adäquaten Immunrekonstitution, welche zu einem erhöhten Infektionsrisiko und einer erhöhten Inzidenz einer GvHD (akut und/oder chronisch), führen. Derzeit gibt es keine allgemein akzeptierten Standards für die Behandlung der Infektionen und der GvHD, die weiterhin für die meisten der Nicht-Rückfalls-Mortalität nach haploidentischer HSCT bei hämatologischen Malignitäten verantwortlich sind und gleichzeitig aber auch das Rückfall-Freie Überleben verbessern. Es lässt sich jedoch auch feststellen, dass jede der momentan aktuellen Therapieoptionen (T-Zell-depleted und T-Zell-repleted) für eine Kombination mit einer allogenen haploidenten HSCT immer noch einen großen unbefriedigten medizinischen Bedarf aufweisen:

- In der T-Zell-depleted haploidentischen HSCT verhindern die restlichen T-Zellen in den Transplantaten die tödliche GvHD ohne eine Nach-Transplantatsimmunsuppression. Allerdings führt die geringe Anzahl der infundierten T-Zellen zu verzögerter Immunrekonstitution und hohen NRM-Raten (Reisner et al., 2011).
- In der T-Zell-repleted haploidentischen HSCT erhöht der hohe T-Zellgehalt des Transplantats möglicherweise den GvL-Effekt, jedoch induzieren dieselben Zellen signifikante GvHD-bedingte Morbidität und Mortalität. Selbst wenn Strategien zur Verhinderung von GvHD, wie z. B. hochdosiertes Nach-Transplantat Cyclophosphamid, nach T-Zell-reicher HSCT erforscht wurden, zeigte sich eine hohe Inzidenz von Rezidiven und cGvHD als Hauptprobleme.

Man kann abschließend festhalten, dass die Kontrolle vor allem der cGvHD ein bzw. das wichtigste Therapieziel bei der Anwendung der HSCT ist, dies vor allem dann, wenn es keine Hinweise für eine Verringerung des Überlebens gibt. Die Morbidität der cGvHD wirkt sich erheblich auf die Lebensqualität der Langzeitüberlebenden aus. Dort setzt nun die neue Therapie mit Zalmoxis[®] an, welche diese GvHD verhindert oder zumindest kontrollierbar machen soll.

Der Wirkmechanismus des Orphan Drugs Zalmoxis[®] beruht auf seiner Fähigkeit des Anwachsens und zur Stimulation der Immunrekonstitution. Zalmoxis[®] besteht aus genetisch veränderten T-Lymphozyten eines Spenders zur Expression der HSV-TK Mut2 als Suizidgen. Damit können nach Verabreichung des Prodrugs Ganciclovir (GCV), welches durch HSV-TK Mut2 enzymatisch zu einem aktiven Triphosphat-Analogen 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 (Bordignon and Bonini (1995), Bonini et al. (1997)).

Eine GvHD kann in akuter oder in chronischer Form auftreten (European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), 2017). Die aGvHD (Acute-Graft-versus-Host-Disease (akute Spender-gegen-Wirt-Erkrankung); aGvHD) ist die Folge der Aktivierung von T-Zellen des Spenders durch Antigene des Empfängers und betrifft Haut, Darm und Leber. Sie tritt per Definition innerhalb der ersten 100 Tage nach der Transplantation auf und ist in der Regel gut behandelbar, während später auftretende Symptome als cGvHD (Chronic Graft-versus-Host-Disease (chronische Spender-gegen-Wirt-Erkrankung) cGvHD) bezeichnet werden. Bei bis zu

35% der allogenen transplantierten Patienten tritt die cGvHD de-novo auf. Insbesondere eine ausgeprägte cGvHD hat massive Auswirkungen auf die Lebensqualität von transplantierten Patienten. Diese ist häufig nur sehr schwer behandelbar und mit einem erhöhten Risiko für tödliche Komplikationen, meist Infektionen, verbunden. Dieses Risiko und die Auswirkungen auf die Lebensqualität sind unmittelbar patientenrelevant. Wenn die GvHD auftritt, wird in aller Regel GCV verabreicht. Die aktivierten, transduzierten T-Lymphozyten, die die GvHD verursachen, überführen das GCV in seine toxische Form und lösen dadurch die Apoptose aus. Diese Strategie ermöglicht den direkten Angriff auf die T-Lymphozyten, die die GvHD-Reaktion initiieren.

Zalmoxis® besteht aus gefrorenen haploidenten Spender T-Lymphozyten, welche genetisch modifiziert wurden, um das HSV-TK Mut2 Gen mit dem retroviralen Vektor (RV) SFCMM-3 Mut2 # 48 (transduzierte Lymphozyten) zu exprimieren, welche die Kodierung für die Δ LNGFR und HSV-TK Mut2 Gene in die endgültige Formulierung und damit dem Behälterverschlussystem überführen, welche dann für die beabsichtigte medizinische Verwendung bereit sind. Es ist ein patientenspezifisches Medikament, wobei die Herstellung mit einer Lymphozytenapherese eines geeigneten Spenders beginnt.

Eine vereinfachte Darstellung des Wirkmechanismus ist in Abbildung 2-1 dargestellt. Nach einer myeloablativen Konditionierung erhalten die Patienten CD34-selektierte Spender-hämatopoetische Stammzellen. T-Lymphozyten, die von denselben Spendern stammen, werden durch einen (RV) genetisch modifiziert, um das TK-Suizidgen zu exprimieren. Genmodifizierte T-Zellen werden nach haploidentischer HSCT gereinigt und infundiert. Nicht-alloreaktive (weiße Kreise) und alloreaktive (graue Kreise) T-Zellen vermitteln direkt eine schnelle Immunrekonstitution (bspw. über eine GvL oder einer Graft versus Infektionen (GvI)) und rufen eine Thymus-abhängige langfristige Immunrekonstitution hervor, welche von Spendertoleranten Zellen hervorgerufen wird (schwarze Kreise). Wenn TK-alloreaktive Zellen durch entzündete Wirtsgewebe aktiviert werden sollten, kann es einer GvHD führen. Diese wird durch die Verabreichung von GCV, welches zur selektiven Eliminierung von proliferierenden TK-Zellen eingesetzt wird, unter Kontrolle gebracht. Somit ermöglicht die in-vivo-Aktivierung der Suizid-Gen-Maschinerie die Aufhebung einer GvHD, während die Wiederherstellung eines funktionellen und breiten T-Zell-Kompartiments beibehalten wird (Oliveira et al., 2012).

