

Amendment



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach
§ 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m.
5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

Wirkstoff: Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen

Dossierbewertung vom 16. April 2018

Datum des Amendments: 12. Juni 2018

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1. Hintergrund.....	5
2. Fragestellung.....	5
3. Liste der verwendeten Quellen	6
4. Ergebnisse zur Endpunktkategorie „Sicherheit“	6
5. Methodische Anmerkung und Bewertung der Endpunktkategorie „Sicherheit“	10
Referenzen.....	11

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Zusammenfassung der UE in der Studie TK007 (ohne GvHD).....	6
Tabelle 2:	UE mit Inzidenz ≥ 15 % in der Studie TK007.....	7
Tabelle 3:	UE des CTC-Grades 3 oder höher mit Inzidenz ≥ 10 % in der Studie TK007	8
Tabelle 4:	SUE mit Inzidenz ≥ 5 % in der Studie TK007	9

Abkürzungsverzeichnis

EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
GvHD	Graft-versus-Host-Disease
HSCT, HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MM-TK-Zellen	Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen
N	Anzahl
NCI CTC	National Cancer Institute Common Toxicity Criteria grading system
PT	Preferred Term/s
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse/n
SUE	schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
UE	unerwünschte/s Ereignis/se
VerfO	Verfahrensordnung

1. Hintergrund

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

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen: Als Begleittherapie bei haploidentischer hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSCT) bei Erwachsenen mit hämatologischen Malignitäten mit hohem Risiko [2].

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 11. Januar 2018 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studie wurde die pivotale Studie TK007 für die Nutzenbewertung herangezogen. Dabei handelt es sich um eine offene, multizentrische, internationale Studie der Phase I/II ohne Kontrollarm, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von allogenen, genetisch modifizierten T-Zellen (MM-TK-Zellen) als Begleittherapie bei haploidentischer hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSZT) bei Patienten mit hämatologischen Malignitäten mit hohem Risiko untersucht wird.

Die Nutzenbewertung wurde am 16. April 2018 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 22. Mai 2018 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Sicherheit

Im Herstellerdossier sowie im Studienbericht der relevanten Zulassungsstudie TK007 wurden keine Angaben zur Anzahl an Patienten, die mindestens ein UE, ein UE \geq CTC-Grad 3, ein SUE bzw. ein UE, das zum Studienabbruch geführt hat, identifiziert. Daraufhin wurden im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme sowie im Nachgang an die mündliche Anhörung weitere Auswertungen des pU nachgeliefert.

Vor diesem Hintergrund hat der Unterausschuss Arzneimittel eine ergänzende Bewertung der genannten eingereichten Daten beauftragt.

2. Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die am 7. Mai 2018 durch den pU im schriftlichen Stellungnahmeverfahren eingereichten Daten sowie die im Anschluss an die mündliche Anhörung am 28. Mai 2018 eingereichten Daten zur Sicherheit in der bewertungsrelevanten Studie TK007 zum Wirkstoff allogene, genetisch modifizierte T-Zellen bewertet.

3. Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für allogene, genetisch modifizierte T-Zellen (MM-TK-Zellen) wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahme des pU [1]
- Zusätzliche Analysen des pU für Erstellung der schriftlichen Stellungnahme [3]
- Zusätzliche Analysen des pU im Nachgang an die mündliche Anhörung [4,5,6,7]

4. Ergebnisse zur Endpunktkategorie „Sicherheit“

Informationen zur Operationalisierung der UE und zur Dosierung der MM-TK-Zellen finden sich in der Nutzenbewertung.

Alle 30 Patienten, die mit MM-TK-Zellen behandelt wurden, erlitten mindestens ein UE. Ein Großteil dieser Patienten erlitt mindestens ein UE \geq CTC-Grad 3 (97 %) bzw. ein SUE (90 %). Bezüglich der Anzahl an Patienten, die ein UE erlitten, das zum Abbruch der Behandlung führte, wurden in den nachgereichten Unterlagen widersprüchliche Angaben identifiziert. Laut schriftlicher Stellungnahme trat bei keinem Patienten ein solches UE auf, laut den Daten, die im Nachgang an die mündliche Anhörung nachgeliefert wurden, erlitten zwei Patienten (7 %) ein solches UE. Diese UE sind der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (inkl. Zysten und Polypen)“ und dem Preferred Term „Rezidivierende Leukämie“ zuzuordnen.

Tabelle 1: Zusammenfassung der UE in der Studie TK007 (ohne GvHD)

Studie TK007	Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Ereignis ¹⁾	
	HSZT (N = 52)	HSZT und MM-TK-Zellen (N = 30)
	n (%)	n (%)
UE	50 (96,2)	30 (100)
Schwere und lebensbedrohliche UE (CTC-Grad ≥ 3)	48 (92,3)	29 (97,0)
SUE	46 (88,5)	27 (90,0)
UE, das zu einem Abbruch der Behandlung führte ²⁾	0	0

¹⁾ Ausgeschlossen sind UE, die im Zusammenhang mit einer GvHD stehen.

²⁾ Angaben stammen aus schriftlicher Stellungnahme des pU. Laut Unterlagen, die im Nachgang an die mündliche Anhörung nachgereicht wurden, erfolgte bei zwei Patienten, die eine HSZT und MM-TK-Zellen erhalten haben, ein Abbruch der Therapie aufgrund von UE.

Abkürzungen: CTC: Common Toxicity Criteria; GvHD: Graft-versus-Host-Disease; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; MM-TK-Zellen: Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen; pU: Pharmazeutischer Unternehmer; SUE: schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: unerwünschte/s Ereignis/se

Unerwünschte Ereignisse

Alle 30 mit MM-TK-Zellen behandelten Patienten erlitten UE der Systemorganklasse „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“. Ein Großteil der Patienten erlitt zudem ein UE der Systemorganklasse „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (80 %) bzw. der Systemorganklasse „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (73 %). Zytomegalievirusinfektion (87 %), Pyrexie (63 %) sowie febrile Neutropenie (57 %) sind diejenigen UE, die bei mehr als der Hälfte der Patienten aufgetreten sind. In Tabelle 2 sind alle

Systemorganklassen und Preferred Terms aufgelistet, gemäß derer mind. 15 % der Patienten ein UE erlitten.

Tabelle 2: UE mit Inzidenz ≥ 15 % in der Studie TK007

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	UE mit einer Inzidenz ≥ 15 % ¹⁾
	HSZT und MM-TK-Zellen (N = 30)
	n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	30 (100)
Zytomegalievirusinfektion	26 (86,7)
Epstein-Barr-Virus-Infektion	9 (30,0)
Pneumonie	8 (26,7)
Oraler Herpes	6 (20,0)
Gerätebezogene Infektion	5 (16,7)
Staphylokokkeninfektion	5 (16,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	22 (73)
Pyrexie	19 (63,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	24 (80)
Febrile Neutropenie	17 (56,7)
Gastrointestinale Erkrankungen	12 (40)
Diarrhö	5 (16,7)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (inkl. Zysten und Polypen)	10 (33)
Rezidivierende Leukämie	9 (30,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	9 (30)
Erkrankungen des Nervensystems	9 (30)
Vaskuläre Erkrankungen	7 (23)
Psychiatrische Erkrankungen	5 (17)
Depression ²⁾	5 (16,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	10 (33)
Husten	5 (16,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	6 (20)
Herzerkrankungen	5 (17)
Untersuchungen	5 (17)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	7 (23)

¹⁾ Ausgeschlossen sind UE, die im Zusammenhang mit einer GvHD stehen.

²⁾ Angaben stammen aus schriftlicher Stellungnahme des pU. Laut Unterlagen, die im Nachgang an die mündliche Anhörung nachgereicht wurden, erlitt nur ein Patient eine Depression (3 %).

Abkürzungen: GvHD: Graft-versus-Host-Disease; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MM-TK-Zellen: Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen; pU: Pharmazeutischer Unternehmer; SUE: schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: unerwünschte/s Ereignis/se

Amendment zur Dossierbewertung für Orphan Drugs

Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen

UE des CTC-Grades 3 oder höher

Es wurden keine Angaben darüber identifiziert, wie viele Patienten gemäß der jeweiligen Systemorganklasse mindestens ein UE \geq CTC-Grad 3 erlitten. Alle Preferred Terms, gemäß derer bei mindestens 10 % der Patienten ein UE \geq CTC-Grad 3 aufgetreten ist, sind in Tabelle 3 aufgelistet. Die Preferred Terms mit den höchsten Inzidenzen sind die febrile Neutropenie (53,3 %), die Pyrexie (43,3 %) sowie die Pneumonie (20,0 %).

Tabelle 3: UE des CTC-Grades 3 oder höher mit Inzidenz \geq 10 % in der Studie TK007

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	UE des CTC-Grades 3 oder höher mit einer Inzidenz \geq 10 % ¹⁾
	HSZT und MM-TK-Zellen (N = 30)
	n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen²⁾	k. A.
Pneumonie	6 (20,0)
Zytomegalievirusinfektion	4 (13,3)
Gerätebezogene Infektion	4 (13,3)
Infektion	4 (13,3)
Clostridium-difficile induzierte Kolitis	3 (10,0)
Pilzpneumonie	3 (10,0)
Zystitis	3 (10,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort²⁾	k. A.
Pyrexie	13 (43,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems²⁾	k. A.
Febrile Neutropenie	16 (53,3)
Anämie	3 (10,0)
Panzytopenie	3 (10,0)
Erkrankungen des Immunsystems²⁾	k. A.
Transplantatabstoßung	3 (10,0)
Gastrointestinale Erkrankungen²⁾	k. A.
Diarrhö	4 (13,3)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (inkl. Zysten und Polypen)²⁾	k. A.
Rezidivierende Leukämie	3 (10,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums²⁾	k. A.
Respiratorische Insuffizienz	3 (10,0)

¹⁾ Ausgeschlossen sind UE, die im Zusammenhang mit einer GvHD stehen.

²⁾ Weder aus den Angaben in der schriftlichen Stellungnahme noch aus den nach der mündlichen Anhörung nachgelieferten Unterlagen ist ersichtlich, wie viele Patienten ein UE des CTC-Grades 3 oder höher in der jeweiligen Systemorganklasse erlitten.

Abkürzungen: CTC: Common Toxicity Criteria; GvHD: Graft-versus-Host-Disease; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MM-TK-Zellen: Allojene, genetisch modifizierte T-Zellen; SUE: schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: unerwünschte/s Ereignis/se

Schwerwiegende UE

Schwerwiegende UE mit einer Inzidenz von 5 % oder höher sind in Tabelle 4 dargestellt. Am häufigsten traten SUE der Systemorganklassen „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (73 %) sowie „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (inkl. Zysten und Polypen)“ (30 %) auf. Die häufigsten SUE nach Preferred Terms waren „Zytomegalievirusinfektion“ (67 %), „Rezidivierende Leukämie“ (27 %) und „Pneumonie“ (17 %).

Tabelle 4: SUE mit Inzidenz \geq 5 % in der Studie TK007

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	SUE mit einer Inzidenz \geq 5 %
	HSZT und MM-TK-Zellen (N = 30) n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	22 (73)
Zytomegalievirusinfektion	20 (67)
Pneumonie	5 (17)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (13)
Pyrexie	4 (13)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (10)
Erkrankungen des Immunsystems¹⁾	2 (7)
Transplantatabstoßung	2 (7)
Gastrointestinale Erkrankungen	2 (7)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (inkl. Zysten und Polypen)	9 (30)
Rezidivierende Leukämie	8 (27)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (10)
Respiratorische Insuffizienz	2 (7)
Leber- und Gallenerkrankungen	2 (7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (10)
Transplantatversagen	2 (7)

¹⁾ Bei drei Patienten trat eine akute GvHD auf, die als SUE gewertet wurde. Diese Ereignisse wurden an dieser Stelle nicht berücksichtigt.

Abkürzungen: GvHD: Graft-versus-Host-Disease; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MM-TK-Zellen: Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen; SUE: schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: unerwünschte/s Ereignis/se

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wurden im Herstellerdossier, in den Studienunterlagen sowie im EPAR nicht definiert oder beschrieben.

5. Methodische Anmerkung und Bewertung der Endpunktkategorie „Sicherheit“

Alle mit MM-TK-Zellen behandelten Patienten erlitten mindestens ein UE. Ein Großteil dieser Patienten erlitt mindestens ein schweres oder schwerwiegendes UE.

Aufgrund des einarmigen Designs der Studie TK007 ist eine vergleichende Bewertung bezüglich der Endpunktkategorie „Sicherheit“ nicht möglich.

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

Im Jahr 2021 soll die Studie TK008 abgeschlossen werden, sodass zu diesem Zeitpunkt vergleichende Ergebnisse bezüglich der Endpunktkategorie „Sicherheit“ erwartet werden können.

Referenzen

1. **Dompé farmaceutici.** Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V; Stellungnahme zu: Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen/Zalmoxis [unveröffentlicht]. 07.05.2018.
2. **European Medicines Agency (EMA).** Zalmoxis: European public assessment report; product information EMEA/H/C/002801 [online]. 05.09.2016. London (GBR): EMA. [Zugriff: 13.03.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002801/WC500212514.pdf.
3. **MolMed.** Safty Data of Study TK007 for the written statement in response to G-BA assessment of Zalmoxis [unveröffentlicht]. 2018.
4. **MolMed.** TK007_AEs per system organ class and preferred term – safety population (N =30) [unveröffentlicht]. 2018.
5. **MolMed.** TK007_SAEs \geq grade 3 per system organ class and preferred term – safety population (N =30) [unveröffentlicht]. 2018.
6. **MolMed.** TK007_SAEs per system organ class and preferred term – safety population (N =30) [unveröffentlicht]. 2018.
7. **MolMed.** TK007_treatment discontinuation due to AEs – treated population (N= 30) [unveröffentlicht]. 2018.