

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 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	13
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	14
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	15
2.4 Referenzliste für Modul 2	16

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	14
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	14

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Schematische Darstellung des Behandlungsverfahrens von Patienten mit TDT mit Zynteglo™	9
Abbildung 2-2: Produktion des LVV BB 305 und Transduktion der CD34 ⁺ hämatopoetischen Stammzellen	10
Abbildung 2-3: Aufbau des lentiviralen Vektors BB305.....	11
Abbildung 2-4: Boxplot der Kopienanzahl des lentiviralen Vektors BB305 im peripheren Blut der Patienten mit TDT, die keinen β^0/β^0 -Genotyp haben, nach der Behandlung mit Zynteglo™ (TP) über die Zeit.....	13

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
α	Alpha
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATMP	Arzneimittel für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Product)
β	Beta
β^{A-T87Q}	Adulte β -Globinkette mit einer Threonin (T) zu Glutamin (Q) Substitution an Aminosäureposition 87
BB305	Lentiviraler Vektor, der für das therapeutische β^{A-T87Q} -Globin-Gen kodiert
CD	Cluster of Differentiation
c/dg	Kopienanzahl des lentiviralen Vektors pro diploidem Genom
CMV	Cytomegalovirus
cPPT	Central Polypurine Tract
dl	Deziliter
DNA	Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
enh	Enhancer
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
g	Gramm
gag	Group specific antigen
GMP	Gute Herstellungspraxis (Good Manufacturing Practice)
HbA	Adultes Hämoglobin
HBB	β -Globin
HEK293T	Humane embryonale Nierenzelllinie, die eine mutierte Version des großen T-Antigens des Simian-Virus 40 exprimiert
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
HSZ	Hämatopoetische Stammzellen
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
kg	Kilogramm
LCR	Locus-Kontrollregion (Locus Control Region)
LVV	Lentiviraler Vektor

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
ml	Milliliter
OD	Orphan Drug
pA	Polyadenylierungssignal
PZN	Pharmazentralnummer
R	Redundant
Ref.	Referenz
RRE	Rev Response Element
SIN	Selbstinaktivierend (self-inactivating)
TDT	Transfusionsabhängige β -Thalassämie (transfusion dependent β -thalassemia)
TNC	Kernhaltige Zellen (Total Nucleated Cells)
U3	Unique 3'
U5	Unique 5'
VCN	Kopienanzahl des lentiviralen Vektors (Vector Copy Number)
z. B.	Zum Beispiel
ψ	Verpackungssignal

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:	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 TM)
Handelsname:	Zynteglo TM
ATC-Code:	B06A
ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; $\beta^{\text{A-T87Q}}$: Adulte β -Globinkette mit einer Threonin (T) zu Glutamin (Q) Substitution an Aminosäureposition 87; CD: Cluster of Differentiation	

Für ZyntegloTM im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde am 29.5.2019 die bedingte europäische Zulassung von der EU Kommission erteilt (1). Es wurde ein Antrag zur Bewertung einer Typ IA- und Typ II-Variation zu Anpassungen und Spezifikationen im Herstellungsprozess von ZyntegloTM bei der EMA eingereicht.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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.

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
15659041	EU/1/19/1367/001	$\geq 5 \times 10^6$ Zellen/kg durch einmalige intravenöse Verabreichung	1,2-20 x 10^6 Zellen/ml
EU: Europäische Union; kg: Kilogramm; ml: Milliliter			

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.

Im Rahmen des vorliegenden Dossiers wird aus Gründen der Lesbarkeit im Fließtext anstelle des Wirkstoffnamens „Eine genetisch modifizierte, autologe, mit CD34⁺-Zellen angereicherte Population, die mit einem für das β^{A-T87Q} -Globin-Gen kodierenden lentiviralen Vektor (LVV) transduzierte hämatopoetische Stammzellen (HSZ) enthält“ der Handelsname „Zynteglo™“ zur Beschreibung des zu bewertenden Arzneimittels verwendet.

Pathophysiologischer Hintergrund

Zynteglo™ ist indiziert zur Behandlung von Patienten im Alter ab zwölf 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.