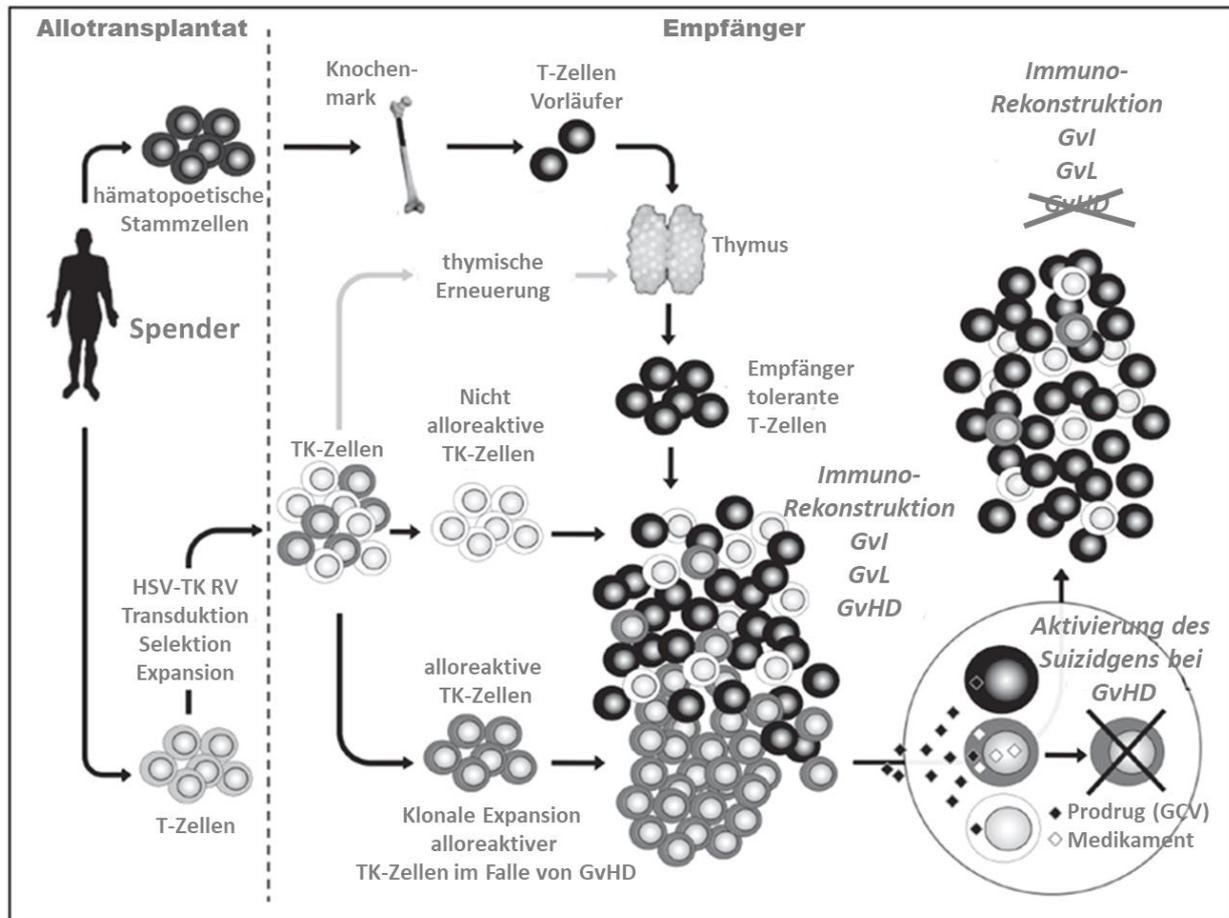


Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Zalmoxis®, vereinfachte Darstellung (Oliveira et al. (2012), übersetzt)

Abkürzungen: HSV-TK: Herpes-simplex-Virus-Typ-I-Thymidinkinase; RV: retroviraler Vektor; TK: Thymidinkinase; GCV: Ganciclovir; GvHD: Graft-versus-Host-Disease; GvL: Graft versus Leukämie; GvI: Graft versus Infektionen

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

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

Der Verlust der intrazellulären Domäne macht das Molekül aus funktionaler Sicht träge, während dies eine korrekte Zelloberflächenexpression ermöglicht. Solch eine Lokalisierung ermöglicht die Erkennung von Zellen, welche das Δ LNGFR, basierend auf der Durchflusszytometrie (FACS) mit einem spezifischen Antikörper, exprimieren. Die Am12 Massenzellpopulation wurde nach Transduktion auf der Grundlage der Expression von Δ LNGFR unter Verwendung spezifischer Antikörper selektiert, welche an magnetische Kügelchen konjugiert wurden, um diese wieder zu positiv transduzierten Zellen zu regenerieren.

Vorteil von Zalmoxis® bei GCV Resistenz

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

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

Die Ursache dieser Deletion ist die Anwesenheit von Nukleotidsequenzen in der HSV-TK-messengerRNA (mRNA), die als Spleiß-Stellen wirken und dadurch die Produktion einer Vielzahl von Viruspartikeln mit einer aberranten Form des Gens bewirken, wobei die restlichen viralen Partikel weiterhin mit dem Gen in voller Länge generiert werden.

Der SFCMM-3 Mut2 Vektor wurde aus dem Eltern -Vektor SFCMM-3 durch positionsgerichtete Mutagenese, mit der Einführung eines stillen T→C Übergangs an der Spleißdonorstelle generiert. Das Vorhandensein dieser Mutation verhindert im Wesentlichen das genannte Spleiß-Phänomen, wodurch die Sicherheit des Arzneimittels verbessert wird (bspw. geringere Wahrscheinlichkeit eine GCV-Resistenz, bessere Wirksamkeit bei GvHD).

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)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zalmoxis[®] ist die erste Zelltherapie, welche als Begleitbehandlung in haploidenten HSCT bei Erwachsenen mit hämatologischen Malignitäten mit hohem Risiko zugelassen worden ist. Die anderen in Deutschland zur Behandlung der haploidenten HSCT zugelassenen Arzneimittel besitzen keine Zulassung für die adjuvante Behandlung im Zusammenhang mit der HSCT. Die Behandlung mit Zalmoxis[®] ist in Abbildung 2-2 dargestellt. Patienten, die nach einer myeloablativen Konditionierung von hämatologischen Malignomen betroffen sind, erhalten eine haploidentische HSCT mit CD34-selektierten Spender-HSCTs (bis zu vier Administrationen mit Zalmoxis[®] möglich). 21 Tage nach der HSCT folgt die Infusion von Spenderlymphozyten, die mit dem HSV-TK-Suizidgen modifiziert wurden (Modifikation in der MolMed GMP-zertifizierten Herstellung). Durch die Ex-vivo-Übertragung des HSV-TK-Suizidgens erhalten T-Lymphozyten, die von denselben Spendern stammen, dauerhaft die Sensitivität gegen das Anti-Herpes Medikament GCV: Im Fall des GvHD-Auftretens aktiviert die GCV-Gabe die Suizidmaschinerie, die selektive Eliminierung von alloreaktiven Gen-modifizierten T-Zellen, während die Lagerung von transduzierten Lymphozyten oder nicht transduzierten Zellen verschont bleibt. Daher könnte man die vorteilhaften Wirkungen der T-Zellen auf die Transplantation, die Immunrestitution und die Tumorkontrolle bei Patienten, die keine signifikante GvHD erleiden, bewahren.

MolMed GMP Werk – Genetisches Engineering von Spender-T-Zellen

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

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die Klone wurden, wie an anderer Stelle beschrieben, auf die Expression von Δ LNGFR, Empfindlichkeit gegenüber GCV, gute Kulturwachstumsfähigkeit, Effizienz der Transduktion von T-Lymphozyten, Stabilität und auf Abwesenheit von verunreinigenden Fremdviiren und von Replikations-kompetenten Formen getestet.

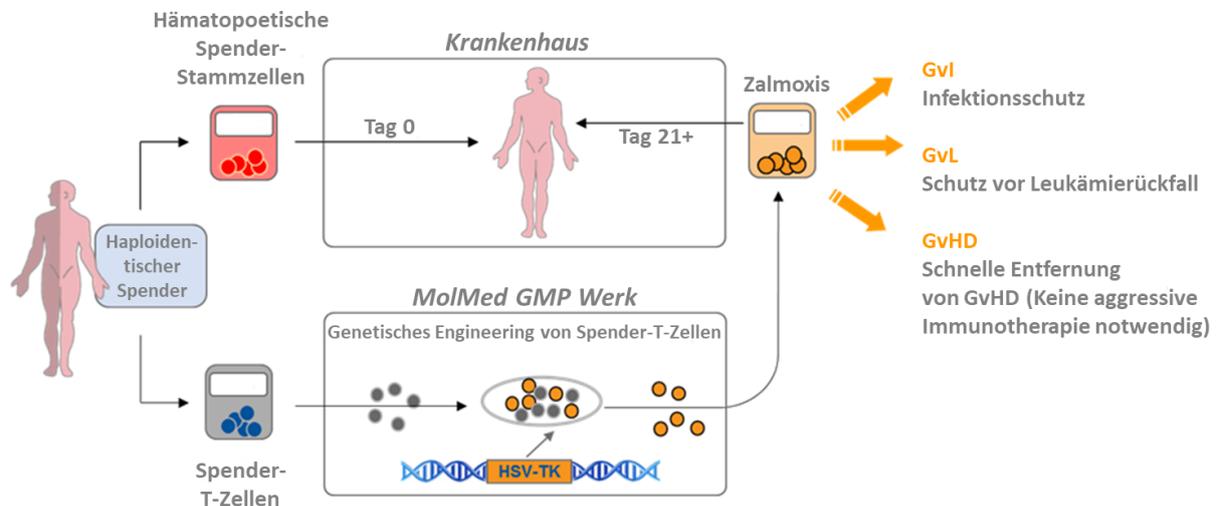


Abbildung 2-2: Darstellung der Behandlung mit Zalmoxis® (eigene Darstellung MolMed S.p.A.)

Abkürzungen: HSV-TK: Herpes-simplex-Virus-Typ-I-Thymidinkinase; GvHD: Graft-versus-Host-Disease; GvL: Graft-versus-Leukämie; GvI: Graft-versus-Infektionen

Das Fehlen jeglicher Therapiealternativen, und der Hinweis auf eine hohe Wirksamkeit von Zalmoxis® in Verbindung mit einem akzeptablen Sicherheitsprofil, veranlasste die EMA, Zalmoxis® bereits auf Basis einer einarmigen Phase I-II Studie (Ciceri et al., 2009) sowie einer darauf zugrundeliegenden pair-matched Analyse (European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), 2015a), welche durch die European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) durchgeführt wurde, die Zulassung zu erteilen (European Medicine Agency (EMA) (2017)).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Zalmoxis [®] wird angewendet als Begleittherapie bei haploidentischer hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSCT) bei Erwachsenen mit hämatologischen Malignitäten mit hohem Risiko. (European Medicine Agency (EMA), 2017)	Ja	18.8.2016	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Zulassung für seltene Erkrankungen („orphan drug“) von Zalmoxis[®] ist eine Zulassung unter „besondere Bedingungen“ („conditional approval“). Da Zalmoxis[®] unter Auflagen zugelassen wurde, wird das Unternehmen, das Zalmoxis[®] in Verkehr bringt, endgültige Ergebnisse einer derzeit laufenden Studie mit Hochrisiko-Patienten bereitstellen, die an akuter Leukämie leiden. In der Studie wird eine haploidentische HSCT, gefolgt von einer Behandlung mit Zalmoxis[®] zum einen verglichen mit haploidentischer HSCT, die T-Zellen enthält, gefolgt von einer Behandlung mit Cyclophosphamid (einem Arzneimittel zur Vorbeugung einer Graft-versus-Host-Reaktion), sowie zum anderen mit haploidentischer HSCT ohne T-Zellen verglichen. Zusätzlich wird eine pair-matched Analyse, basierend auf einer Kontrollgruppe aus dem EBMT-Register für Hämatopoetische Stammzelltransplantationen, (European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) (2015b), Passweg et al. (2015)) durchgeführt.

Aufgrund der geringen Fallzahlen wurde 2003 dem Zalmoxis[®] zugrundeliegenden Verfahren der Status als "Orphan Drug" zugesprochen, welches 2016 bestätigt wurde (Committee for orphan medicinal products of the European Medicine Agency (EMA) (2006)).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 0 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

2.1

Als Quellen für administrative und regulatorische Angaben sowie Schriftwechsel sind interne Datenbanken der MolMed S.p.A. zu nennen, als auch regulatorische Dokumente der EMA (Committee for orphan medicinal products of the European Medicine Agency (EMA), 2006, European Medicine Agency (EMA), 2016a, European Medicine Agency (EMA), 2016b, European Medicine Agency (EMA), 2017).

Zur Ermittlung der Angaben zum Wirkmechanismus von Zalmoxis® wurde auf die Fachinformation der EMA (European Medicine Agency (EMA) (2017) sowie Sekundärliteratur (siehe 2.4) zurückgegriffen.

Die Daten der pair-matched Analyse (European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), 2015a) basieren auf dem EBMT-Register für Hämatopoetische Stammzelltransplantationen (European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) (2015b), Passweg et al. (2015)).

2.2

Die zugelassenen Anwendungsgebiete wurden anhand des Anhangs der European Public Assessment Report (Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht) (EPAR) Produkt Information zu Zalmoxis® in der aktualisierten deutschsprachigen Version von November 2017 ermittelt (European Medicine Agency (EMA), 2017).

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. BONINI, C., FERRARI, G., VERZELETTI, S., SERVIDA, P., ZAPPONE, E., RUGGIERI, L., PONZONI, M., ROSSINI, S., MAVILIO, F., TRAVERSARI, C. & BORDIGNON, C. 1997. HSV-TK Gene Transfer into Donor Lymphocytes for Control of Allogeneic Graft-Versus-Leukemia. *Science*, 276, 1719-1724.
2. BORDIGNON, C. & BONINI, C. 1995. Transfer of the HSV-tk Gene into Donor Peripheral Blood Lymphocytes for In Vivo Modulation of Donor Anti-Tumor Immunity after Allogeneic Bone Marrow Transplantation. *Human Gene Therapy*, 6, 813-819.
3. CICERI, F., BONINI, C., STANGHELLINI, M. T. L., BONDANZA, A., TRAVERSARI, C., SALOMONI, M., TURCHETTO, L., COLOMBI, S., BERNARDI, M., PECCATORI, J., PESCAROLLO, A., SERVIDA, P., MAGNANI, Z., PERNA, S. K., VALTOLINA, V., CRIPPA, F., CALLEGARO, L., SPOLDI, E., CROCCHIOLO, R., FLEISCHHAUER, K., PONZONI, M., VAGO, L., ROSSINI, S., SANTORO, A., TODISCO, E., APPERLEY, J., OLAVARRIA, E., SLAVIN, S., WEISSINGER, E. M., GANSER, A., STADLER, M., YANNAKI, E., FASSAS, A., ANAGNOSTOPOULOS, A., BREGNI, M., STAMPINO, C. G., BRUZZI, P. & BORDIGNON, C. 2009. Infusion of suicide-gene-engineered donor lymphocytes after family haploidentical haemopoietic stem-cell transplantation for leukaemia (the TK007 trial): a non-randomised phase I–II study. *Lancet Oncology*, 10, 489-500.
4. COMMITTEE FOR ORPHAN MEDICINAL PRODUCTS OF THE EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA). 2006. Public Summary of positive opinion for Orphan Designation of herpes simplex 1 virus-thymidine kinase and truncated low affinity nerve growth factor receptor transfected donor lymphocytes for the adjunctive treatment of haematopoietic cell transplantation. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006312.pdf [Accessed 12.08.2017].
5. EUROPEAN GROUP FOR BLOOD AND MARROW TRANSPLANTATION (EBMT) 2015a. EBMT REPORT: Comparison of TK-treated patients with controls reported to the EBMT registry.

6. EUROPEAN GROUP FOR BLOOD AND MARROW TRANSPLANTATION (EBMT). 2015b. Guidelines for the conduct registry based studies using the EBMT database. Available: <http://www.ebmt.org/Contents/Data-Management/Documents/GuidelinesConductRegistryStudies.pdf> [Accessed 12.08.2017].
7. EUROPEAN GROUP FOR BLOOD AND MARROW TRANSPLANTATION (EBMT). 2017. MED-AB FORMS MANUAL - Guide to the completion of the EBMT HSCT Med-AB Forms (Version 07.09.2017). Available: <https://www.ebmt.org/Contents/Data-Management/Registrystructure/MED-ABdatacollectionforms/Documents/MED-ABFormsManual.pdf> [Accessed 14.09.2017].
8. EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA). 2016a. Public Assessment report: Zalmoxis. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002801/WC500212588.pdf [Accessed 12.08.2017].
9. EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA). 2016b. Zalmoxis : EPAR - All Authorised presentations (First Published 05/09/2016, German Version). Available: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_All_Authorised_presentations/human/002801/WC500212515.pdf [Accessed 06.10.2017].
10. EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA). 2017. Zalmoxis: EPAR-Product Information (DE) Anhang I-IV (aktualisierte deutschsprachige Version, Nov. 2017). Available: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002801/WC500212514.pdf [Accessed 07.11.2017].
11. GARIN, M. I., GARRETT, E., TIBERGHINI, P., APPERLEY, J. F., CHALMERS, D., MELO, J. V. & FERRAND, C. 2001. Molecular mechanism for ganciclovir resistance in human T lymphocytes transduced with retroviral vectors carrying the herpes simplex virus thymidine kinase gene. *Blood*, 97, 122-129.
12. OLIVEIRA, G., GRECO, R., LUPO-STANGHELLINI, M. T., VAGO, L. & BONINI, C. 2012. Use of TK-cells in haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Curr Opin Hematol*, 19, 427-33.
13. PASSWEG, J. R., BALDOMERO, H., BADER, P., BONINI, C., CESARO, S., DREGER, P., DUARTE, R. F., DUFOUR, C., FALKENBURG, J. H., FARGE-BANCEL, D., GENNERY, A., KROGER, N., LANZA, F., NAGLER, A., SUREDA, A. & MOHTY, M. 2015. Hematopoietic SCT in Europe 2013: recent trends in the use of alternative donors showing more haploidentical donors but fewer cord blood transplants. *Bone Marrow Transplant*, 50.
14. REISNER, Y., HAGIN, D. & MARTELLI, M. F. 2011. Haploidentical hematopoietic transplantation: current status and future perspectives. *Blood*, 118, 6006-17.
15. ROBERT KOCH-INSTITUT. 2016. *Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016* [Online]. Available: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?blob=publicationFile [Accessed 14.09.2017].
16. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) 2016. Brief an MolMed S.p.A vom 01.12.2016 - Classification of cell products, postponing the ATC classification of new cell/gene therapy products.