

# Beschluss

## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM- RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – „Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen“**

Vom 5. Juli 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 5. Juli 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 21. Juni 2018 (BAnz AT 08.08.2018 B3), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff „Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen“ wie folgt ergänzt:**

## **Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen**

Beschluss vom: 5. Juli 2018

In Kraft getreten am: 5. Juli 2018

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### **Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18. August 2016):**

Zalmoxis® wird angewendet als Begleittherapie bei haploidentischer hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSCT) bei Erwachsenen mit hämatologischen Malignitäten mit hohem Risiko.

#### **1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels**

„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.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

#### **Ausmaß des Zusatznutzens:**

Der G-BA stuft das Ausmaß des allein aus rechtlicher Sicht nach § 35 a Absatz 1 Satz 11 Halbsatz 1 SGB V zu unterstellenden Zusatznutzens von „Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen“ auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung derzeit als nicht quantifizierbar ein.

**Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>**

Studie TK007: Nicht-kontrollierte Studie der Phase I/II

**Mortalität**

Endpunkt	Haploidente HSZT + allogene, genetisch modifizierte T-Zellen (N = 30)
<b>Gesamtüberleben</b>	
Tod	22 (73 %)
Mediane Überlebensdauer [95%-KI]	309 Tage [225; 690]
1-Jahres-Überlebensrate (± Standardfehler)	40 % (± 9 %)
10-Jahres-Überlebensrate (± Standardfehler)	27 % (± 8 %)

**Morbidität**

Endpunkt	Haploidente HSZT + allogene, genetisch modifizierte T-Zellen (N = 30)
<b>Immunkonstitution</b>	
Erreichen einer Immunkonstitution [95%-KI]	23 (77 %) [59; 88]
<b>Akute GvHD</b>	
Auftreten einer akuten GvHD	10 (33 %)
Schwere der akuten GvHD Grad 1 Grad 2 Grad 3 Grad 4	1 (3 %) 7 (23 %) 1 (3 %) 1 (3 %)
Mediane Zeit bis zum Auftreten einer akuten GvHD in Tagen [min; max] Nach der HSZT Nach der letzten Verabreichung von MM-TK-Zellen	90 [20; 162] 32 [8; 91]
Auftreten einer akuten GvHD nach Verabreichung von MM-TK-Zellen während der Behandlungsphase	6 (20 %)
Mediane Zeit bis zum Auftreten einer akuten GvHD, bei Patienten, die ausschließlich während der Behandlungsphase MM-TK-Zellen erhalten haben, in Tagen [min; max] Nach der HSZT Nach der ersten Verabreichung von MM-TK-Zellen Nach der letzten Verabreichung von MM-TK-Zellen Nach der Immunkonstitution	94 [63; 131] 48 [19; 83] 44 [17; 83] 17 [3; 69]

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 16. April 2018), sofern nicht anders indiziert.

Patienten, die eine weitere Infusion MM-TK-Zellen als DLI bei Rückfall/Progression erhalten haben	8 (27 %)
Patienten, die nach einer Infusion MM-TK-Zellen als DLI eine akute GvHD erlitten haben <sup>a</sup>	4 (50 %)
Mediane Zeit bis zum Auftreten einer akuten GvHD, bei Patienten, die eine weitere Infusion mit MM-TK-Zellen als DLI bei Rückfall/Progression erhalten haben, in Tagen	
Nach der letzten HSZT	21
Nach der ersten Verabreichung von MM-TK-Zellen	32
<b>Chronische GvHD</b>	
Auftreten einer chronischen GvHD	1 (3 %)
Zeit bis zum Auftreten der chronischen GvHD, in Tagen	
Nach der HSZT	159
Nach der letzten Infusion mit MM-TK-Zellen	129

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

wurde nicht untersucht
------------------------

### Nebenwirkungen<sup>2</sup>

Endpunkt	Haploidente HSZT + allogene, genetisch modifizierte T-Zellen (N = 30)
	<i>Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)<sup>b</sup></i>
Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt	30 (100)
Schwere UE (NCI CTC -Grad ≥ 3)	29 (97,0)
Schwerwiegende UE	27 (90,0)
UE, das zu einem Abbruch der Behandlung führte	0
<b>UE mit einer Inzidenz ≥ 15 %</b>	
<b>MedDRA-Systemorganklasse</b> Preferred Term	
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>30 (100)</b>
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)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>22 (73)</b>
Pyrexie	19 (63,3)

<sup>2</sup> Daten aus dem Amendment zur Dossierbewertung des G-BA (Amendment vom 12. Juni 2018).

