

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Allogene T-Zellen (Zalmoxis[®])

Dompé farmaceutici S.p.A.

Modul 3 A

*Haploidentische hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT)
bei hämatologischen Malignitäten*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|----------|
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 4 |
| Abkürzungsverzeichnis | 5 |
| 3 Modul 3 – allgemeine Informationen | 9 |
| 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 10 |
| 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 11 |
| 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 12 |
| 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 | 14 |
| 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 | 15 |
| 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | 17 |
| 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation..... | 17 |
| 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung | 24 |
| 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland | 30 |
| 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation..... | 40 |
| 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen..... | 43 |
| 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 | 44 |
| 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2..... | 50 |
| 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 57 |
| 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer..... | 57 |
| 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie..... | 60 |
| 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 61 |
| 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen | 64 |
| 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten | 71 |
| 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen..... | 73 |
| 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 | 76 |
| 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3..... | 77 |
| 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 79 |
| 3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation | 79 |
| 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen..... | 89 |
| 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels..... | 96 |
| 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan (RMP) | 96 |
| 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 99 |
| 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 | 100 |
| 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4..... | 101 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 3-1 – Zusammenfassung der wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Leukämie (ICD-10 C91 – C95) in Deutschland (Robert Koch-Institut, 2015)..... | 31 |
| Tabelle 3-2: Anteile der verschiedenen Leukämieformen an allen Neuerkrankungen (ICD-10 C91 – 95), Deutschland, 2011 – 2012 (Robert Koch-Institut, 2015)..... | 32 |
| Tabelle 3-3: Frequenzen allogener Ersttransplantationen in Deutschland, aufgeschlüsselt nach Spendertyp und Stammzellquelle (Deutsches Register für Stammzelltransplantationen (DRST), 2016a), gekürzt | 34 |
| Tabelle 3-4: Zusammenfassung der gegenwärtigen allogenen haploidentischen HSCTs in Deutschland für die zuletzt berichteten Jahre 2014/2015 für Erst- und Zweittransplantationen sowie Leukämiefälle, eigene Darstellung auf Basis (Deutsches Register für Stammzelltransplantationen (DRST), 2016a) und des EBMT Registers (European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), 2015)..... | 36 |
| Tabelle 3-5: Extrapolierte allogene haploidentische Zweit- und Folgetransplantationen für Deutschland auf Basis des DRST und dem EBMT-Register (Deutsches Register für Stammzelltransplantationen (DRST), 2016a, Passweg et al., 2016)..... | 37 |
| Tabelle 3-6: Anzahl der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)-Patienten in der Zielpopulation | 40 |
| Tabelle 3-7 Berechnung der Zielpopulation +/- 10% Unsicherheit (basierend auf Zahlen in Tabelle 3-4), eigene Berechnung Dompé S.p.A basierend auf (GKV-Spitzenverband, 2017, European Medicine Agency (EMA), 2017, European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), 2015, Deutsches Register für Stammzelltransplantationen (DRST), 2016a)..... | 42 |
| Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)..... | 43 |
| Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT))..... | 58 |
| Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 59 |
| Tabelle 3-11: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 60 |
| Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 62 |
| Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 65 |
| Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit nach Einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM ¹) der Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV ²) (Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), 2016) | 66 |
| Tabelle 3-15: Grundpauschale Onkologe (Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), 2017)..... | 68 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 3-16: Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe (KVWL), 2017) | 69 |
| Tabelle 3-17: Zusatzvereinbarung Onkologie und Labor | 70 |
| Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt) | 71 |
| Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)..... | 72 |
| Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel für die ersten 12 Monate auf Basis des erwarteten Marktanteils (pro Patient und insgesamt) | 75 |
| Tabelle 3-21: Gemeldete Nebenwirkungen in TK007-Studie (European Medicine Agency (EMA), 2017) | 87 |
| Tabelle 3-22: Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung (European Medicine Agency (EMA), 2017)..... | 99 |
| Tabelle 3-23: Spezifische Verpflichtungen zum Abschluss von Maßnahmen nach der Zulassung unter „Besondere Bedingungen (European Medicine Agency (EMA), 2017) | 100 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Abbildung 3-1: Algorithmus der Spendersuche der (European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), 2012)..... | 22 |
| Abbildung 3-2: Entwicklung der Fallzahlen allogener haploidentischer HSCT in Deutschland (Deutsches Register für Stammzelltransplantationen (DRST), 2016a) | 33 |
| Abbildung 3-3: Algorithmus für die Schätzung der potenziellen Zalmoxis® Zielpopulation (MolMed S.p.A., eigene Darstellung) HSCTs = Hematopoietic Stem Cell Transplantation (Hämatopoetische Stammzelltransplantation) | 35 |
| Abbildung 3-4: Allogene Transplantationen – Alle, Erste und Zweite und Folgetransplantationen (Extrapolation) (Deutsches Register für Stammzelltransplantationen (DRST), 2016a) Allo-Erst = Allogene Ersttransplantationen; Allo-Zweit = Allogene Zweit- und Mehrfachtransplantationen Allo-Total = Alle allogenen Transplantationen Linear = Trendlinie | 37 |
| Abbildung 3-5: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten (je 100.000; Europastandard) sowie Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle, nach Geschlecht, ICD-10 C91 – C95, Deutschland 1999 – 2012 (Robert Koch-Institut, 2015)..... | 38 |
| Abbildung 3-6: Altersspezifische Erkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C91 – C95, Deutschland 2011 – 2012 je 100.000 (Robert Koch-Institut, 2015) | 39 |
| Abbildung 3-7: Entwicklung der allogenen Ersttransplantationen: Nutzung von Knochenmark (KM) als Stammzellquelle (Extrapolation) (Deutsches Register für Stammzelltransplantationen (DRST), 2016a), eigene Darstellung und Extrapolation 2016 bis 2020 | 39 |
| Abbildung 3-8: Ablaufdiagramm für die Produktion von Zalmoxis®, eigene Darstellung MolMed S.p.A. nach SOP/QAU/006_rev.08, “ Management der Lieferung/des Versands von Medizinprodukten, die für die klinische Anwendung an Patienten bestimmt sind (SOP/QAU/006 rev. 008)”, (MolMed S.p.A. und Dompé farmaceutici S.p.A. eigene Darstellung), übersetzt | 94 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| ADR | Adverse drug reactions (unerwünschte Arzneimittelwirkung) |
| aGvHD | Acute-Graft-versus-Host-Disease (akute Spender-gegen-Wirt-Erkrankung) |
| AB0 | AB0 blood group system |
| ALL | Akute Lymphatische Leukämie |
| AML | Akute Myeloische Leukämie |
| AWMF | Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. |
| BMDW | Bone marrow donors worldwide (Organisation für Knochenmarkspender weltweit) |
| CB | Cord blood (Nabelschnurblut) |
| CD | Cluster of Differentiation |
| cGvHD | Chronic Graft-versus-Host-Disease (chronische Spender-gegen-Wirt-Erkrankung) |
| CHMP | Committee for Medicinal Products for Human Use |
| CLD | Klinischer Fachbereich von MolMed S.p.A |
| CLL | Chronische Lymphatische Leukämie |
| CMA | Canadian Medical Association |
| CML | Chronische Myeloische Leukämie |
| CMV | Cytomegalovirus |
| CoA | Analysezertifikat (Certificate of Analysis) |
| CP | Chronische Phase |
| CR | Complete remission (komplette Remission) |
| CR1 | Erste komplette Remission |
| CR2 | Zweite komplette Remission |
| dGTP | Desoxyguanosintriphosphat |
| DAHTA | Deutsche Agentur für Health Technology Assessment |
| DDD | Defined Daily Dose (Definierte Tagesdosis) |
| DGHO | Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie |
| DLI | Donor lymphocyte infusion (Spender-Lymphozyten-Infusion) |
| DNA | Desoxyribonukleinsäure |

| | |
|-------------|--|
| DRG | Diagnosis-related group (diagnoseabhängige Fallgruppen) |
| DRST | Deutsches Register für Stammzell-Transplantationen |
| EBM | Einheitlicher Bewertungsmaßstab |
| 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) |
| EU | Europäische Union |
| EURD | EU reference dates (EU Stichtage) |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| G-CSF | Granulocyte colony-stimulating factor (Granulozytenkolonie stimulierender Faktor) |
| G-DRG | German Diagnosis Related Groups (deutsche diagnoseabhängige Fallgruppen) |
| Ggf. | gegebenenfalls |
| G-I-N | Guidelines International Network |
| GCV | Ganciclovir |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| GMP | Good Manufacturing Practice |
| GvHD | Graft-versus-Host-Disease (Spender-gegen-Wirt-Krankheit) |
| GvL | Graft-versus-Leukämie-Effekt (Transplantat-gegen-Leukämie-Effekt) |
| HCT-CI | Hematopoietic Cell Transplantation-Comorbidity Index |
| HIV | Human immunodeficiency virus (Humane Immundefizienz-Virus) |
| HLA | Human Leukocyte Antigen (Humanes Leukozytenantigen) |
| 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 |
| ICD | International Classification of Diseases |
| IFA | Informationsstelle für Arzneispezialitäten |

| | |
|-----------|---|
| InEK | Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| IR | Immunrekonstitution |
| IU | International Unit |
| KBV | Kassenärztliche Bundesvereinigung |
| kg | Kilogramm |
| KHEntgG | Krankenhausentgeltgesetz |
| KM | Knochenmark |
| KVWL | Kassenärztlichen Vereinigung Westfalen-Lippe |
| ΔLNGFR | Low Affinity Nerve Growth Factor Receptor (humaner Nervenwachstumsfaktor-Rezeptor mit niedriger Affinität) |
| MDS | Myelodysplastisches Syndrom |
| mg | Milligramm |
| μL | Mikroliter |
| MPN | Myeloproliferative Neoplasie |
| MUD | Matched unrelated donor |
| NaCl | Natriumchlorid |
| NGC | National Guideline Clearinghouse |
| NHL | Non-Hodgkin-Lymphom |
| NHS | National Health Service (UK) |
| NICE | The National Institute for Health and Care Excellence |
| NK-Zellen | Natürliche Killerzellen |
| NOPC | Nucleo Operativo di Protezione Civile (operationelle Kern des Katastrophenschutzes, eine Freiwilligenorganisation des Katastrophenschutzes) |
| NRM | Non-relapse mortality (Nicht-Rückfalls-Mortalität) |
| OPS | Operationen- und Prozedurenschlüssel |
| PASS | Post-authorisation safety study (Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung) |
| PB | Peripheres Blut |
| PSUR | Periodic Safety Update Report (regelmäßig aktualisierten Berichten über die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln) |
| QA | Quality assurance (Qualitätssicherung) |
| RKI | Robert-Koch-Institut |
| RMP | Risk-Management-Plan |

| | |
|-------|--|
| sAML | Sekundäre Akute Myeloische Leukämie |
| SGB V | Sozialgesetzbuch Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung |
| SIGN | Scottish Intercollegiate Guidelines Network |
| SOP | Standard operating procedure (Standardarbeitsanweisung) |
| TRIP | Turn Research Into Practice Database |
| TRM | Treatment-Related Mortality (Behandlungsbedingte Mortalität) |
| UCB | Umbilical cord blood (nicht verwandtes Nabelschnurblut) |
| VCV | Valganciclovir |
| VerfO | Verfahrensordnung |
| Vgl. | vergleiche |
| ZE | Zusatzentgelt |
| ZKRD | Zentrales Knochenmarkspender Register für die Bundesrepublik Deutschland |
| ZVT | Zweckmäßige Vergleichstherapie |

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Der Wirkstoff Allogene T-Zellen, Handelsname Zalmoxis[®], 5-20 x 10⁶ Zellen / ml, nachfolgend als Zalmoxis[®] bezeichnet, ist indiziert als Begleittherapie bei haploidentischer hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSCT) bei Erwachsenen mit hämatologischen Malignitäten mit hohem Risiko. Für Zalmoxis[®] wurde eine Zulassung nach Verordnung Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drugs) bei der European Medicines Agency (EMA) beantragt. Die Anerkennung als Arzneimittel für seltene Leiden erfolgte am 20. Oktober 2003 (Committee for orphan medicinal products of the European Medicine Agency (EMA), 2006, European Medicine Agency (EMA), 2016a). Das Arzneimittel wurde unter der Nummer EU/3/03/168 in das Gemeinschaftsregister für Arzneimittel für seltene Leiden eingetragen (Committee for orphan medicinal products of the European Medicine Agency (EMA), 2006, European Medicine Agency (EMA), 2016a). Zalmoxis[®] wurde zudem durch die Europäische Kommission am 18.08.2016 die Marktzulassung als Arzneimittel erteilt (EMA/CHMP/380467/2016), (Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) of the European Medicine Agency (EMA), 2016).

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

Derzeit gibt es keine zugelassene allogene haploidentische HSCT-Begleittherapie in Deutschland (und keine andere medizinische Intervention) und damit stellt die allogene haploidentische HSCT selbst die entsprechende Vergleichstherapie dar, die im vorliegenden Dossier auch in der pair-matched Analyse sowie in der noch laufenden Studie TK008 Anwendung findet. Der G-BA hat mit dem Beratungsgespräch 2016-B-200 vom 01.03.2017 diese Vergleichstherapie ebenfalls bestätigt: „Die Vergleichstherapie für die Begleittherapie bei haploidentischer hämatopoetischer Stammzelltransplantation bei erwachsenen Hochrisiko-Patienten ist: ein allogenes haploidentisches HSCT-Verfahren nach allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Kenntnisse“ (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017a). Folglich kann ein Arzt als Vergleichstherapie für den Patienten entweder eine Infusion mit (Cluster of Differentiation = CD) CD34+ -Zellen in Kombination mit einer fixen Dosis von T-

Zellen ($1 \times 10^4/\text{kg}$) oder eine unmanipulierte, haploidentische Knochenmarktransplantation, gefolgt von hochdosiertem Cyclophosphamid, wählen.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Der G-BA hat mit dem Beratungsgespräch 2016-B-200 vom 01.03.2017 (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017a) festgestellt, dass es sich bei Zalmoxis[®] um ein Medikament für ein seltenes Leiden (Orphan Drug) handelt und somit keine Zusatznutzenbewertung gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) dargestellt werden muss. Die ZVT wäre derzeit, da es keine zugelassene allogene haploidentische HSCT-Begleittherapie in Deutschland (und keine andere medizinische Intervention) gibt, die allogene haploidentische HSCT selbst: „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“ (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017a).

Der G-BA geht davon aus, dass die Patienten in allen Studienarmen optimal in Bezug auf Komplikationen im Rahmen der allogenen haploidentischen HSCT (z.B. auftretende Infektionen) behandelt werden (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017a). Folglich kann ein Arzt als Vergleichstherapie für den Patienten entweder eine Infusion mit CD34+ -Zellen in Kombination mit einer fixen Dosis von T-Zellen ($1 \times 10^4/\text{kg}$) oder eine unmanipulierte, haploidentische Knochenmarktransplantation, gefolgt von hochdosiertem Cyclophosphamid, wählen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017a).

Weiterhin besteht laut G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017a) im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich die Option einer allogenen haploidentischen HSCT. Zu dieser liegen jedoch keine Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor. Da es im Anwendungsgebiet kein grundsätzlich zugelassenes Arzneimittel zur Begleittherapie bei allogenen haploidentischen HSCTs bei Erwachsenen mit hämatologischen Malignitäten mit hohem Risiko gibt, erfolgt die Behandlung von Komplikationen und Begleiterscheinungen im Rahmen einer allogenen haploidentischen HSCT mit zugelassenen Arzneimitteln symptomenspezifisch. Zu den Arzneimittelgruppen gehören Immunsuppressiva, Immunglobuline, Antimykotika und antivirale Medikamente.

Der G-BA weist in seiner Beratung auf die schwierige Informationslage bezüglich der Begleittherapie der allogenen haploidentischen HSCT hin (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017a): „Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Kenntnisse wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden

Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der Zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ (*in der Anlage zur Niederschrift*) dargestellt. Es wurden Übersichtsarbeiten sowie verschiedene Leitlinien identifiziert, die sich auf die Behandlung von Komplikationen im Rahmen einer allogenen haploidentischen HSCT beziehen. Zur Begleittherapie der allogenen haploidentischen HSCT explizit konnte keine relevante Literatur identifiziert werden. Vor dem Hintergrund der neuartigen Intervention allogener T-Zellen - mit dem Ziel einer Modulation der Immunreaktion nach erfolgter allogener haploidentischer HSCT - erscheint es nicht als zweckmäßig eine einzige bestimmte Begleittherapie festzulegen.“

Da es derzeit keine zugelassene allogene haploidentische HSCT-Begleittherapie in Deutschland (und keine andere medizinische Intervention) gibt, kann abschließend festgehalten werden, dass die allogene haploidentische HSCT selbst als die entsprechende Vergleichstherapie betrachtet wird. Dies findet so auch im vorliegenden Dossier, in der pair-matched Analyse (European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), 2015) sowie in der noch laufenden Studie TK008 (MolMed S.p.A., 2010), Anwendung.

Der G-BA hat mit dem Beratungsgespräch 2016-B-200 vom 01.03.2017 (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017a) festgestellt, dass die deutsche Übersetzung des Anwendungsgebietes – „Zalmoxis wird angewendet als Begleittherapie bei haploidentischer hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSCT) bei Erwachsenen mit einem hohen Risiko für hämatologische Malignitäten (siehe Abschnitt 5.1)“ – in der ursprünglich veröffentlichten deutschsprachigen Version 2016, des Europäischen Beurteilungsberichts (EPAR - European Public Assessment Report) EPAR-Product Information (DE), Anhang I-IV, von Zalmoxis® (European Medicine Agency (EMA), 2016b) nicht der des beabsichtigten englischen Originals entspricht. Dies und andere Übersetzungsverbesserungen wurden im November 2017 von der EMA im EPAR-Product Information (DE) Anhang I-IV von Zalmoxis® korrigiert: Das korrigierte Anwendungsgebiet lautet nun „Zalmoxis wird angewendet als Begleittherapie bei haploidentischer hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSCT) bei Erwachsenen mit hämatologischen Malignitäten mit hohem Risiko (siehe Abschnitt 5.1)“ (European Medicine Agency (EMA), 2017).

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

Ein Gespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat am 01.03.2017 unter Nr. 2016-B-200 stattgefunden (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017a).

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

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 0 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Entscheidung über die Zulassung von Zalmoxis® als Orphan Drug wurde den Dokumenten der EMA entnommen (Committee for orphan medicinal products of the European Medicine Agency (EMA), 2006), (Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) of the European Medicine Agency (EMA), 2016).

Die Angaben zur ZVT und weitere Informationen zum Beratungsgespräch wurden der Niederschrift des Beratungsgesprächs 2016-B-200 (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017a) entnommen.

Die aktuell gültige Rechtsnorm SGB V (Sozialgesetzbuch V, 2017) wurde über JURIS beschafft, die aktuell gültige Rechtsnorm VerfO des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017b) über die Homepage des G-BA.

Die Angaben zu TK008 (MolMed S.p.A., 2010) ist die Fundstelle bei clinicaltrials.gov. Die pair-matched Analyse (European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), 2015) wurde durch die Europäische Gesellschaft für Blutstammzell- und Knochenmarktransplantation (EBMT) aus klinischen Daten zu Zalmoxis® und des EBMT-Registers erstellt.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 0 und 0 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. COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP) OF THE EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA). 2016. Summary of opinion (initial authorisation): Zalmoxis - allogeneic T cells genetically modified with a retroviral vector encoding for a truncated form of the human low affinity nerve growth factor receptor (Δ LNGFR) and the herpes simplex I virus thymidine kinase (HSV-TK Mut2). Available: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002801/WC500209295.pdf [Accessed 20.09.2017].
2. 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 27.03.2017].
3. EUROPEAN GROUP FOR BLOOD AND MARROW TRANSPLANTATION (EBMT) 2015. EBMT REPORT: Comparison of TK-treated patients with controls reported to the EBMT registry.
4. EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA) 2016a. Opinion of the Committee for Orphan Medicinal Products on the orphan designation criteria at time of Marketing Authorisation of a designated orphan medicinal product (EMA/COMP/446258/2016; EMA/OD/041/03).
5. EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA). 2016b. Zalmoxis: EPAR-Product Information (DE) Anhang I-IV (ursprünglich veröffentlichte deutschsprachige Version, 2016). Available: not longer available online [Accessed 25.09.2017].
6. 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 25.09.2017].
7. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA) 2017a. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2016-B-200. Allogene T-Zellen als Begleittherapie bei haploidentischer hämatopoetischer Stammzelltransplantation.
8. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). 2017b. *Verfahrensordnung in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009, zuletzt geändert am 20. April 2017, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 04.08.2017 B2, in Kraft getreten am 5. August 2017.* [Online]. Available: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1436/VerfO_2017-04-20_iK-2017-08-05.pdf [Accessed 13.09.2017].
9. MOLMED S.P.A. 2010. TK008: Efficacy Study on the Strategy of HSV-Tk Engineering Donor Lymphocytes to Treat Patients With High Risk Acute Leukemia / TK008 Randomized Phase III Trial of Haploidentical HCT With or Without an Add Back Strategy of HSV-Tk Donor Lymphocytes in Patients With High Risk Acute Leukemia (NCT00914628). <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00914628>.

10. SOZIALGESETZBUCH V. 2017. *Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 4 des Gesetzes vom 14. August 2017 (BGBl. I S. 3214) geändert worden ist* [Online]. Available: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/BJNR024820988.html#BJNR024820988BJNG000100328 [Accessed 13.09.2017].

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Hämatologische Erkrankungen

Bösartige (maligne) hämatologische Systemerkrankungen haben ihren Ursprung in Knochenmarksstammzellen oder in Entwicklungsstufen von einzelnen Zellen im Blut, Knochenmark (KM) oder den Lymphknoten. Man unterscheidet hierbei generell zwischen Leukämien (bösartige Erkrankung und Vermehrung der Blutzellen), malignen Lymphomen (bösartige Erkrankung des lymphatischen Systems), myeloproliferativen Erkrankungen (Myeloproliferative Neoplasien (MPN)) sowie myelodysplastischen Syndromen (MDS). Neoplastische Krebserkrankungen des blutbildenden Systems unterscheiden sich bezüglich Häufigkeit, Ursachen, Behandlungsmöglichkeiten und Heilungsaussichten zum Teil sehr stark voneinander (Löffler and Haferlach, 2013).

Leukämien

Leukämien entstehen, wenn der normale Reifungsprozess der Leukozyten im KM durch eine Fehlschaltung bestimmter Kontrollgene unterbrochen ist. Anstelle von reifen, das heißt vollständig entwickelten und somit funktionstüchtigen Leukozyten, entstehen mehr oder weniger unausgereifte Leukozyten. Diese Zellen sind in der Regel nicht funktionsfähig und haben zudem die Eigenschaft, sich rasch und unkontrolliert zu vermehren. Sie verdrängen dadurch zunehmend die normale Hämatopoese im KM, sodass gesunde Leukozyten sowie Erythrozyten und Thrombozyten nicht mehr im notwendigen Umfang gebildet werden. Blutarmut (Anämie), Infektionen und erhöhte Blutungsneigung können die Folge und zugleich auch das erste Anzeichen einer Leukämie sein. Je nach Art der Leukozyten, aus denen die Leukämiezellen hervorgehen, werden die myeloischen und die lymphatischen Leukämien unterschieden. Myeloische Leukämien gehen von Vorläuferzellen der Granulozyten aus, lymphatische Leukämien von Vorläuferzellen der Lymphozyten. Von beiden Leukämiearten gibt es im Wesentlichen jeweils eine akut und eine chronisch verlaufende Form. Akute Leukämien sind plötzlich auftretende, schwere Erkrankungen, die unbehandelt innerhalb weniger Wochen zum Tode führen, während chronische Leukämien einen langsameren, eher schleichenden Erkrankungsverlauf aufweisen (Deutsche Krebsgesellschaft e.V., 2017). Für das Jahr 2012 wies das Robert-Koch-Institut (RKI) für Leukämieerkrankungen allgemein

(International Classification of Diseases (ICD)-10-Code C91–95) eine relative 5-Jahres-Überlebensrate von 58% für Männer und von 55% für Frauen aus (Robert Koch-Institut, 2016).

Im Wesentlichen unterscheidet man die folgenden vier, auch am häufigsten vorkommenden, Leukämiearten (Deutsche Krebsgesellschaft e.V., 2017):

- Akute Myeloische Leukämie (AML)
- Akute Lymphatische Leukämie (ALL)
- Chronische Myeloische Leukämie (CML)
- Chronische Lymphatische Leukämie (CLL)

Die Klassifikation der akuten Leukämien erfolgt aufgrund der pathologisch vermehrten Zellen oder Zellklone und kann noch tiefergehend unterteilt werden, welches allerdings für das nachfolgende Dossier nicht relevant ist. Als sekundäre Akute Myeloische Leukämien (sAML) werden jene definiert, die nach einem MDS (postmyelodysplastische AML), nach Exposition gegenüber ionisierender Bestrahlung und/oder Chemotherapie oder nach Exposition gegenüber anerkannten Toxinen wie Benzol aufgetreten sind (Deutsche Krebsgesellschaft e.V., 2017).

Eine durchgeführte Leitlinienrecherche konnte für die Behandlung von AML, sAML und ALL für Erwachsene derzeit keine deutschen Leitlinien finden. In einer freien Internetsuche konnten als deutschsprachige Leitlinien für die genannten Indikationen, Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) identifiziert werden. Relevante Leitlinien sind nachfolgend dargestellt.

Das National Institute for Health and Care Excellence (NICE) führt als Strategien zur Behandlung von AML und ALL niedrig- bis mittelintensive Chemotherapien, hochintensive Chemotherapien, sowie autologe und allogene hämatopoetische Stammzelltransplantationen auf (NICE, 2016). Gemäß den DGHO Leitlinien zu AML (DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., 2017b), ALL (DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., 2017a), CML (DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., 2017c) und CLL (DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., 2017c), sind allogene haploidentische HSCTs eine Therapieoption für AML- und ALL-Patienten mit einem hohen Risiko und eine Option als Zweitlinientherapie bei CML und CLL. Wie Döhner et al. (2010) feststellen, sind allogene haploidentische HSCTs als Postremissionsstrategie mit den niedrigsten Rückfallraten verbunden, welche auf die hochdosierte Therapie von Standardkonditionierungsschemata als auch auf einen starken Graft-Versus-Leukämie-Effekt (Graft-versus-Leukaemia-Effekt/ Transplantat-gegen-Leukämie-Effekt/ GVL) zurückzuführen sind. Jedoch werden die Vorteile der allogenen haploidentischen HSCT durch die hohe behandlungsbedingte Mortalitätsrate begrenzt. Meta-Analysen zeigten jedoch einen

signifikanten Überlebensvorteil für Patienten mit mittleren und risikoreichen AML, die eine allogene haploidentische HSCT erhalten hatten (Döhner et al., 2010).

Myelodysplastische Syndrome

Neben den obigen vier genannten Hauptformen (ALL, CLL, AML, CML) gibt es noch Vorstufen von Leukämien, die so genannten MDS. Dabei erfolgt die Bildung der Blutzellen nicht wie gewöhnlich durch normale Stammzellen, sondern durch genetisch verändertes Zellmaterial. Daraus resultiert eine zunehmende Produktion fehlerhafter und nicht voll funktionstüchtiger Blutzellen. Befindet sich die Erkrankung in einem fortgeschrittenen Stadium und ist der Anteil an defekten Zellen sehr hoch, besteht ein erhöhtes Entstehungsrisiko für eine Leukämie. Typische Folge ist die sAML (Deutsche Krebsgesellschaft e.V., 2017).

Das meist fortgeschrittene Alter und die häufig bestehenden Komorbiditäten der MDS Patienten einerseits sowie die Therapietoxizität und oft unbefriedigenden Ansprechraten der konventionellen Therapieansätze andererseits stellen eine komplexe Herausforderung an das Management von MDS-Patienten dar. Aus diesem Grund ist die allogene haploidentische HSCT nur für einen geringen Anteil der Patienten eine potentiell kurative Therapieoption. Therapiegrundlage ist die palliative Therapie (DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., 2016).

Non-Hodgkin-Lymphome

Weiterhin sind als kleinere Gruppe Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) zu nennen, die eine heterogene Gruppe maligner Erkrankungen des lymphatischen Systems darstellen. Das häufigste indolente Lymphom ist das folliculäre Lymphom, seltenere Formen sind der Morbus Waldenström, dem histologisch das lymphoplasmazytische Lymphom zu Grunde liegt, das Marginalzonenlymphom und das Mantelzell-Lymphom, das aufgrund seines klinischen Verlaufs zum Teil auch den aggressiven Lymphomen zugeordnet wird (DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., 2010).

Eingrenzung der hämatologischen Erkrankungen im Dossier

Die obige Darstellung stellt keine abschließende Aufzählung dar. Vielmehr sollen die in den klinischen Daten und Analysen klassifizierten Indikationen kurz eingeordnet werden. Bei der Beschreibung der hämatologischen Erkrankungen, wird zunächst im vorliegenden Dossier auf die Indikationen abgestellt, für die die Behandlung mit Zalmoxis® in den vorgelegten klinischen Studien TK 007, TK 008, sowie in der pair-matched Analyse untersucht wurde:

- (AML) sowie sekundäre Akute Myeloische Leukämien (sAML)
- (ALL)

Die in die klinische Studie TK007 aufgenommen Patientengruppen mit MDS sowie NHL wurden in der klinischen Nachfolgestudie TK008, sowie in der Pair-Matched-Analyse nicht

weiter fokussiert. Diese Indikationen werden somit auch nachfolgend im Dossier nicht weiter diskutiert.

Allerdings – Zalmoxis[®] wird gemäß der Zulassung „angewendet als Begleittherapie bei haploidentischer hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSCT) Erwachsenen mit hämatologischen Malignitäten mit hohem Risiko“. Bei der Bestimmung der anschließenden Zielpopulation, wird wiederum auf die Zielgruppe der Zulassung abgestellt und nicht lediglich auf die Indikationen, für welche Daten aus den vorliegenden klinischen Studien vorliegen. 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.

Eingrenzung der Patientengruppe auf Hochrisiko-Leukämiepatienten

Für die Behandlung mit Zalmoxis[®] sind, gemäß dem Anwendungsgebiet von Zalmoxis[®], nur diejenigen Patienten mit den Indikationen AML, sAML und ALL relevant, die ein erhöhtes Risiko haben ein Rezidiv zu erleiden und für welche in der Konsolidierung die Therapie der Wahl eine allogene haploidentische HSCT ist. Gemäß der kanadischen Leitlinie sind allogene haploidentische HSCT eine Behandlungsmöglichkeit für ausgewählte Patienten mit AML in erster kompletter Remission (CR1) mit hohen Risikoeigenschaften und sekundärer oder behandlungsbedingter AML (Cancer Care Ontario, 2012). Allogene haploidentische HSCT als Postremissions-Strategie ist zwar mit dem niedrigsten Rückfallraten verbunden, da damit eine hohe Dosis der Standardkonditionierungsschemata und eine starke GVL-Wirkung erreicht werden, allerdings sind die Vorteile durch die hohe behandlungsbedingte Mortalität (Treatment-Related Mortality TRM) begrenzt. Das Risiko der TRM steht zudem in Verbindung mit der Verfügbarkeit verschiedener Transplantatquellen (KM, Blut) und Spendertypen (aufeinander abgestimmte, nicht verwandte und haploidentische Spender, Nabelschnurstammzelltransplantate) und variiert entsprechend (Döhner et al., 2010). Es ist daher wichtig abzuschätzen, ob der Nutzen einer durch allogene haploidentische HSCT reduzierten Rezidivrate überwiegt oder dieser durch eine erhöhte TRM aufgewogen wird. Nützliche Hinweise zu diesen Entscheidungen bieten Komorbiditätswerte, wie z.B. des Hematopoietic Cell Transplantation-Comorbidity Index (HCT-CI) oder ein ursprünglich für CML entwickeltes Risikoscoring, welches Patientenalter, Krankheitsstadium, Zeitintervall von Diagnose zur Transplantation, Spender-Typ und Spender-Empfänger-Geschlecht Kombination bewertet und sich auch für AML als sehr prädiktiv für TRM, leukämiefreies Überleben, und das Gesamtüberleben zeigte (Döhner et al., 2010). Zudem besteht für diese Patienten das höchste Risiko darin, eine Graft-versus-Host-Disease (GvHD; Spender-gegen-Wirt-Krankheit) zu erleiden (Döhner et al., 2010). Indessen kann aber die Rezidivrate durch die Gabe von Spender T-Zellen insgesamt reduziert bzw. kontrolliert werden.

Für ALL-Patienten verhält sich die Situation ähnlich. Die kanadischen Leitlinien (Cancer Care Ontario, 2016a, Cancer Care Ontario, 2016b) sehen eine allogene haploidentische HSCT als eine Option für erwachsene Patienten mit ALL in CR1, darüber hinaus wird eine allogene haploidentische HSCT in einer zweiten kompletten Remission (CR2) oder höheren Remission (refraktär oder Rückfall) relapsed) empfohlen. Die American Society for Blood and Marrow

Transplantation (2012) sieht in ihrer Leitlinie die allogene haploidentische HSCT gegenüber einer Chemotherapie insbesondere bei jüngeren Patienten (unter 35 Jahren) in CR1 im Vorteil, in der älteren Patientengruppe (über 35 Jahren) verringert die höhere TRM den signifikanten Überlebensvorteil der allogene haploidentische HSCT. Ebenso wird in CR2 und höher die allogene haploidentische HSCT gegenüber einer Chemotherapie favorisiert.

Haploidentische Spende

Wie zuvor ausgeführt ist die allogene haploidentische HSCT typischerweise, für die Zielpopulation von Zalmoxis[®], die bevorzugte potentiell kurative Therapie bei erwachsenen Patienten mit AML und sAML sowie ALL (Fabricius and Ramanathan, 2016, Passweg et al., 2016).

Die besten Ergebnisse mit allogene haploidentische HSCT werden bei Patienten erreicht, die ein humanes Leukozytenantigen (Human Leukocyte Antigen; HLA)-kompatibles Stammzelltransplantat eines genotypisch identischen Bruders oder einer Schwester erhalten (Fabricius and Ramanathan, 2016). Jedoch sind aufgrund der veränderten demographischen Entwicklung in Industrieländern sich reduzierende Familiengrößen zu beobachten, was wiederum zur Folge hat das diese Art von Spende derzeit nur für weniger als 30% (mit abnehmender Tendenz) der Patienten zur Verfügung steht (Fabricius and Ramanathan, 2016).

Aufgrund dieser Problematik ist in den letzten Jahrzehnten für die Patienten, für welche ein HLA-kompatibler Familienspender nicht vorhanden war, die wichtigste Alternative ein HLA-kompatibler unabhängiger Spender (matched unrelated donor, MUD) geworden. Diese können überwiegend über die internationalen Register der freiwilligen Spender zugewiesen werden. Allerdings, trotz koordinierter Anstrengungen wie der Gründung von internationalen Registern von mehr als 28 Millionen freiwilligen Spendern (Bone Marrow Donors Worldwide (BMDW) service of World Marrow Donor Association (WMDA), 2017), sind HLA-kompatible Spender für viele Patienten, insbesondere Angehörige bestimmter ethnischer Gruppen, durch die enorme Variabilität in HLA-Polymorphismen, nicht verfügbar. Abbildung 3-1 zeigt den Algorithmus auf Basis des (European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), 2012), der für die Suche nach einem Spender für allogene haploidentische HSCT verwendet wird.

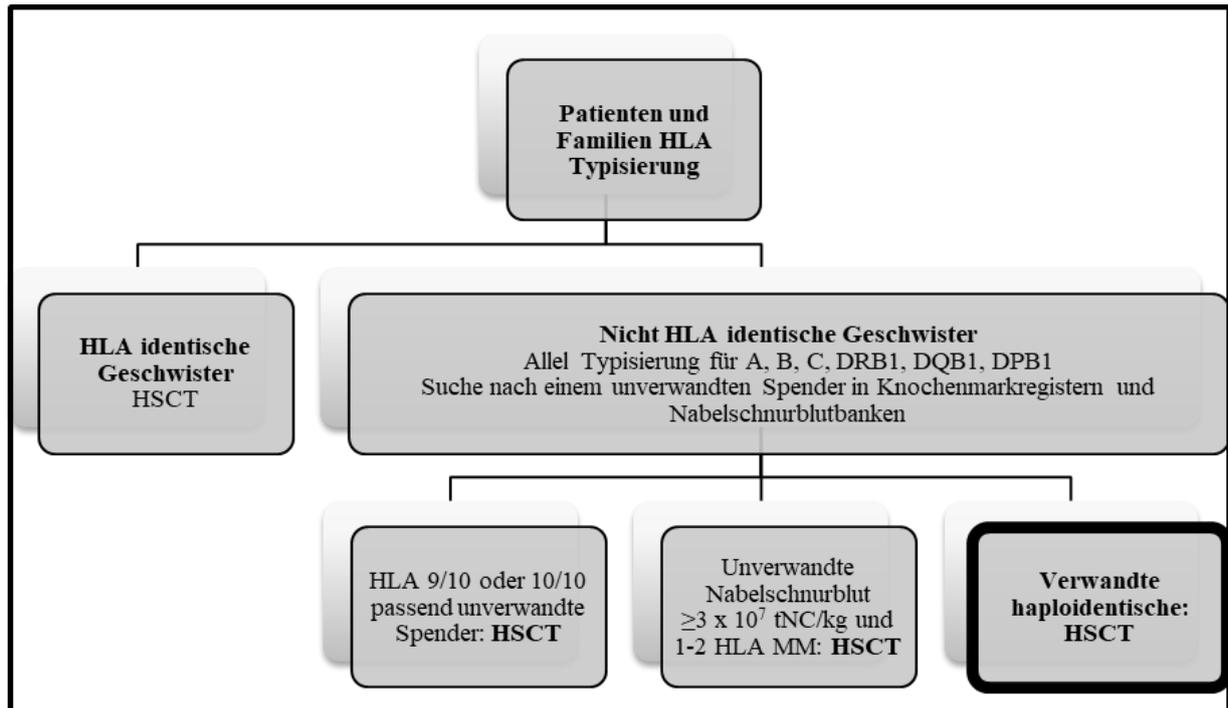


Abbildung 3-1: Algorithmus der Spendersuche der (European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), 2012)

Bemerkung:

- Wenn die Transplantation dringend ist: bevorzugt Nabelschnurblut oder verwandtes haploidentisches Transplantat
- Wenn nicht genügend Zellen in einer einzigen Nabelschnurbluteinheit vorhanden sind; erwägt man doppelte Nabelschnur
- Andere zu berücksichtigende Faktoren: Indikation der Transplantation, AB0 blood group system (AB0), Cytomegalovirus (CMV), Spendergeschlecht
- Expertise der Zentren ist sehr wichtig für die Spenderauswahl für HLA nicht übereinstimmende Transplantationen

Mittlerweile stehen für Patienten, für welche ein HLA-kompatibler Familienspender nicht vorhanden ist, zwei weitere potentielle alternative Transplantatquellen zur Verfügung: nichtverwandtes Nabelschnurblut (Umbilical Cord Blood, UCB) und HLA-haploidentisch verwandte Spender.

UCB bietet einige Vorteile, da es gebrauchsfertig verfügbar ist und damit eine schnelle Beschaffung von kryokonservierten Stammzellen möglich ist. Zudem gibt es kein Risiko für den Spender und nur ein geringes Risiko für übertragbare Infektionen sowie potenziell reduzierte Risiken einer GvHD. Die Kriterien für das HLA-Matching von Spendern sind außerdem weniger streng (Rocha et al., 2009). Allerdings begrenzen die geringe Anzahl von hämatopoetischen Stammzellen in einer einzigen UCB-Einheit und die fehlende Möglichkeit präventiv Spender-Lymphozyten-Infusionen (DLI) nach der Transplantation als adjuvante Therapie für den Rückfall zu verabreichen, die Durchführbarkeit bei erwachsenen Patienten erheblich und führen folglich auch zu einer verzögerten Transplantation und einem erhöhten Risiko eines frühen Versterbens (Rocha et al., 2009).

Eine weitere Möglichkeit ist die Transplantation von Stammzellen von einem verwandten Spender, der nur teilweise HLA-übereinstimmend oder haploidentisch ist. Die Gene auf Chromosom 6, welche die HLA-Antigene kodieren, sind sehr eng verknüpft und dadurch wird

ein Kind wahrscheinlich einen vollständigen genetischen Satz von jedem Elternteil erben (Parmesar and Raj, 2016). Jeder Satz wird als Haplotyp bezeichnet. Auch wenn es für Geschwister nur eine Chance von 25% gibt, dieselben zwei Elternhaplotypen zu teilen, bieten die haploidentischen Transplantationen einen erheblichen Nutzen für Patienten, die Schwierigkeiten haben, einen passenden Spender zu finden. Da fast alle Patienten über ein haploidentisches Elternteil, Geschwister, Kind oder einen anderen Verwandten verfügen, schätzen Parmesar and Raj (2016), dass über 95% der Patienten mindestens einen haploidentischen Spender finden können, wobei der durchschnittliche Patient zwei Optionen oder mehr hätte. Haploidentische Transplantationen können daher den Zugang zu Transplantationen verbessern und es besteht somit eine recht große weitere alternative Chance zu MUD's und UCB's, wenn ohnehin schon kein vollständiger HLA-übereinstimmender Spender verfügbar ist (Parmesar and Raj, 2016).

Insbesondere die allogene haploidentische HSCT charakterisiert die Zielgruppe von Zalmoxis[®], da per Definition alle Patienten, die diese erhalten, mit einem "hohen Risiko" (Ciceri et al., 2008, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017) behaftet sind. Jedoch werden nicht alle allogenen haploidentischen HSCT bei Erwachsenen durchgeführt, eine beträchtliche Anzahl von Verfahren werden tatsächlich bei pädiatrischen Patienten durchgeführt werden (diese sind ausgenommen von der zugelassenen Indikation von Zalmoxis[®]). Darüber hinaus werden auch nicht alle allogenen haploidentischen HSCTs bei Patienten mit hämatologischen Malignitäten durchgeführt, sondern bei einer Reihe von nicht-malignen hämatologischen Erkrankungen. Zur korrekten Schätzung der Zielpopulation für Zalmoxis[®] müssen daher die verfügbaren Daten über die Anzahl der allogenen haploidentischen HSCT um alle pädiatrischen Patienten sowie alle nicht-malignen hämatologischen Erkrankungen bereinigt werden (siehe auch Kapitel 3.2.3 und 3.2.4.)

Charakterisierung der Zielpopulation

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).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Patienten mit hämatologischen Malignitäten, die einer allogenen haploidentischen 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 Hauptursachen für die Sterblichkeit im Zusammenhang mit der allogenen haploidentischen HSCT liegen im Mangel einer adäquaten Immunrestitution (IR), welche zu einem erhöhten Infektionsrisiko und einer erhöhten Inzidenz einer GvHD (akut und/oder chronisch), führen. Derzeit gibt es keine allgemein akzeptierten Standards für die Behandlung der Infektionen und der GvHD, die weiterhin für die meisten der Nicht-Rückfalls-Mortalität (NRM) nach allogener haploidentischer HSCT bei hämatologischen Malignitäten verantwortlich sind und gleichzeitig aber auch das Rückfall-Freie Überleben verbessern.

Historisch haben diese beiden Ursachen (Infektionen und GvHD) den Einsatz dieser Art von Transplantation eingeschränkt, wodurch der Zugang zu einer haploidentischen Transplantation für einen signifikanten Anteil der Patienten nicht möglich war, d.h. für alle Patienten, für die ein kompatibler Spender nicht in geeigneter Zeit für das Transplantationsverfahren identifiziert wurde. Die Anzahl dieser Patienten kann je nach Zeit im Zusammenhang mit der Spendersuche und der Ethnizität des Patienten variieren (Gragert et al., 2014). Aus diesem Grund und

angesichts der stetigen Zunahme an Patienten mit einer Indikation für eine allogene Transplantation besteht dringend die Notwendigkeit, die post-haploidentischen Transplantationsergebnisse zu verbessern (Passweg et al., 2016). Die Abwesenheit eines kompatiblen Spenders führt zwangsläufig zu einer Unfähigkeit der Durchführung einer Transplantation und folglich zu einer schlechteren Prognose in Abwesenheit einer gültigen therapeutischen Alternative (Cornelissen et al., 2007, Koreth et al., 2009).

Der Grad der IR bestimmt die Infektanfälligkeit eines Patienten, welche als individuelles Infektionsrisiko definiert ist und erfasst wird. Die IR wird im Wesentlichen durch folgende Faktoren bestimmt (Bartsch, 2001):

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

Durch den direkten Einfluss der IR auf mögliche Infektionskrankheiten und damit auf das Gesamtüberleben, stellt diese einen patientenrelevanten Endpunkt für den Patienten im Behandlungsalltag dar.

Die zweite Hauptursache für die Sterblichkeit und die damit einhergehende, limitierte therapeutische Nutzung der allogenen haploidentischen HSCT, ist die GvHD. Dabei geht es darum, dass in jedem Transplantat von Stammzellen auch aktive Immunzellen (insbesondere T- Zellen) enthalten sind. Werden allogene Transplantate genutzt, so können diese Zellen des körperfremden Immunsystems eventuell noch vorhandene Leukämiezellen zerstören („antileukämischer Effekt“). Gleichzeitig kann es jedoch dazu kommen, dass diese die körpereigenen Zellen des Empfängers immunologisch angreifen. Diese GvHD ist abhängig vom Ausmaß der HLA-Kompatibilität zwischen Spender und Empfänger. Eine GvHD kann in akuter oder in chronischer Form auftreten (European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), 2017). Die 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 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.

Bereits früh in der Entwicklung der allogenen haploidentischen HSCT war bekannt, dass bei der Durchführung einer allogenen haploidentischen HSCT das Risiko eines Transplantatversagens und die Entwicklung einer GvHD besteht. Daher wurde versucht diesem Problem durch Infusionen von Megadosen mit T-Zellen abgereicherten CD34-gereinigten peripheren Blutstammzellen zu lösen. Einer der entscheidenden Vorteile von T-Zell-abgereicherter, allogener haploidentischer HSCT liegt auf der Beseitigung der post-HSCT-Immunsuppression. Jedoch zeigte sich auch dieser Ansatz bei weitem nicht als optimale Lösung (Reisner et al., 2011).

Daten in diesem Kontext wurden von der EBMT berichtet (Ciceri et al., 2008). Insgesamt wurden 266 Patienten mit AML (n = 173) und ALL (n = 93) untersucht, die mit T-Zell-abgereicherter allogener haploidentischer HSCT eines Familienspenders behandelt wurden. Für die in der EBMT-Studie analysierte Patientenpopulation bestätigt sich der hohe medizinische Bedarf, da fast 50% der Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung transplantiert wurden. Die mediane Überlebenszeit nach allogener haploidentischer HSCT bei diesen Patienten betrug 3 Monate und das 2-Jahres krankheitsfreie Überleben lag lediglich bei 1% für AML und 7% für ALL Patienten. Auch die NRM-Raten nach einem Jahr waren mit 56% für AML-Patienten und 51% für ALL Patienten hoch. Die Inzidenz einer NRM reichte von 36% für AML in der ersten Remission bis 66% für AML im fortgeschrittenen Stadium der Krankheit. Bei AML und ALL Patienten, die während einer Remission transplantiert wurden, betrug die NRM aufgrund einer Infektion 58% bzw. 66%, während die NRM aufgrund einer GvHD 11% bzw. 14% betrug. Womit sich nochmal das Bild verstärkt, dass Infektionen und GvHD den größten Bedarf an therapeutischen Optionen aufweist, um diese Raten senken zu können (Ciceri et al., 2008).

GvHD-Prophylaxe

Frühere Studien hatten gezeigt, dass T-Zell-Transplantation reduzierte GvHD-Raten aber auch erhöhte Raten von Transplantatversagen aufweisen. Es ist anzunehmen, dass ein Grund hierfür die immunologische Ablehnung von noch vorhandenen zytotoxischen T-Vorläuferzellen mit einer Anti-Spender-Spezifität des Transplantatempfängers ist. Da eine intensive, bidirektionale Alloreaktivität gegenüber inkompatiblen HLA-Molekülen, eindeutig eine wesentliche Einschränkung für haploidentische Transplantate darstellt, wurde vermutet, dass die Manipulation von Spender-T-Lymphozyten im transplantierten KM das Risiko einer Transplantatabstoßung und einer GvHD vermindern könnte. Allerdings zeigte der Ansatz der Transfusion von "Buffy Coat" (Leukozytenfilm) peripheren Lymphozyten, eine reduzierte Transplantatabstoßung, führte aber gleichzeitig auch zu einer höheren Inzidenz chronischer GvHD, die wahrscheinlich aufgrund der Aktivierung von Effektor-T-Zellen gegen das Wirtsgewebe auftraten (Parmesar and Raj, 2016).

Das Verständnis der relativen Vorteile der verschiedenen Strategien für die GvHD-Prophylaxe wird durch die komplexen Wechselwirkungen bestimmt:

- zwischen Spendertyp (verwandt vs. nicht verwandt) und Grad der Übereinstimmung
- Stammzellquelle (peripheres Blut (PB) versus KM versus UCB)
- Krankheitsstadium
- unterschiedlicher Anfälligkeit spezifischer Erkrankungen bei GVL Effekten,
- polymorpher Effekte verschiedener Immunsuppressiva und
- die Intensität des Konditionierungsschemas

So muss ein Gleichgewicht zwischen Risiko und Nutzen geschaffen werden, um genügend immunologische Funktion zu ermöglichen, GVL zu liefern und die Infektion zu kontrollieren, bis das Immunsystem eine Chance hat sich zu rekonstituieren.

Derzeit gibt es keine allgemein akzeptierten Standards für die Behandlung der GvHD. Mangels dessen konzentrierten sich die heute verfügbaren Behandlungsansätze 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.

Beim Verfahren einer **T-Zelldepletion**, werden T-Lymphozyten aus Blutstammzellpräparaten entfernt. Ziel der T-Zelldepletion ist die Vermeidung einer Graft-versus-Host-Reaktion als Folge einer Stammzell- bzw. Knochenmarkstransplantation. Der Vorteil dieses Verfahrens liegt darin, dass es eine Transplantation von Blutstammzellmaterial auch dann ermöglicht, wenn ein HLA-identischer Spender nicht vorhanden ist und die Komponenten daher normalerweise inkompatibel wären. Es existieren eine ganze Reihe von technischen Varianten der T-Zelldepletion (T-Zellverminderung mit Megadosis von positiv ausgewählten CD34+ Progenitoren; reduzierte Intensitätskonditionierung; etc.) bei der die T-Zellen in toto oder auch nur teilweise aus dem Stammzellprodukt unter Verwendung von monoklonalen Antikörpern oder physikalischen Techniken eliminiert werden. Viele davon werden heute nicht mehr verwendet (Parmesar & Raj, 2016). Bei der derzeit am meisten verwendeten Variante wird das gesamte Zellmaterial über spezifische Antikörper geleitet, die gegen das CD3-Antigen der T-Lymphozyten gerichtet sind. Die Antikörper sind zudem mit einem sogenannten magnetischen Partikel versehen. So werden die T-Lymphozyten durch gleich zwei Mechanismen entfernt. Während in einigen Situationen ex vivo T-Zell-Verminderung sehr effektiv sein kann, hat die vollständige Eliminierung von T-Zellen im Allgemeinen nicht das Überleben verbessert (Antin, 2011). Zum Beispiel hat eine kürzlich durchgeführte Studie des Blood and Marrow Transplantation Clinical Trial Network gezeigt, dass es in der ersten Remission bei AML keinen

Nachteil im Hinblick auf Rezidive oder Infektionen gab, wenn eine CD-34+ Selektionsstrategie im myeloablativen HSCT verwendet wurde. Die erwartete Reduktion wurde sowohl bei akuter als auch chronischer GvHD beobachtet; das Überleben wurde jedoch im Vergleich zu einer historischen Kohorte nicht verbessert (Devine et al., 2011). Darüber hinaus führt aber die Evidenz aus der geringen Anzahl von verfügbaren randomisierten Studien zu einem begrenzten Interesse an dieser Technologie, da das Versagen durch die T-Zell Verminderung das Überleben zu verbessern nicht ausreichend gegeben ist (Wagner et al., 2005).

Eine Alternative zur vollständigen oder selektiven T-Zellverminderung (Depletion) ist die in den vergangenen zehn Jahren in verschiedenen Studien untersuchte Infusion von **unmanipulierten (nicht verminderten T-Zellen (replete)) haploidentischen Stammzellen**. Eine GvHD kann durch Interferenz mit T-Zell-Aktivierung und Proliferation unter Verwendung von Calcineurin-Inhibitoren (Cyclosporin, Tacrolimus), mTOR-Inhibitoren (Sirolimus) und Antiproliferationsmitteln (Methotrexat, Cyclophosphamid oder Mycophenolat) moduliert werden. Allerdings bleibt festzuhalten, dass auch trotz einer guten Kontrolle der akuten GvHD mit konventionellen Immunsuppressiva, 50% bis 70% der Patienten eine cGvHD entwickeln. Daher ist die häufigste Strategie die Nach-Transplantat-Immunsuppression mit bspw. Cyclophosphamid, welche die alloreaktiven Lymphozyten reduzieren soll (Luznik et al., 2008, Farhadfar and Hogan, 2016).

