

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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

bluebird bio (Germany) GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen im
Dossier

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	24
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	27
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	35

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene	16
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	27
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	30
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	33
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	34

Abbildungsverzeichnis

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
β	Beta
β^{A-T87Q}	Adulte β -Globinkette mit einer Threonin (T) zu Glutamin (Q) Substitution an Aminosäureposition 87
$^{\circ}\text{C}$	Grad Celsius
dl	Deziliter
DNA	Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäischen Arzneimittel-Agentur
EQ-5D-5L	European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version
EQ-5D-Y	European Quality of Life 5 Dimensions Youth
FACT-BMT	Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplant
g	Gramm
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Halbs.	Halbsatz
Hb	Hämoglobin
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
HSZ	Hämatopoetische Stammzellen
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
HTLV	Humanes T-lymphotropes Virus
inkl.	Inklusive
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
kg	Kilogramm
LVV	Lentiviraler Vektor
Max	Maximum
MCS	Mentaler Summenscore
Min	Minimum

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
ml	Milliliter
MW	Mittelwert
OD	Orphan Drug
PCS	Körperlicher Summenscore
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory™
RCL	Replikationskompetente Lentiviren
SF-36v2	Short-Form-36 version 2
SGB	Sozialgesetzbuch
StD	Standardabweichung
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TDT	Transfusionsabhängige β -Thalassämie (transfusion dependent β -thalassemia)
TI	Transfusionsunabhängigkeit
TM	Trademark
TNC	Kernhaltige Zellen
TP	Transplant Population
UE	Unerwünschte Ereignisse
VAS	Visuelle Analogskala
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	bluebird bio (Germany) GmbH
Anschrift:	Josephspitalstrasse 15 Regus PLC 80331 München Deutschland

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

Name:	Ulrike Sager
Position:	Director Access, Value and Evidence Strategy
Adresse:	bluebird bio (Germany) GmbH Josephspitalstrasse 15 Regus PLC 80331 München Deutschland
Telefon:	+49 (0) 160 90441989
Fax:	+49 (0) 89 54858000
E-Mail:	USager@bluebirdbio.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	bluebird bio (Netherlands) B.V.
Anschrift:	WTC Utrecht Stadsplateau 7 3521AZ Utrecht Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Eine genetisch modifizierte, autologe, mit CD34 ⁺ -Zellen angereicherte Population, die mit einem für das $\beta^{\text{A-T87Q}}$ -Globin-Gen kodierenden lentiviralen Vektor (LVV) transduzierte hämatopoetische Stammzellen (HSZ) enthält.
Handelsname:	Zynteglo™
ATC-Code:	B06A
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

Zynteglo™ enthält autologe CD34⁺-HSZ, die mit einem LVV transduziert sind, der für das therapeutische $\beta^{\text{A-T87Q}}$ -Globin-Gen kodiert. Das Prinzip der Therapie mit Zynteglo™ im zugelassenen Anwendungsgebiet besteht darin, die genetische Ursache der Erkrankung innerhalb des β -Globin-Gens in den autologen CD34⁺-HSZ zu beheben und somit eine ungestörte Bildung der korrekten β -Globinkette sowie einen dauerhaften Aufbau von funktionsfähigem Hämoglobin zu ermöglichen. Es wird erwartet, dass die Wirkung nach erfolgreichem Engraftment und Erreichen von Transfusionsunabhängigkeit im Patienten lebenslang anhält.

Die Innovation, Komplexität, als auch die technischen Besonderheiten in der Entwicklung von Zynteglo™ bestätigte die EMA durch dessen Aufnahme als Arzneimittel für neuartige Therapien.

Für die Herstellung von Zynteglo™ werden die zuvor isolierten und aufgereinigten autologen CD34⁺-HSZ des Patienten unter kontrollierten Laborbedingungen mit dem LVV BB305 *ex vivo* transduziert, wodurch das therapeutische $\beta^{\text{A-T87Q}}$ -Globin-Gen dauerhaft in die DNA der Zielzellen eingebaut wird. Die Behandlung der Patienten mit Zynteglo™ erfolgt durch eine autologe Stammzelltransplantation nach Abschluss einer myeloablativen Konditionierung, wodurch die von der Erkrankung betroffenen CD34⁺-HSZ im Knochenmark des Patienten durch Zynteglo™ ersetzt werden können und die Bildung von funktionsfähigem Hämoglobin ermöglicht wird.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zur Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankung von Patienten mit TDT im Anwendungsgebiet sind bisher keine anderen Wirkstoffe in Deutschland zugelassen.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Patienten im Alter ab 12 Jahren mit transfusionsabhängiger β -Thalassämie (TDT), die keinen β^0/β^0 -Genotyp haben, und die für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) geeignet sind, für die aber kein humanes Leukozyten-Antigen (HLA)-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1 der Fachinformation).	29.05.2019	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	nicht zutreffend
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten im Alter ab 12 Jahren mit TDT, die keinen β^0/β^0 -Genotyp haben, und die für eine HSZT geeignet sind, für die aber kein HLA-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht.	Nicht zutreffend ^b
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Zynteglo™ ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, dessen medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Eine zVT wird nicht bestimmt, da die Bewertung <i>per definitionem</i> auf der Zulassungsstudie beruht. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

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

Bei Zynteglo™ handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung gemäß der Anerkennung des OD-Status durch die EMA und die EU vom 24.01.2013 (EMA/OD/146/12, EU/3/12/1091) nach der Verordnung der EG Nr.141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates vom 16.12.1999. Der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Zynteglo™ gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V in diesem Fall bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V).