<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>24 (80)</b>
Febrile Neutropenie	17 (56,7)
<b>Gastrointestinale Erkrankungen</b>	<b>12 (40)</b>
Diarrhö	5 (16,7)
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (inkl. Zysten und Polypen)</b>	<b>10 (33)</b>
Rezidivierende Leukämie	9 (30,0)
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	<b>9 (30)</b>
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>9 (30)</b>
<b>Vaskuläre Erkrankungen</b>	<b>7 (23)</b>
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	<b>5 (17)</b>
Depression	5 (16,7)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>10 (33)</b>
Husten	5 (16,7)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	<b>6 (20)</b>
<b>Herzerkrankungen</b>	<b>5 (17)</b>
<b>Untersuchungen</b>	<b>5 (17)</b>
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>7 (23)</b>
<b>UE des CTC-Grades 3 oder höher mit Inzidenz <math>\geq</math> 10 %</b>	
<b>MedDRA-Systemorganklasse</b> Preferred Term	
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>k. A.</b>
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)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>k. A.</b>
Pyrexie	13 (43,3)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>k. A.</b>
Febrile Neutropenie	16 (53,3)
Anämie	3 (10,0)
Panzytopenie	3 (10,0)
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	<b>k. A.</b>
Transplantatabstoßung	3 (10,0)
<b>Gastrointestinale Erkrankungen</b>	<b>k. A.</b>
Diarrhö	4 (13,3)
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (inkl. Zysten</b>	<b>k. A.</b>

<b>und Polypen)</b>	
Rezidivierende Leukämie	3 (10,0)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>k. A.</b>
Respiratorische Insuffizienz	3 (10,0)
<b>Schwerwiegende UE mit Inzidenz ≥ 5 %</b>	
<b>MedDRA-Systemorganklasse</b> Preferred Term	
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>22 (73)</b>
Zytomegalievirusinfektion	20 (67)
Pneumonie	5 (17)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>4 (13)</b>
Pyrexie	4 (13)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>3 (10)</b>
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	<b>2 (7)</b>
Transplantatabstoßung	2 (7)
<b>Gastrointestinale Erkrankungen</b>	<b>2 (7)</b>
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (inkl. Zysten und Polypen)</b>	<b>9 (30)</b>
Rezidivierende Leukämie	8 (27)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>3 (10)</b>
Respiratorische Insuffizienz	2 (7)
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	<b>2 (7)</b>
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	<b>3 (10)</b>
Transplantatversagen	2 (7)
<p><sup>a</sup> Bezogen auf Patienten, die eine weitere Infusion mit MM-TK-Zellen als DLI bei Rückfall/Progression erhalten haben.</p> <p><sup>b</sup> Ausgeschlossen sind UE, die im Zusammenhang mit einer GvHD stehen.</p> <p>Verwendete Abkürzungen:  NCI CTC = National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria; DLI: Donor Lymphocytes Infusion (Spender-Lymphozyten-Infusion); GvHD = Graft-versus-Host-Disease; HSZT = Hämatopoetische Stammzelltransplantation; k. A.= keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; Max = Maximum; Min = Minimum; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; MM-TK-Zellen = Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen; N = Anzahl Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; UE = unerwünschte Ereignisse</p>	

**2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

ca. 100 bis 140 Patienten

### 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Zamoxis® (Wirkstoff: „Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen“) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 16. Mai 2018):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002801/WC500212514.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002801/WC500212514.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Zalmoxis® (Wirkstoff: „Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen“) darf nur durch in der hämatopoetischen Stammzelltransplantation bei malignen hämatologischen Erkrankungen erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Zulassungsbehörde muss der pharmazeutische Unternehmer sicherstellen, dass alle medizinischen Fachkräfte, die Zalmoxis® verordnen, ausgeben und verabreichen können, einen Leitfaden erhalten, der folgendes umfasst:

1. Relevante Informationen über die Sicherheitsbedenken bezüglich Graft-versus-Host-Reaktionen (GvHD)
2. Relevante Informationen über die Sicherheitsbedenken bezüglich der gleichzeitigen Gabe von Ganciclovir und Valganciclovir
3. Relevante Informationen über die Sicherheitsbedenken bezüglich der gleichzeitigen Verabreichung einer immunsuppressiven Therapie

### 4. Therapiekosten

#### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen	189.474,78 € - 757.899,12 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.06.2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

#### II. Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 5. Juli 2018 in Kraft.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. April 2021 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 5. Juli 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken