

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Atidarsagen autotemcel/OTL-200 (Libmeldy)

Orchard Therapeutics

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 01.05.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	9
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	9
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	11
2.4 Referenzliste für Modul 2	12

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von OTL-200 im ZNS	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ARSA	Arylsulfatase A
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
cDNA	complementary Deoxyribonucleic Acid (komplementäre Desoxyribonukleinsäure)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
EJ	Early Juvenile (frühjuvenil)
GMFC-MLD	Gross Motor Function Classification in MLD
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HSPC	Hematopoietic Stem and Progenitor Cell (hämatopoetische Stamm- und Vorläuferzelle)
IQ	Intelligenzquotient
LI	Late Infantile (spätinfantil)
LVV	Lentiviraler Vektor
MLD	Metachromatische Leukodystrophie
NA	Not available
PNS	Peripheres Nervensystem
PZN	Pharmazentralnummer
SmPC	Summary of Product Characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)
ZNS	Zentrales Nervensystem

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Atidarsagen autotemcel/OTL-200
Handelsname:	Libmeldy
ATC-Code:	NA
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; NA: Not available	

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
16854106	EU/1/20/1493/001	<p>Infusionsdispersion mit einer Mindestdosis von 3×10^6 CD34⁺ Zellen/kg.</p> <p>In klinischen Studien wurden Dosierungen von bis zu 30×10^6 CD34⁺ Zellen/kg verwendet.</p>	<p>Einer oder mehrere Infusionsbeutel mit 10 – 20 ml einer Dispersion von $2 - 10 \times 10^6$ Zellen/ml</p> <p>Da die Gesamtzahl der Zellen und die Konzentration der CD34⁺-Zellen zwischen den einzelnen Patientenchargen variieren, enthält das Chargeninformationsblatt quantitative Angaben bezüglich der Stärke (Gesamtkonzentration lebensfähiger Zellen), des Dispersionsvolumens und der Gesamtzahl der CD34⁺ Zellen pro Beutel und der gelieferten Dosis des Arzneimittels.</p>
PZN: Pharmazentralnummer			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Anwendungsgebiet

Das Anwendungsgebiet von Atidarsagen autotemcel (Handelsname: Libmeldy), im nachfolgenden OTL-200 genannt, ist die Behandlung von metachromatischer Leukodystrophie (MLD), die durch Mutationen in beiden Allelen des Gens für die Arylsulfatase A (ARSA) gekennzeichnet ist, welche zu einer Verringerung der enzymatischen Aktivität von ARSA führen und ist bei Kindern mit im späten Säuglings- (late infantile, LI) oder frühen Kindesalter (early juvenile, EJ) auftretenden Formen, ohne klinische Manifestation der Erkrankung und bei Kindern mit der im frühen Kindesalter auftretenden Form mit frühzeitiger klinischer Manifestation der Erkrankung, die jedoch noch selbständig gehen können, vor dem Einsetzen einer kognitiven Verschlechterung (siehe Abschnitt 5.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [Summary of Product Characteristics, SmPC]) indiziert [1].

Beschreibung der Erkrankung

Die MLD ist eine äußerst seltene, tödliche, autosomal-rezessiv vererbte lysosomale Speicherkrankheit. Sie wird verursacht durch Mutationen des ARSA-Gens, was in der Folge der Gen-Fehlfunktion zu einem Mangel des korrespondierenden Enzyms ARSA führt. Das Enzym ARSA ist zuständig für den Abbau von Cerebrosid 3-Sulfat (Sulfatid), einer Hauptkomponente der Myelinscheide von Oligodendrozyten und Schwannzellen im zentralen (ZNS) und peripheren Nervensystem (PNS). Ein ARSA-Mangel führt folglich zu einer Akkumulation von unzersetztem Substrat in den Lysosomen von Oligodendrozyten, Mikroglia, bestimmten Neuronen des ZNS, Schwannzellen und Makrophagen des PNS sowie weiteren nicht-neuronalen Geweben (z. B. Gallenblase, Leber, Pankreas, Nieren), was wiederum zu einer fortschreitenden Demyelinisierung und Neurodegeneration sowie einem nachfolgenden Verlust motorischer und kognitiver Funktionen und frühen Tod führt, insbesondere bei Patienten mit der früh einsetzenden Form der Erkrankung [2].

Zu bewertendes Arzneimittel

OTL-200 ist eine Gentherapie, die eine mit autologen CD34⁺-Zellen angereicherte Population hämatopoetischer Stamm- und Vorläuferzellen (HSPC) enthält, die *ex vivo* unter Verwendung eines lentiviralen Vektors (LVV), der für das humane ARSA-Gen codiert, patientenindividuell transduziert werden.

Der ARSA-LVV ist ein replikations-inkompetenter, selbst-inaktivierender pseudo-typisierter Vektor der dritten Generation, welcher aus einem Kern von Strukturproteinen und Enzymen des humanen Immundefizienzvirus (HIV)-1, einer Hülle des vesikulären Stomatitis-Virus sowie genom-enthaltenden HIV-1 cis-agierenden Sequenzen besteht, frei von viralen Genen ist und eine Expressions-Kassette für das ARSA-Transgen enthält.

OTL-200 ist ausschließlich für die autologe Anwendung bestimmt. Die Herstellung erfolgt für jeden Patienten individuell auf Basis entnommener HSPC als Ausgangsmaterial. OTL-200 darf unter keinen Umständen an andere Patienten verabreicht werden.

Wirkmechanismus

Das Wirkprinzip von OTL-200 besteht in der Wiederherstellung der ARSA-Enzymaktivität durch eine Gentherapie. OTL-200 ist eine Dispersion zur patientenindividuellen Infusion mit einer autologen CD34⁺ angereicherten Zellfraktion, welche transduzierte CD34⁺ Zellen enthält.

Die autologen CD34⁺ HSPC werden aus dem Knochenmark oder dem mobilisierten peripheren Blut des Patienten gewonnen und dann mit dem ARSA-LVV transduziert, welcher eine oder mehrere Kopien der humanen ARSA-komplementären Desoxyribonukleinsäure (complementary Deoxyribonucleic Acid, cDNA) in das Zellgenom einfügt. So erlangen genetisch veränderte Zellen die Fähigkeit, das funktionelle ARSA-Enzym zu exprimieren.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Vor der Behandlung erhält der Patient eine Konditionierungstherapie, welche die defekten HSPC aus dem Knochenmark entfernt und Platz für die Einnistung der genetisch korrigierten Zellen schafft.

Im Folgenden werden die genmodifizierten HSPC dem Patienten intravenös infundiert. Sobald sich die Zellen im Knochenmark einnisten (Engraftment), tritt eine Regeneration der genetisch veränderten Zellen ein und sie beginnen sich zu erneuern und produzieren gesunde Blutzellen. Die infundierten Zellen bzw. ihre myeloischen Tochterzellen können die Blut-Hirn-Schranke passieren und siedeln sich als Mikroglia im ZNS oder perivaskuläre ZNS-Makrophagen und als endoneuriale Makrophagen im PNS an.

Funktionelles ARSA-Enzym wird von den genmodifizierten HSPC auf einem supraphysiologischen Niveau exprimiert (höher als der Enzymspiegel bei gesunden Kindern) und sezerniert. Das freigesetzte ARSA-Enzym kann anschließend von benachbarten neuronalen Zellen aufgenommen werden – ein Prozess, der als „Cross Correction“ (Kreuzkorrektur) bekannt ist – und ermöglicht den Abbau bzw. verhindert die Akkumulation von Sulfatiden in nicht genkorrigierten Zellen.

Die HSPC-Gentherapie ermöglicht die Einbringung von mehreren Kopien des ARSA-Gens in genmodifizierte Blutstammzellen. Die daraus resultierende supraphysiologische Expression des funktionalen Enzyms ermöglicht eine schnelle und effektive Korrektur der Pathologie im Gehirn.

Die folgende Abbildung 2-1 zeigt den Wirkmechanismus von OTL-200 im ZNS (mod. nach [3]).

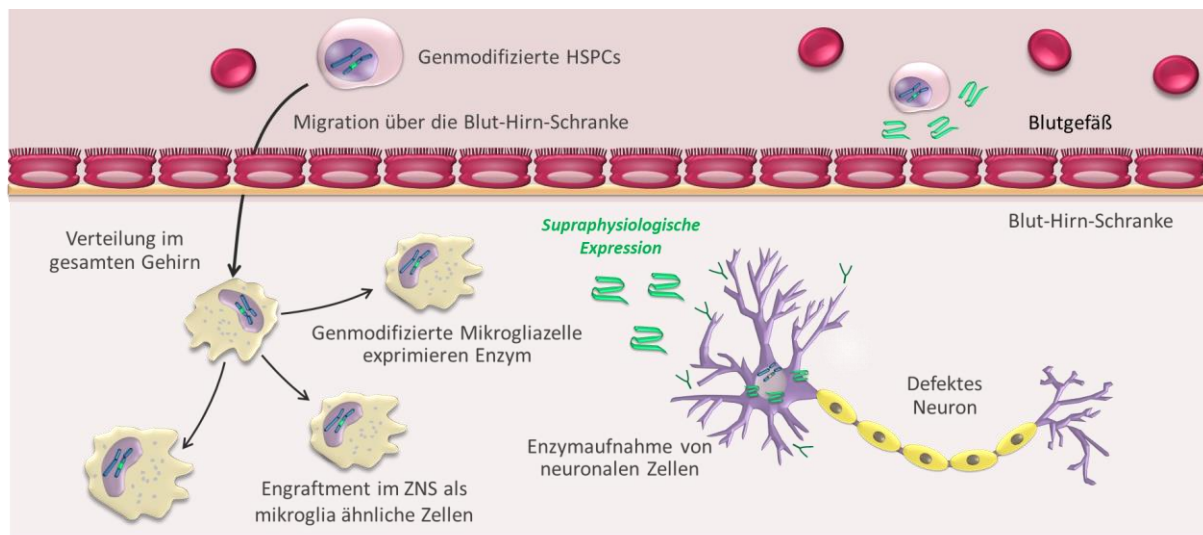


Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von OTL-200 im ZNS

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Nach einem erfolgreichen und stabilen Engraftment bei dem Patienten wird davon ausgegangen, dass die Wirkung des Produkts dauerhaft bestehen bleibt. Diese Dauerhaftigkeit der Effekte lässt sich v. a. anhand der folgenden zwei Faktoren erklären: Zum einen wird bei OTL-200 ein LVV angewandt, der es ermöglicht, das korrigierte Gen direkt in das Genom der Zielzelle zu integrieren und somit für eine stabile Expression zu sorgen, sodass es bei jeder Teilung oder Differenzierung der Zelle repliziert wird. Somit wird das korrigierte Gen auch an die Tochtergeneration der hämatopoetischen Stammzellen weitergegeben [4]. Zum anderen kann aufgrund der Fähigkeit zur Selbsterneuerung von HSPC davon ausgegangen werden, dass mit dem erfolgreichen Engraftment genetisch veränderter HSPC ein stetiger Nachschub dieser genetisch veränderten HSPC und ihrer Nachkommen über die Lebensdauer erfolgt [5; 6]. Außerdem ist hervorzuheben, dass diese genetisch modifizierten Zellen supraphysiologische Spiegel des therapeutischen Enzyms exprimieren und eine effektivere Quelle an funktionellem Enzym darstellen als sogenannte Wildtyp-Spenderzellen, da sie via Kreuzkorrektur auch benachbarte defiziente Zellen therapieren können.

Durch die Wiederherstellung eines stabilen Niveaus an funktionellem ARSA-Enzym als direkte Wirkung auf die Ursache der Erkrankung kann erwartet werden, dass OTL-200 den negativen Einfluss der MLD auf die kognitive und motorische Entwicklung verhindert bzw. die Krankheitsprogression verlangsamt, die Demyelinisierung und Atrophie des Gehirns verhindert, die Schäden im PNS vermindert und einen dauerhaften Nutzen bei MLD-Patienten bietet, bei denen die Krankheit zum Zeitpunkt der Behandlung noch nicht symptomatisch oder allenfalls frühsymptomatisch ist [1].

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Behandlung von metachromatischer Leukodystrophie (MLD), die durch Mutationen in beiden Allelen des Gens für die Arylsulfatase A (ARSA) gekennzeichnet ist, welche zu einer Verringerung der enzymatischen Aktivität von ARSA führt: bei Kindern mit im späten Säuglings- oder frühen Kindesalter auftretenden Formen, ohne klinische Manifestation der Erkrankung; bei Kindern mit der im frühen Kindesalter auftretenden Form mit frühzeitiger klinischer Manifestation der Erkrankung, die jedoch noch selbständig gehen können, vor dem Einsetzen einer kognitiven Verschlechterung (siehe Abschnitt 5.1).	ja	17.12.2020	A
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. Wortlaut des Verweises auf Abschnitt 5.1: Abschnitt 5.1: [...] Auf der Grundlage der Analyse klinisch relevanter Vorteile für die motorischen und kognitiven Funktionen wurde die Wirksamkeit nur bei Patienten aufgezeigt, die vor dem Einsetzen einer kognitiven Verschlechterung zu einem Zeitpunkt behandelt wurden, als sie noch in der Lage waren, ohne äußere Hilfe zu gehen. Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse sollte die Behandlung eines Patienten mit einer frühsymptomatischen EJ-Form der Erkrankung mit Libmeldy in Betracht gezogen werden: Wenn dieser Patient in der Lage ist, unabhängig zu gehen, was bedeutet, dass der GMFC-MLD Score des Patienten ≤ 1 ist, und wenn die kognitive Funktion des Patienten sich noch nicht verschlechtert hat, was bedeutet, dass der IQ des Patienten bei ≥ 85 liegt. [...] [1] ARSA: Arylsulfatase A; EJ: Early juvenile (frühes Kindesalter); GMFC-MLD: Gross Motor Function Classification in MLD; IQ: Intelligenzquotient; MLD: Metachromatische Leukodystrophie</p>			

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

Den Informationen in Tabelle 2-3 liegen die SmPC [1] sowie der Assessment Report des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) [7] zu OTL-200 zugrunde.

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

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

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

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

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen zum Wirkmechanismus des beschriebenen Arzneimittels und zur Erkrankung stammen aus der SmPC sowie aus mittels einer ergänzenden nicht-systematischen Handsuche identifizierten Quellen. Der ATC-Code des Arzneimittels wurde auf der Webseite der Weltgesundheitsorganisation recherchiert (https://www.whooc.no/atc_ddd_index/). Den Informationen in Tabelle 2-3 liegen die SmPC [1] sowie der Assessment Report des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) [7] zu OTL-200 zugrunde.

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. European Medicines Agency (EMA) 2021. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Stand: 09.03.2021
2. Gieselmann, V. & Krageloh-Mann, I. 2010. Metachromatic leukodystrophy--an update. *Neuropediatrics*, 41, 1-6.
3. Penati, R., Fumagalli, F., Calbi, V., Bernardo, M. E. & Aiuti, A. 2017. Gene therapy for lysosomal storage disorders: recent advances for metachromatic leukodystrophy and mucopolysaccharidosis I. *Journal of inherited metabolic disease*, 40, 543-54.
4. Mali, S. 2013. Delivery systems for gene therapy. *Indian J Hum Genet*, 19, 3-8.
5. Laroche, A. & Dunbar, C. E. 2013. Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy: Assessing the Relevance of Preclinical Models. *Seminars in Hematology*, 50, 101-30.
6. Naldini, L. 2019. Genetic engineering of hematopoiesis: current stage of clinical translation and future perspectives. *EMBO Mol Med*, 11, e9958.
7. European Medicines Agency (EMA) 2020. CHMP Assessment Report Libmeldy.