Bei der β -Thalassämie handelt es sich um eine vererbte Erkrankung, deren Ursache in genetischen Veränderungen innerhalb des β -Globin (HBB)-Gens liegt, welche zu einer teilweisen (β^+/β^0 -Genotyp bzw. kein β^0/β^0 -Genotyp) oder vollständig (β^0/β^0 -Genotyp) gestörten Bildung der β -Globinkette des Hämoglobins führen (2, 3). Dadurch kommt es zu einer Ansammlung von freien α -Globinketten in den Retikulozyten im Knochenmark, die zur Hämolyse führt und schließlich in der Ausbildung einer hämolytischen Anämie resultiert (4). Somit leiden β -Thalassämie-Patienten an den Folgen einer Unterversorgung der Organe mit Sauerstoff (5). Basierend auf dem zugrundeliegenden Genotyp bzw. der verbleibenden Restaktivität des HBB-Gens, sowie weiterer Einflussfaktoren (wie z. B. dem Vorliegen einer zusätzlichen α -Thalassämie), zeigen β -Thalassämie-Patienten insgesamt eine sehr variable klinische Symptomatik. Aus diesem Grund erfolgt eine Unterteilung des Schweregrades der β -Thalassämie in eine transfusionsabhängige und eine nicht-transfusionsabhängige Ausprägung der Erkrankung, basierend auf der Notwendigkeit einer regelmäßigen

Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten (6, 7). Die transfusionsabhängige Form der β -Thalassämie ist im Vergleich zu der nicht-transfusionsabhängigen Form der Erkrankung durch eine insgesamt deutlich schwerere klinische Symptomatik mit massiven gesundheitlichen Problemen charakterisiert (3).

Wirkmechanismus von Zynteglo™

Zynteglo™ beinhaltet eine genetisch modifizierte, autologe, mit CD34⁺-Zellen angereicherte Population, die mit einem für das $\beta^{\text{A-T87Q}}$ -Globin-Gen kodierenden LVV transduzierte HSZ enthält. Somit zählt Zynteglo™ zu der Produktklasse der Gentherapeutika und wurde am 27.07.2012 von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) als Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP) anerkannt (EMA/505476/2012) (8).

Das Prinzip der Therapie mit Zynteglo™ bei Patienten mit TDT besteht darin, die genetische Ursache der Erkrankung innerhalb des HBB-Gens in den autologen CD34⁺ hämatopoetischen Stammzellen zu beheben und somit eine ungestörte Bildung der korrekten β -Globinkette, sowie einen dauerhaften Aufbau von funktionsfähigem Hämoglobin zu ermöglichen. Grundsätzlich stehen für eine Gentherapie verschiedene Methoden zur Verfügung, die entweder innerhalb des patienteneigenen Körpers (*in vivo*) oder an zuvor isolierten Zielzellen unter Laborbedingungen angewendet werden können (*ex vivo*). Bei Zynteglo™ handelt es sich um eine *ex vivo* Gentherapie der zuvor isolierten patienteneigenen (autologen) CD34⁺ hämatopoetischen Stammzellen. Somit umfasst das Behandlungsverfahren zum einen die *ex vivo* Herstellung von patientenindividuellem Zynteglo™ und zum anderen die klinische Behandlung der Patienten mit Zynteglo™ in spezialisierten Transplantationszentren (siehe Abbildung 2-1).

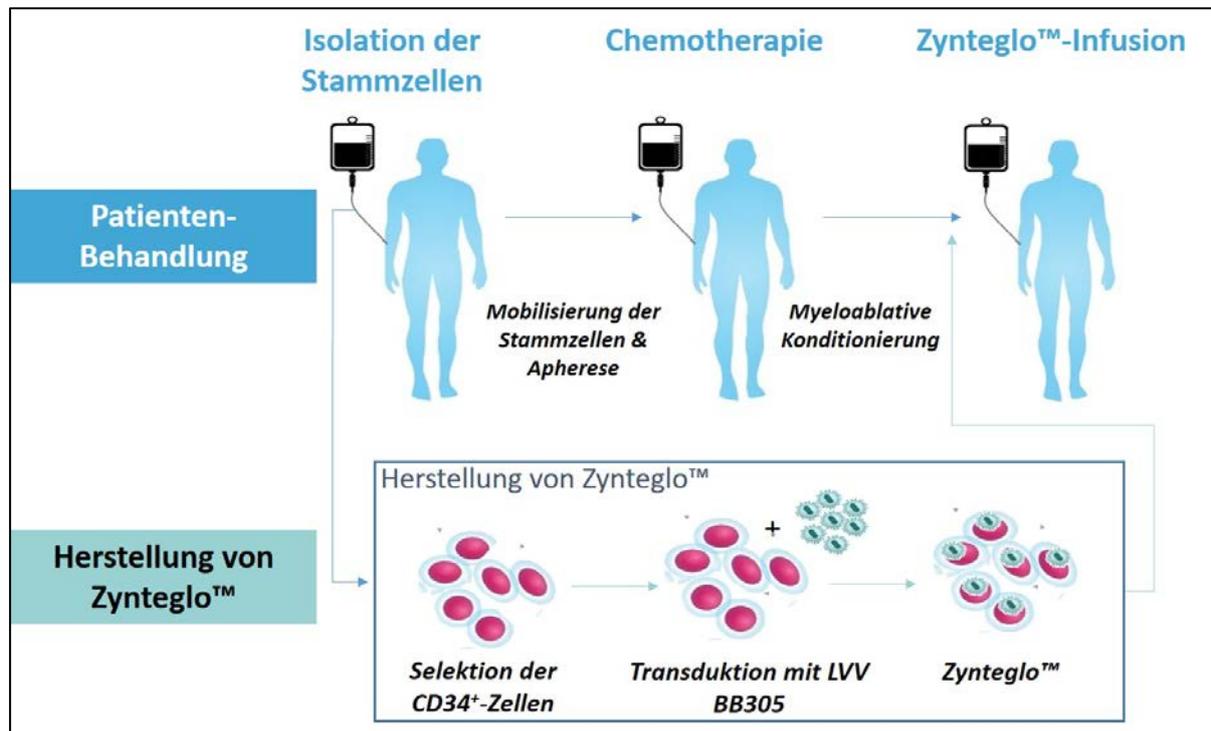


Abbildung 2-1: Schematische Darstellung des Behandlungsverfahrens von Patienten mit TDT mit Zynteglo™

Ref.: bluebird bio, Inc.

BB305: Lentiviraler Vektor, der für das therapeutische β^{A-T87Q} -Globin-Gen kodiert; CD: Cluster of Differentiation; LVV: Lentiviraler Vektor; TDT: Transfusionsabhängige β -Thalassämie

Anwendung von Zynteglo™ bei Patienten mit transfusionsabhängiger β -Thalassämie

Die Anwendung von Zynteglo™ muss in einem qualifizierten Behandlungszentrum durch Ärzte verabreicht werden, die Erfahrung in der Stammzelltransplantation und Behandlung von Patienten mit TDT haben (9).

Isolation der autologen CD34⁺ hämatopoetischen Stammzellen

Für die *ex vivo* Herstellung der gemäß Fachinformation empfohlenen Mindestmenge von patientenindividuellem Zynteglo™ müssen zunächst autologe hämatopoetische Stammzellen aus dem Knochenmark des Patienten isoliert werden. Dazu erhalten die Patienten eine individuelle medikamentöse Behandlung nach Maßgabe des Arztes, die zu einer Mobilisierung der hämatopoetischen Stammzellen aus dem Knochenmark in den Blutkreislauf führt und somit die Isolation der Zellen aus dem peripheren Blut mittels Apherese ermöglicht (10).

Das gewonnene Aphereseprodukt beinhaltet zunächst unterschiedliche Typen von Stammzellen des Patienten, so dass die hämatopoetischen Stammzellen in einem weiteren Verfahren isoliert werden müssen. Dabei wird die charakteristische Proteinstruktur CD34 auf der Oberfläche der hämatopoetischen Stammzellen genutzt, die eine Auftrennung der Zellen des Apherese-

produktes in CD34⁺ hämatopoetische Stammzellen und CD34⁻ nicht-hämatopoetische Stammzellen ermöglicht. Da für die nachfolgende Herstellung einer Zynteglo™-Minstdosis von $\geq 5 \times 10^6$ Zellen/kg eine Anzahl von mindestens 12×10^6 CD34⁺-Zellen/kg entnommen werden muss, können weitere Mobilisierungs- und Isolationszyklen notwendig sein, um die Voraussetzungen für eine Therapie mit Zynteglo™ zu erfüllen. Des Weiteren wird eine Fraktion von mindestens $1,5 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg der nativen autologen CD34⁺ hämatopoetischen Stammzellen für den Fall eines medizinischen Notfalls innerhalb der Behandlungsfolge der Patienten mit Zynteglo™ aufbewahrt (Rescue-Zellen).

Transduktion der autologen CD34⁺ hämatopoetischen Stammzellen

Die Herstellung von Zynteglo™ erfolgt in einem spezialisierten Zentrallabor der Firma apceth Biopharma GmbH unter Einhaltung der aktuellen Richtlinien guter Herstellungspraktiken (Good Manufacturing Practice, GMP) und ist in Abbildung 2-2 schematisch dargestellt.

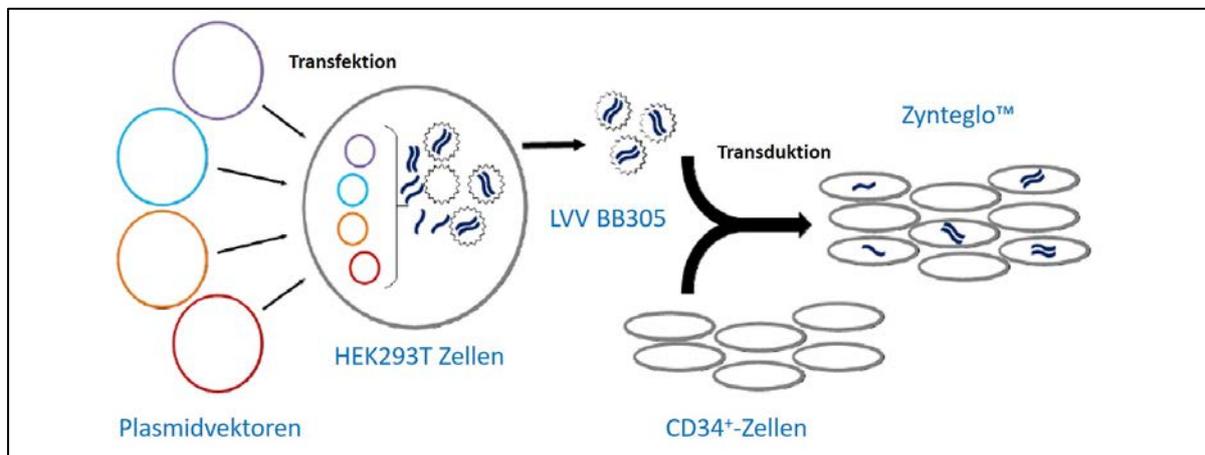


Abbildung 2-2: Produktion des LVV BB 305 und Transduktion der CD34⁺ hämatopoetischen Stammzellen

Ref.: bluebird bio, Inc.

BB305: Lentiviraler Vektor, der für das therapeutische $\beta^{\text{A-T87Q}}$ -Globin-Gen kodiert; CD: Cluster of Differentiation; HEK293T Zellen: Humane embryonale Nierenzelllinie, die eine mutierte Version des großen T-Antigens des Simian-Virus 40 exprimiert; LVV: Lentiviraler Vektor

In einem ersten Schritt erfolgt die Produktion des LVV BB305 durch die Transfektion der Wirtszelllinie HEK293T mit vier separaten Plasmidvektoren. Bei dem lentiviralen Vektor BB305 handelt es sich um einen replikationsdefizienten und selbstinaktivierenden (self-inactivating, SIN) Vektor aus der Klasse der Lentiviren, der das therapeutische $\beta^{\text{A-T87Q}}$ -Globin-Gen unter der Kontrolle des erythroid-spezifischen Globin-Promotors und der entsprechenden Locus-Kontrollregionen (Locus Control Region, LCR) exprimiert (siehe Abbildung 2-3). Das

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

β^{A-T87Q} -Globin-Gen ist durch die Substitution von Threonin zu Glutamin an der Aminosäureposition 87 charakterisiert (11).

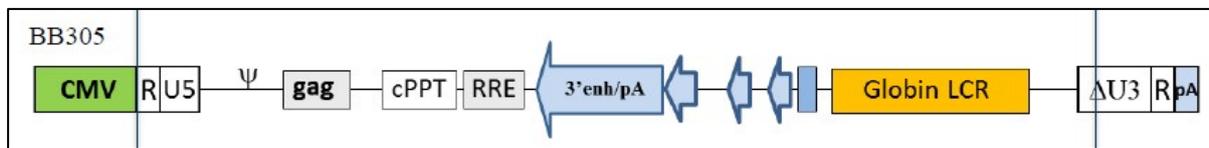


Abbildung 2-3: Aufbau des lentiviralen Vektors BB305

Ref.: bluebird bio, Inc.

CMV: Cytomegalovirus; cPPT: Central Polypurine Tract; enh: Enhancer; gag: Group specific antigen; LCR: Locus-Kontrollregion; pA: Polyadenylierungssignal; R: Redundant; RRE: Rev Response Element; U3: Unique 3'; U5: Unique 5'; ψ : Verpackungssignal

Im Anschluss werden die zuvor isolierten und aufgereinigten autologen $CD34^+$ hämatopoetischen Stammzellen des Patienten mit dem lentiviralen Vektor BB305 *ex vivo* transduziert, wodurch das therapeutische β^{A-T87Q} -Globin-Gen dauerhaft in die DNA der $CD34^+$ hämatopoetischen Stammzellen des Patienten eingebaut wird. Dabei wird ein speziell entwickeltes Transduktions-Medium verwendet, welches verschiedene Zytokine, Prostaglandin E2 und Poloxamer 338 beinhaltet, und eine effiziente Transduktion der autologen Stammzellen ermöglicht. Das resultierende patientenindividuelle Arzneimittel Zynteglo™ wird anschließend direkt in Kryokonservierungs-Medium, welches 5 % Dimethylsulfoxid enthält, aufgenommen und bis zum Abschluss sämtlicher Qualitäts- und Sicherheitsanalysen in flüssigem Stickstoff eingefroren und aufbewahrt. Basierend auf den Ergebnissen der Qualitäts- und Sicherheitsanalysen erfolgt anschließend die Freigabe von Zynteglo™ für die klinische Behandlung des jeweiligen Patienten mit TDT.

Myeloablative Konditionierung

Für den Therapieerfolg von Zynteglo™ ist ein umfassender Austausch der ursprünglichen, von der Erkrankung betroffenen $CD34^+$ hämatopoetischen Stammzellen im Knochenmark des Patienten mit TDT durch die autologen $CD34^+$ hämatopoetischen Stammzellen, die das therapeutische β^{A-T87Q} -Globin-Gen exprimieren (Zynteglo™) erforderlich. Aus diesem Grund ist nach der Freigabe des zuvor hergestellten Arzneimittels Zynteglo™ eine mehrtägige Vorbehandlung des Patienten in Vorbereitung auf die Transplantation erforderlich (myeloablative Konditionierung). Dabei wird die blutbildende Funktion des Knochenmarks des Patienten durch eine mehrtägige patientenindividuelle myeloablative Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes restlos aufgehoben, wodurch eine vollständige Zerstörung des blutbildenden Systems und Immunsystems des Patienten resultiert.

Verabreichung von Zynteglo™

Die Verabreichung von Zynteglo™ erfolgt frühestens 48 Stunden nach Abschluss der myeloablativen Konditionierung und wird ausschließlich unter Weiterführung der bereits zuvor

veranlassten stationären Aufnahme des Patienten in einem spezialisierten Transplantationszentrum durchgeführt. Die Verabreichung von Zynteglo™ erfolgt innerhalb von maximal vier Stunden nach dem Auftauen des kryokonservierten Arzneimittels als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von < 30 Minuten. Bei einer erfolgreichen Behandlung mit Zynteglo™ gelangen die transplantierten hämatopoetischen Stammzellen in das Knochenmark des Patienten und führen zum Wiederaufbau des gesamten Blut-/ Immunsystems, einschließlich reifer und funktionsfähiger Erythrozyten. Das dauerhafte Ansprechen auf die Therapie mit Zynteglo™ wird durch die Bildung von adultem Hämoglobin (HbA ≥ 2 g/dl) unter Verwendung der therapeutischen β^{A-T87Q} -Globinkette im Blut der Patienten nachgewiesen und zusätzlich durch eine langanhaltende Transfusionsunabhängigkeit der Patienten im Anwendungsgebiet bestätigt.

Erfolgskontrolle der Behandlung mit Zynteglo™

Die erfolgreiche gentherapeutische Behandlung der Patienten mit TDT mit Zynteglo™ beruht auf dem Einbau des therapeutischen β^{A-T87Q} -Globin-Gens mithilfe des LVV BB305 in die DNA der zuvor isolierten autologen CD34⁺ hämatopoetischen Stammzellen des Patienten. Aus diesem Grund ist die Bestimmung der Anzahl an vorhandenen Genkopien des lentiviralen Vektors (Vector Copy Number, VCN) in den Blutzellen des Patienten nach der Zynteglo™-Infusion eine wichtige Erfolgskontrolle der Behandlung.