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird im vorliegenden Dossier auf Grundlage der zulassungsbegründenden Studie HGB-207, sowie ergänzend aus den zulassungsbegründenden Studien HGB-205, HGB-204, HGB-212 und LTF-303 (soweit Daten verfügbar waren) abgeleitet.

Die Studie HGB-207 ist eine einarmige Phase 3-Studie, bei der Patienten im Anwendungsgebiet mit Zynteglo™ behandelt wurden. Zusätzliche Evidenz wird durch die einarmigen,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

unverblindeten Phase 1/2-Studien HGB-205 und HGB-204, die einarmige, unverblindete Phase 3-Studie HGB-212 sowie die einarmige, unverblindete Langzeit Follow-up Studie LTF-303 dargestellt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die Daten aller eingeschlossenen Studien (HGB-207, HGB-205, HGB-204, HGB-212 und LTF-303) deskriptiv gepoolt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung trat in den Studien **kein Todesfall** und kein Fall von transplantationsbezogener Mortalität auf.

Mit Zynteglo™ erreichten 83,3 % (20/24) der transplantierten Studienteilnehmer eine **langanhaltende Transfusionsunabhängigkeit**, welche zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts im Median über 31,20 Monate (Min; Max: 12,1; 57,6) anhielt. Der patientenrelevante Endpunkt der Transfusionsunabhängigkeit wurde definiert durch einen kontinuierlichen Zeitraum von mindestens zwölf Monaten ohne den Erhalt einer Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten und dem Vorliegen eines gewichteten durchschnittlichen Hb-Wertes ≥ 9 g/dl zu jeder Zeit nach der Zynteglo™-Infusion. **Zynteglo™ wirkt schnell:** Bei den Studienteilnehmern mit Transfusionsunabhängigkeit lag die Zeit zwischen der Zynteglo™-Infusion bis zum Erhalt der letzten Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten im Median bei 0,89 Monaten (Min; Max: 0,2; 5,8). Für die Analyse der Transfusionsreduktion wurden zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts 31 Studienteilnehmer, welche mind. die Studienuntersuchung zu Monat 12 absolviert hatten, herangezogen. Alle 31 Studienteilnehmer [95 % KI: 88,8; 100,0] hatten eine mindestens 50 %-ige Reduktion ihres Transfusionsbedarfs und 27 Studienteilnehmer (87,1 %) [95 % KI: 70,2; 96,4] benötigten keine Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten mehr (100% Transfusionsreduktion). Für die Analyse der Veränderung des Hb-Wertes zu Baseline konnten insgesamt 31 Studienteilnehmer, die mit Zynteglo™ behandelt wurden und mindestens die Studienuntersuchung zu Monat 12 absolviert hatten, herangezogen werden. Von den insgesamt 31 analysierten Studienteilnehmer waren 20 Studienteilnehmer transfusionsunabhängig und wiesen eine prozentuale Veränderung des Hb-Wertes zu Baseline von im Mittel 26,13 % (StD: 16,25) und im Median 25,29 % (Min; Max: -3,9; 73,6) auf. Bei den elf Studienteilnehmern, die die Definition der Transfusionsunabhängigkeit nicht erreichten, betrug die prozentuale Veränderung des Hb-Wertes zu Baseline im Mittel 8,58 % (StD: 20,74) und im Median 5,43 % (Min; Max: -16,6; 47,8).

Aufgrund der Behebung der Krankheitsursache durch die Behandlung mit Zynteglo™ und der dadurch ermöglichten Transfusionsunabhängigkeit der Patienten besteht für 40,6 % der Studienteilnehmer (13/32) über mindestens sechs Monate **kein Bedarf mehr für eine**

medikamentöse Behandlung mit chelatbildenden Medikamenten zur Eisenelimination. Dadurch können die teilweise schweren Nebenwirkungen der Chelattherapie verringert werden.

Die erhobenen und auswertbaren Daten zum allgemeinen Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D(-Y) VAS und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des PedsQL, SF-36v2 und FACT-BMT sind noch zu unreif, um valide Aussagen über Veränderungen treffen zu können. Eine längere Nachbeobachtung der Studienteilnehmer im Rahmen der Studie LTF-303 wird Aufschluss über Änderungen geben können. Bis dahin ist davon auszugehen, dass die Transfusionsunabhängigkeit einen **bedeutenden positiven Einfluss auf das Leben der Patienten hat**, da z. B. keine regelmäßigen Krankenhausbesuche für die Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten mehr notwendig sind.

Die Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen zeigen, dass die Behandlung mit Zynteglo™ gut verträglich ist. Bei 34 von 35 Studienteilnehmer unter Risiko (97,1 %) wurde mindestens ein UE berichtet. Hierbei waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (97,1 %), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (94,3 %), Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (82,9 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (80,0 %) sowie Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (80,0 %) am häufigsten. Bei 54,3 % der Studienteilnehmer wurde mindestens ein SUE berichtet, wobei Infektionen und parasitäre Erkrankungen (25,7 %), Leber- und Gallenerkrankungen (11,4 %), Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (11,4 %) und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (8,6 %) am häufigsten auftraten. Bei 94,3 % der Studienteilnehmer wurde mindestens ein schweres unerwünschtes Ereignis von Grad ≥ 3 erfasst. Dabei handelte es sich in erster Linie um Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (91,4 %), sowie Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (68,6 %). In keiner der eingeschlossenen Studien führte ein unerwünschtes Ereignis zum Studienabbruch oder zum Tod. Die überwiegende Mehrheit der UE, SUE und schweren UE von Grad ≥ 3 sind während des Zeitraums von dem Datum der Konditionierung bis zum Datum des Engraftments der neutrophilen Granulozyten aufgetreten und spiegeln insgesamt ein Profil wider, welches im Bereich der Stammzelltransplantation mit vorhergehender myeloablativer Konditionierung bekannt ist. Alle unerwünschten Ereignisse waren reversibel und es traten keine unerwarteten Nebenwirkungen durch Zynteglo™ auf. Bei keinem der mit Zynteglo™ behandelten und für die Analyse des Endpunktes berücksichtigten 32 bzw. 30 Studienteilnehmern wurde ein positiver Nachweis von Vektor-abgeleiteten RCL bzw. einer klonalen Dominanz erbracht.

Mit Zynteglo™ kann der therapeutische Bedarf der Patienten im Anwendungsgebiet gedeckt werden, indem durch eine einmalige autologe Transplantation eine vollständige Transfusionsunabhängigkeit der Patienten ermöglicht werden kann. Zusätzlich kann der Bedarf für eine Chelattherapie zur Eisenelimination reduziert werden und diese langfristig nicht mehr notwendig machen. Die Patienten haben zudem die Möglichkeit einen normalen Alltag zu erleben, der bisher durch die intensive Therapie der Erkrankung geprägt und daher nicht möglich war.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten im Alter ab 12 Jahren mit TDT, die keinen β^0/β^0 -Genotyp haben, und die für eine HSZT geeignet sind, für die aber kein HLA-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht.	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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

Der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Zynteglo™ gilt durch die Zulassung des Arzneimittels, die am 29.05.2019 von der EU Kommission vergeben wurde, als belegt.

Zur Quantifizierung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Zynteglo™ wurden die Ergebnisse von patientenrelevanten Endpunkten der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit herangezogen. Das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene wird in der nachfolgenden Tabelle 1-9 zusammengefasst. Aufgrund der für die Zulassung und Nutzenbewertung herangezogenen Studien, welche gemäß dem 5. Kapitel der VerfO § 5, Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entsprechen, kann jeweils ein **Anhaltspunkt** für das angegebene Ausmaß des Zusatznutzens von Zynteglo™ abgeleitet werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt	Ergebnis (Gesamt ^a)	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität^b		
Gesamtüberleben ^b	N=35 (ITT) n/N (%): 35/35 (100 %) keine Todesfälle	Nicht quantifizierbar
Transplantationsbezogene Mortalität ^b	N=32 (TP) n/N (%): 0/32	Nicht quantifizierbar
Morbidität		
Transfusionsunabhängigkeit^c		
Anteil Patienten mit Transfusionsunabhängigkeit ^c	N=24 (Studienteilnehmer, die die Definition der Transfusionsunabhängigkeit ^c zum Zeitpunkt der Datenextraktion bereits erreichten, im Rahmen des weiteren Verlaufs der Ursprungsstudie nicht mehr erreichen können oder die Studienuntersuchung zu Monat 24 der Ursprungsstudie absolviert haben) n/N: 20/24 (83,3 %) [95 % KI: 62,6; 95,3]	Erheblich
Dauer der Transfusionsunabhängigkeit ^c (Monate)	N=20 (Studienteilnehmer mit Transfusionsunabhängigkeit ^c) MW (StD): 31,69 (16,33); Median (Min; Max): 31,20 (12,1; 57,6)	
Zeit zwischen der Zynteglo TM -Infusion bis zur letzten Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten (Monate)	N=20 (Studienteilnehmer mit Transfusionsunabhängigkeit ^c) MW (StD): 1,47 (1,52); Median (Min; Max): 0,89 (0,2; 5,8)	
Zeit zwischen der Zynteglo TM -Infusion bis zum Erreichen der Transfusionsunabhängigkeit ^c (Monate)	N=20 (Studienteilnehmer mit Transfusionsunabhängigkeit ^c) MW (StD): 16,52 (1,93) Median (Min; Max): 15,70 (14,9; 20,9)	
Gewichteter durchschnittlicher Hb-Wert (g/dl) während der Transfusionsunabhängigkeit ^c	N=20 (Studienteilnehmer mit Transfusionsunabhängigkeit ^c) MW (StD): 11,50 (1,17) Median (Min; Max): 11,67 (9,3; 13,3)	
Transfusionsfreies Überleben: Zeit zwischen dem Datum der letzten Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten bis zum Datum der letzten Studienuntersuchung (Monate)	N=32 (TP) MW (StD): 24,78 (19,27) Median (Min; Max): 18,43 (0,0; 60,2)	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Ergebnis (Gesamt ^a)	Ausmaß des Zusatznutzens
Transfusionsreduktion		
Anteil Patienten mit einer Reduktion des Transfusionsvolumens an Erythrozytenkonzentraten (ml/kg/Jahr) zwischen Monat 6 bis zur letzten Studienuntersuchung im Vergleich zu Baseline ^d	N=31 (Studienteilnehmer, die mind. die Studienuntersuchung zu Monat 12 absolviert haben) n/N (%) [95 % KI] < 50 %: 0/31 ≥ 50 %: 31/31(100,0) [88,8; 100,0] ≥ 60 %: 29/31 (93,5) [78,6; 99,2] ≥ 75 %: 29/31 (93,5) [78,6; 99,2] ≥ 90 %: 27/31 (87,1) [70,2; 96,4] 100 %: 27/31 (87,1) [70,2; 96,4]	Erheblich
Veränderung des Hb-Wertes zu Baseline^d		
Absolute Veränderung des gewichteten durchschnittlichen Hb-Nadir-Werts (g/dl)	N=31 (Studienteilnehmer, die mind. die Studienuntersuchung zu Monat 12 absolviert haben) MW (StD): 1,76 (1,67) Median (Min; Max): 2,03 (-1,5; 5,5) N=20 (Studienteilnehmer, mit Transfusionsunabhängigkeit) MW (StD): 2,32 (1,26) Median (Min; Max): 2,26 (-0,4; 5,5) N=11 (Studienteilnehmer, die die Definition der Transfusionsunabhängigkeit nicht erreichten) MW (StD): 0,75 (1,90) Median (Min; Max): 0,41 (-1,5; 4,1)	Erheblich
Prozentuale Veränderung des gewichteten durchschnittlichen Hb-Nadir-Werts (%)	N=31 (Studienteilnehmer, die mind. die Studienuntersuchung zu Monat 12 absolviert haben) MW (StD): 19,90 (19,58) Median (Min; Max): 21,98 (-16,6; 73,6) N=20 (Studienteilnehmer, mit Transfusionsunabhängigkeit) MW (StD): 26,13 (16,25) Median (Min; Max): 25,29 (-3,9; 73,6) N=11 (Studienteilnehmer, die die Definition der Transfusionsunabhängigkeit nicht erreichten) MW (StD): 8,58 (20,74) Median (Min; Max): 5,43 (-16,6; 47,8)	Erheblich
Reduktion des Bedarfs einer Therapie zur Eisenelimination		
Studienteilnehmer, die eine Chelattherapie für mindestens sechs Monate nach der Behandlung mit Zynteglo TM abgesetzt haben	N=32 (Studienteilnehmer, die mind. die Studienuntersuchung zu Monat 6 absolviert haben) n/N (%): 13/32 (40,6)	Nicht quantifizierbar

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Ergebnis (Gesamt ^a)	Ausmaß des Zusatznutzens
Studienteilnehmer, die eine Phlebotomie begonnen haben	N=32 (Studienteilnehmer, die mind. die Studienuntersuchung zu Monat 6 absolviert haben) n/N (%): 8/32 (25,0)	
Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D(-Y) VAS^e		
EQ-5D VAS	n/N (%) (TP; Anzahl erhaltener Fragebögen (n)/Anzahl erwarteter Fragebögen (N)) Mittlere Differenz zu Baseline [95 % KI] Monat 3: 3/9 (33,3) -15,00 [-27,42; -2,58] Monat 6: 9/9 (100,0) 4,78 [-7,23; 16,79] Monat 12: 7/7 (100,0) 7,29 [-2,37; 16,94] Monat 18: 6/6 (100,0) 10,50 [-2,55; 23,55] Monat 24: 3/3 (100) 0,00 [-24,84; 24,84]	Nicht quantifizierbar
EQ-5D-Y VAS	n/N (%) (TP; Anzahl erhaltener Fragebögen (n)/Anzahl erwarteter Fragebögen (N)) Mittlere Differenz zu Baseline [95 % KI] Monat 3: 3/6 (50,0) 24,33 [-2,23; 50,90] Monat 6: 6/6 (100,0) 24,50 [2,72; 46,28] Monat 12: 3/4 (75,0) 6,33 [-38,47; 51,14] Monat 18: 2/2 (100,0) 7,50 [-227,56; 242,56] Monat 24: n.e.	Nicht quantifizierbar
Gesundheitsbezogene Lebensqualität^e		
Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des PedsQL^e		
Bewertung durch den Patienten		
PedsQL Gesamtscore	n/N (%) (TP; Anzahl erhaltener Fragebögen (n)/Anzahl erwarteter Fragebögen (N)) Mittlere Differenz zu Baseline [95 % KI] Monat 6: 6/6 (100,0) 9,96 [-15,54; 35,46] Monat 12: 3/4 (75,0) 8,70 [-10,21; 27,60] Monat 18: 2/2 (100,0) 7,61 [-47,64; 62,85] Monat 24: n.e.	Nicht quantifizierbar

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Ergebnis (Gesamt ^a)	Ausmaß des Zusatznutzens
Anteil Patienten, die die Definition der klonalen Dominanz erfüllen	n/N (%): 0/30 Kein Ereignis	Kein Schaden
<p>a: Zusammengefasste Ergebnisse der dargestellten Studien HGB-207, HGB-205, HGB-204, HGB-212 und LTF-303.</p> <p>b: Zu der Nutzendimension Mortalität wurden in den dargestellten Studien keine direkten primären oder sekundären Endpunkte definiert. Die Dokumentation des Gesamtüberlebens sowie der transplantationsbezogenen Mortalität erfolgte im Rahmen der Erfassung der Nebenwirkungen.</p> <p>c: Die Transfusionsunabhängigkeit wurde definiert durch einen kontinuierlichen Zeitraum von mindestens zwölf Monaten ohne den Erhalt einer Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten und dem Vorliegen eines gewichteten durchschnittlichen Hb-Wertes ≥ 9 g/dl zu jeder Zeit nach der ZyntegloTM-Infusion.</p> <p>d: Baseline ist definiert als die letzten zwei Jahre vor Studieneinschluss (Datum der Einverständniserklärung).</p> <p>e: In der vorliegenden Nutzenbewertung werden ausschließlich Ergebnisse der pivotalen Zulassungsstudie HGB-207 präsentiert.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Zusammenfassend zeigte die Behandlung mit ZyntegloTM in den vorliegenden Studien eindeutig eine überzeugende Wirksamkeit und eine sichere Behandlung von Patienten im Anwendungsgebiet.

Todesfälle sowie Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen traten nicht auf. Für die Endpunktkategorie Mortalität ergibt sich ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß **nicht quantifizierbar**.

ZyntegloTM führt bei Patienten im Anwendungsgebiet zu einer bisher nicht erreichten dramatischen Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV durch eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen. Die zulassungsbegründenden Studien zeigen eine noch nie erreichte langanhaltende Transfusionsunabhängigkeit der Patienten. Es ergibt sich daher ein **erheblicher Zusatznutzen**. Die Transfusionsunabhängigkeit resultiert in langanhaltender Therapiefreiheit, der Vermeidung der mit der Dauertransfusions- und Chelattherapie verbundenen Nebenwirkungen sowie der Symptombefreiheit der Grunderkrankung. Die ZyntegloTM-Therapie ermöglicht durch die Bildung intakter β -Globinketten eine effektive Erythropoese, mit der damit einhergehenden Vermeidung von Anämie, extramedullärer Hämatopoese, Knochenmarksexpansion und diverser Symptome. Dies wird durch die langanhaltende Erhaltung eines stabilen Hb-Wertes der Teilnehmer der herangezogenen Studien abgebildet und stellt ebenfalls einen **erheblichen Zusatznutzen** dar.

Die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mit dem PedsQL, SF-36v2 und FACT-BMT sind bislang zu unreif und liegen für zu wenig Patienten vor, so dass keine valide Aussage zu Veränderungen getroffen werden kann. Für die Nutzendimension der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird daher ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** abgeleitet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die in den dargestellten Studien beobachteten UE, SUE und schweren ($\text{Grad} \geq 3$) UE spiegeln insgesamt ein Profil wider, welches im Bereich der autologen Stammzelltransplantation mit vorhergehender myeloablativer Konditionierung bekannt und zu erwarten ist. Auftretende Ereignisse waren gut handhabbar und reversibel. Bisher trat kein Ereignis von vektorabgeleiteten RCL und auch kein Ereignis einer klonalen Dominanz auf. Insgesamt wurde somit **kein Schaden** zu Ungunsten der Behandlung mit Zynteglo™ festgestellt.

Schlussfolgerungen

In der Gesamtabwägung ergibt sich für Patienten im Alter ab zwölf Jahren mit TDT, die keinen β^0/β^0 -Genotyp haben, und die für eine HSZT geeignet sind, für die aber kein HLA-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht, auf Basis der Kriterien von § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen durch die Behandlung mit Zynteglo™**. Diese Bewertung basiert auf der in den zulassungsbegründenden Studien gezeigten dramatischen und bisher nie erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens für die Endpunkte Transfusionsunabhängigkeit, Transfusionsreduktion und die Veränderung des Hb-Wertes zu Baseline mit jeweils einem Anhaltspunkt für einen **erheblichen Zusatznutzen**. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen die teilweise kurze Beobachtungsdauer als auch die kleinen auswertbaren Patientenzahlen noch keine valide interpretierbaren Ergebnisse und somit jeweils einen **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen**. Für die Endpunktkategorien Mortalität bzw. Sicherheit ergibt sich ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** bzw. **kein Schaden zu Ungunsten** der Behandlung mit Zynteglo™. In Anbetracht der bisher nicht erreichten dramatischen Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 AM-NutzenV durch eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen durch eine langanhaltenden Transfusionsunabhängigkeit, der potenziellen Vermeidung von Spätfolgen durch jahrelange Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten und Organschäden durch Eisentoxizität, der möglichen Verbesserung der Lebensqualität durch Vermeidung von Krankenhausbesuchen wegen Transfusionen und des akzeptablen Sicherheitsprofils ergibt sich zusammenfassend ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen durch die Behandlung mit Zynteglo™**.

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

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

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

Zynteglo™ ist gemäß den Angaben der Fachinformation indiziert zur Behandlung von Patienten im Alter ab zwölf Jahren mit TDT, die keinen β^0/β^0 -Genotyp haben, und die für eine HSZT geeignet sind, für die aber kein HLA-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Patienten mit TDT versterben unbehandelt bereits in der frühen Kindheit und sind daher auf lebenslange therapeutische Maßnahmen zur Krankheitskontrolle angewiesen. Die aktuellen Therapieoptionen für Patienten im Anwendungsgebiet beschränken sich in erster Linie auf eine Behandlung der Krankheitssymptome. Dabei gilt eine regelmäßige und lebenslange Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie zur Eisenelimination heutzutage als Standardtherapie der Patienten, die jedoch mit einer Reihe von schweren Komplikationen einhergeht. Für Patienten im Anwendungsgebiet von Zynteglo™ steht kein HLA-kompatibler, verwandter Spender zur Verfügung. Für diese Patienten kann die Stammzelltransplantation von einem nicht-verwandten, HLA-identen Spender eine Therapieoption sein. Allerdings bestehen aufgrund der eingeschränkten Spenderverfügbarkeit und der möglichen transplantationsassoziierten Komplikationen (einschließlich der transplantationsbedingten Mortalität) ernstzunehmende Behandlungsrisiken, die im Vergleich zu der Verwendung von Stammzellen eines HLA-kompatiblen verwandten Spenders noch zusätzlich erhöht sind.