In präklinischen Modellen konnte gezeigt werden, dass sowohl die Transplantatsabstoßung als auch die GvHD, nach einer histo-inkompatiblen Knochenmarktransplantation durch eine Nach-Transplantatsbehandlung mit hochdosiertem Cyclophosphamid gehemmt werden kann. Dabei wirkt Cyclophosphamid als Reaktion auf die vorausgegangene Antigenstimulation stark toxisch auf die Lymphozytenproliferation. Basierend auf dieser Erfahrung berichteten Luznik und Kollegen über die Gesamtergebnisse von 67 Patienten, die bei hämatologischen Malignitäten eine haploidentische T-Zell-replete Knochenmarktransplantation nach einem nicht-myeloablativen Konditionierungsregime und hochdosiertem Cyclophosphamid zur in vivo Immunsuppression als GvHD-Prophylaxe erhielten, welche ergänzt wurde durch Mycophenolat mofetil und Tacrolimus. Ein sehr positives Ergebnis zeigte die relativ niedrige Inzidenz von Grad 2 bis 4 akuter GvHD (34%) und der NRM (15%) mit diesem Ansatz (Luznik et al., 2008).

Man kann abschließend festhalten, dass die Kontrolle vor allem der chronischen GvHD ein bzw. das wichtigste Therapieziel bei der Anwendung der allogenen haploidentischen HSCT ist, dies vor allem dann, wenn es keine Hinweise für eine Verringerung des Überlebens gibt. Die Morbidität der chronischen GvHD wirkt sich erheblich auf die Lebensqualität der Langzeitüberlebenden aus. Es lässt sich jedoch auch feststellen, dass jede der beiden aktuellen Therapieoptionen (T-Zell-deplete (abgereicherte) und T-Zell-replete (nicht verminderte)) für eine Kombination mit einer allogenen haploidenten HSCT immer noch einen großen unbefriedigten medizinischen Bedarf aufweisen:

- In der T-Zell-deplete allogenen 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 IR und hohen NRM-Raten (Reisner et al., 2011).
- In der T-Zell-replete allogenen 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 allogener haploidentischer HSCT erforscht wurden, zeigte sich eine hohe Inzidenz von Rezidiven und chronischer GvHD als Hauptprobleme.

Therapieansatz von Zalmoxis®

Zalmoxis® Es ist ein patientenspezifisches Medikament, wobei die Herstellung mit einer Lymphozytenapherese eines geeigneten Spenders beginnt. Es ist die erste Zelltherapie, welche als Begleittherapie in allogener haploidentischer HSCT von erwachsenen Patienten mit hohem Risiko für hämatologische maligne Erkrankungen zugelassen worden ist. Die anderen in Deutschland zur Behandlung der haploidenten hämatopoetischen Stammzelltransplantationen zugelassenen Arzneimittel besitzen keine Zulassung für die adjuvante Behandlung im Zusammenhang mit der allogenen haploidentischen HSCT.

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 sowie einer darauf zugrundeliegenden pair-matched Analyse, welche durch die EBMT durchgeführt wurde, die Zulassung zu erteilen (European Medicine Agency (EMA), 2016). 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

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Ausgehend von den bösartigen (malignen) hämatologischen Systemerkrankungen kommen für die Behandlung mit Zalmoxis® nur diejenigen Patienten mit den Indikationen AML, sAML und ALL in Frage, bei welchen auch eine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt wird. Deshalb beziehen sich auch nachfolgend die epidemiologischen Ausführungen nur auf diese klassifizierten Indikationen und ordnen diese für das deutsche Gesundheitswesen kurz ein.

Im Jahr 2012 wurden bei ca. 12.640 Personen in Deutschland Leukämien diagnostiziert. Oberhalb des 30. Lebensjahres erhöht sich das Risiko kontinuierlich, wobei eine höhere Inzidenz bei Männern als bei Frauen zu verzeichnen ist. Tabelle 3-1 fasst die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für die Leukämie in Deutschland zusammen (Robert Koch-Institut, 2015).

Tabelle 3-1 – Zusammenfassung der wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Leukämie (ICD-10 C91 – C95) in Deutschland (Robert Koch-Institut, 2015)

| Leukämien | | | | | | |
|--|-------------------|-------------------|------------------|---------------|--------------------------|---------------|
| ICD⁵-10 C91–95 | 2011 | | 2012 | | Prognose für 2016 | |
| | Männer | Frauen | Männer | Frauen | Männer | Frauen |
| Neuerkrankungen | 7.520 | 5.840 | 7.180 | 5.460 | 7.800 | 5.900 |
| rohe Erkrankungsrate¹ | 19,2 | 14,2 | 18,3 | 13,3 | 19,4 | 14,1 |
| standardisierte Erkrankungsrate^{1,2} | 14,1 | 8,9 | 13,3 | 8,2 | 13,3 | 8,6 |
| mittleres Erkrankungsalter³ | 70,0 | 72,0 | 71,0 | 73,0 | | |
| Sterbefälle | 4.083 | 3.535 | 4.155 | 3.445 | | |
| rohe Sterberate¹ | 10,4 | 8,6 | 10,6 | 8,4 | | |
| standardisierte Sterberate¹ | 6,9 | 4,2 | 6,8 | 4,0 | | |
| 5-Jahres-Prävalenz | 22.700 | 16.500 | 22.700 | 16.400 | | |
| | nach 5 Jahren | | nach 10 Jahren | | | |
| absolute Überlebensrate (2011 - 2012)⁴ | 50 % (34 - 58) | 55 % (31 - 58) | 34% (20 - 39) | 36% (23 - 45) | | |
| relative Überlebensrate (2011 - 2012)⁴ | 58 % (40 - 67) | 55 % (35 - 64) | 46% (28 - 54) | 46% (28 - 55) | | |

¹je 100.000 Personen²altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung³Median⁴in Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)⁵ICD = International Classification of Diseases

Für das Jahr 2016 hatte das RKI eine Inzidenz von 13.700 Leukämieerkrankungen in Deutschland prognostiziert. Mehr als ein Drittel der diagnostizierten Fälle waren CLL und etwa ein Viertel der Fälle AML (siehe Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Anteile der verschiedenen Leukämieformen an allen Neuerkrankungen (ICD-10 C91 – 95), Deutschland, 2011 – 2012 (Robert Koch-Institut, 2015)

| | ALL ¹ | CLL ² | AML ³ | CML ⁴ | Sonstige ⁵ |
|--------|------------------|------------------|------------------|------------------|-----------------------|
| Männer | 7 % | 40 % | 20 % | 8 % | 24 % |
| Frauen | 8 % | 36 % | 23 % | 9 % | 24 % |

¹Akute Lymphatische Leukämie (C91.0);

²Chronische Lymphatische Leukämie (C91.1);

³Akute Myeloische Leukämie (C92.0);

⁴Chronische Myeloische Leukämie (C92.1);

⁵inkl. ungenau bezeichnete Leukämieformen

Die allogene haploidentische HSCT ist typischerweise die bevorzugte potentiell kurative Therapie für erwachsene Patienten mit AML, ALL, CML, MDS, MPN und anderen hämatologischen Malignomen (Fabricius and Ramanathan, 2016, Passweg et al., 2016).

Wichtig für den Erfolg einer allogenen haploidentischen HSCT ist eine nahezu vollständige Übereinstimmung der HLA-Gewebemerkmale von Empfänger und Spender, da ansonsten Abstoßungsreaktionen ausgelöst werden können. Für etwa ein Drittel der Patienten können HLA-kompatible Geschwister-Spender ermittelt werden. Bei Eltern und anderen nahen Verwandten ist die Chance geringer (ZKRD Zentrales Knochenmarkspender-Register für die Bundesrepublik Deutschland gGmbH, 2017).

Seit der ersten allogenen haploidentischen HSCT in den 1950er Jahren, wurden weltweit mehr als 1 Million Transplantationen (Stand 2012) durchgeführt und die jährliche Transplantationsrate liegt bei knapp 70.000 pro Jahr (Henig and Zuckerman, 2014). Von diesen sind etwa 45% allogene mit den Hauptindikationen Leukämie (82%), Lymphome (11%) und Knochenmarkversagen (6%) (Apperley et al., 2016). Die Zahl der allogenen haploidentischen HSCT in Europa steigt stetig, mit einem steilen Anstieg in den letzten Jahren und erreicht etwa 8% aller allogenen haploidentischen HSCTs im Jahr 2013 (Apperley et al., 2016).

Auf Basis des Datenbestands des Deutschen Registers für Stammzell-Transplantationen (DRST) kann ausgewertet werden, wie sich Deutschland als Standort für allogene Transplantationen von blutbildenden Stammzellen in den zurückliegenden Jahren entwickelt hat. Die Registerdaten beruhen auf jährlichen Abfragen der durchgeführten Transplantationen durch den „DRST/EBMT Survey on Transplant Activity“ (Deutsches Register für Stammzelltransplantationen (DRST), 2016b). Die aktuelle Entwicklung der Fallzahlen allogener haploidentischer HSCT in Deutschland für den Zeitraum von 2005 bis 2015 wurden erfasst und nachfolgend unterschieden nach Erst- und gesamten allogenen Transplantationen dargestellt (Abbildung 3-2). Um eine Ersttransplantation handelt es sich, wenn der Patient bisher noch nie in irgendeiner Form mit blutbildenden Stammzellen transplantiert wurde, eine zusätzliche Transplantation liegt vor, wenn ein bereits transplantiertes Patient eine weitere Transplantation erhält.

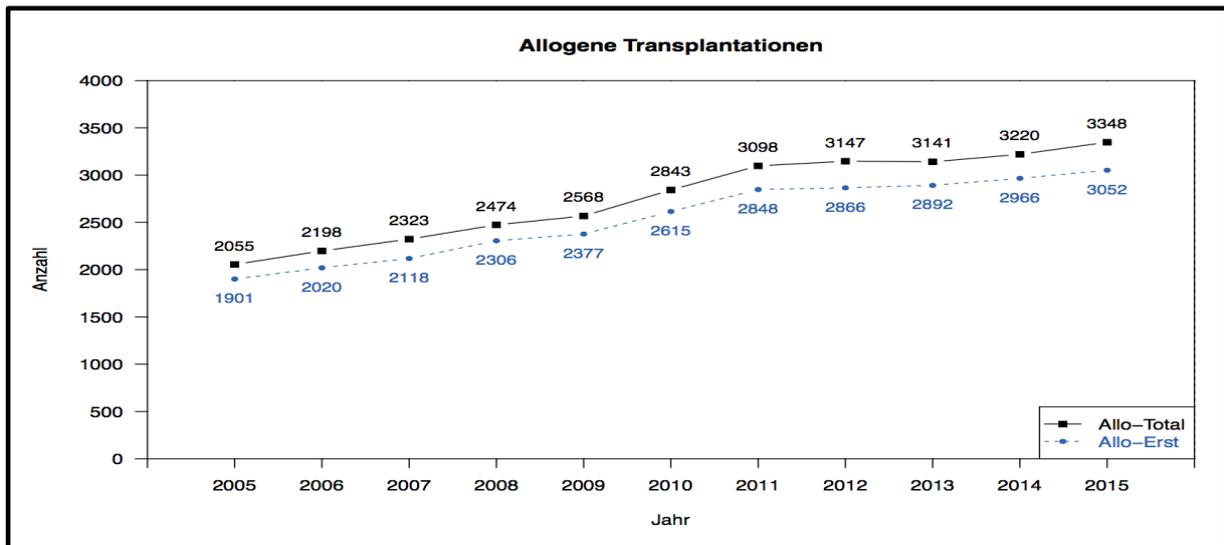


Abbildung 3-2: Entwicklung der Fallzahlen allogener haploidentischer HSCT in Deutschland (Deutsches Register für Stammzelltransplantationen (DRST), 2016a)

Angabe sind für jedes Transplantationsjahr die Zahl der Ersttransplantationen (Allo-Erst) und die Gesamtzahl aller Transplantationen (Allo-Total), d. h. die Summe von Erst- und Folge-Transplantationen.

Bei Spendertyp und Stammzellquelle bei allogener Ersttransplantation zeigt sich ein kontinuierlich hoher Anteil der Transplantationen von Stammzellen nicht-verwandter Spender und die gewohnt hohe Nutzung von peripherem Blut als Stammzellquelle (Tabelle 3-3). Im Gegensatz zu anderen europäischen Ländern spielt in Deutschland das UCB als Stammzellquelle nach wie vor keine nennenswerte Rolle (Deutsches Register für Stammzelltransplantationen (DRST), 2016a). Allgemein kann festgestellt werden, dass bei bösartigen Grunderkrankungen, insbesondere in fortgeschrittenen Stadien, das periphere Blut gegenüber dem KM bevorzugt wird, da nach Transplantation von peripheren Blutstammzellen der GvL-Effekt stärker ausgeprägt ist als nach Transplantation von KM (Deutsches Register für Stammzelltransplantationen (DRST), 2016a). Umgekehrt wird bei nicht-malignen Grunderkrankungen KM als Stammzellquelle bevorzugt, da hier der GvL-Effekt keine Bedeutung hat und das Risiko der chronischen GvHD nach Knochenmark-Transplantation geringer ist als nach Transplantation mit Stammzellen aus peripherem Blut.

Tabelle 3-3: Frequenzen allogener Ersttransplantationen in Deutschland, aufgeschlüsselt nach Spendertyp und Stammzellquelle (Deutsches Register für Stammzelltransplantationen (DRST), 2016a), gekürzt

| Jahr | Spendertyp und Stammzellquelle | | | | | | | | | | | Gesamt | |
|---------------|--------------------------------|-------------|-----------|------------|-------------|----------|-----------|------------|-------------|--------------|------------|--------------|----|
| | verwandt | | | | | | | | | unverwandt | | | |
| | HLA-id | | | HLA-MM | | | Zwilling | | | KM | PB | | CB |
| KM | PB | CB | KM | PB | CB | KM | PB | KM | PB | | | CB | |
| 2005 | 106 | 534 | * | 7 | 89 | * | 0 | 6 | 176 | 983 | * | 1901 | |
| 2006 | 75 | 518 | 2 | 5 | 97 | 0 | 3 | 12 | 175 | 1124 | 9 | 2020 | |
| 2007 | 99 | 530 | 1 | 9 | 114 | 0 | 3 | 3 | 147 | 1206 | 6 | 2118 | |
| 2008 | 102 | 530 | 0 | 8 | 91 | 0 | 1 | 4 | 203 | 1348 | 19 | 2306 | |
| 2009 | 113 | 512 | 2 | 17 | 101 | 0 | 3 | 7 | 181 | 1415 | 26 | 2377 | |
| 2010 | 121 | 504 | 0 | 28 | 96 | 0 | 2 | 6 | 232 | 1607 | 19 | 2615 | |
| 2011 | 112 | 517 | 0 | 31 | 100 | 0 | 3 | 6 | 234 | 1818 | 27 | 2848 | |
| 2012 | 131 | 527 | 3 | 34 | 90 | 1 | 0 | 9 | 258 | 1800 | 13 | 2866 | |
| 2013 | 81 | 538 | 2 | 51 | 94 | 0 | 4 | 9 | 225 | 1881 | 7 | 2892 | |
| 2014 | 122 | 523 | 2 | 63 | 131 | 0 | 0 | 3 | 235 | 1884 | 3 | 2966 | |
| 2015 | 117 | 548 | 0 | 74 | 144 | 0 | 2 | 5 | 267 | 1895 | 0 | 3052 | |
| Gesamt | 2267 | 8697 | 12 | 407 | 1704 | 1 | 41 | 127 | 3839 | 20414 | 129 | 37638 | |

HLA-id verwandt: HLA-identisches Geschwister, HLA-MM verwandt: partiell HLA-identischer verwandter Spender, Zwilling: eineiiger Zwilling, unverwandt: HLA-identischer oder partiell HLA-identischer unverwandter Spender. KM: Knochenmark, PB: peripheres Blut, CB: Nabelschnurblut

** Nabelschnurblut-Transplantationen wurden bis 2005 unter PB subsumiert.*

Ausgehend von den gesamten Transplantationstätigkeiten (vgl. Tabelle 3-3) kann die Zielpopulation für Zalmoxis® (alle allogenen haploidentischen HSCT) aus den HLA-MM verwandten, partiell HLA-identischen verwandten Spendern, mit einer Anzahl von 218 (HLA-MM, KM 74 + PB 144 = 218) Spendern in 2015 in Deutschland bestimmt werden. Durch Kombination der EBMT-Daten (Passweg et al., 2016) mit den Daten des deutschen Registers für Stammzelltransplantationen (Deutsches Register für Stammzelltransplantationen (DRST), 2016a) kann die Gesamtzahl der allogenen haploidentischen HSCT für die Zalmoxis® Zielpopulation geschätzt werden (Passweg et al., 2016).

Die aktuellsten Daten des EBMT-Registers umfassen eine Übersicht aller im Jahr 2014 durchgeführten Verfahren in den EBMT Zentren. Diese können als Unterstützung genutzt werden, um die Patientenzahlen entlang eines vorgeschlagenen Algorithmus (siehe Abbildung 3-3), der die Schätzung beschreibt wie viele allogene haploidentische HSCT-Verfahren möglicherweise durch die Zugabe von Zalmoxis® unterstützt werden können, zu berechnen.

Insbesondere ist es durch die EBMT-Daten möglich, alle haploidentischen Prozeduren, die bei Erwachsenen durchgeführt werden, von denen zu trennen, die bei pädiatrischen Patienten durchgeführt wurden (Analyse verfügbar für die Gesamtzahl der allogenen haploidentischen HSCT), da im Bericht des deutschen Registers weder zwischen Kindern und Erwachsenen noch

zwischen den hämatologischen und anderen Malignitäten unterschieden wird. Als ein zweiter Schritt kann der Prozentsatz der Prozeduren, die bei Erwachsenen durchgeführt werden, auf die Statistiken angewendet werden, welche die Anzahl von allogenen haploidentischen HSCT-Prozeduren durch die zugrundeliegende Indikation (maligne und nicht maligne) zeigen. Verfügbar sind auch im Detail die Daten, welche die Art der malignen Erkrankung (z. B. AML, ALL, etc.) spezifizieren und damit das anwendbare Verfahren determinieren.

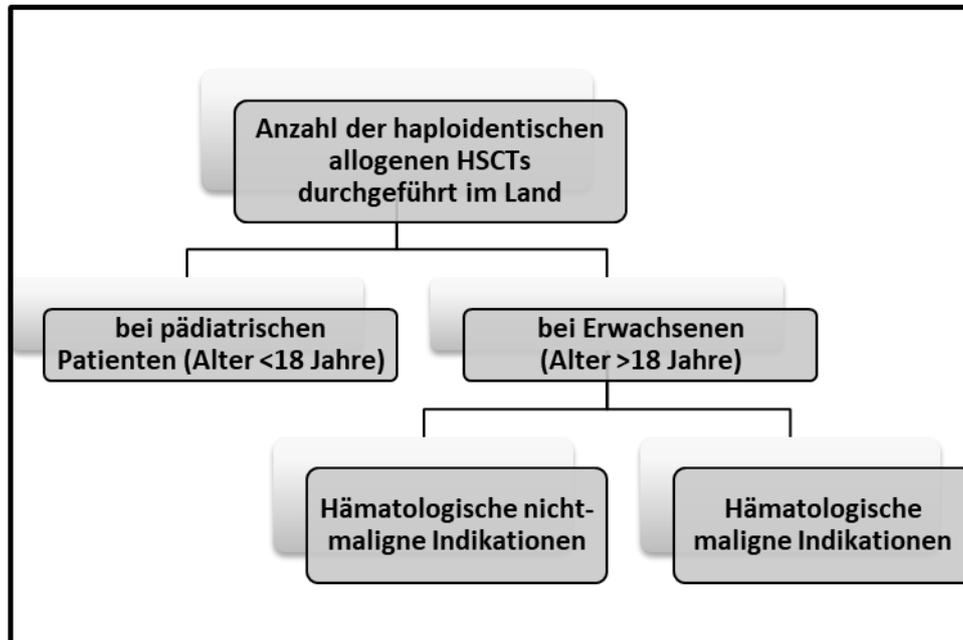


Abbildung 3-3: Algorithmus für die Schätzung der potenziellen Zalmoxis® Zielpopulation (MolMed S.p.A., eigene Darstellung)

HSCTs = Hematopoietic Stem Cell Transplantation (Hämatopoetische Stammzelltransplantation)

Im EBMT haben nach Abzug der Kinder und sonstigen hämatologischen Erkrankungen 82,5% hämatologische Malignitäten und davon haben 53,9% der Patienten eine zugrundeliegende Indikation der Leukämien. Wendet man diese Prozentsätze und die Berechnung auf die im Jahr 2015 berichteten 218 deutschen Patienten an, können für 2015 133 Patienten mit hämatologischen Malignitäten bestimmt werden. Aus Gründen der Verdeutlichung der Entwicklung der Patientenzahlen, sind jeweils die Vorjahresberichtsdaten (2014) mit berichtet worden. In der Entwicklung zwischen 2014 und 2015 ergibt sich ca. ein 10,5% Anstieg der Patientenzahlen. Die Ergebnisse der oben beschriebenen Berechnungen sind in Tabelle 3-4 dargestellt.

Tabelle 3-4: Zusammenfassung der gegenwärtigen allogenen haploidentischen HSCTs in Deutschland für die zuletzt berichteten Jahre 2014/2015 für Erst- und Zweittransplantationen sowie Leukämiefälle, eigene Darstellung auf Basis (Deutsches Register für Stammzelltransplantationen (DRST), 2016a) und des EBMT Registers (European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), 2015)

| | EBMT ⁵ Register | | Deutschland | | | |
|---|-------------------------------|--------|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| | | | 2014 Allo 1ste ⁶ | 2014 Allo 2te ⁷ | 2015 Allo 1ste ⁶ | 2015 Allo 2te ⁷ |
| allogene haploidentische HSCTs ⁸ | 717 | 100,0% | 194 | 17 | 218 | 21 |
| Pädiatrische Patienten | 186 | 25,9% | 50 | 4 | 57 | 5 |
| Erwachsene Patienten | 531 | 74,1% | 144 | 13 | 161 | 16 |
| nachfolgend nur erwachsene Patienten | | | | | | |
| Andere hämatologische Indikationen | 93 | 17,5% | 25 | 2 | 28 | 3 |
| Hämatologische Malignitäten | 438 | 82,5% | 119 | 11 | 133 | 13 |
| Leukämie Patienten | 236 | 53,9% | 64 | 6 | 72 | 7 |
| AML ¹ | 153 | | | | | |
| ALL ² | 69 | | | | | |
| CML ³ | 7 | | | | | |
| CLL ⁴ | 7 | | | | | |
| Andere Hämatologische Malignitäten | 202 | 46,1% | 55 | 5 | 61 | 6 |

¹ Akute Myeloische Leukämie (C92.0);

² Akute Lymphatische Leukämie (C91.0);

³ Chronische Myeloische Leukämie (C92.1);

⁴ Chronische Lymphatische Leukämie (C91.1);

⁵ European Group for Blood and Marrow Transplantation
(Europäische Gruppe für Blutstammzell- und Knochenmarktransplantation)

⁶ Allo 1ste = Allogene Ersttransplantationen;

⁷ Allo 2te = Allogene Zweit- und Mehrfachtransplantationen

⁸ HSCTs = Hematopoietic Stem Cell Transplantation (Hämatopoetische Stammzelltransplantation)

Neben allogenen Ersttransplantationen sind im Weiteren auch die allogenen Zweit- und Folgetransplantationen bedeutsam. Diese wurden auf Basis der Differenz zwischen allen allogenen Transplantationen und den Ersttransplantationen berechnet und extrapoliert (vgl. Abbildung 3-4).

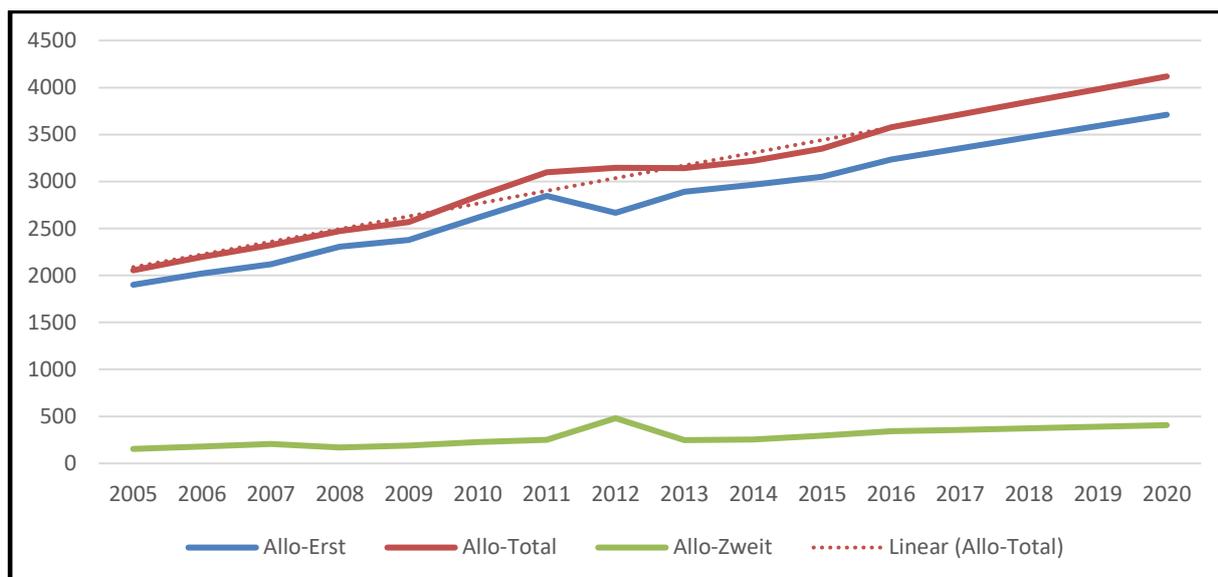


Abbildung 3-4: Allogene Transplantationen – Alle, Erste und Zweite und Folgetransplantationen (Extrapolation) (Deutsches Register für Stammzelltransplantationen (DRST), 2016a)

Allo-Erst = Allogene Ersttransplantationen;
 Allo-Zweit = Allogene Zweit- und Mehrfachtransplantationen
 Allo-Total = Alle allogenen Transplantationen
 Linear = Trendlinie

Zur Bestimmung der Anzahl der Leukämiepatienten, die eine Zweit- und Folgetransplantation erhielten, werden keine konkreten Daten aus dem DRST berichtet. Um näherungsweise eine Entwicklung zu prognostizieren, wurde das Verhältnis der Ersttransplantationen analog auf die Zweit- und Folgetransplantation angewendet. Nach Extrapolation können so für das Jahr 2014 = 254 und für das Jahr 2015 = 296, Zweit- und Folgetransplantationen berechnet werden. Nachfolgend wurde von der Gesamtzahl aller Ersttransplantationen (2014 = 2966; 2015 = 3052) der Prozentanteil (2014 = 6,54%; 2015 = 7,14%) von allogenen haploidenten Ersttransplantationen (siehe Tabelle 3-3) bestimmt und dann mit den extrapolierten Zweit- und Folgetransplantationen multipliziert. Daraus ergibt sich für 2015 eine Gesamtzahl von 21 (17 = 2014) allogenen haploidentischen HSCT Zweit- und Folgetransplantationen. Wendet man darauf die Prozentsätze aus dem EBMT-Register analog zur Berechnung der Ersttransplantationen an erhält man 7 (2015) Patienten mit einer Leukämie (vgl. Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Extrapolierte allogene haploidentische Zweit- und Folgetransplantationen für Deutschland auf Basis des DRST und dem EBMT-Register (Deutsches Register für Stammzelltransplantationen (DRST), 2016a, Passweg et al., 2016)

| | 2014 | 2015 |
|---|------|------|
| Gesamte haploidentische Transplantationen (alle Diagnosen) | 17 | 21 |
| Hämatologische Malignitäten | 11 | 13 |
| Alle Leukämien | 6 | 7 |

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Bei beiden Geschlechtern blieben die altersstandardisierten Erkrankungsraten zwischen 1999 und 2012 relativ stabil, die altersstandardisierten Sterberaten sind hingegen kontinuierlich zurückgegangen (Abbildung 3-5) (Robert Koch-Institut, 2016). Die rohe Erkrankungsrate verhält sich ähnlich und liegt für 2011 bei Männern bei 19,2 bei Frauen bei 14,2 je 100.000 Personen und für 2012 bei 18,3 (Männer) und 13,3 (Frauen). Die Prognose der Leukämien ist von der Krankheitsform und vom Diagnosealter abhängig. Sie ist mit Abstand am günstigsten für die Leukämieformen im Kindesalter, während bei den Erwachsenen die akuten Formen weiterhin eine eher schlechte Prognose haben (Abbildung 3-6). Insgesamt leben 10 Jahre nach Diagnosestellung noch etwa ein Drittel der erkrankten Erwachsenen. Eine dauerhafte Heilung ist nur selten zu erzielen, z.B. nach einer risikoreichen allogenen haploidentischen HSCT.

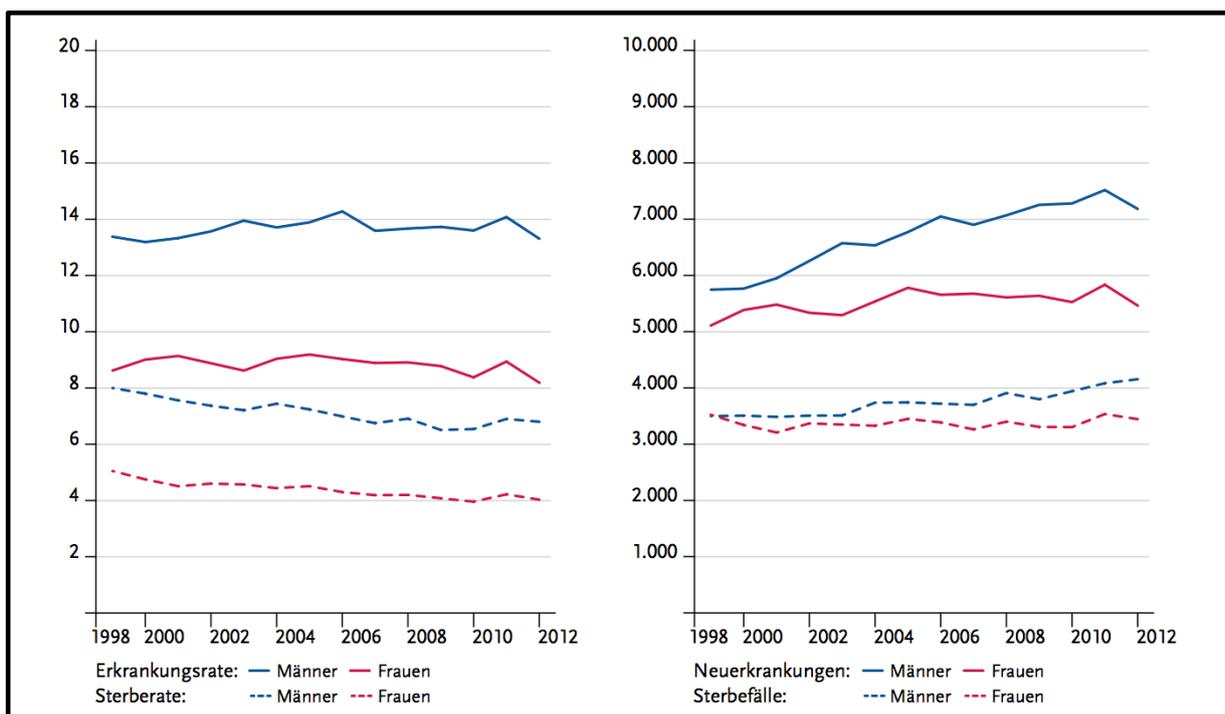


Abbildung 3-5: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten (je 100.000; Europastandard) sowie Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle, nach Geschlecht, ICD-10 C91 – C95, Deutschland 1999 – 2012 (Robert Koch-Institut, 2015)

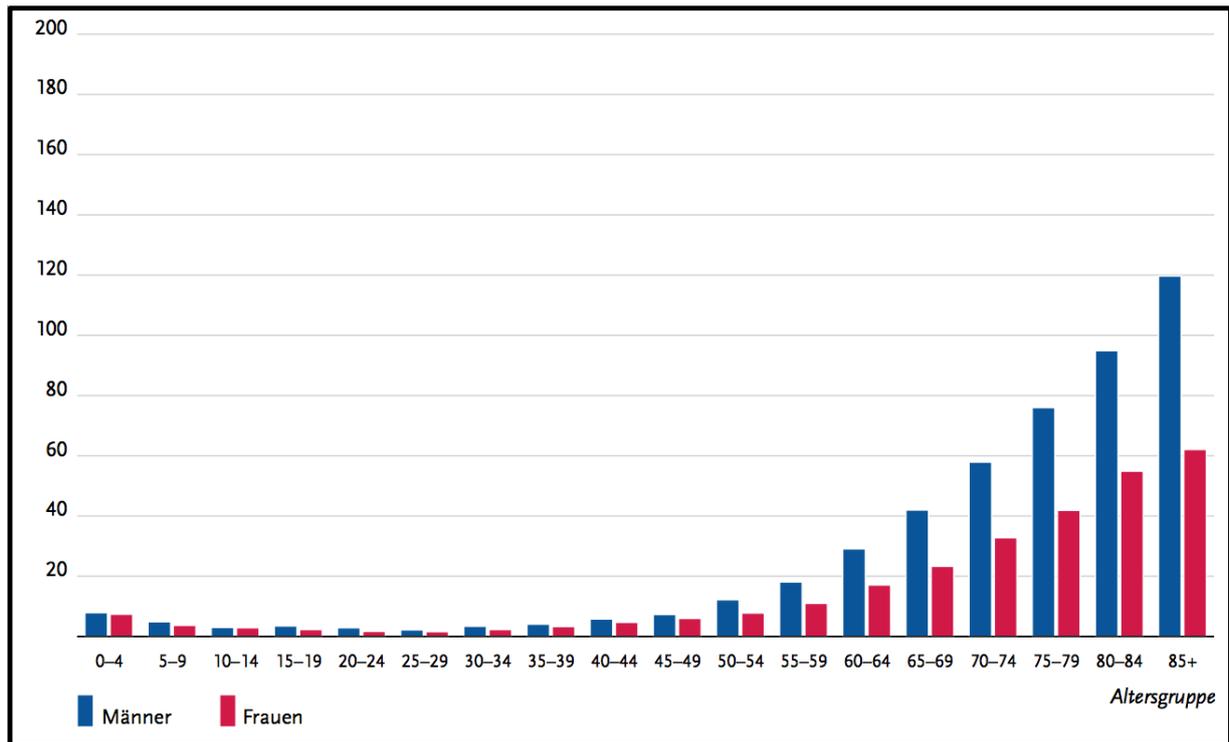


Abbildung 3-6: Altersspezifische Erkrankungsrate nach Geschlecht, ICD-10 C91 – C95, Deutschland 2011 – 2012 je 100.000 (Robert Koch-Institut, 2015)

Von den stabilen Entwicklungen der Erkrankungsrate und den moderaten Steigerungen bei Neuerkrankungen kann grundsätzlich auch in Zukunft ausgegangen werden. Die Sterberate werden auch weiter sinken, insbesondere durch neue und bessere Therapieverfahren. Insbesondere durch die Weiterentwicklung der Stammzelltransplantationsverfahren und innovativen Zelltherapien wird folglich die Anzahl der Transplantationen im Durchschnitt um 5% steigen (Abbildung 3-7; Extrapolation auf Basis der Vergangenheit).

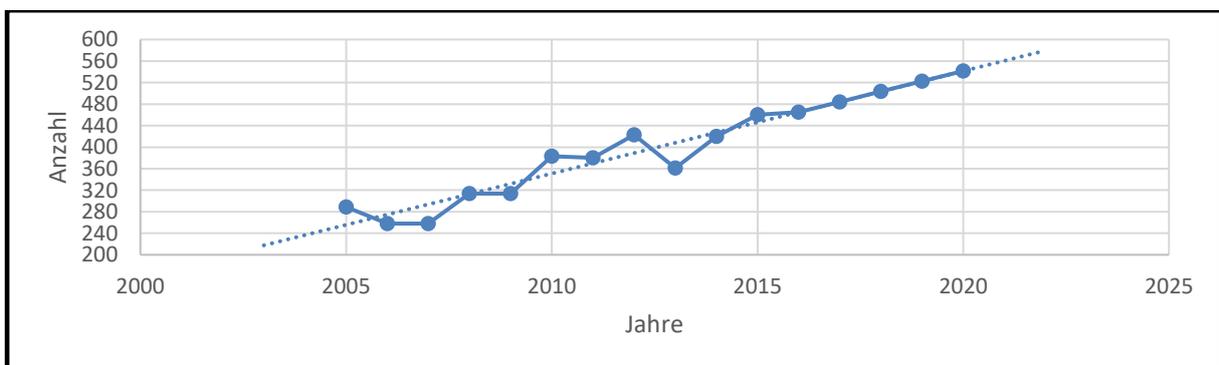


Abbildung 3-7: Entwicklung der allogenen Ersttransplantationen: Nutzung von Knochenmark (KM) als Stammzellquelle (Extrapolation) (Deutsches Register für Stammzelltransplantationen (DRST), 2016a), eigene Darstellung und Extrapolation 2016 bis 2020

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Der obige Link ist nicht mehr gültig. Nach Rücksprache mit dem G-BA wurde folgender Link als Grundlage verwendet:

http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Maerz_2017.pdf

Tabelle 3-6: Anzahl der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)-Patienten in der Zielpopulation

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) | Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) | Anzahl der GKV ³ -Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) |
|---|---|--|
| 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. | 130 – 146 (allogene Erst- und Zweittransplantationen mit hämatologischer Malignität) | 112 – 126 (allogene Erst- und Zweittransplantationen mit hämatologischer Malignität) |
| Zalmoxis [®] | 117 – 167 (+/- 10% Unsicherheit) ⁴ | 101 – 139 (+/- 10% Unsicherheit) ⁴ |

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

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

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.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Abschätzung der Zielpopulation beruht auf den absoluten Prävalenzangaben pro Jahr in Deutschland sowie den vorgenommenen Extrapolationen und Gewichtungen, den Prozentanteilen auf Basis des EBMT-Register und auf dem Anteil der GKV-Versicherten in der Gesamtbevölkerung. Diese sind berechnet für erwachsene Patienten mit hämatologischen Malignitäten mit hohem Risiko, für welche eine allogene haploidentische HSCT in Frage kommt und für welche Zalmoxis[®] als Begleittherapie angewendet werden kann (Deutsches Register für Stammzelltransplantationen (DRST), 2016a, European Medicine Agency (EMA), 2017, European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), 2015, GKV-Spitzenverband, 2017).

Bei der Zielpopulation handelt es sich ausschließlich um erwachsene Patienten mit einer hämatologischen Malignität, da für Zalmoxis[®] keine Zulassung für Kinder besteht. Dabei wurden die Patientenzahlen der beiden zuletzt berichteten Jahre 2014 und 2015 zugrunde gelegt. Aufgrund der zum Teil notwendigen Extrapolationen sowie der möglichen Abweichungen über die Zeit (Steigerung von 10,5% zu EBMT-Register Daten 2014) wurde dieser Unsicherheit durch eine Annahme Rechnung getragen und für die berichteten Zahlen von 2014 und 2015 eine Spanne von +/- 10% berechnet. Die untere Grenze stellt die berichteten Zahlen von 2014 inklusive -10% und die obere Grenze die berichteten Zahlen von 2015 inklusive +10% da. Tabelle 3-7 zeigt die Berechnung der Zielpopulation, inklusive der +/- 10% Unsicherheit.

Tabelle 3-7 Berechnung der Zielpopulation +/- 10% Unsicherheit (basierend auf Zahlen in Tabelle 3-4), eigene Berechnung Dompé S.p.A basierend auf (GKV-Spitzenverband, 2017, European Medicine Agency (EMA), 2017, European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), 2015, Deutsches Register für Stammzelltransplantationen (DRST), 2016a)

| | 2014 | | | | | | 2015 | | | | | |
|------------------------------------|-----------|-----|------|----------|-----|------|-----------|-----|------|----------|-----|------|
| | 100% | 10% | -10% | 100% | 10% | -10% | 100% | 10% | -10% | 100% | 10% | -10% |
| | Allo 1ste | | | Allo 2te | | | Allo 1ste | | | Allo 2te | | |
| allogene haploidentische HSCT | 194 | 213 | 175 | 17 | 18 | 15 | 218 | 240 | 196 | 21 | 23 | 19 |
| Pädiatrische Patienten | 50 | 55 | 45 | 4 | 4 | 4 | 57 | 63 | 51 | 5 | 6 | 5 |
| Erwachsene Patienten | 144 | 158 | 130 | 13 | 14 | 11 | 161 | 177 | 145 | 16 | 18 | 15 |
| Andere hämatologische Indikationen | 25 | 28 | 23 | 2 | 2 | 2 | 28 | 31 | 25 | 3 | 3 | 3 |
| Hämatologische Malignitäten | 119 | 131 | 107 | 11 | 12 | 10 | 133 | 146 | 120 | 13 | 14 | 12 |

¹ Allo 1ste = Allogene Ersttransplantationen;

² Allo 2te = Allogene Zweit- und Mehrfachtransplantationen;

³ HSCTs = Hematopoietic Stem Cell Transplantation (Hämatopoetische Stammzelltransplantation)

Zur Berechnung der Zalmoxis[®] Zielpopulation wurden die Zahlen der allogenen Erst- und der Zweit- oder Mehrfachtransplantationen verwendet und dann jeweils die berechneten Zahlen für die Population mit hämatologischen Malignitäten addiert (2014 119 Allo 1ste & hämatologische Malignitäten + 11 Allo 2te & hämatologische Malignitäten = 130; 2015 133 Allo 1ste & hämatologische Malignitäten + 13 Allo 2te & hämatologische Malignitäten = 146). Die berücksichtigte Unsicherheitsspanne berechnet sich entsprechend mit den -10% Werten

2014 (107 Allo 1ste & hämatologische Malignitäten + 10 Allo 2te & hämatologische Malignitäten = 117) und den +10% Werten 2015 (146 Allo 1ste & hämatologische Malignitäten + 14 Allo 2te & hämatologische Malignitäten = 160).

Der Anteil an GKV-Versicherten wurde auf Grundlage einer Veröffentlichung des GKV-Spitzenverbandes vom Dezember 2016 berechnet (GKV-Spitzenverband, 2017): In der Bundesrepublik leben 82,18 Millionen (2015) Krankenversicherte, davon sind 71,9 Millionen Personen in der GKV versichert, was einem Anteil der in der GKV versicherten Personen von 86,55% entspricht. Die Berechnung der Zalmoxis® Zielpopulation in der GKV wurde durch Dreisatzrechnung, mit der Prozentzahl des GKV-Versichertenanteils und des unteren und oberen Anteils der berechneten Zielpopulation, bestimmt. Für die gesamte Zalmoxis® Zielpopulation ergibt sich damit eine Population (allogener Erst- und Zweittransplantationen mit hämatologischer Malignität) von 130 – 146 und in der GKV von 112 – 126. Unter Berücksichtigung der Unsicherheit von +/- 10% ergibt sich eine berechnete Spanne von 117 – 146 Patienten für die Zalmoxis® Zielpopulation und 101 bis 139 Patienten für die Zalmoxis® Zielpopulation in der GKV.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | Ausmaß des Zusatznutzens | Anzahl der Patienten in der GKV ¹ |
|--|---|--|---|
| Zalmoxis® | Erwachsene Patienten mit hämatologischen Malignitäten mit hohem Risiko, für welche eine allogene haploidentische HSCT 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) ² |

¹ Gesetzliche Krankenversicherung;

² +/- 10% Unsicherheit basiert auf den berichteten Zahlen 2014/2015 und einer Annahme ausgehend von den Entwicklungszahlen der Vergangenheit im EBMT-Register.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Patientengruppe, für die ein beträchtlicher therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, entspricht der Zielpopulation, die für eine Therapie mit Zalmoxis[®] infrage kommt (TBELLE). Nach Stand der medizinischen Erkenntnis kann derzeit keine weitere Differenzierung hinsichtlich des Therapieerfolgs nach anderen Parameter vorgenommen werden. Alle Patienten im Indikationsgebiet, für die eine Therapie indiziert ist, haben nach derzeitigem Stand des Wissens die gleiche Chance auf einen Therapieerfolg mit Zalmoxis[®].

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Zalmoxis[®] gegenüber Infusion mit CD34+ -Zellen in Kombination mit einer fixen Dosis von T-Zellen (1×10^4 / kg) oder einer unmanipulierten, haploidentischen Knochenmarktransplantation, gefolgt von hochdosiertem Cyclophosphamid wurde auf Basis einer Einarmstudie (TK007) und einer pair-matched Analyse (basierend auf der Studie TK007 und verfügbaren Patienten aus der Studie TK008 und Vergleichsdaten des EBMT Registers) bewertet.

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

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

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

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen

berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zu verfügbaren relevanten Leitlinien wurden durch eine Suche nach den Indikationen

- Akute Myeloische Leukämie / Acute myeloid leukemia (AML)
- Myelodysplastisches Syndrom / Myelodysplastic syndrome (MDS)
- Akute Lymphatische Leukämie / akute lymphoblastische Leukämie / acute lymphocytic leukemia / acute lymphoid leukemia / acute lymphoblastic leukemia (ALL)
- Graft-versus-Host-Krankheit / Graft-versus-Host-Disease (GvHD)
- Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT)

festgestellt. Die Suche wurde zuletzt am 03.07.2017 durchgeführt. Die Suche erfolgte in den folgenden Datenbanken bzw. über die Internetseiten der folgenden Organisationen:

- The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database). (<http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced>)
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) (<http://www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-suche.html>)
- Canadian Medical Association Infobase (www.cma.ca/cpgs)
- Deutsche Agentur für Health Technology Assessment (DAHTA) Datenbank (<http://www.dimdi.de/static/de/db/dbinfo/dahta.htm>)
- G-BA (www.g-ba.de)
- Guidelines International Network (G-I-N) (www.g-i-n.net/)
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (www.iqwig.de)
- MEDLINE (PubMed)
- National Guideline Clearinghouse (NGC) (www.guidelines.gov)
- National Health Service UK (NHS) Guidance (<https://www.nice.org.uk/guidance>)

- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
(<http://www.sign.ac.uk/guidelines/>)
- Turn Research Into Practice Database (TRIP)(www.tripdatabase.com)
- World Health Organization (WHO)

Es wurden nach Leitlinien und soweit dies möglich ist in der jeweiligen Datenbank nach systematischen Reviews gesucht. Ergänzend folgte noch eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien, wie z.B. Onkopedia. Die Ergebnisse sind nachfolgend zusammenfassend dargestellt.

Die Leitliniensuche zu HSCT konnte keine Leitlinie mit unmittelbarer Relevanz für Zalmoxis[®] identifizieren. Die Mehrheit der Leitlinien beschreibt die Anforderungen an eine HSCT. Auswirkungen, wie GvHD werden in eigenen Leitlinien beschrieben. Für Deutschland ist daher die Zusammenstellung der Onkopedia-Leitlinien zur allogenen Stammzelltransplantation als umfassendste Leitlinienzusammenstellung zu nennen. Diese umfassen die Leitlinien zu Allgemeine Anforderungen, akute Graft-versus-Host Erkrankung (DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., 2017d), chronische Graft-versus-Host Erkrankung (DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., 2017e), Indikationen, Konditionierung Monitoring, Chimärismusanalysen und Bestimmung der minimalen Resterkrankung (MRD) sowie Spenderauswahl.

Die identifizierten Leitlinien bezüglich AML, MDS, und ALL empfehlen im Wesentlichen die allogene Stammzelltransplantation als eine Behandlungsvariante, ohne dies weiter zu spezifizieren. Ein minimaler Teil führt auch Nachteile wie auch GvHD auf. Zusammenfassend ist zu sagen, dass in Bezug auf Zalmoxis[®] keine unmittelbar relevante Leitlinie gefunden werden konnte. Im Speziellen sind als die wichtigsten identifizierten Leitlinien für die jeweiligen Bereiche zu nennen:

Akute myeloische Leukämie (AML)

- Alberta Health Services (2015)
- American Society for Blood and Marrow Transplantation (2008)
- Cancer Care Ontario (2012)
- Cancer Care Ontario (2016c)
- DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (2017b)
- NICE (2016)

Für Patienten mit AML werden den genannten Leitlinien in erster Linie verschiedene Chemotherapien empfohlen. Für ausgewählte Hochrisiko-Patienten stellt die allogene Stammzelltransplantation eine Behandlungsoption in der ersten vollständigen Remission dar, bzw. in späteren Remissionen.

Myelodysplastisches Syndrom (MDS)

- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (2012)
- American Society for Blood and Marrow Transplantation (2009)
- British Committee for Standards in Haematology (2013)
- British Committee for Standards in Haematology (2014)
- Cancer Care Ontario (2012)
- DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (2016)
- European Society for Medical Oncology (2014)
- IKNL (NL) - Comprehensive Cancer Organisation in the Netherlands (2002)
- NICE (2016)

Die klinischen Leitlinien zur Behandlung von des Myelodysplastisches Syndroms führen je nach Typus Chemotherapien, Bestrahlung oder die Behandlung mit Azacitidine an. Die allogene Stammzelltransplantation wird als die einzige heilende Option für Hochrisiko-Patienten angesehen.

Akute lymphatische Leukämie / akute lymphoblastische Leukämie (ALL)

- Alberta Health Services (2016)
- American Society for Blood and Marrow Transplantation (2012)
- Cancer Care Ontario (2016a)
- Cancer Care Ontario (2016b)
- DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (2017a)
- NICE (2016)
- Pidala et al. (2011)

Die klinischen Leitlinien führen zur Behandlung von ALL die Verwendung von Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKIs) bei erwachsenen Patienten mit Ph + ALL an. Für schwere Fälle mit einem kurativen Ansatz werden allogene Stammzelltransplantationen als eine Behandlungsoption in Betracht bezogen. Für Zalmoxis[®] konnte keine unmittelbar relevante klinische Leitlinie identifiziert werden.

Graft versus Host Krankheit (GvHD)

Weiterhin wurde eine Leitliniensuche nach Graft-Versus-Host-Krankheit durchgeführt. Als wesentliches Ergebnis sind hier die Leitlinien zu akuter und chronischer Graft-Versus-Host-Krankheit zu nennen. Als wesentliche Leitlinien sind zu nennen:

- Australian and New Zealand Society of Blood Transfusion Ltd (ANZSBT) (2011)
- British Committee for Standards in Haematology (2012a)
- British Committee for Standards in Haematology (2012b)
- Cancer Care Ontario (2013)
- Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation e.V. (2017b)
- Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation e.V. (2017a)
- Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) (2011)
- Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) (2015)
- DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (2017d)
- DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (2017e)
- Estcourt et al. (2017)
- Holtick et al. (2014)
- Jagasia et al. (2015)
- Kharfan-Dabaja et al. (2014)
- Raanani et al. (2008)
- Salmasian et al. (2010)
- Simancas-Racines et al. (2015)
- Theurich et al. (2012)

Als genannte Maßnahmen zur Behandlung von chronischer GvHD sind in erster Linie die Gabe von Kortikosteroiden, zu nennen. Bei milden Symptomen sollte der Einsatz symptomorientiert entweder topisch oder mit niedrig-dosierten Steroiden erfolgen. Des Weiteren nennen die klinischen Leitlinien Calcineurin-Inhibitoren (Cyclosporin, Tacrolimus) als gängige Behandlungsoption der Immunsuppression. In nächster Linie werden weiter genannt Extrakorporale Photopherese für chronische GvHD bei Haut, Mund oder Leber, sowie mTOR

Inhibitoren (Sirolimus, Everolimus), Mycophenolatmofetil (MMF), Methotrexat, sowie polyklonale Anti-Thymozyt-Globuline.

Bei akuter GvHD sind in erster Linie ebenso der Einsatz von Immunosuppressiva (Ciclosporin, Tacrolimus) zu nennen. Des Weiteren erfolgt der Einsatz von systemischen Kortikosteroiden oder Methotrexat, sowie weiteren oben unter chronischer GvHD aufgeführten Maßnahmen.

Es konnte keine für den Therapieansatz von Zalmoxis[®] relevante Leitlinie identifiziert werden.

Die Angaben zum therapeutischen Bedarf wurden auf Grundlage der Registerdaten des Robert-Koch-Instituts (Robert Koch-Institut, 2016, Robert Koch-Institut, 2015), dem Deutschen Register für Stammzelltransplantationen (Deutsches Register für Stammzelltransplantationen (DRST), 2016a) sowie dem Europäischen Register für Stammzelltransplantationen (European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), 2015).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. AGENCY FOR HEALTHCARE RESEARCH AND QUALITY (AHRQ). 2012. *Stem cell transplantation in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia* [Online]. Rockville MD: National Guideline, Clearinghouse. Available: <https://www.guidelines.gov/summaries/summary/45887/stem-cell-transplantation-in-myelodysplastic-syndromes-and-acute-myeloid-leukemia?q=Acute+AND+myeloid+AND+leukemia> [Accessed 19.09.2017].
2. ALBERTA HEALTH SERVICES. 2015. *Acute myeloid leukemia* [Online]. Available: <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe006-aml.pdf> [Accessed 25.09.2017].
3. ALBERTA HEALTH SERVICES. 2016. *Acute lymphoblastic leukemia* [Online]. Available: <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe005-all.pdf> [Accessed 25.09.2017].
4. AMERICAN SOCIETY FOR BLOOD AND MARROW TRANSPLANTATION. 2008. *The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of acute myeloid leukemia in adults* [Online]. Available: http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=15121&nbr=7416&ss=6&xl=999 [Accessed 25.09.2017].
5. AMERICAN SOCIETY FOR BLOOD AND MARROW TRANSPLANTATION. 2009. *The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of myelodysplastic syndromes* [Online]. Available: [http://www.bbmt.org/article/S1083-8791\(08\)00590-9/pdf](http://www.bbmt.org/article/S1083-8791(08)00590-9/pdf) [Accessed 25.09.2017].
6. AMERICAN SOCIETY FOR BLOOD AND MARROW TRANSPLANTATION. 2012. *The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of adult acute lymphoblastic leukemia: update of the 2006 evidence-based review.* [Online]. Available: <https://www.guideline.gov/summaries/summary/36630> [Accessed 25.09.2017].
7. ANTIN, J. H. 2011. T-cell depletion in GVHD: less is more? *Blood*, 117, 6061-2.
8. APPERLEY, J., NIEDERWIESER, D., HUANG, X. J., NAGLER, A., FUCHS, E., SZER, J. & KODERA, Y. 2016. Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Global Overview Comparing Asia, the European Union, and the United States. *Biol Blood Marrow Transplant*, 22, 23-6.
9. AUSTRALIAN AND NEW ZEALAND SOCIETY OF BLOOD TRANSFUSION LTD (ANZSBT). 2011. *Guidelines for Prevention of Transfusion-Associated Graft-Versus-Host Disease (TA-GVHD)* [Online]. Available: https://www.anzsb.org.au/data/documents/Archived_guidelines/PreventionofTA-GVHD.pdf [Accessed 25.09.2017].
10. BARTSCH, H. H. (ed.) 2001. *Hämatopoetische Stammzelltransplantation neue Konzepte in der Rehabilitation und Nachsorge transplantiertes Patienten; 29 Tabellen*, Basel Freiburg [Breisgau] [u.a.]: Karger.
11. BONE MARROW DONORS WORLDWIDE (BMDW) SERVICE OF WORLD MARROW DONOR ASSOCIATION (WMDA). 2017. *Bone Marrow Donors Worldwide (BMDW) Register* [Online]. Available: <https://www.bmdw.org/searching> [Accessed 26.9.2017].

12. BRITISH COMMITTEE FOR STANDARDS IN HAEMATOLOGY 2012a. Guideline Summary: Diagnosis and management of acute graft-versus-host disease. [British Committee for Standards in Haematology]. *National Guideline Clearinghouse*.
13. BRITISH COMMITTEE FOR STANDARDS IN HAEMATOLOGY 2012b. Guideline Summary: Organ-specific management and supportive care in chronic graft-versus-host disease. *National Guideline Clearinghouse*.
14. BRITISH COMMITTEE FOR STANDARDS IN HAEMATOLOGY 2013. Diagnosis and Management of Adult Myelodysplastic syndromes.
15. BRITISH COMMITTEE FOR STANDARDS IN HAEMATOLOGY 2014. Guidelines for the diagnosis and management of adult myelodysplastic syndromes. *National Guideline Clearinghouse*.
16. CANCER CARE ONTARIO. 2012. *Stem cell transplantation in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia, Recommendation Report SCT-3* [Online]. Available: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=131466> [Accessed 25.09.2017].
17. CANCER CARE ONTARIO. 2013. *Extra-corporeal Photopheresis in the Management of Graft-Versus-Host Disease in Patients who Have Received Allogeneic Blood or Bone Marrow Transplants: Recommendations* [Online]. Available: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=286433> [Accessed 25.09.2017].
18. CANCER CARE ONTARIO. 2016a. *Stem Cell Transplantation in the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia* [Online]. Available: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=352604> [Accessed 25.09.2017].
19. CANCER CARE ONTARIO. 2016b. *Systemic Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia* [Online]. Available: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=362330> [Accessed 25.09.2017].
20. CANCER CARE ONTARIO. 2016c. *Systemic Treatment of Acute Myeloid Leukemia (AML)* [Online]. Available: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=352600> [Accessed 25.09.2017].
21. CICERI, F., LABOPIN, M., AVERSA, F., ROWE, J. M., BUNJES, D., LEWALLE, P., NAGLER, A., DI BARTOLOMEO, P., LACERDA, J. F., LUPO STANGHELLINI, M. T., POLGE, E., FRASSONI, F., MARTELLI, M. F., ROCHA, V., ACUTE LEUKEMIA WORKING PARTY OF EUROPEAN, B. & MARROW TRANSPLANT, G. 2008. A survey of fully haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in adults with high-risk acute leukemia: a risk factor analysis of outcomes for patients in remission at transplantation. *Blood*, 112, 3574-81.
22. CORNELISSEN, J. J., VAN PUTTEN, W. L., VERDONCK, L. F., THEOBALD, M., JACKY, E., DAENEN, S. M., VAN MARWIJK KOOY, M., WIJERMANS, P., SCHOUTEN, H., HUIJGENS, P. C., VAN DER LELIE, H., FEY, M., FERRANT, A., MAERTENS, J., GRATWOHL, A. & LOWENBERG, B. 2007. Results of a HOVON/SAKK donor versus no-donor analysis of myeloablative HLA-identical sibling stem cell transplantation in first remission acute myeloid leukemia in young and middle-aged adults: benefits for whom? *Blood*, 109, 3658-66.
23. DEUTSCHE ARBEITSGEMEINSCHAFT FÜR KNOCHENMARK- UND BLUTSTAMMZELLTRANSPLANTATION E.V. 2017a. *Leitlinie Graft versus Host*

- Erkrankung, akut* [Online]. Available: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/graft-versus-host-erkrankung-chronisch/@@view/html/index.html> [Accessed 25.09.2017].
24. DEUTSCHE ARBEITSGEMEINSCHAFT FÜR KNOCHENMARK- UND BLUTSTAMMZELLTRANSPLANTATION E.V. 2017b. *Leitlinie Graft versus Host Erkrankung, chronisch* [Online]. Available: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/graft-versus-host-erkrankung-chronisch/@@view/html/index.html> [Accessed 25.09.2017].
25. DEUTSCHE DERMATOLOGISCHE GESELLSCHAFT (DDG). 2011. *Extrakorporale Photopherese (ECP) (Registrierungsnummer: 013-072, Entwicklungsstufe: S1)* [Online]. Available: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-0721_S1_ECP_Extrakorporale_Photopherese_2011_abgelaufen.pdf [Accessed 25.09.2017].
26. DEUTSCHE DERMATOLOGISCHE GESELLSCHAFT (DDG). 2015. *UV-Phototherapie und Photochemotherapie (Registrierungsnummer: 013-029, Entwicklungsstufe: S1)* [Online]. Available: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-0291_S1_UV-Phototherapie_Photochemotherapie_2015-08.pdf [Accessed 25.09.2017].
27. DEUTSCHE KREBSGESELLSCHAFT E.V. 2017. *Definition und Häufigkeit von Leukämie* [Online]. Available: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/leukaemie/definition-und-haeufigkeit.html> [Accessed 19.09.2017].
28. DEUTSCHES REGISTER FÜR STAMMZELLTRANSPLANTATIONEN (DRST) 2016a. Jahresbericht 2015.
29. DEUTSCHES REGISTER FÜR STAMMZELLTRANSPLANTATIONEN (DRST) 2016b. Survey on Transplant Activity.
30. DEVINE, S. M., CARTER, S., SOIFFER, R. J., PASQUINI, M. C., HARI, P. N., STEIN, A., LAZARUS, H. M., LINKER, C., STADTMAUER, E. A., ALYEA, E. P., 3RD, KEEVER-TAYLOR, C. A. & O'REILLY, R. J. 2011. Low risk of chronic graft-versus-host disease and relapse associated with T cell-depleted peripheral blood stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia in first remission: results of the blood and marrow transplant clinical trials network protocol 0303. *Biol Blood Marrow Transplant*, 17, 1343-51.
31. DGHO DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR HÄMATOLOGIE UND MEDIZINISCHE ONKOLOGIE E.V. 2010. *Onkopedia Leitlinie Indolente Non Hodgkin-Lymphome (NHL) (Februar 2010)* [Online]. Available: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/indolente-non-hodgkin-lymphome-nhl/@@view/html/index.html> [Accessed 20.09.2017].
32. DGHO DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR HÄMATOLOGIE UND MEDIZINISCHE ONKOLOGIE E.V. 2016. *Onkopedia Leitlinie Myelodysplastische Syndrome (MDS) (März 2016)* [Online]. Available: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/myelodysplastische-syndrome-mds/@@view/html/index.html> [Accessed 20.09.2017].
33. DGHO DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR HÄMATOLOGIE UND MEDIZINISCHE ONKOLOGIE E.V. 2017a. *Onkopedia Leitlinie Akute Lymphatische Leukämie (ALL) (März 2017)* [Online]. Available: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@view/html/index.html> [Accessed 20.09.2017].

34. DGHO DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR HÄMATOLOGIE UND MEDIZINISCHE ONKOLOGIE E.V. 2017b. *Onkopedia Leitline Akute Myeloische Leukämie (AML) (März 2017)* [Online]. Available: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@view/html/index.html> [Accessed 20.09.2017].
35. DGHO DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR HÄMATOLOGIE UND MEDIZINISCHE ONKOLOGIE E.V. 2017c. *Onkopedia Leitline Chronische Myeloische Leukämie (CML) (Januar 2013)* [Online]. Available: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-myeloische-leukaemie-cml/@@view/html/index.html> [Accessed 20.09.2017].
36. DGHO DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR HÄMATOLOGIE UND MEDIZINISCHE ONKOLOGIE E.V. 2017d. *Onkopedia Leitline Graft-versus-Host Erkrankung, akut (Januar 2017)* [Online]. Available: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/graft-versus-host-erkrankung-akut/@@view/html/index.html> [Accessed 20.09.2017].
37. DGHO DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR HÄMATOLOGIE UND MEDIZINISCHE ONKOLOGIE E.V. 2017e. *Onkopedia Leitline Graft-versus-Host Erkrankung, chronisch (Januar 2017)* [Online]. Available: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/graft-versus-host-erkrankung-chronisch/@@view/html/index.html> [Accessed 20.09.2017].
38. DÖHNER, H., ESTEY, E. H., AMADORI, S., APPELBAUM, F. R., BÜCHNER, T., BURNETT, A. K., DOMBRET, H., FENAUX, P., GRIMWADE, D., LARSON, R. A., LO-COCO, F., NAOE, T., NIEDERWIESER, D., OSSENKOPPELE, G. J., SANZ, M. A., SIERRA, J., TALLMAN, M. S., LÖWENBERG, B. & BLOOMFIELD, C. D. 2010. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*, 115, 453-474.
39. ESTCOURT, L. J., MALOUF, R., TRIVELLA, M., FERGUSSON, D. A., HOPEWELL, S. & MURPHY, M. F. 2017. Restrictive versus liberal red blood cell transfusion strategies for people with haematological malignancies treated with intensive chemotherapy or radiotherapy, or both, with or without haematopoietic stem cell support. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Online]. Available: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011305.pub2/abstract>.
40. EUROPEAN GROUP FOR BLOOD AND MARROW TRANSPLANTATION (EBMT). 2012. Handbook of Haematopoietic Stem Cell Transplantation, 6th Edition, Chapter 6. Available: https://ebmtonline.forumservice.net/media/06/tex/content_alt/EBMT_Handbook2012_CH_AP6.pdf [Accessed 26.09.2017].
41. EUROPEAN GROUP FOR BLOOD AND MARROW TRANSPLANTATION (EBMT). 2015. Guidelines for the conduct registry based studies using the EBMT database. Available: <http://www.ebmt.org/Contents/Data-Management/Documents/GuidelinesConductRegistryStudies.pdf> [Accessed 27.03.2017].
42. 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].
43. EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA). 2016. Public Assessment report: Zalmoxis. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002801/WC500212588.pdf [Accessed 25.09.2017].

44. 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 25.09.2017].
45. EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY 2014. Myelodysplastic Syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines. *European Society for Medical Oncology*.
46. FABRICIUS, W. A. & RAMANATHAN, M. 2016. Review on Haploidentical Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Hematologic Malignancies. *Adv Hematol*, 2016, 5726132.
47. FARHADFAR, N. & HOGAN, W. J. 2016. Overview of the progress on haploidentical hematopoietic transplantation. *World J Transplant*, 6, 665-674.
48. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA) 2017. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2016-B-200. Allogene T-Zellen als Begleittherapie bei haploidentischer hämatopoetischer Stammzelltransplantation.
49. GKV-SPITZENVERBAND. 2017. *Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung, zuletzt aktualisiert: März 2017* [Online]. Available: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2016_q4/GKV_Kennzahlen_Booklet_Q4-2016_300dpi_2017-03-13.pdf [Accessed 24.05.2017].
50. GRAGERT, L., EAPEN, M., WILLIAMS, E., FREEMAN, J., SPELLMAN, S., BAITTY, R., HARTZMAN, R., RIZZO, J. D., HOROWITZ, M., CONFER, D. & MAIERS, M. 2014. HLA match likelihoods for hematopoietic stem-cell grafts in the U.S. registry. *New England Journal of Medicine*, 371, 339-48.
51. HENIG, I. & ZUCKERMAN, T. 2014. Hematopoietic stem cell transplantation-50 years of evolution and future perspectives. *Rambam Maimonides Med J*, 5, e0028.
52. HOLTICK, U., ALBRECHT, M., CHEMNITZ, J. M., THEURICH, S., SKOETZ, N., SCHEID, C. & VON, B.-B. M. 2014. Bone marrow versus peripheral blood allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for haematological malignancies in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Online]. Available: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010189.pub2/abstract>.
53. IKNL (NL) - COMPREHENSIVE CANCER ORGANISATION IN THE NETHERLANDS. 2002. *Myelodysplastisch syndroom. Regional consensus-based guideline [Myelodysplastic syndrome]* [Online]. Available: http://www.g-i-n.net/library/international-guidelines-library/@@guideline_search_results?type=basic&basic-searchable-text=Myelodysplastic+syndrome [Accessed 25.09.2017].
54. JAGASIA, M. H., GREINIX, H. T., ARORA, M., WILLIAMS, K. M., WOLFF, D., COWEN, E. W., PALMER, J., WEISDORF, D., TREISTER, N. S., CHENG, G.-S., KERR, H., STRATTON, P., DUARTE, R. F., MCDONALD, G. B., INAMOTO, Y., VIGORITO, A., ARAI, S., DATILES, M. B., JACOBSON, D., HELLER, T., KITKO, C. L., MITCHELL, S. A., MARTIN, P. J., SHULMAN, H., WU, R. S., CUTLER, C. S., VOGELSANG, G. B., LEE, S. J., PAVLETIC, S. Z. & FLOWERS, M. E. D. 2015. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 21, 389-401.e1.
55. KHARFAN-DABAHA, M., MHASKAR, R., RELJIC, T., PIDALA, J., PERKINS, J. B., DJULBEGOVIC, B. & KUMAR, A. 2014. Mycophenolate mofetil versus methotrexate for

- prevention of graft-versus-host disease in people receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Online]. Available: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010280.pub2/abstract>.
56. KORETH, J., SCHLENK, R., KOPECKY, K. J., HONDA, S., SIERRA, J., DJULBEGOVIC, B. J., WADLEIGH, M., DEANGELO, D. J., STONE, R. M., SAKAMAKI, H., APPELBAUM, F. R., DOHNER, H., ANTIN, J. H., SOIFFER, R. J. & CUTLER, C. 2009. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. *JAMA*, 301, 2349-61.
 57. LÖFFLER, H. & HAFERLACH, T. 2013. Hämatologische Erkrankungen - Atlas und diagnostisches Handbuch. *SpringerLink : Bücher*. 2., überarbeitete Auflage ed. Berlin, Heidelberg: Springer.
 58. LUZNIK, L., O'DONNELL, P. V., SYMONS, H. J., CHEN, A. R., LEFFELL, M. S., ZAHURAK, M., GOOLEY, T. A., PIANTADOSI, S., KAUP, M., AMBINDER, R. F., HUFF, C. A., MATSUI, W., BOLANOS-MEADE, J., BORRELLO, I., POWELL, J. D., HARRINGTON, E., WARNOCK, S., FLOWERS, M., BRODSKY, R. A., SANDMAIER, B. M., STORB, R. F., JONES, R. J. & FUCHS, E. J. 2008. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant*, 14, 641-50.
 59. NICE. 2016. *Haematological cancers: improving outcomes - NICE guideline* [Online]. Available: <http://nice.org.uk/guidance/ng47> [Accessed 25.09.2017].
 60. PARMESAR, K. & RAJ, K. 2016. Haploidentical Stem Cell Transplantation in Adult Haematological Malignancies. *Adv Hematol*, 2016, 3905907.
 61. PASSWEG, J. R., BALDOMERO, H., BADER, P., BONINI, C., CESARO, S., DREGER, P., DUARTE, R. F., DUFOUR, C., KUBALL, J., FARGE-BANCEL, D., GENNERY, A., KROGER, N., LANZA, F., NAGLER, A., SUREDA, A. & MOHTY, M. 2016. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually. *Bone Marrow Transplant*, 51, 786-92.
 62. PIDALA, J., DJULBEGOVIC, B., ANASETTI, C., KHARFAN-DABAHA, M. & KUMAR, A. 2011. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia (ALL) in first complete remission. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Online]. Available: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008818.pub2/abstract>.
 63. RAANANI, P., GAFTER-GVILI, A., PAUL, M., BEN-BASSAT, I., LEIBOVICI, L. & SHPILBERG, O. 2008. Immunoglobulin prophylaxis in hematological malignancies and hematopoietic stem cell transplantation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Online]. Available: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006501.pub2/abstract>.
 64. REISNER, Y., HAGIN, D. & MARTELLI, M. F. 2011. Haploidentical hematopoietic transplantation: current status and future perspectives. *Blood*, 118, 6006-17.
 65. ROBERT KOCH-INSTITUT. 2015. *Krebs in Deutschland 2011/2012, 10. Ausgabe 2015* [Online]. Available: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2_015/krebs_in_deutschland_2015.pdf?__blob=publicationFile [Accessed 25.09.2017].
 66. 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].
67. ROCHA, V., GLUCKMAN, E., EUROCORD-NETCORD, R., EUROPEAN, B. & MARROW TRANSPLANT, G. 2009. Improving outcomes of cord blood transplantation: HLA matching, cell dose and other graft- and transplantation-related factors. *Br J Haematol*, 147, 262-74.
 68. SALMASIAN, H., ROHANIZADEGAN, M., BANIHOSSEINI, S., RAHIMI, D. R., RABBANI-ANARI, M., SHAKIBA, A. & FERRARA, J. L. M. 2010. Corticosteroid regimens for treatment of acute and chronic graft versus host disease (GvHD) after allogeneic stem cell transplantation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Online]. Available: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005565.pub2/abstract>.
 69. SIMANCAS-RACINES, D., OSORIO, D., MARTÍ-CARVAJAL, A. J. & AREVALO-RODRIGUEZ, I. 2015. Leukoreduction for the prevention of adverse reactions from allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Online]. Available: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009745.pub2/abstract>.
 70. THEURICH, S., FISCHMANN, H., SHIMABUKURO-VORNHAGEN, A., CHEMNITZ, J. M., HOLTICK, U., SCHEID, C., SKOETZ, N. & VON, B.-B. M. 2012. Polyclonal anti-thymocyte globulins for the prophylaxis of graft-versus-host disease after allogeneic stem cell or bone marrow transplantation in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Online]. Available: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009159.pub2/abstract>.
 71. WAGNER, J. E., THOMPSON, J. S., CARTER, S. L., KERNAN, N. A. & UNRELATED DONOR MARROW TRANSPLANTATION, T. 2005. Effect of graft-versus-host disease prophylaxis on 3-year disease-free survival in recipients of unrelated donor bone marrow (T-cell Depletion Trial): a multi-centre, randomised phase II-III trial. *Lancet*, 366, 733-41.
 72. ZKRD ZENTRALES KNOCHENMARKSPENDER-REGISTER FÜR DIE BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND GGMBH. 2017. *Warum Knochenmark/Blutstammzellen spenden?* [Online]. Available: https://www.zkrd.de/de/informationen_fuer_knochenmarkspender/warum_knochenmark_blutstammzellen_spenden.php [Accessed 26.09.2017].

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT))

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne) |
|---|---|---|--|--|
| Allogene T-Zellen, die mit einem retroviralen Vektor genetisch modifiziert sind, der eine verkürzte Form des Δ LNFR ¹ und die HSV-TK Mut2 ² codiert. Zalmoxis® | Erwachsene Patienten mit hämatologischen Malignitäten mit hohem Risiko, für welche eine allogene haploidentische HSCT ³ in Frage kommt und welche nach einem Protokoll mit abgereicherten T-Zellen behandelt werden für welches Zalmoxis® als Begleittherapie angewendet werden kann | $1 \pm 0,2 \times 10^7$ Zellen/kg ⁴ als intravenöse Infusion in einem Zeitintervall von 21 – 49 Tagen nach der Transplantation, bei Nichtvorliegen einer spontanen IR ⁵ und/oder Entwicklung einer GvHD ⁶ . 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 ⁷ beträgt. | Einmalbehandlung (maximal 4 Infusionen) Im Abstand von ca. einem Monat maximal vier Administrationen Bis zur IR ⁵ (T Zellen $\geq 100/\mu$ L ⁶) | Einmalbehandlung Maximal 4 Tage (da maximal 4 Infusionen: 1 Tag pro Infusion) |
| n.a. | n.a. | n.a. | n.a. | n.a. |
| <i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i> | | | | |

¹ Low Affinity Nerve Growth Factor Receptor (humaner Nervenwachstumsfaktor-Rezeptor mit niedriger Affinität); ² Herpes-simplex-Virus-Typ-1-Thymidinkinase Mutation 2, Suizidgen; ³ HSCTs = Hematopoietic Stem Cell Transplantation (Hämatopoetische Stammzelltransplantation); ⁴ pro Kilogramm; ⁵ Immunrestitution; ⁶ Graft-versus-Host-Disease (Spender-gegen-Wirt-Krankheit); ⁷ μ L = Mikroliter; ⁸ gegebenenfalls

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Behandlungsmodus Zalmoxis®

Gemäß Fachinformation darf die Behandlung mit Zalmoxis® nur unter der Aufsicht eines in allogene haploidentischer HSCT bei malignen hämatologischen Erkrankungen erfahrenen Arztes angewendet werden. Die empfohlene Dosis und Dosierungsabfolge ist folgendermaßen (European Medicine Agency (EMA), 2017) (European Medicine Agency (EMA), 2017):

$1 \pm 0,2 \times 10^7$ Zellen/kg als intravenöse Infusion in einem Zeitintervall von 21 – 49 Tagen nach der Transplantation, bei Nichtvorliegen einer spontanen IR und/oder Entwicklung einer GvHD. Weitere Infusionen werden im Abstand von ca. einem Monat maximal vier Mal verabreicht, bis die Anzahl der zirkulierenden T-Lymphozyten mindestens 100 pro μ l beträgt.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-11). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. ⁸ Spanne) |
|---|--|--|--|
| Allogene T-Zellen, die mit einem retroviralen Vektor genetisch modifiziert sind, der eine verkürzte Form des ΔLNGFR^1 und die HSV-TK Mut2 ² codiert. Zalmoxis® | Erwachsene Patienten mit hämatologischen Malignitäten mit hohem Risiko, für welche eine allogene haploidentische HSCT ³ in Frage kommt und welche nach einem Protokoll mit abgereicherten T-Zellen behandelt werden für welches Zalmoxis® als Begleittherapie angewendet werden kann. | $1 \pm 0,2 \times 10^7$ Zellen/kg ⁷ als intravenöse Infusion in einem Zeitintervall von 21 – 49 Tagen nach der Transplantation, bei Nichtvorliegen einer spontanen IR ⁵ und/oder Entwicklung einer GvHD ⁶ . Weitere Infusionen werden im Abstand von ca. einem Monat maximal vier Mal verabreicht, bis die Anzahl der zirkulierenden T-Lymphozyten mindestens 100 pro μl^7 beträgt. | Einmalbehandlung Maximal 4 Tage (da maximal 4 Infusionen: 1 Tag pro Infusion) |
| n.a. | n.a. | n.a. | n.a. |
| <i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i> | | | |

¹ Low Affinity Nerve Growth Factor Receptor (humaner Nervenwachstumsfaktor-Rezeptor mit niedriger Affinität); ² Herpes-simplex-Virus-Typ-1-Thymidinkinase Mutation 2, Suizidgen; ³ HSCTs = Hematopoietic Stem Cell Transplantation (Hämatopoetische Stammzelltransplantation); ⁴ pro Kilogramm; ⁵ Immunrekonstitution; ⁶ Graft-versus-Host-Disease (Spender-gegen-Wirt-Krankheit); ⁷ μL = Mikroliter; ⁸ gegebenenfalls

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. ⁵ Spanne) | Verbrauch pro Gabe (ggf. ⁵ Spanne) | Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. ⁵ Spanne) (DDD ⁸ ; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|---|---|---|--|---|
| Allogene T-Zellen, die mit einem retroviralen Vektor genetisch modifiziert sind, der eine verkürzte Form des ΔLNGFR ¹ und die HSV-TK Mut2 ² codiert. Zalmoxis® | Erwachsene Patienten Erwachsenen mit hämatologischen Malignitäten mit hohem Risiko, für welche eine allogene haploidentische HSCT ³ in Frage kommt und welche nach einem Protokoll mit abgereicherten T-Zellen behandelt werden für welches Zalmoxis als Begleittherapie angewendet werden kann | Im Abstand von ca. einem Monat maximal vier Mal Zeitintervall von 21 – 49 Tage | Jeder Beutel Zalmoxis® enthält 10 – 100 ml ⁶ gefrorene Dispersion in einer Konzentration von 5-20 x 10 ⁶ Zellen/ml ⁶ . 1 ± 0,2 x 10 ⁷ Zellen/kg ⁴ als intravenöse Infusion Im Median 2 Beutel ⁷ (Mean 1,78); Spanne 1 – 4 Beutel | Bis zu 4 x 1 ± 0,2 x 10 ⁷ Zellen/kg ⁷ als intravenöse Infusion (Maximal 4 x 2 Beutel = 8 Beutel/Jahr) Median 2 Beutel¹³ |
| n.a. | n.a. | n.a. | n.a. | n.a. |

¹ Low Affinity Nerve Growth Factor Receptor (humaner Nervenwachstumsfaktor-Rezeptor mit niedriger Affinität); ² Herpes-simplex-Virus-Typ-1-Thymidinkinase Mutation 2, Suizidgen; ³ HSCTs = Hematopoietic Stem Cell Transplantation (Hämatopoetische Stammzelltransplantation); ⁴ pro Kilogramm; ⁵ gegebenenfalls; ⁶ Milliliter; ⁷ Die Angabe der Menge 2 Beutel im Median beruht auf der klinischen Erfahrung der Zulassungsinhabers MolMed S.p.A.; ⁸ Defined Daily Dose (Definierte Tagesdosis)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B.

IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Behandlungsmodus Zalmoxis®

Da noch keine DDD für Zalmoxis® vorliegt, wurde auf die Dosierung in der Fachinformation zurückgegriffen.

Gemäß Fachinformation darf die Behandlung mit Zalmoxis® nur unter der Aufsicht eines in allogener haploidentischer HSCT, bei malignen hämatologischen Erkrankungen, erfahrenen Arztes angewendet werden. Die empfohlene Dosis und Dosierungsabfolge ist folgendermaßen (European Medicine Agency (EMA), 2017):

$1 \pm 0,2 \times 10^7$ Zellen/kg als intravenöse Infusion in einem Zeitintervall von 21 – 49 Tagen nach der Transplantation, bei Nichtvorliegen einer spontanen IR und/oder Entwicklung einer GvHD. Weitere Infusionen werden im Abstand von ca. einem Monat maximal vier Mal verabreicht, bis die Anzahl der zirkulierenden T-Lymphozyten mindestens 100 pro μl beträgt.

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

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV³-Perspektive) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro |
|---|--|--|
| Allogene T-Zellen, die mit einem retroviralen Vektor genetisch modifiziert sind, der eine verkürzte Form des Δ LNGFR ¹ und die HSV-TK Mut2 ² codiert. Zalmoxis® | 200.949,55 € für eine Infusion | 189.474,78 € für eine Infusion |
| n.a. | n.a. | n.a. |

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;

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Maßgeblich für die Berechnung der Kosten der jeweiligen Therapie ist der Apothekenabgabepreis in der jeweiligen Dosierung gemäß den Angaben in Abschnitt 3.3.2, abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach §§ 130 und 130a SGB V (mit Ausnahme der in § 130a SGB V Abs. 8 genannten Rabatte) (Sozialgesetzbuch V, 2017).

Auf Basis der relevanten DRG-Ziffern und auf Basis der Daten des letzten Reports des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) (InEK GmbH, 2017a) werden die Kosten aus GKV-Perspektive berechnet.

Kostenberechnung Zalmoxis®

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurde wie folgt kalkuliert:

| | |
|--|----------------------------|
| Herstellerabgabepreis (HAP) (Informationsstelle für Arzneispezialitäten – IFA GmbH, 2017). | 163.900,00 € |
| + Großhandelshöchstzuschlag (3,15 % auf HAP + 0,70 Euro ab 1200,00 Euro höchstens 37,80 Euro) gemäß §2 AMPreisV (Bundesministerium für Wirtschaft (BmW), 2017) | 38,50 € |
| = Apothekeneinkaufspreis (AEP) | 163.938,50 € |
| + Apothekenzuschlag (3 % auf AEP + 8,35 Euro) gemäß §3 AMPreisV (Bundesministerium für Wirtschaft (BmW), 2017) | 4.926,51 € |
| + Notdienstzuschlag (0,16 Euro) gemäß §3 AMPreisV (Bundesministerium für Wirtschaft (BmW), 2017) | 0,16 € |
| = Netto-Apothekenverkaufspreis (AVP) | 168.865,17 € |
| + Mehrwertsteuer (19 % auf Netto-AVP) gemäß §3 AMPreisV (Bundesministerium für Wirtschaft (BmW), 2017) | 32.084,38 € |
| = Brutto-Apothekenverkaufspreis (AVP) | 200.949,55 € |
| - Gesetzliche Zuzahlung des Versicherten (10 % vom Brutto-AVP, mindestens 5,00 Euro maximal jedoch 10,00 Euro) gemäß §31 SGB V (Sozialgesetzbuch V, 2017) <u>hier unberücksichtigt</u> | (-10,00 €) |
| - Gesetzlicher Apothekenabschlag (1,77 Euro) für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß §130 Abs. 1 SGB V (Sozialgesetzbuch V, 2017) | -1,77 € |
| - Gesetzlicher Herstellerabschlag* (7 % vom HAP) für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß §130a Abs. 1a SGB V (Sozialgesetzbuch V, 2017) | -11.473,00 € |
| Daraus ergeben sich effektive Ausgaben der GKV (evtl. Rabattvertrag unberücksichtigt) | <u>189.474,78 €</u> |

Als Basis für die Fallzahlen in den deutschen diagnoseabhängigen Fallgruppen (German Diagnosis Related Groups, G-DRGs) der Basis-DRG A04: Gemäß § 21 Abs. 3 Krankenhausentgeltgesetz (KHEntgG) veröffentlicht die G-DRG-Datenstelle die Daten aus der Datenlieferung gemäß § 21 KHEntgG in aggregierter Form. Die aktuellste Version ist der G-

DRG-Browser 2014/2015. Dem Browser liegen die Daten aus der Datenlieferung gemäß § 21 KHEntgG für das Datenjahr 2014 (Datenstand 31.05.2015), basierend auf der Gruppierung nach GDRG Version 2014/2015, zu Grunde. Die Haupt- und Nebendiagnosen sind gemäß ICD-10-GM Version 2014, die Prozeduren gemäß OPS Version 2014 angegeben.

Nachfolgend ist die Anzahl der Normallieger in der jeweiligen G-DRG auf der Basis der o. g. Daten dargestellt:

A04A: n=14

A04B: n=216

A04C: n=381

A04D: n=1.348

A04E: n=118

Stand 19.12.2016

Für die Bestimmung der weiteren Kosten für Zalmoxis® wurde die DRG mit der höchsten Fallzahl (A04D) exemplarisch gewählt.

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurde der Wert für die DRG A04D (Knochenmarktransplantation / Stammzelltransfusion, allogene, mit Graft-versus-Host-Krankheit Grad III und IV, oder außer bei Plasmozytom, HLA-verschieden oder mit Komplexbehandlung bei multiresistenten Erregern) gemäß InEK Reportbrowser 2017 (InEK GmbH, 2017b), in Höhe von 52.594,05 Euro angesetzt.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese, bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die

Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlichen GKV ⁴ -Leistung | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV ⁴ -Leistungen je Episode, Zyklus etc. | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV ⁴ -Leistungen pro Patient pro Jahr |
|--|--|--|--|---|
| Allogene T-Zellen, die mit einem retroviralen Vektor genetisch modifiziert sind, der eine verkürzte Form des ΔLNGFR ¹ und die HSV-TK Mut ² codiert. Zalmoxis® | Erwachsene Patienten Erwachsenen mit hämatologischen Malignitäten mit hohem Risiko, für welche eine allogene haploidentische HSCT ³ in Frage kommt und welche nach einem Protokoll mit abgereicherten T-Zellen behandelt werden für welches Zalmoxis® als Begleittherapie angewendet werden kann | EBM ⁵ -Codes 13491 13492 13500 13502 01510 86512 51041 32122 12210 | 1 | 1 |
| | | Onkologe | 1 | 2 (bis zu 4, im Median 2) |
| | | Infusion | 1 | 2 (bis zu 4, im Median 2) |
| | | Blutbild | 1 | 2 (bis zu 4, im Median 2) |

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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß Fachinformation sind folgende zusätzliche GKV-Leistungen für Zalmoxis® notwendig:

„Zalmoxis ist ausschließlich zur Anwendung als patientenspezifisches Arzneimittel nach einer allogenen haploidentischen HSCT bestimmt und wird als intravenöse Infusion angewendet. Zalmoxis wird als intravenöse Infusion über eine Zeitdauer von 20 – 60 Minuten gegeben. Wenn die Infusion unterbrochen werden muss, darf sie nicht fortgesetzt werden, wenn der

Infusionsbeutel länger als 2 Stunden bei Raumtemperatur (15 °C – 30 °C) gehalten wurde.“ (European Medicine Agency (EMA), 2017)

Zalmoxis® wird im Abstand von ca. einem Monat maximal vier Mal verabreicht, Zeitintervall von 21 – 49 Tage; Jeder Beutel Zalmoxis® enthält 10 – 100 ml gefrorene Dispersion in einer Konzentration von 5-20 x 10⁶ Zellen/ml. Der Patient erhält 1 ± 0,2 x 10⁷ Zellen/kg als intravenöse Infusion. Im Median werden 2 Beutel (Mean 1,78) verabreicht (Spanne 1 – 4 Beutel) (European Medicine Agency (EMA), 2017, European Medicine Agency (EMA), 2016)

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-13 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit nach Einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM¹) der Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV²) (Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), 2016)

| EBM ¹ -Code | Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV ³ -Leistung | Kosten pro Leistung in Euro |
|----------------------------|--|-----------------------------|
| 13491/13492 + 13500 +13502 | Pauschale Quartal + Zusatzpauschale Onkologie Quartal | 73,77 € |
| 01510 | Praxisklinische Betreuung / Behandlung (Infusion) | 50,85 € |
| 86512 + 51041 | Zusatzvereinbarung Onkologie | 49,54 € |
| 32122 | Blutbild | 1,10 € |
| 12210 | Konsiliarpauschale / Behandlung | 8,42 € |
| | Kosten der Verabreichung über gesamte Behandlungs-dauer setzen sich wie folgt zusammen: Quartalspauschalen (33,55 € + 20,11 € + 20,11 €) 73,77 € + Zusatzvereinbarung Onkologie 49,37 € + (Behandlung (Infusion) 50,85 € + Konsiliarpauschale 8,10 € + Blutbild 1,10 €) * Anzahl Behandlungen (Bis zu 4 Behandlungen bei Zalmoxis®) | 183,68 € |

¹ Einheitlicher Bewertungsmaßstab; ² Kassenärztliche Bundesvereinigung; ³ Gesetzliche Krankenversicherung;

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zalmoxis® wird als ambulante Therapie nach erfolgter unmanipulierter, haploidentischer Knochenmarktransplantation angewendet. Die jeweilige Infusion wird entweder als ambulante Leistung eines Krankenhauses/Universitätsklinik oder durch einen niedergelassenen Facharzt

für Hämatonkologie erbracht. Daraus ergeben sich dann die zusätzlichen Kosten für die GKV wie nachfolgend aufgestellt.

Bei Teilnahme onkologisch qualifizierter Ärzte können alternativ die Ziffern 86510 und 86516 der Onkologievereinbarung (Anlage 7 des Bundesmantelvertrages) als extrabudgetäre Leistung abgerechnet werden (Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), 2016). Neben den Grundpauschalen kann der behandelnde Vertragsarzt zusätzlich die Ziffer 02101 EBM je Infusion abrechnen. Die Höhe der Vergütung ist jedoch regional unterschiedlich. Während der Behandlung mit Zalmoxis® sollen vor jeder Infusion die hämatologischen Parameter bestimmt werden. Als hämatologische Parameter sind die absolute Neutrophilenzahl, die Thrombozytenzahl und das Hämoglobin definiert. Die Bestimmung der Thrombozytenzahl und des Hämoglobins erfolgt anhand eines kleinen Blutbildes (Ziffer 32120 EBM), während die Neutrophilenzahl aus einem Differenzialblutbild (Ziffer 32051 EBM) hervorgeht. Weitere Parameter, welche durch ein Differentialblutbild bestimmt werden müssen sind Serumparameter, Leberwerte, Bauspeicheldrüse, Basis Niere, Elektrolyte, Virus Diagnostika.

Die Kosten pro zusätzlich notwendige vertragsärztliche Leistung ergeben sich aus dem EBM. Die Vergütung der Infusionstherapie nach Ziffer 02101 EBM ist mit 15,90 € im EBM bewertet. Die Erstellung eines kleinen Blutbildes nach Ziffer 32120 EBM wird jeweils mit 0,50 € abgerechnet. Die Kosten eines Differenzialblutbildes nach Ziffer 32051 EBM belaufen sich auf je 0,40 €. (Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), 2016)

Zur Berechnung der Behandlungskosten durch einen Onkologen wurden folgende Leistungen angesetzt:

- Durchschnittliche Grundpauschale für Onkologen (Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), 2016) (Tabelle 3-15)
- Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), 2017) (Tabelle 3-16)
- Zusatzvereinbarung Onkologie und Laborpauschalen (Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe (KVWL) (Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe (KVWL), 2017) (Tabelle 3-17)

Die untenstehende Liste gibt die Kosten der einzelnen Leistungen basierend auf den jeweiligen EBM-Punkten und dem aktuellen Punktwert wieder (Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), 2017).

Tabelle 3-15: Grundpauschale Onkologe (Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), 2017)

| EBM ¹ Position | EBM ¹ Code | EBM ¹ Punkte | Wert | Quelle | Kommentar |
|--|-----------------------|-------------------------|---------|---|--|
| Onkologe | | | | | |
| Grundpauschale 6. – 59. Lebensjahr Hämato- /Onkologische Grundpauschale | 13491 | 306 | 32,22 € | EBM ¹ - online, KBV ² | Die Pauschale ist nur 1x im Quartal abrechenbar |
| Grundpauschale ab 60. Lebensjahr Hämato- /Onkologische Grundpauschale | 13492 | 320 | 33,70 € | EBM ¹ - online, KBV ² | |
| Onkologe Durchschnitt der Grundpauschale | | | 33,55 € | | Es wurde angenommen, dass 10% der Patienten ein alter unter 60. Jahre aufweisen und 90% der Patienten 60 Jahre und älter sind. |

¹ Einheitlicher Bewertungsmaßstab; ² Kassenärztliche Bundesvereinigung;

Tabelle 3-16: Zusatzpauschale hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankung (Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe (KVWL), 2017)

| EBM ¹ Position | EBM ¹ Code | EBM ¹ Punkte | Wert | Quelle | Kommentar |
|---|-----------------------|-------------------------|---------|--|---|
| Onkologe | | | | | |
| Zusatzpauschale Behandlung einer laboratoriumsmedizinisch oder histologisch/zytologisch gesicherten, primär hämatologischen und/oder onkologischen und/oder immunologischen Systemerkrankung | 13500 | 191 | 20,11 € | EBM ¹ -online, KBV ³ | Die Pauschale ist nur 1x im Quartal abrechenbar |
| Zusatzpauschale aplasieinduzierende/ Toxizitäts-adaptierte Therapie | | | | | |
| Zusatzpauschale intensive, aplasieinduzierende und/oder toxizitätsadaptierte antiproliferative Behandlung | 13502 | 191 | 20,11 € | EBM ¹ -online, KBV ² | Die Pauschale ist nur 1x im Quartal abrechenbar |
| Praxisklinische Betreuung 2h Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung gemäß § 115 Abs. 2 SGB V³ unter parenteraler intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern | 01510 | 502 | 52,86 € | EBM ¹ -online, KBV ² | Die Pauschale ist nur 1x im Quartal abrechenbar |

¹ Einheitlicher Bewertungsmaßstab; ² Kassenärztliche Bundesvereinigung; ³ Sozialgesetzbuch Teil V;

Tabelle 3-17: Zusatzvereinbarung Onkologie und Labor

| EBM ¹ Position | EBM ¹ Code | EBM ¹ Punkte | Wert | Quelle | Kommentar |
|--|-----------------------|-------------------------|---------|---|---|
| Onkologie | | | | | |
| Behandlung solider Tumore | 86512 | | 28,37 € | EBM ¹ -online, KBV ² KVWL ³ / GKV ⁴ -Spitzenverband 2009 | Die Pauschale ist nur 1x im Quartal abrechenbar |
| Vorstellung eines Patienten in einer interdisziplinären Tumorkonferenz durch ein Mitglied des Kernteams | 51041 | 201 | 21,17 € | EBM ¹ -online, KBV ² | Die Pauschale ist nur 1x im Quartal abrechenbar |
| Labor | | | | | |
| Mechanisierter vollständiger Blutstatus | 32122 | | 1,10 € | EBM ¹ -online, KBV ² | Die Pauschale ist nur 1x im Quartal abrechenbar |
| Laboratoriumsmedizinische Pauschalen | | | | | |
| Konsiliarpauschale | 12210 | 80 | 8,42 € | EBM ¹ -online, KBV ² | Die Pauschale ist nur 1x im Quartal abrechenbar |

¹ Einheitlicher Bewertungsmaßstab; ² Kassenärztliche Bundesvereinigung; ³ Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe; ⁴ Gesetzliche Krankenversicherung;

Die Kosten der Verabreichung durch einen erfahrenen Onkologen über die gesamte Behandlungsdauer setzen sich wie folgt zusammen: ((Grundpauschale + Zusatzpauschale + Zusatzvereinbarung Onkologie) x Anzahl der Quartale)). Die Abrechnung der praxisklinischen Betreuung erfolgt pro Infusion, die Laborpauschale erfolgt pro Blutentnahme. Der Produktinformation für Zalmoxis[®] zufolge erfolgt die Gabe im Abstand von ca. einem Monat bis zu $4 \times 1 \pm 0,2 \times 10^7$ Zellen/kg als intravenöse Infusion bis zur IR. Die Mediane Gabe liegt bei 2 Infusionen. In der Zulassungsstudie war die maximale Behandlungsdauer 4 Monate. Es wird durchschnittlich mit 2 Quartalen gerechnet. Die Kosten der Verabreichung über die gesamte Behandlungsdauer setzen sich daher wie folgt zusammen: die zweimalig abrechenbare Quartalspauschalen für die Onkologie zuzüglich der Kosten für die zweimalig abrechenbare Konsiliarpauschale und für das zweimalig abrechenbare Blutbild.

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-14 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-6 (Anzahl der Patienten in der

Zielpopulation) und Tabelle 3-8 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV ⁴ -Leistung | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro | Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro |
|---|---|--|--|--|
| Allogene T-Zellen, die mit einem retroviralen Vektor genetisch modifiziert sind, der eine verkürzte Form des ΔLNGFR ¹ und die HSV-TK Mut2 ² codiert. Zalmoxis® | Erwachsene Patienten Erwachsenen mit hämatologischen Malignitäten mit hohem Risiko, für welche eine allogene haploidentische HSCT ³ in Frage kommt und welche nach einem Protokoll mit abgereicherten T-Zellen behandelt werden für welches Zalmoxis® als Begleittherapie angewendet werden kann | Kosten der Verabreichung über gesamte Behandlungsdauer (Median 2 Infusionen) | EBM ⁵ -Codes: 13491 13492 13500 13502 01510 86512 51041 32122 12210 2x 183,68 € = 367,36 (Median 2 Infusionen) | x 101 - 139 = 37.089,60 € - 51.112,75 € |
| n.a. | n.a. | n.a. | n.a. | n.a. |

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

² Herpes-simplex-Virus-Typ-1-Thymidinkinase Mutation 2, Suizidgen; ³ HSCTs = Hematopoietic Stem Cell Transplantation (Hämatopoetische Stammzelltransplantation); ⁴ Gesetzliche Krankenversicherung; ⁵ Einheitlicher Bewertungsmaßstab;

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-19 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-6, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-8) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV ⁴ insgesamt in Euro ^a |
|---|---|---|---|
| Allogene T-Zellen, die mit einem retroviralen Vektor genetisch modifiziert sind, der eine verkürzte Form des ΔLNGFR ¹ und die HSV-TK Mut2 ² codiert. Zalmoxis® | Erwachsene Patienten mit hämatologischen Malignitäten mit hohem Risiko, für welche eine allogene haploidentische HSCT ³ in Frage kommt und welche nach einem Protokoll mit abgereicherten T-Zellen behandelt werden für welches Zalmoxis® als Begleittherapie angewendet werden kann | 52.594,05 € DRG ⁶ A04D (allogene haploidentische HSCT ³) + 378.949,55 € (Median 2 Infusionen) Zalmoxis® Therapie EBM ⁵ -Codes: 13491 13492 13500 13502 01510 86512 51041 32122 12210 + 367,36 € (Median 2 Infusionen) Zusätzliche GKV ⁴ Kosten = <u>431.910,96 €</u> | 52.594,05 € (DRG ⁶ A04D) x 101 - 139 (GKV ⁴ 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 ⁴ Population inkl. +/- 10% Unsicherheit) = <u>38.259.705,62 € -</u> <u>52.725.262,41 €</u> + 367,36 € (Median 2 Infusionen) Zusätzliche GKV ⁴ Kosten x 101 - 139 (GKV ⁴ Population inkl. +/- 10% Unsicherheit) = 37.089,60 € - 51.112,75 € = <u><u>43.606.823,58 € -</u></u> <u><u>60.094.064,45 €</u></u> |
| n.a. | n.a. | n.a. | n.a. |
| a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-6, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-8 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden. | | | |

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

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Herleitung der Versorgungsanteile

Zalmoxis® stellt das erste auf den Markt verfügbare ATMP mit einer Zulassung als Begleittherapie bei haploidentischer hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSCT) bei Erwachsenen mit hämatologischen Malignitäten mit hohem Risiko. Aus diesem Grund kann die Entwicklung des Versorgungsanteils, d. h. des Anteils der Patienten, die Zalmoxis® erhalten, nur geschätzt werden. Die relevante Zielpopulation für 2017 für eine Therapie mit Zalmoxis® wird in Abschnitt 3.2.3 beschrieben und auf 117 – 161 (inkl. +/- 10% Unsicherheit) Patienten (Basis 2014/2015) geschätzt. Die Zahl, der in der GKV versicherten Patienten in der Zielpopulation wurde in Abschnitt 3.2.4 auf 101 – 139 (inkl. +/- 10% Unsicherheit) berechnet. Eine Behandlung mit Zalmoxis® ist grundsätzlich für jeden dieser Patienten möglich, sofern keine Kontraindikationen bestehen. Der tatsächliche Versorgungsanteil für Zalmoxis® ist abhängig von der Therapieeignung der Patienten, d.h. Berücksichtigung von Kontraindikationen, der Verfügbarkeit alternativer Therapieansätze, der Patienten bzw. Arztpräferenz sowie von der zu erwartenden Marktdurchdringung.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Versorgungsanteile wie in Abschnitt 3.3.5 beschrieben, werden zu Beginn der Verfügbarkeit von Zalmoxis® im deutschen Markt abweichen. Daher werden die ersten 12 Monate nach Markteinführung exemplarisch betrachtet und abschließend eine Vorhersage bis 2023 gegeben.

Behandlungsanteile mit Zalmoxis®:

Für die ersten 12 Monate nach Markteinführung geht die Dompé farmaceutici S.p.A. von einem durchschnittlichen Behandlungsanteil von 7,5% der Zielpopulation aus. Auf Basis der angenommenen Behandlungsanteile für den betrachteten Zeitraum werden demnach 5 – 10 Patienten (inkl. +/- 10% Unsicherheit) eine Therapie mit Zalmoxis® erhalten. Die Kosten für die Zielpopulation (5 - 10 Patienten) würden sich somit für Zalmoxis® auf 2.180.341,18 € -

4.319.109,63 € in den ersten 12 Monaten belaufen. Die Gesamtkosten für die GKV auf Basis dieses erwarteten Marktanteils für die ersten 12 Monate, können aus Tabelle 3-20 entnommen werden.

Kontraindikationen

Laut Fachinformation ist Zalmoxis® für eine Therapie von Kindern und Jugendlichen kontraindiziert. Da dieses bei der Bestimmung der Zielpopulation bereits berücksichtigt ist, wird die Zielpopulation nicht aufgrund von Kontraindikationen eingeschränkt.

Patientenpräferenzen

Patientenpräferenzen wurden in den Studien zu Zalmoxis® nicht untersucht. Daher enthält dieser Abschnitt keine Patientenpräferenzen.

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse werden an dieser Stelle nicht berücksichtigt. Dafür spricht, dass Patienten, die die Therapie vorzeitig abbrechen, trotzdem einen Teil der Behandlung erhalten, so dass der Versorgungsanteil mit Zalmoxis® unterschätzt werden würde, wenn man diese Patienten komplett aus der Zielpopulation herausrechnet.

Aufteilung ambulant/stationär

Für die Aufteilung der Patienten in ambulant und stationär kann man grundsätzlich von einer ambulanten Behandlung der Zalmoxis® Patienten ausgehen, da auch andere Spender T-Zelle Infusionen (durch die Kliniken) ambulant erbracht werden.

Entwicklung der Versorgungsanteile bis 2023

„Zalmoxis® stellt das erste auf den Markt verfügbare ATMP mit einer Zulassung als Begleittherapie bei haploidentischer hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSCT) bei Erwachsenen mit hämatologischen Malignitäten mit hohem Risiko. Aus diesem Grund kann die Entwicklung des Versorgungsanteils, d. h. des Anteils der Patienten, die Zalmoxis® erhalten, nur geschätzt werden. Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation für die Behandlung mit Zalmoxis® beträgt zwischen 112 – 126 Patienten mit hämatologischer Malignität, die für eine allogene Erst- und Zweittransplantationen in Frage kommen, d. h. bei einer +/- 10% Unsicherheit 101 – 139 Patienten (siehe Abschnitt 3.2.5). Eine Behandlung mit Zalmoxis® ist grundsätzlich für jeden dieser Patienten möglich, sofern keine Kontraindikationen bestehen.“

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel für die ersten 12 Monate auf Basis des erwarteten Marktanteils (pro Patient und insgesamt)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV ⁶ insgesamt in Euro ^a |
|---|---|--|---|
| Allogene T-Zellen, die mit einem retroviralen Vektor genetisch modifiziert sind, der eine verkürzte Form des ΔLNGFR ¹ und die HSV-TK Mut2 ² codiert. Zalmoxis® | Erwachsene Patienten mit hämatologischen Malignitäten mit hohem Risiko, für welche eine allogene haploidentische HSCT ³ in Frage kommt und welche nach einem Protokoll mit abgereicherten T-Zellen behandelt werden für welches Zalmoxis® als Begleittherapie angewendet werden kann | 52.594,05 € DRG ⁴ A04D (allogene haploidentische HSCT ³) + 378.949,55 € (Median 2 Infusionen) Zalmoxis® Therapie EBM ⁵ -Codes: 13491 13492 13500 13502 01510 86512 51041 32122 12210 + 367,36 € (Median 2 Infusionen) Zusätzliche GKV ⁶ Kosten <u>= 431.910,96 €</u> | 52.594,05 € x 5 - 10 (GKV ⁶ Population inkl. +/- 10% Unsicherheit) <u>= 265.501,42 € -</u> <u>525.940,50 €</u> + 189.474,78 € x 2 (Median 2 Infusionen) Zalmoxis® Therapie x 5 - 10 (GKV ⁶ Population inkl. +/- 10% Unsicherheit) <u>= 1.912.985,28 € -</u> <u>3.789.495,53 €</u> + 367,36 € (Median 2 Infusionen) Zusätzliche GKV ⁶ Kosten x 5 - 10 (GKV ⁶ Population inkl. +/- 10% Unsicherheit) <u>= 1.854,48 € -</u> <u>3.673,60 €</u> <u>= 2.180.341,18 € -</u> <u>4.319.109,63 €</u> |

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

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Zu Abschnitt 3.3.1

Die Angaben zum Behandlungsmodus von Zalmoxis[®] leiten sich aus dem Abschnitt Therapiedauer der Fachinformation ab (European Medicine Agency (EMA), 2017). Aufgrund fehlender Leitlinien und einheitlicher Fachinformationen, wurden die Angaben zur ZVT durch ein Expertenpanel mit 6 führenden deutschen Hämatonkologen bestimmt.

Zu Abschnitt 3.3.2

Da noch keine DDD für Zalmoxis[®] vorliegt, wurde auf die Dosierung in der Fachinformation zurückgegriffen. Für die ZVT wurde die Angaben der Experten für die einzelnen Therapieoptionen zugrunde gelegt.

Zu Abschnitt 3.3.3

Grundlage für die Berechnung der Arzneimittelkosten von Zalmoxis[®] sind die noch zu veröffentlichten Angaben zum Apothekenabgabepreis in der Datenbank der Informationsstelle für Arzneispezialitäten (Informationsstelle für Arzneispezialitäten – IFA GmbH, 2017). Zudem wurden alle gesetzlich notwendigen, derzeit gültigen Rabatte (gemäß § 130 und 130a SGB V, mit Ausnahme der in §130a SGB V Abs. 8 genannten Rabatte) angerechnet, um die tatsächlichen Kosten der Vergütung für die GKV exakt zu bestimmen (Sozialgesetzbuch V, 2017). Für den Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß §130 Abs. 1 SGB V wurde der in der IFA-Datenbank einzutragende Wert zu Grunde gelegt (1,77 €)

(Informationsstelle für Arzneispezialitäten – IFA GmbH, 2017). Mögliche Änderungen des Rabatts nach § 130a Abs. 1a SGB V wurden dabei nicht berücksichtigt.

Zu Abschnitt 3.3.4

Die Kosten pro zusätzliche notwendige vertragsärztliche Leistung ergeben sich aus dem geltenden EBM. Die Kosten der einzelnen Leistungen sind basierend auf den jeweiligen EBM-Punkten und dem aktuellen Punktwert (Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), 2017) bestimmt.

Zu Abschnitt 3.3.5

Die Angaben in diesem Abschnitt resultieren aus der Zusammenführung von Informationen aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4.

Zu Abschnitt 3.3.6

Für die ersten 12 Monate nach Markteinführung geht Dompé farmaceutici S.p.A. von einem durchschnittlichen Behandlungsanteil von 7,5% der Zielpopulation aus. Auf Basis der angenommenen Behandlungsanteile für den betrachteten Zeitraum werden demnach 5 - 10 Patienten (inkl. +/- 10% Unsicherheit) eine Therapie mit Zalmoxis® erhalten.

Zalmoxis® stellt das erste auf den Markt verfügbare ATMP mit einer Zulassung als Begleittherapie bei haploidentischer hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSCT) bei Erwachsenen mit hämatologischen Malignitäten mit hohem Risiko. Aus diesem Grund kann die Entwicklung des Versorgungsanteils, d. h. des Anteils der Patienten, die Zalmoxis® erhalten, nur geschätzt werden. Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation für die Behandlung mit Zalmoxis® beträgt zwischen 112 – 126 Patienten mit hämatologischer Malignität, die für eine allogene Erst- und Zweittransplantationen in Frage kommen, d. h. bei einer +/- 10% Unsicherheit 101 – 139 Patienten (siehe Abschnitt 3.2.5). Eine Behandlung mit Zalmoxis® ist grundsätzlich für jeden dieser Patienten möglich, sofern keine Kontraindikationen bestehen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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. BUNDESMINISTERIUM FÜR WIRTSCHAFT (BMW). 2017. *Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) vom 14. November 1980 (BGBl. I S. 2147), die zuletzt durch Artikel 6 des Gesetzes vom 4. Mai 2017 (BGBl. I S. 1050) geändert worden ist* [Online]. Available: <http://www.gesetze-im-internet.de/ampreisv/AMPreisV.pdf> [Accessed 09.11.2017].

2. EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA). 2016. Public Assessment report: Zalmoxis. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002801/WC500212588.pdf [Accessed 25.09.2017].
3. 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 25.09.2017].
4. INEK GMBH. 2017a. *Fallpauschalen-Katalog, G-DRG-Version 2017* [Online]. Available: http://www.g-drg.de/content/download/6507/49346/version/1/file/Fallpauschalen_Katalog_2017_161125.pdf [Accessed 26.09.2017].
5. INEK GMBH. 2017b. *G-DRG-Report-Browser 2017* [Online]. Available: http://www.g-drg.de/Datenbrowser_und_Begleitforschung/G-DRG-Report-Browser/G-DRG-Report-Browser_2017 [Accessed 26.09.2017].
6. INFORMATIONSTELLE FÜR ARZNEISPEZIALITÄTEN – IFA GMBH 2017. Meldung Apothekenabgabepreis gemäß Lauertaxe - ab dem 15.01.2018 in Lauertaxe verfügbar
7. KASSENÄRZTLICHE BUNDESVEREINIGUNG (KBV). 2016. *Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebserkrankter Patienten „Onkologie-Vereinbarung“ (Anlage 7 zum Bundesmantelvertrag-Ärzte), zuletzt geändert am 18.11.2016, In Kraft getreten am 01.01.2017* [Online]. Available: http://www.kbv.de/media/sp/07_Onkologie.pdf [Accessed 26.09.2017].
8. KASSENÄRZTLICHE BUNDESVEREINIGUNG (KBV). 2017. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen, Online-Version des EBM, Stand 31.07.2017* [Online]. Available: <http://www.kbv.de/html/online-ebm.php> [Accessed 26.09.2017].
9. KASSENÄRZTLICHE VEREINIGUNG WESTFALEN-LIPPE (KVWL). 2017. *Symbolnummern für die Abrechnung Primärkassen, Ersatzkassen und Sonstige Kostenträger, Stand: 01.07.2017, Version: 17.3.1* [Online]. Available: <https://www.kvwl.de/arzt/abrechnung/snr/snr.pdf> [Accessed 26.09.2017].
10. SOZIALGESETZBUCH V. 2017. *Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 4 des Gesetzes vom 14. August 2017 (BGBl. I S. 3214) geändert worden ist* [Online]. Available: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/BJNR024820988.html#BJNR024820988BJNG000100328 [Accessed 13.09.2017].

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des Weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die nachfolgenden Informationen sind, soweit nicht anderweitig referenziert, aus den EPAR Produktinformation für Zalmoxis® - Anhang I _ IV der EMA (European Medicine Agency (EMA), 2017) in der aktualisierten deutschen Fassung (November 2017) entnommen.

Allgemeine Beschreibung

Zalmoxis® sind allogene T-Zellen, die mit einem retroviralen Vektor genetisch modifiziert sind, der eine verkürzte Form des Δ LNGFR und die HSV-TK Mut2 codiert. Zalmoxis® wird angewendet als Begleittherapie bei allogener haploidentischer HSCT bei Erwachsenen mit hämatologischen Malignitäten mit hohem Risiko (siehe Abschnitt 5.1 des Anhangs).

Zusätzliche Überwachung

Das Arzneimittel Zalmoxis® unterliegt einer zusätzlichen 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.

Weitere Ausführungen zu Nebenwirkungen des EPAR sind in Modul 3 in diesem Kapitel 3.4.1 unter Nebenwirkungen

(S. 86ff) und in Kapitel 3.4.4 gelistet.

Zusammensetzung und Darreichungsform

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. Die zelluläre Zusammensetzung und die endgültige Anzahl der Zellen sind je nach Gewicht des Patienten unterschiedlich. Neben den T-Zellen können Natürliche Killerzellen (NK-Zellen) und Restbestände von Monozyten und B-Zellen vorhanden sein. Zudem enthält jeder Beutel ca. 13,3 mmol (305,63 mg) Natrium pro Dosis. Zalmoxis® ist eine undurchsichtige weißliche gefrorene Dispersion zur Infusion.

Dosierung

Die empfohlene Dosis und Dosierungsabfolge ist $1 \pm 0,2 \times 10^7$ Zellen/kg als intravenöse Infusion in einem Zeitintervall von 21 – 49 Tagen nach der Transplantation, bei Nichtvorliegen einer spontanen IR und/oder Entwicklung einer GvHD. Weitere Infusionen werden im Abstand von ca. einem Monat maximal vier Mal verabreicht, bis die Anzahl der zirkulierenden T-Lymphozyten mindestens 100 pro μl beträgt. Zalmoxis[®] darf nicht verabreicht werden, wenn die Zahl der zirkulierenden T-Lymphozyten nach einer allogenen haploidentischen HSCT am Tag der geplanten Infusion auf Werte ≥ 100 pro μl abgefallen ist.

Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen (unter 18 Jahren)

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.

Anforderung an das Personal

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.

Anwendung

Zalmoxis[®] ist ausschließlich zur Anwendung als patientenspezifisches Arzneimittel nach einer allogenen haploidentischen HSCT bestimmt und wird als intravenöse Infusion angewendet. Zalmoxis[®] ist intravenös über eine Zeitdauer von 20 – 60 Minuten zu verabreichen. Der gesamte Inhalt des Beutels sollte intravenös verabreicht werden. Wenn die Infusion unterbrochen werden muss, darf sie nicht fortgesetzt werden, wenn der Infusionsbeutel länger als 2 Stunden bei Raumtemperatur (15 °C – 30 °C) gehalten wurde. Vor der Infusion muss sichergestellt sein, dass die Identität des Patienten mit den essentiellen eindeutigen Informationen auf dem Etikett des Zalmoxis[®]-Beutels und dem dazugehörigen Analysezertifikat (CoA) übereinstimmt. Der Beutel ist aus dem Flüssigstickstoff zu nehmen und in einem Doppelbeutelbehälter in einem vorgewärmten Wasserbad bei 37 °C aufzutauen. Wenn die Zelldispersion vollständig aufgetaut ist, wird der Beutel abgetrocknet, desinfiziert und kann mit der vom Arzt angeordneten Infusionsrate verabreicht werden. Nach der Infusion wird der Beutel 2 bis 3 Mal mit Natriumchlorid (NaCl)-Lösung gespült, um Zalmoxis[®] vollständig dem Patienten zuzuführen. Der gesamte Inhalt des Beutels muss intravenös verabreicht werden.

Vertiefende Hinweise zur Anwendung

Vor der Anwendung

Zalmoxis® wird direkt an die medizinische Einrichtung geliefert, in der die Infusion verabreicht wird. Der Versand erfolgt in Flüssigstickstoffdampf. Der Beutel befindet sich in einem zweiten Beutel (Zwischenbehälter), und dieser liegt in einer Aluminiumbox (äußerer Behälter). Die gesamte Packung wird in einem Behälter mit Flüssigstickstoff gesichert, um die entsprechende Transport- und Umgebungstemperatur bis zum Zeitpunkt der Infusion aufrecht zu erhalten. Wenn das Arzneimittel nicht sofort für die Infusion vorbereitet wird, muss der Beutel in Flüssigstickstoffdampf aufbewahrt werden. Er darf nicht bestrahlt werden.

Hinsichtlich des fachgerechten Transports wurden von MolMed S.p.A. entsprechende Vereinbarungen mit den Transportunternehmen getroffen.

Zalmoxis® wird aus menschlichem Blut eines bestimmten Spenders hergestellt und besteht aus genetisch modifizierten Zellen. Die Spender werden gemäß den geltenden örtlichen Bestimmungen auf übertragbare infektiöse Substanzen untersucht. Das Risiko der Übertragung von ansteckenden Viren auf medizinisches Fachpersonal kann jedoch nicht vollständig ausgeschlossen werden. Das medizinische Fachpersonal sollte daher bei der Handhabung von Zalmoxis® entsprechende Vorsichtsmaßnahmen ergreifen (z. B. das Tragen von Handschuhen und Schutzbrille).

Der äußere Behälter und der Zwischenbehälter sind dahingehend zu prüfen, ob das produkt- und patientenspezifische Etikett auf der Box und auf dem Zwischenbehälter angebracht sind.

Vor der Infusion

Vor der Infusion ist zu prüfen, dass das CoA mit den Patientenidentifikatoren, dem Verfallsdatum und der Zulassung zur Infusion vom Inhaber der Zulassung vorliegt.

Weiterhin ist zu prüfen, dass die Identität des Patienten mit den essentiellen und eindeutigen Patienteninformationen auf dem Etikett des Zalmoxis®-Beutels und dem Analysezertifikat übereinstimmt.

Wenn der Patient zur Infusion bereit ist, ist der Zalmoxis®-Beutel auf Unversehrtheit prüfen. Der Beutel sollte als undurchsichtige, weißliche gefrorene Zellsuspension vorliegen.

Wenn der Beutel deutliche Knicke aufweist oder nicht intakt ist, darf das Arzneimittel nicht verwendet werden.

Den Beutel in zwei Plastikhüllen (Doppelhülle) geben, um direkten Wasserkontakt beim Auftauen zu vermeiden.

Das obere Ende der Beutelhülle aus dem Wasser halten und in ein 37 ± 1 °C Wasserbad geben und darauf achten, dass kein Wasser in das Siegel eindringt. Wenn beim Auftauen ein Leck entsteht, darf das Arzneimittel nicht verwendet werden.

Anwendung

Wenn der Beutel vollständig aufgetaut ist, den Zalmoxis[®]-Beutel aus der Doppelhülle nehmen, abtrocknen und die Außenseite desinfizieren. Die Infusion so schnell wie möglich beginnen und den Beutel nach dem Auftauen nicht im Wasser liegen lassen. Der gesamte Inhalt des Beutels muss intravenös verabreicht werden. Die empfohlene Infusionsdauer beträgt ca. 20 – 60 Minuten.

Nach der Infusion

Nach Abschluss der Infusion Beutel 2 bis 3 Mal mit einer physiologischen Lösung mit steriler Technik spülen, um Zalmoxis[®] vollständig dem Patienten zuzuführen. Nach Abschluss des Spülvorgangs patientenspezifisches Etikett auf dem Beutel abnehmen und in die Krankenakte geben. Der Kryobeutel und nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial enthalten genetisch modifizierte Organismen und sind entsprechend den örtlichen Bestimmungen zu entsorgen.

Zalmoxis[®] darf nicht als Infusion verabreicht werden, wenn:

- Kein Analysezertifikat vorliegt.
- Das Analysezertifikat als abgelehnt markiert ist.
- Das Verfalldatum abgelaufen ist.
- Die eindeutige Patienteninformation auf dem Infusionsbeutel nicht mit der des zu behandelnden Patienten übereinstimmt.
- Die Unversehrtheit des Arzneimittels nicht gegeben ist.

Dauer der Haltbarkeit und besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

- Zalmoxis[®] hat eine Haltbarkeit von 18 Monaten, wenn es in Flüssigstickstoffdampf aufbewahrt wird.
- Zalmoxis[®] muss nach Entnahme aus dem Versandbehälter sofort verwendet werden. Wenn er nicht sofort verwendet wird, Zalmoxis[®]-Beutel aus dem Versandbehälter nehmen und in Flüssigstickstoff aufbewahren.
- Die Dauer der Haltbarkeit nach dem Auftauen beträgt 2 Stunden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen

- Zalmoxis[®] ist ein patientenspezifisches Arzneimittel. Die Identität des Patienten muss vor der Infusion mit den essentiellen eindeutigen Spenderdaten abgeglichen werden und übereinstimmen.
- Zalmoxis[®] wird aus Spenderblutzellen gewonnen. Auch wenn die Spender im Vorfeld auf übertragbare Infektionskrankheiten untersucht, und diese ausgeschlossen werden, sind bei der Handhabung von Zalmoxis[®] geeignete Vorkehrungen treffen.
- Die medizinischen Fachkräfte, die Zalmoxis[®] handhaben, müssen daher geeignete Vorkehrungen treffen (Handschuhe und Schutzbrille), um einer möglichen Übertragung von Infektionskrankheiten vorzubeugen.
- Zalmoxis[®] enthält genetisch modifizierte Zellen. Im Hinblick auf die Handhabung und Entsorgung von Arzneimitteln, die genetisch veränderte Zellen enthalten oder entsprechenden Abfallmaterialien, sind die lokal geltenden Bestimmungen zur biologischen Sicherheit zu beachten.
- Arbeitsoberflächen und -materialien, die möglicherweise mit Zalmoxis[®] in Kontakt gekommen sind, müssen mit geeigneten Desinfektionsmitteln dekontaminiert werden.
- Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist als biologische Gefahrenquelle, die genetisch modifizierte Organismen enthält, und entsprechend den geltenden lokalen Bestimmungen zu entsorgen.
- Die Krankenhausmitarbeiter sind für die korrekte Lagerung des Arzneimittels vor und während der Anwendung verantwortlich sowie für die korrekte Entsorgung.

Gegenanzeigen

Gegenanzeigen für die Anwendung von Zalmoxis[®] sind Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile: NaCl, Humanes Serum-Albumin, Dimethylsulfoxid. Ebenso können Gegenanzeigen die IR sein, definiert als ≥ 100 pro μl zirkulierende T-Lymphozyten am Tag der geplanten Infusion nach allogener haploidentischer HSCT sein, sowie GvHD, die eine systemische immunsuppressive Therapie erfordert.

Besondere Warnhinweise

Als besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sind zu nennen, dass Zalmoxis[®] ein patientenspezifisches Arzneimittel darstellt und unter keinen Umständen bei anderen Patienten angewendet werden darf. Es darf nicht angewendet werden, wenn folgende Umstände eintreten:

- a) Infektionen, die zum Zeitpunkt der Infusion mit GCV oder Valganciclovir (VCV) behandelt werden müssen;
- b) GvHD, die eine systemische immunsuppressive Therapie erfordert;
- c) laufende systemische immunsuppressive Therapie oder Anwendung von Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (G-CSF) nach allogener haploidentischer HSCT.

Bei Patienten unter a) kann Zalmoxis[®] 24 Stunden nach Absetzen der antiviralen Behandlung angewendet werden; bei Patienten unter b) und c) kann Zalmoxis[®] nach einer angemessenen Auswaschphase angewendet werden.

Zalmoxis[®] 5 – 20 x 10⁶ Zellen/ml Infusionsdispersion enthält 13,3 mmol (305,63 mg) Natrium pro Dosis. Bei Patienten, die auf natriumarme Ernährung achten müssen, ist dies zu berücksichtigen.

Es wird dringend empfohlen, nach dem Abschluss der Infusion das Produktetikett vom Beutel zu entfernen und in die Patientenakte zu legen.

Die Behandlung sollte abgebrochen werden, wenn nach der Verabreichung von Zalmoxis[®] mit Zalmoxis[®] in Zusammenhang stehende Nebenwirkungen mit einem Schweregrad von 3-4 auftreten oder Nebenwirkungen mit einem Schweregrad von 2 sich nicht innerhalb von 30 Tagen auf einen Schweregrad von 1 oder niedriger zurückbilden.

Zalmoxis[®] wird aus Spenderblutzellen gewonnen. Auch wenn die Spender im Vorfeld auf übertragbare Infektionskrankheiten untersucht und diese ausgeschlossen werden, ist bei der Handhabung von Zalmoxis[®] Vorsicht geboten. Die medizinischen Fachkräfte, die Zalmoxis[®] handhaben, müssen daher geeignete Vorkehrungen treffen (Handschuhe und Schutzbrille), um einer möglichen Übertragung von Infektionskrankheiten vorzubeugen.

Fälle, bei denen Zalmoxis[®] nicht angewendet / infundiert werden kann, können sein:

- In einigen Fällen kann es vorkommen, dass der Patient Zalmoxis[®] aufgrund von Fertigungsproblemen nicht erhalten kann.
- Es kann Fälle geben, bei denen der behandelnde Arzt die Behandlung weiterhin als anstrebenswert beurteilen kann oder sich für eine alternative Behandlung entscheidet.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Für die Gruppe der gebärfähigen Frauen / Kontrazeption bei Männern und Frauen ist zu beachten, dass das Risiko der vertikalen Virusübertragung theoretisch sehr gering ist, aber dennoch nicht ausgeschlossen werden kann. Gebärfähige Frauen müssen daher innerhalb von 14 Tagen vor Beginn der Behandlung einen negativen Schwangerschaftstest (Serum oder Urin) vorlegen. Sowohl Männer als auch Frauen, die mit Zalmoxis[®] behandelt werden (sollen), und ihre Partnerinnen bzw. Partner müssen während der Behandlung mit Zalmoxis[®] (und bis zu 6 Monate nach Ende der Behandlung) eine wirksame Methode der Empfängnisverhütung anwenden.

Bezüglich Schwangerschaften liegen bisher keine Erfahrungen mit der Anwendung von Zalmoxis[®] bei Schwangeren vor. Es wurden keine tierexperimentellen Studien durchgeführt. In Anbetracht der beabsichtigten klinischen Verwendung im Zusammenhang mit einer haploidentischen Knochenmarktransplantation ist kein Bedarf für eine Behandlung während der Schwangerschaft zu erwarten. Vorsichtshalber darf Zalmoxis[®] während der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen, die nicht verhüten, nicht angewendet werden. Es konnte gezeigt werden, dass Zalmoxis[®]-Zellen noch Jahre nach der letzten Anwendung zirkulieren können. Im Falle einer Schwangerschaft im Anschluss an eine Behandlung mit Zalmoxis[®] sind negative Auswirkungen auf die Schwangerschaft und den sich entwickelnden Fetus nicht zu erwarten, weil Lymphozyten die Plazenta nicht passieren.

Bezüglich Stillzeit liegen bisher keine Erfahrungen mit der Anwendung von Zalmoxis[®] während der Stillzeit vor. Immunzellen werden in geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden. Es wird empfohlen, während oder nach der Behandlung mit Zalmoxis[®] nicht zu stillen.

Bezüglich Fertilität liegen bisher keine Erfahrungen über die Auswirkungen von Zalmoxis[®] auf die Fertilität vor. Myeloablative Konditionierungstherapien, die im Zusammenhang mit einer haploidentischen Knochenmarktransplantation durchgeführt werden, sind jedoch mit Sterilität assoziiert.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bezüglich Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen ist festzustellen, dass Zalmoxis[®] keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat. Aus der Pharmakologie des Arzneimittels lassen sich keine schädigenden Auswirkungen auf diese Aktivitäten ableiten. Bei der Beurteilung der Fähigkeit des Patienten beim Ausführen von Aufgaben, die Urteilsvermögen, motorische und kognitive Fertigkeiten verlangen, ist der klinische Zustand des Patienten und das Adverse Drug Reaction (ADR)-Profil von Zalmoxis[®] zu berücksichtigen.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Für den Bereich Nebenwirkungen ist als häufigste von den in der klinischen Studie TK007 mit Zalmoxis® behandelten Patienten gemeldete Nebenwirkung aGvHD zu nennen. In der klinischen Studie TK007 erhielten 30 Patienten mit einem hohen Risiko für hämatologische Malignitäten, die sich einer allogenen haploidentischen HSCT unterzogen, monatlich Zalmoxis® mit maximal vier Infusionen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in der klinischen Studie TK007 gemeldeten Nebenwirkungen sind in Tabelle 3-21 nach Systemorganklassen und Häufigkeit des Auftretens zusammengefasst. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Für die derzeit laufende Studie TK 008 liegen derzeit keine Angaben über Nebenwirkungen vor.

Tabelle 3-21: Gemeldete Nebenwirkungen in TK007-Studie (European Medicine Agency (EMA), 2017)

| Systemorganklasse | Häufigkeit und Nebenwirkungen | |
|---|---|---|
| | Sehr häufig ($\geq 1/10$) | Häufig ($\geq 1/100$; $< 1/10$) |
| Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | | Lymphoproliferative Erkrankung nach Transplantation |
| Erkrankungen des Immunsystems | aGvHD ¹ (33 % der Patienten) | cGvHD ² |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | | Intestinale Blutung |
| Leber- und Gallenerkrankungen | | Leberinsuffizienz |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | | Febrile Neutropenie Hämoglobin reduziert Thrombozytenzahl reduziert |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | | Bronchitis |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | | Pyrexie |

¹ Chronic Graft-versus-Host-Disease (akute Spender-gegen-Wirt-Erkrankung)² Chronic Graft-versus-Host-Disease (chronische Spender-gegen-Wirt-Erkrankung)

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Insgesamt traten akute Episoden von GvHD bei 10 Patienten (33 %) auf, wobei die mittlere Zeit bis zum Auftreten 90 Tage nach allogener haploidentischer HSCT und 42 Tage nach der letzten Infusion mit Zalmoxis[®]-Zellen betrug. Der Schweregrad der akuten GvHD lag in einem Fall (3 %) bei 1, in sieben Fällen (23 %) bei 2, in einem Fall (3 %) bei 3 und in einem Fall (3 %) bei 4. Alle akuten GvHD-Ereignisse klangen nach einer mittleren Dauer von 12 Tagen vollständig ab. Bei nur einem Patienten (3 %) kam es zu einer extensiven chronischen GvHD, die 159 Tage nach allogener haploidentischer HSCT bzw. 129 Tage nach der letzten Infusion auftrat und nach 107 Tagen vollständig abklang. Es kam zu keinen GvHD-bedingten Todesfällen oder langfristigen Komplikationen. Sowohl die akuten als auch die chronischen GvHD-Ereignisse traten nur bei Patienten auf, bei denen es zu einer IR gekommen war. Zur Behandlung der Zalmoxis[®]-bedingten GvHD durch Aktivierung des Suizidgens erhielten die Patienten GCV intravenös oder wegen der höheren Patientenfreundlichkeit VCV oral. Alle Anzeichen und Symptome von akuter und extensiver chronischer GvHD Grad 2 bis 4 bildeten sich nach einer mittleren Behandlungsdauer von 15 Tagen mit GCV bzw. VCV vollständig zurück. Ein Patient mit akuter GvHD Grad 1 erhielt keine Behandlung. Sieben Patienten benötigten zusätzlich eine immunsuppressive Therapie aus Steroiden, Mycophenolat und/oder Cyclosporin.

Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen

Bezüglich Kinder und Jugendliche liegen derzeit keine spezifischen Untersuchungen vor. Es wurde nur ein 17-jähriger Junge, der an einem T-lymphoblastischen Lymphom litt, in der TK007-Studie mit zwei Infusionen Zalmoxis[®] behandelt. Bei diesem Patienten wurden keine Nebenwirkungen gemeldet.

Nebenwirkungen spezieller Patientengruppen

Bezüglich sonstiger spezielle Populationen ist zu nennen, dass in der TK007-Studie wurde in der Gruppe der über 65-Jährigen nur eine 66-jährige Patientin mit einer Infusion Zalmoxis[®] behandelt. Die Patientin hatte keine Nebenwirkungen. Anwendungsauswirkungen von Zalmoxis[®] bei über 65-jährigen Patienten sind nicht erwiesen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

Es sind keine durch Überdosierung ausgelösten Symptome bekannt. Für den Fall einer Überdosierung sind die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von

Nebenwirkungen zu überwachen, und eine entsprechende symptomatische Behandlung ist unverzüglich einzuleiten.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex I Ib (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Am 25. Juli 2017 schlossen MolMed S.p.A. und Dompé farmaceutici S.p.A. eine exklusive Lizenz- und Vertriebsvereinbarung ab (MolMed S.p.A., 2017a), die Dompé farmaceutici S.p.A. das ausschließliche Recht und die Pflicht einräumte, alle Aktivitäten zur Förderung, Vermarktung, Verwertung, Verteilung und zum Verkauf von Zalmoxis® in allen Mitgliedsländern des aktuellen Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) durchzuführen und ein Optionsrecht für Australien, die Schweiz und die Türkei beinhaltet. Gemäß den Bedingungen der Lizenz- und Vertriebsvereinbarung wird Dompé farmaceutici S.p.A. auch Marktzugangstätigkeiten durchführen und / oder abschließen und die Preisgestaltung und Erstattung von Zalmoxis® in jedem anderen interessierten Land als Italien verhandeln (MolMed S.p.A., 2017b). MolMed S.p.A. ist verantwortlich für die Durchführung von Marktzugangsaktivitäten, Preis- und Erstattungsverhandlungen in Italien, die Aufrechterhaltung der bedingten Marktzulassung und die Einhaltung der von der EMA auferlegten Verpflichtungen, um die vollständige Zulassung für Zalmoxis® zu erhalten. Zusammenfassend hat MolMed S.p.A., Dompé farmaceutici S.p.A. das Recht eingeräumt, das Produkt im Rahmen der Lizenz- und Vertriebsvereinbarung zu verkaufen. Die Verantwortung für die Qualitätssicherung ist in der Qualitätsvereinbarung festgehalten.

Die nachfolgenden Informationen sind, soweit nicht anderweitig referenziert dem Anhang II der EPAR Produktinformation (European Medicine Agency (EMA), 2017) entnommen.

Annex IIIb des EPAR listet unter „Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch“ auf:

„Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).“ (Verweis ist nachfolgend dargestellt.)

Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2

„Zalmoxis darf nur unter der Aufsicht eines in allogener haploidentischer HSCT, bei malignen hämatologischen Erkrankungen, erfahrenen Arztes angewendet werden.

Dosierung

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 IR und/oder Entwicklung einer GvHD. Weitere Infusionen werden im Abstand von ca. einem Monat maximal vier Mal verabreicht, bis die Anzahl der zirkulierenden T-Lymphozyten mindestens 100 pro μl beträgt.

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

Kinder und Jugendliche

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.

Art der Anwendung

Zalmoxis ist ausschließlich zur Anwendung als patientenspezifisches Arzneimittel nach einer allogenen haploidentischen HSCT bestimmt und wird als intravenöse Infusion angewendet.

Zalmoxis ist intravenös über eine Zeitdauer von 20 – 60 Minuten zu verabreichen. Der gesamte Inhalt des Beutels sollte intravenös verabreicht werden.

Wenn die Infusion unterbrochen werden muss, darf sie nicht fortgesetzt werden, wenn der Infusionsbeutel länger als 2 Stunden bei Raumtemperatur (15 °C – 30 °C) gehalten wurde.

Vorsichtsmaßnahmen vor / bei der Handhabung bzw. vor / während der Anwendung des Arzneimittels

Vor der Infusion muss sichergestellt sein, dass die Identität des Patienten mit den essentiellen eindeutigen Informationen auf dem Etikett des Zalmoxis-Beutels und dem dazugehörigen CoA übereinstimmt.

Der Beutel ist aus dem Flüssigstickstoff zu nehmen und in einem Doppelbeutelbehälter in einem vorgewärmten Wasserbad bei 37 °C aufzutauen. Wenn die Zelldispersion vollständig aufgetaut ist, wird der Beutel abgetrocknet, desinfiziert und kann mit der vom Arzt angeordneten Infusionsrate verabreicht werden. Nach der Infusion wird der Beutel 2 bis 3 Mal mit NaCl-Lösung gespült, um Zalmoxis vollständig dem Patienten zuzuführen. Der gesamte Inhalt des Beutels muss intravenös verabreicht werden.”

Annex IIc des EPAR listet unter „Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen“ auf:

„Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Europäischen Union (EU) festgelegten Stichtage (EU reference dates (EURD)-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.“

Die Unbedenklichkeitsbescheinigungen für die Monate Februar 2017 und August 2017 wurden der EMA fristgerecht übermittelt.

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.

Transport und Qualitätssicherungsmaßnahmen

Da es sich mit Zalmoxis® um ein personalisiertes Arzneimittel handelt, welches den Transport zwischen Krankenhaus und der Herstellerfirma erfordert, sind nachfolgend Transport und die dazugehörigen Qualitätssicherungsmaßnahmen dargestellt. Der Logistikprozess wird in den nächsten Monaten optimiert.

Versand der Lymphozyten-Apherese des Spenders vom Krankenhaus an MolMed S.p.A.

Das Eingangsmaterial für Zalmoxis®, d.h. die Lymphozyten-Apherese eines kompatiblen Spenders, wird von der Klinik an den von MolMed S.p.A. geprüften und zugelassenen Kurierdienst Nucleo Operativo di Protezione Civile (NOPC; operationelle Kern des Katastrophenschutzes, eine Freiwilligenorganisation des Katastrophenschutzes) übergeben, welche diese in einem begleiteten Transport zu MolMed S.p.A. bringt.

Die Zellen werden in einem isolierten Behälter für Transplantate transportiert, der eine Temperatur von +2/+8 °C durch Gelpacks garantiert. Die Temperatur wird mit Hilfe von 2 Datenloggern überwacht, deren Aufzeichnungen beim Empfang der Zellen bei MolMed S.p.A. von der Logistik ausgewertet und sowohl an die Abteilung des klinischen Fachbereichs (CLD) von MolMed S.p.A., als auch an die Qualitätssicherung (QA; **Quality assurance**) von MolMed S.p.A., übermittelt werden, um die Qualität des Eingangsmaterial zu garantieren. Diese Transportart wurde von MolMed S.p.A. geprüft und dokumentiert. Details sind im „Validierungsreport des begleiteten Transports biologischen Materials mit kontrollierter Temperatur (+5°C) (IRE/QAU/297/00) dokumentiert (MolMed S.p.A., 2013b) und es wurde von den jeweiligen Verantwortlichkeiten von MolMed S.p.A. und NOPC eine entsprechende Qualitätsvereinbarung in englischer Sprache festgelegt (MolMed S.p.A., 2013a).

Versand von Zalmoxis® von MolMed S.p.A. an das Krankenhaus

Das Personal des klinischen Fachbereichs von MolMed S.p.A. richtet an die Abteilung GMP Manufacturing von MolMed S.p.A. eine Anfrage zur Infusion, mit Angabe des voraussichtlichen Datums der Infusion des Patienten. Diese Information wird auch an die Abteilungen QA Operations und Logistik zur Vorbereitung der Dokumentation und der Organisation des Transports mit dem von MolMed S.p.A. geprüften und zugelassenen Kurier World Courier weitergegeben. World-Courier ist Transportanbieter von medizinischen Produkten in tiefgefrorenem Status, der für den Versand von Zalmoxis® benötigt wird.

Für die Vorbereitung des Kuriers entnimmt das Personal von GMP Manufacturing das Arzneimittel aus dem Lagerbehälter (kryogene Tanks mit Stickstoffdämpfen) und überprüft, unter Aufsicht der Abteilung QA Operations, die Integrität des Primärpackmittels und die Lesbarkeit des kennzeichnenden Etiketts. Anschließend wird Zalmoxis® in das Sekundärpackmittel positioniert, dieses wird etikettiert, wie im entsprechenden Kontrollverzeichnis und in der „Checkliste für den Versand von Medizinprodukten, die vor der Infusion tiefgefroren werden und, die für die klinische Anwendung an Patienten bestimmt sind „(Standard operating procedure (SOP)/QAU/006-M02) (MolMed S.p.A., 2016a) vorgesehen, und überprüft die Haltbarkeit des Medizinproduktes.

Unter Aufsicht von QA Operations und Logistik positioniert GMP Manufacturing Zalmoxis® in seinem Sekundärpackmittel im Innern des für den Versand vorgesehenen Behälters. Es handelt sich hierbei um einen kryogenen Behälter des Modells Cryoshipper XC, welcher mit einem Datenlogger für die Aufzeichnung der Temperatur ausgestattet ist.

Der Cryoshipper ist ein isolierter Vakuumbehälter aus Aluminium mit einer Halsöffnung aus Glasfaser, welcher die Konservierung von biologischem Material in Flüssigstickstoff-Dämpfen garantiert. Das Innere des Behälters ist mit einer absorbierenden und hydrophoben Verkleidung versehen, welche die Bildung von Kondenswasser und anschließendem Einfrieren desselben verhindert. Der Flüssigstickstoff wird von dieser Verkleidung absorbiert und in ihren Waben aufgefangen. Dabei wird, bei langsamer Verdampfung des Gases, die Temperatur für längere Zeit unter -130°C gehalten. Für weitere Details zur Handhabung des Cryoshippers ist das

Dokument „Cryoshipper zum Transport von biologischem Material: Handhabung, Gebrauch und Reinigung“ (SOP/LOG/004) beigefügt (MolMed S.p.A., 2014, zuletzt verlängert 2017).

Der Behälter mit einem oder mehreren Beuteln Zalmoxis® wird anschließend dem Kurier übergeben.

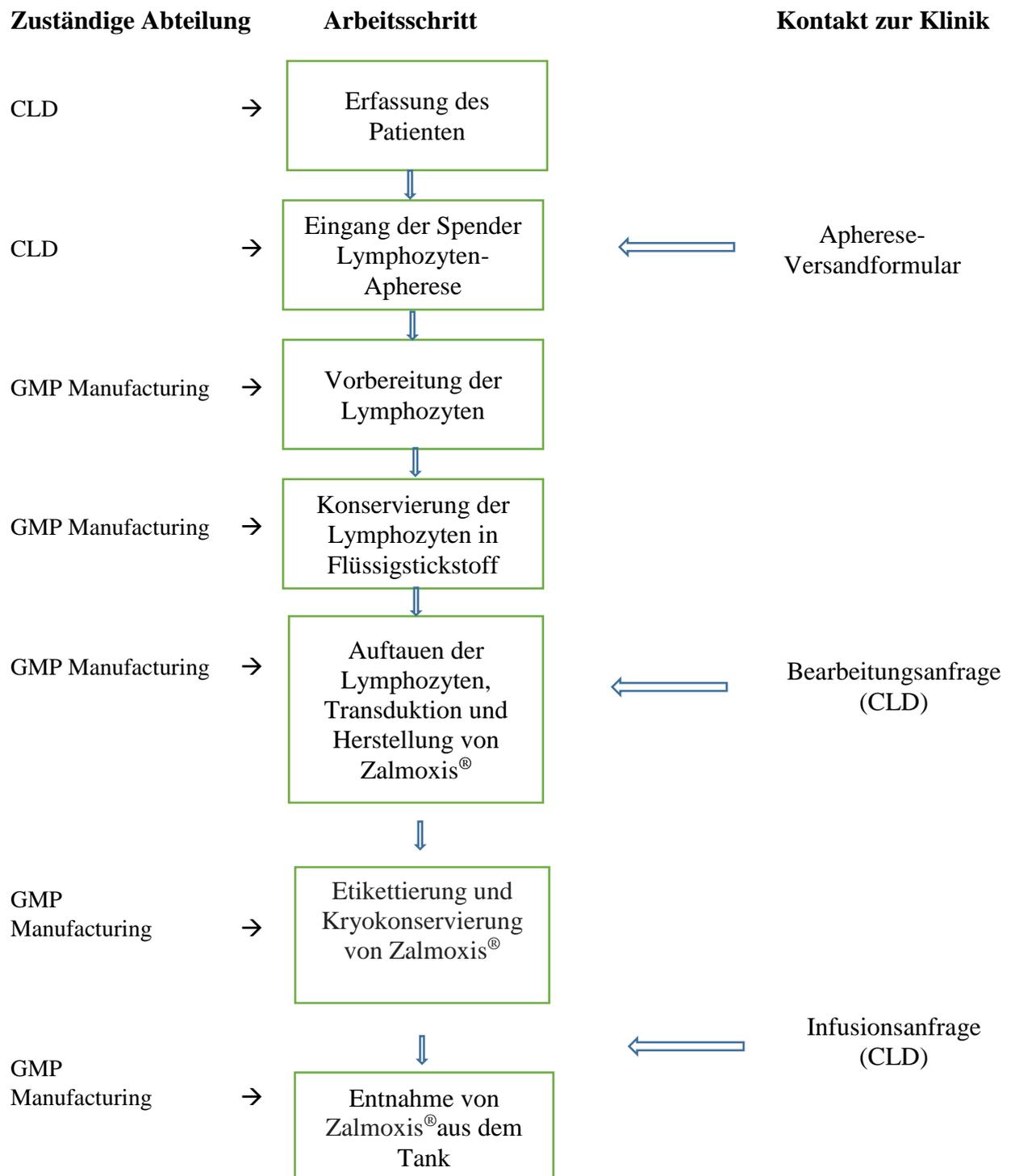
Der Transport des Cryoshipper XC durch den zugelassenen Kurier World Courier wurde von MolMed S.p.A. geprüft. Weitere Details hierzu sind in „Validierungsreport des Versands biologischen Materials in Stickstoffdämpfen mittels Cryoshipper“ (IPR/QAU/305/01) (MolMed S.p.A., 2014) zu finden, ebenso wie die jeweiligen Verantwortlichkeiten von MolMed S.p.A. und World Courier, die in einer entsprechenden Qualitätsvereinbarung in englischer Sprache festgelegt wurden (MolMed S.p.A., 2012).

Beim Eintreffen des Materials beim Empfänger im Krankenhaus stoppt der Angestellte des Kurierdienstes World Courier die Aufzeichnung der Temperatur, indem er ca. 3 Sekunden lang die Taste „ARRIVED“ auf dem Datenlogger drückt.

Wenn der leere Cryoshipper XC dann bei der örtlichen Niederlassung von World Courier eintrifft, entnimmt World Courier den Datenlogger aus dem Cryoshipper Verschluss und liest die Datenaufzeichnungen aus. Die Datei mit den Temperaturdaten werden dann im pdf-Format an die MolMed S.p.A. Logistik gesendet. Die Temperaturdaten des Datenloggers werden vom Kurier ausgelesen, um die Zeit für die Beurteilung der Konformität der Sendung so gering wie möglich zu halten. Bei Messwerten außerhalb der konfigurierten Grenzwerte informiert die Logistik sofort die Abteilung QA Compliance, damit eventuelle Maßnahmen ergriffen werden können, welche im Dokument „Management von Abweichungen“ (SOP/QAU/013) geregelt sind (MolMed S.p.A., 2017c).

Die folgende Abbildung 3-8 illustriert den gesamten Ablauf vom Eintreffen des Eingangsproduktes des Spenders bis zum Versand des fertigen Arzneimittels Zalmoxis® nach SOP/QAU/006_rev.08, „Management der Lieferung/des Versands von Medizinprodukten, die für die klinische Anwendung an Patienten bestimmt sind (SOP/QAU/006 rev. 008)“ (MolMed S.p.A., 2016b):

Abbildung 3-8: Ablaufdiagramm für die Produktion von Zalmoxis®, eigene Darstellung MolMed S.p.A. nach SOP/QAU/006_rev.08, “Management der Lieferung/des Versands von Medizinprodukten, die für die klinische Anwendung an Patienten bestimmt sind (SOP/QAU/006 rev. 008)”, (MolMed S.p.A. und Dompé farmaceutici S.p.A. eigene Darstellung), übersetzt





Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Annex IId des EPAR listet unter 3.4.3. Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels den im nachfolgenden Abschnitt 3.4.4 zitierten Risiko-Management-Plan (RMP) auf.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan (RMP)

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Annex IId des EPAR (European Medicine Agency (EMA), 2017) listet unter „Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels“ auf:

„Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-

Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Der Inhaber der Zulassung muss vor der Markteinführung von Zalmoxis® in jedem Mitgliedstaat den Inhalt und das Format der Schulungsmaterialien für die medizinischen Fachkräfte mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Der Inhaber der Zulassung muss sicherstellen, dass bei der Markteinführung in jedem Mitgliedstaat, in dem Zalmoxis® vertrieben wird, alle medizinischen Fachkräfte, die Zalmoxis® verordnen, ausgeben und verabreichen können, einen Leitfaden erhalten, der folgendes umfasst:

1. Relevante Informationen über die Sicherheitsbedenken bezüglich GvHD

Während und nach der Behandlung mit Zalmoxis® muss der Arzt kontinuierlich auf akute und chronische Zeichen und Symptome von GvHD achten und sicherstellen, dass entweder Ganciclovir oder VCV für eine frühe Behandlung bei GvHD auf der Station verfügbar ist.

Wenn sich zu irgendeinem Zeitpunkt während oder nach der Behandlung mit Zalmoxis® eine aGvHD mit einem Schweregrad ≥ 2 oder eine cGvHD entwickelt, muss der Patient 14 Tage intravenös mit Ganciclovir in einer Dosierung von 10 mg/kg/Tag, aufgeteilt auf zwei Verabreichungen oder oral mit VCV 900 mg zweimal täglich behandelt werden.

Wenn die GvHD nach 3 Tagen Behandlung mit nur Ganciclovir oder VCV weiter fortschreitet, muss eine immunsuppressive Standardbehandlung hinzugefügt werden.

Zalmoxis® darf erst 24 Stunden nach Absetzen der Behandlung mit Ganciclovir oder VCV und einer immunsuppressiven Therapie verabreicht werden.

2. Relevante Informationen über die Sicherheitsbedenken bezüglich der gleichzeitigen Gabe von Ganciclovir und VCV

Der behandelnde Arzt muss sicherstellen, dass Patienten innerhalb von 24 Stunden vor der Verabreichung von Zalmoxis® kein Ganciclovir oder VCV erhalten. Bei Nierenversagen kann eine längere Zeitspanne erforderlich sein.

3. Relevante Informationen über die Sicherheitsbedenken bezüglich der gleichzeitigen Verabreichung einer immunsuppressiven Therapie

Zalmoxis® darf nicht angewendet werden:

- wenn sich eine GvHD entwickelt, die eine systemische immunsuppressive Therapie erfordert
- unter immunsuppressiver Therapie oder bei Verabreichung von G-CSF nach einer haploidentischen hämatopoetischen Stammzelltransplantation

24 Stunden nach Absetzen der antiviralen oder immunsuppressiven Therapie können die Patienten mit Zalmoxis® behandelt werden.

Zalmoxis® darf Patienten mit gleichzeitiger systemischer immunsuppressiver Therapie nicht verabreicht werden, da die Wirksamkeit einer Behandlung mit Zalmoxis® während der frühen IR verringert sein könnte. Eine immunsuppressive Therapie wirkt auch auf immunkompetente Zellen, wie sie auch mit Zalmoxis® infundiert werden. Vor der Infusion dieses Arzneimittels muss eine angemessene Auswaschphase eingehalten werden.

4. Anmerkungen über die Bedeutung der Meldung von Nebenwirkungen und Ermutigung von Patienten an der Studie TK011 (im Zusammenhang mit dem EBMT-Register) teilzunehmen

Es wurden keine Anmerkungen angefügt.

5. Eine detaillierte Schritt-für-Schritt-Beschreibung des Verwaltungsverfahrens für Zalmoxis®, einschließlich:

- den räumlichen Anforderungen für die Verabreichung von Zalmoxis®
- Lagerung, Transport und Auftauen des Beutels mit Zalmoxis®
- Überwachung der Wirksamkeit von Zalmoxis® (IR)

Um die IR zu überwachen, sollten während des ersten Monats nach Verabreichung von Zalmoxis® wöchentlich Quantifizierungsanalysen der CD3+ Zellen durchgeführt werden. Bei ausbleibender IR muss eine zusätzliche Dosis Zalmoxis® mit einem Intervall von 30 Tagen bis zu einer maximalen Anzahl von vier Dosen verabreicht werden. Für den Fall, dass IR erreicht wird, was durch zwei aufeinander folgende CD3+ Werte von ≥ 100 Zellen/ μ l dokumentiert wird, muss die Behandlung mit Zalmoxis® gestoppt werden.“

Des Weiteren wird unter Annex II d des EPAR „Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels“ die nachfolgende Tabelle 3-22 aufgelistet:

Tabelle 3-22: Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung (European Medicine Agency (EMA), 2017)

| Beschreibung | Fällig am |
|--|-----------|
| <p>Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (Post-authorisation safety study (PASS¹)): Um die Sicherheit und Wirksamkeit in der wirklichen klinischen Praxis und die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit bei allen mit Zalmoxis[®] behandelten Patienten zu untersuchen, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Studie TK011 unter Verwendung des EBMT²-Registers unter Berücksichtigung aller mit Zalmoxis[®] behandelten Patienten durchführen und die Ergebnisse vorlegen.</p> <p>Verlaufsberichte müssen jährlich zusammen mit dem jährlichen Verlängerungsantrag eingereicht werden.</p> <p>Der abschließende klinische Studienbericht muss bis zum Q4 2022 vorgelegt werden.</p> | Q4 2022 |

¹ Post-authorisation safety study

² European Group for Blood and Marrow Transplantation (Europäische Gruppe für Blutstammzell- und Knochenmarktransplantation)

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Annex IIe des EPAR (European Medicine Agency (EMA), 2017) listet unter „Spezifische Verpflichtungen zum Abschluss von Maßnahmen nach der Zulassung unter „Besondere Bedingungen“ auf:

„Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14 Absatz 7 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das

Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:“ wie in nachfolgender Tabelle 3-23 dargestellt.

Tabelle 3-23: Spezifische Verpflichtungen zum Abschluss von Maßnahmen nach der Zulassung unter „Besondere Bedingungen (European Medicine Agency (EMA), 2017)

| Beschreibung | Fällig am |
|--|-----------|
| <p>Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss innerhalb eines festgelegten Zeitrahmens, die folgenden Maßnahmen abschließen:</p> <p>Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Zalmoxis als Zusatzbehandlung bei haploidentischer hämatopoetischer Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patienten mit risikoreichen hämatologischen Malignomen zu bestätigen, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Ergebnisse der Studie TK008, einer randomisierten Phase-III-Studie mit allogener haploidentischer HSCT¹ mit einer Add-Back-Strategie von HSV-Tk-Spenderlymphozyten bei Patienten mit akuter Leukämie und hohem Risiko, vorlegen.</p> <p>Zusätzlich müssen Aktualisierungen zur Rekrutierung in den Periodic Safety Update Report (PSUR²; regelmäßig aktualisierten Berichten über die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln) vorgelegt werden.</p> <p>Der abschließende klinische Studienbericht muss bis zum März 2021 vorgelegt werden.</p> | März 2021 |

¹ Hematopoietic Stem Cell Transplantation (Hämatopoetische Stammzelltransplantation)

² Periodic Safety Update Report (regelmäßig aktualisierten Berichten über die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln)

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden aus den deutschsprachigen Anhängen der EPAR Produktinformation des Arzneimittels Zalmoxis[®]

(European Medicine Agency (EMA), 2017) in der aktualisierten Version (November 2017) entnommen.

Die Angaben zum Transport stammen aus internen Dokumenten von MolMed S.p.A.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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. 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 25.09.2017].
2. MOLMED S.P.A. 2012. QUALITÄTSVEREINBARUNG - Teil A: ALLGEMEINE QUALITÄTSRELEVANTE ZUSTÄNDIGKEITEN UND TECHNISCHE BEDINGUNGEN zwischen MolMed S.p.A. und World Courier Italia S.R.L. (IPR/QAU/090/00), übersetzt aus dem italienischen Original.
3. MOLMED S.P.A. 2013a. QUALITÄTSVEREINBARUNG - Teil A: ALLGEMEINE QUALITÄTSRELEVANTE ZUSTÄNDIGKEITEN UND TECHNISCHE BEDINGUNGEN zwischen MolMed S.p.A. und OO.VV. Nucleo Operativo di Protezione Civile Servizio Logistica dei Trapianti (IPR/QAU/112/00), übersetzt aus dem italienischen Original.
4. MOLMED S.P.A. 2013b. VALIDIERUNGSREPORT DES BEGLEITETEN TRANSPORTS BIOLOGISCHEN MATERIALS MIT KONTROLLIERTER TEMPERATUR (+5°C) (IRE/QAU/297/00), übersetzt aus dem italienischen Original.
5. MOLMED S.P.A. 2014. VALIDIERUNGSREPORT DES VERSANDS BIOLOGISCHEN MATERIALS IN STICKSTOFFDÄMPFEN MITTELS CRYOSHIPPER (IPR/QAU/305/01), übersetzt aus dem italienischen Original.
6. MOLMED S.P.A. 2014, zuletzt verlängert 2017. STANDARDBETRIEBSANWEISUNG - Cryoshipper für den Transport von biologischem Material: Management, Benutzung und Reinigung (SOP/LOG/004), übersetzt aus dem italienischen Original.
7. MOLMED S.P.A. 2016a. STANDARDBETRIEBSANWEISUNG - Checkliste für den Versand von Medizinprodukten, die vor der Infusion tiefgefroren werden und, die für die klinische Anwendung an Patienten bestimmt sind (SOP/QAU/006-M02), übersetzt aus dem italienischen Original.
8. MOLMED S.P.A. 2016b. STANDARDBETRIEBSANWEISUNG - Management der Lieferung/des Versands von Medizinprodukten, die für die klinische Anwendung an Patienten bestimmt sind (SOP/QAU/006 rev. 008), übersetzt aus dem italienischen Original.
9. MOLMED S.P.A. 2017a. Bestätigung über die Vertriebs- und Lizenzvereinbarung zwischen MolMed S.p.A. und Dompé farmaceutici S.p.A., Schreiben vom 13.11.2017.
10. MOLMED S.P.A. 2017b. Power of Attorney von MolMed S.p.A. für Dompé farmaceutici S.p.A. vom 23.11.2017.
11. MOLMED S.P.A. 2017c. STANDARDBETRIEBSANWEISUNG - Management von Abweichungen (SOP/QAU/013), übersetzt aus dem italienischen Original.