Insgesamt besteht somit bis heute ein deutlicher ungedeckter, therapeutischer Bedarf an effektiven und sicheren therapeutischen Behandlungsoptionen, welche die zugrundeliegende Erkrankung adressieren.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Therapie mit Zynteglo™ steht grundsätzlich für alle Patienten mit TDT im Anwendungsgebiet zur Verfügung. Die einmalige Behandlung mit Zynteglo™ ermöglicht eine vollständige Transfusionsunabhängigkeit der Patienten, wodurch zusätzlich der Bedarf für eine Chelattherapie zur Eisenelimination reduziert werden kann und diese langfristig nicht mehr notwendig ist. Es wird erwartet, dass die Wirkung von Zynteglo™ nach erfolgreichem Engraftment und Erreichen von Transfusionsunabhängigkeit im Patienten lebenslang anhält. Darauf basierend kann Zynteglo™ den therapeutischen Bedarf der Patienten mit TDT im Anwendungsgebiet in vollem Umfang decken.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten im Alter ab 12 Jahren mit TDT, die keinen β^0/β^0 -Genotyp haben, und die für eine HSZT geeignet sind, für die aber kein HLA-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht	49 [95 % KI: 10-145] bis 53 [95 % KI: 12-150]
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Patienten im Alter ab 12 Jahren mit TDT, die keinen β^0/β^0 -Genotyp haben, und die für eine HSZT geeignet sind, für die aber kein HLA-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht.	Alle Patienten im Anwendungsgebiet	Erheblich	49 [95 % KI: 10-145] bis 53 [95 % KI: 12-150]
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^{a, b}
Fall 1: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels ohne Rabattverträge			
Zynteglo™	Alle Patienten im Anwendungsgebiet	<u>Arzneimittel:</u> 1.874.250,00 <u>Zusatzkosten der GKV:</u> Jugendliche: 61.884,22 Erwachsene: 55.676,88 <u>Summe:</u> Jugendliche: 1.936.134,22 Erwachsene: 1.929.926,88	<u>Arzneimittel:</u> 91.838.250,00 bis 99.335.250,00 <u>Zusatzkosten der GKV:</u> 2.544.741,01 bis 3.478.263,33 <u>Summe:</u> 94.382.991,01 bis 102.813.513,33
Fall 2: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels mit einem 5-Jahres ergebnisorientierten Vertragsmodell			
Zynteglo™	Alle Patienten im Anwendungsgebiet	Jahr 1	
		<u>Arzneimittel:</u> 374.850,00 <u>Zusatzkosten der GKV:</u> Jugendliche: 61.884,22 Erwachsene: 55.676,88 <u>Summe:</u> Jugendliche: 436.734,22 Erwachsene: 430.526,88	<u>Arzneimittel:</u> 18.367.650,00 bis 19.867.050,00 <u>Zusatzkosten der GKV:</u> 2.544.741,01 bis 3.478.263,33 <u>Summe:</u> 20.912.391,01 bis 23.345.313,33

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^{a, b}
		Jahr 2	
		<u>Arzneimittel:</u> 374.850,00 <u>Zusatzkosten der GKV:</u> Jugendliche: 0,00 Erwachsene: 0,00 <u>Summe:</u> 374.850,00	<u>Arzneimittel:</u> 18.367.650,00 bis 19.867.050,00 <u>Zusatzkosten der GKV:</u> 0,00 <u>Summe:</u> 18.367.650,00 bis 19.867.050,00
		Jahr 3	
		<u>Arzneimittel:</u> 374.850,00 <u>Zusatzkosten der GKV:</u> Jugendliche: 0,00 Erwachsene: 0,00 <u>Summe:</u> 374.850,00	<u>Arzneimittel:</u> 18.367.650,00 bis 19.867.050,00 <u>Zusatzkosten der GKV:</u> 0,00 <u>Summe:</u> 18.367.650,00 bis 19.867.050,00
		Jahr 4	
		<u>Arzneimittel:</u> 374.850,00 <u>Zusatzkosten der GKV:</u> Jugendliche: 0,00 Erwachsene: 0,00 <u>Summe:</u> 374.850,00	<u>Arzneimittel:</u> 18.367.650,00 bis 19.867.050,00 <u>Zusatzkosten der GKV:</u> 0,00 <u>Summe:</u> 18.367.650,00 bis 19.867.050,00

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^{a, b}
		Jahr 5	
		<u>Arzneimittel:</u> 374.850,00 <u>Zusatzkosten der GKV:</u> Jugendliche: 0,00 Erwachsene: 0,00 <u>Summe:</u> 374.850,00	<u>Arzneimittel:</u> 18.367.650,00 bis 19.867.050,00 <u>Zusatzkosten der GKV:</u> 0,00 <u>Summe:</u> 18.367.650,00 bis 19.867.050,00
		Folgejahre	
		<u>Arzneimittel:</u> 0,00 <u>Zusatzkosten der GKV:</u> Jugendliche: 0,00 Erwachsene: 0,00 <u>Summe:</u> 0,00	<u>Arzneimittel:</u> 0,00 <u>Zusatzkosten der GKV:</u> 0,00 <u>Summe:</u> 0,00
Vergleichstherapie ^c	Nicht zutreffend.		
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Modul 3 hergeleitete Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Die GKV-Zielpopulation umfasst 49 bis 53 Patienten.</p> <p>c: ZyntegloTM ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Eine zVT wird nicht bestimmt, da die Bewertung <i>per definitionem</i> auf der Zulassungsstudie beruht. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro^a
Fall 1: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels ohne Rabattverträge
94.382.991,01 bis 102.813.513,33
Fall 2: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels mit einem 5-Jahres ergebnisorientierten Vertragsmodell
<u>1. Jahr</u> 20.912.391,01 bis 23.345.313,33
<u>2. Jahr</u> 18.367.650,00 bis 19.867.050,00
<u>3. Jahr</u> 18.367.650,00 bis 19.867.050,00
<u>4. Jahr</u> 18.367.650,00 bis 19.867.050,00
<u>5. Jahr</u> 18.367.650,00 bis 19.867.050,00
<u>Folgejahre:</u> 0,00
a: Für die Hochrechnung der Kosten auf die gesamte Zielpopulation wurden die zusätzlichen GKV-Leistungen mit der ermittelten Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (49 bis 53 Patienten) multipliziert. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^{a, b}
Fall 1: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels ohne Rabattverträge			
Zynteglo™	Alle Patienten im Anwendungsgebiet	<u>Arzneimittel:</u> 1.874.250,00 <u>Zusatzkosten der GKV:</u> Jugendliche: 61.884,22 Erwachsene: 55.676,88 <u>Summe:</u> Jugendliche: 1.936.134,22 Erwachsene: 1.929.926,88	<u>Arzneimittel:</u> 91.838.250,00 bis 99.335.250,00 <u>Zusatzkosten der GKV:</u> 2.544.741,01 bis 3.478.263,33 <u>Summe:</u> 94.382.991,01 bis 102.813.513,33
Fall 2: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels mit einem 5-Jahres ergebnisorientierten Vertragsmodell			
Zynteglo™	Alle Patienten im Anwendungsgebiet	Jahr 1	
		<u>Arzneimittel:</u> 374.850,00 <u>Zusatzkosten der GKV:</u> Jugendliche: 61.884,22 Erwachsene: 55.676,88 <u>Summe:</u> Jugendliche: 436.734,22 Erwachsene: 430.526,88	<u>Arzneimittel:</u> 18.367.650,00 bis 19.867.050,00 <u>Zusatzkosten der GKV:</u> 2.544.741,01 bis 3.478.263,33 <u>Summe:</u> 20.912.391,01 bis 23.345.313,33
		Jahr 2	
		<u>Arzneimittel:</u> 374.850,00 <u>Zusatzkosten der GKV:</u> Jugendliche: 0,00 Erwachsene: 0,00 <u>Summe:</u> 374.850,00	<u>Arzneimittel:</u> 18.367.650,00 bis 19.867.050,00 <u>Zusatzkosten der GKV:</u> 0,00 <u>Summe:</u> 18.367.650,00 bis 19.867.050,00

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^{a, b}		
		Jahr 3			
		<u>Arzneimittel:</u> 374.850,00 <u>Zusatzkosten der GKV:</u> Jugendliche: 0,00 Erwachsene: 0,00 <u>Summe:</u> 374.850,00	<u>Arzneimittel:</u> 18.367.650,00 bis 19.867.050,00 <u>Zusatzkosten der GKV:</u> 0,00 <u>Summe:</u> 18.367.650,00 bis 19.867.050,00		
		Jahr 4			
		<u>Arzneimittel:</u> 374.850,00 <u>Zusatzkosten der GKV:</u> Jugendliche: 0,00 Erwachsene: 0,00 <u>Summe:</u> 374.850,00	<u>Arzneimittel:</u> 18.367.650,00 bis 19.867.050,00 <u>Zusatzkosten der GKV:</u> 0,00 <u>Summe:</u> 18.367.650,00 bis 19.867.050,00		
		Jahr 5			
		<u>Arzneimittel:</u> 374.850,00 <u>Zusatzkosten der GKV:</u> Jugendliche: 0,00 Erwachsene: 0,00 <u>Summe:</u> 374.850,00	<u>Arzneimittel:</u> 18.367.650,00 bis 19.867.050,00 <u>Zusatzkosten der GKV:</u> 0,00 <u>Summe:</u> 18.367.650,00 bis 19.867.050,00		
		Folgejahre			
		<u>Arzneimittel:</u> 0,00 <u>Zusatzkosten der GKV:</u> Jugendliche: 0,00 Erwachsene: 0,00 <u>Summe:</u> 0,00	<u>Arzneimittel:</u> 0,00 <u>Zusatzkosten der GKV:</u> 0,00 <u>Summe:</u> 0,00		
		Vergleichstherapie ^c	Nicht zutreffend.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^{a, b}
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Modul 3 hergeleitete Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Die GKV-Zielpopulation umfasst 49 bis 53 Patienten.</p> <p>c: Zynteglo™ ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Eine zVT wird nicht bestimmt, da die Bewertung <i>per definitionem</i> auf der Zulassungsstudie beruht. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Fall 1: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels ohne Rabattverträge
94.382.991,01 bis 102.813.513,33
Fall 2: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels mit einem 5-Jahres ergebnisorientierten Vertragsmodell
<u>1. Jahr</u>
20.912.391,01 bis 23.345.313,33
<u>2. Jahr</u>
18.367.650,00 bis 19.867.050,00
<u>3. Jahr</u>
18.367.650,00 bis 19.867.050,00
<u>4. Jahr</u>
18.367.650,00 bis 19.867.050,00
<u>5. Jahr</u>
18.367.650,00 bis 19.867.050,00
<u>Folgejahre:</u>
0,00
<p>a: Für die Hochrechnung der Kosten auf die gesamte Zielpopulation wurden die zusätzlichen GKV-Leistungen mit der ermittelten Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (49 bis 53 Patienten) multipliziert.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Patienten im Alter ab 12 Jahren mit TDT, die keinen β^0/β^0 -Genotyp haben, und die für eine HSZT geeignet sind, für die aber kein HLA-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht.	Nicht zutreffend ^b	Nicht zutreffend ^b	Nicht zutreffend ^b	Nicht zutreffend ^b

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: ZyntegloTM ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, dessen medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Eine zVT wird nicht bestimmt, da die Bewertung *per definitionem* auf der Zulassungsstudie beruht.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Anforderungen an die Qualifikationen von Ärztinnen und Ärzten

Zynteglo™ muss in einem qualifizierten Behandlungszentrum durch einen Arzt/Ärzte verabreicht werden, der/die bereits Erfahrung in der Transplantation von HSZ und der Behandlung von Patienten mit TDT haben.

Anforderungen an die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung

Zynteglo™ wird in einem Kryocontainer, der mehrere Metallbehälter enthalten kann, von der Produktionsstätte an die Aufbewahrungseinrichtung des Infusionszentrums verschickt.

Zynteglo™ muss in der Dampfphase von flüssigem Stickstoff bei $\leq -140^{\circ}\text{C}$ gelagert werden und hat eine Haltbarkeit von einem Jahr. Nach dem Auftauen ist Zynteglo™ für maximal vier Stunden bei Raumtemperatur (20°C - 25°C) haltbar.

Medizinische Fachkräfte, die Zynteglo™ handhaben, sollten geeignete Vorsichtsmaßnahmen treffen, um eine potenzielle Übertragung von Infektionskrankheiten zu vermeiden.

Für nicht verwendete Arzneimittel und Abfallmaterial sollten lokale Richtlinien zur biologischen Sicherheit befolgt werden. Alle Materialien, die in Berührung mit Zynteglo™ gekommen sind, sollten als potenziell infektiöse Abfälle in Übereinstimmung mit lokalen Richtlinien zur biologischen Sicherheit gehandhabt und beseitigt werden.

Anforderungen an die Dosierung und Art der Anwendung

Mobilisierung und Apherese

Die Patienten müssen sich einer HSZ-Mobilisierung und nachfolgenden Apherese unterziehen, um $\text{CD}34^{+}$ -Stammzellen für die Arzneimittelherstellung zu gewinnen. Die mindestens zu entnehmende Zielzahl von $\text{CD}34^{+}$ -Zellen beträgt 12×10^6 $\text{CD}34^{+}$ -Zellen/kg. Die Entnahme einer $\text{CD}34^{+}$ -Stammzell-Reserve (Rescue-Zellen) von mindestens $1,5 \times 10^6$ $\text{CD}34^{+}$ -Zellen/kg (bei Gewinnung durch Apherese) oder $> 1,0 \times 10^8$ kernhaltige Zellen (TNC)/kg (bei Gewinnung durch Knochenmarkentnahme) ist erforderlich.

Konditionierung vor der Behandlung

Vor der Infusion von Zynteglo™ muss eine vollständige myeloablative Konditionierung durchgeführt werden.

Verabreichung von Zynteglo™

Die empfohlene Mindestdosis von Zynteglo™ beträgt $5,0 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg. Zynteglo™ ist zur autologen Anwendung bestimmt und sollte nur einmalig verabreicht werden. Zynteglo™ ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt.

Nach der Verabreichung von Zynteglo™

Jegliches innerhalb der ersten drei Monate nach der Zynteglo™-Infusion erforderliche Blutprodukt sollte bestrahlt werden. Eine Wiederaufnahme der Chelattherapie kann nach der Zynteglo™-Infusion erforderlich sein und sollte auf der klinischen Praxis basierend erfolgen. Anstelle von Chelattherapie kann gegebenenfalls eine Phlebotomie durchgeführt werden.

Gegenanzeigen

Gegenanzeigen sind Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, Schwangerschaft und Stillzeit sowie eine vorherige Behandlung mit einer hämatopoetischen Stammzell-Gentherapie. Weitere Gegenanzeigen für die Mobilisierungswirkstoffe und den Wirkstoff für die myeloablative Konditionierung müssen berücksichtigt werden.

Kurz- oder langfristige Überwachungs- und Vorsichtsmaßnahmen

Von den Patienten wird erwartet, dass sie sich in ein Register aufnehmen lassen und innerhalb des Registers an einer Langzeit-Nachbeobachtung teilnehmen, um die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Zynteglo™ besser zu verstehen.

Zynteglo™ wurde bei Patienten im Alter von > 65 Jahren nicht untersucht.

Bei Patienten mit TDT, die mit Zynteglo™ behandelt werden sollen, muss eine hämatopoetische Stammzelltransplantation angebracht sein.

Zynteglo™ wurde bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Leberfunktionsstörung nicht untersucht.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zynteglo™ bei Kindern im Alter < 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Zynteglo™ wurde bei Patienten mit humanem Immundefizienz Virus (HIV)-1, HIV-2, humanem T-lymphotropen Virus (HTLV)-1 oder HTLV-2 nicht untersucht.

Es gibt keine ausreichenden Daten zur Exposition, um eine genaue Empfehlung für die Dauer der Empfängnisverhütung nach der Behandlung mit Zynteglo™ zu geben.

Es liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangerschaften vor. Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität wurden mit Zynteglo™ nicht durchgeführt. Es ist nicht bekannt, ob Zynteglo™ in die Muttermilch übergeht. Bisher liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Zynteglo™ auf die menschliche Fertilität vor.

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf Zynteglo™ nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Weitere Informationen zur qualitätsgesicherten Anwendung sind der Fachinformation von Zynteglo™ zu entnehmen.