In der nachfolgenden Abbildung 2-4 ist die Kopienanzahl des lentiviralen Vektors BB305 im peripheren Blut für die zum angegebenen Datenschnitt behandelten Patienten mit TDT, die mindestens zwölf Jahre alt sind und keinen β^0/β^0 -Genotyp haben, aus den Studien HGB-207, HGB-205, HGB-204 und HGB-212 dargestellt. Die Ergebnisse ab Monat 30 nach der Zynteglo™-Infusion wurden im Rahmen der Langzeit Follow-up Studie LTF-303 erfasst. Eine VCN von 1,0 bedeutet hierbei, dass pro diploidem Genom eine Kopie des Vektors vorliegt. Insgesamt konnten bei allen behandelten Patienten relativ konstante VCN-Werte über die Zeit gemessen werden und somit der erfolgreiche und langfristige Einbau des lentiviralen Vektors BB305 in die DNA der Zielzellen der Patienten bestätigt werden.

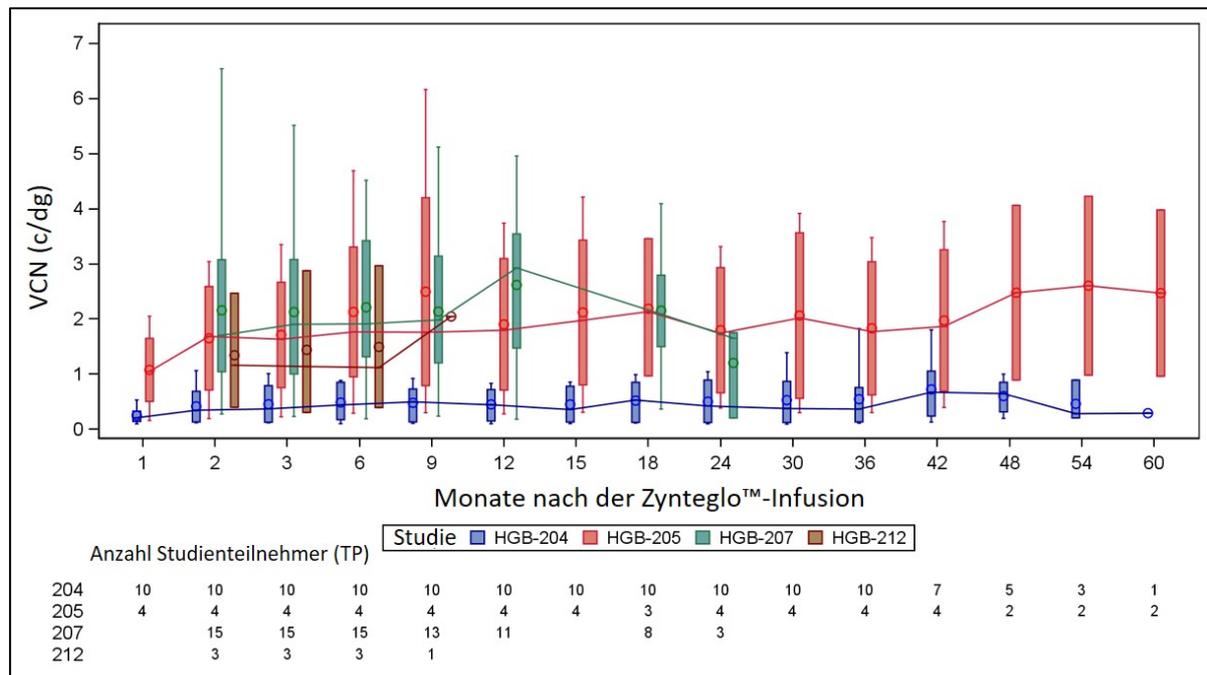


Abbildung 2-4: Boxplot der Kopienanzahl des lentiviralen Vektors BB305 im peripheren Blut der Patienten mit TDT, die keinen β^0/β^0 -Genotyp haben, nach der Behandlung mit Zynteglo™ (TP) über die Zeit. Die unteren und oberen Ränder der Boxen stellen das erste und dritte Quartil dar. Die Markierung in der Mitte der Boxen steht für den Mittelwert, die Linie veranschaulicht den Median. Die Whisker stellen das Minimum und das Maximum dar. Extraktionsdatum: 2. Datenschnitt (12.06.2019).

Ref.: (12)

c/dg: Kopienanzahl des lentiviralen Vektors pro diploidem Genom; TDT: Transfusionsabhängige β -Thalassämie; TP: Transplant Population; VCN: Kopienanzahl des lentiviralen Vektors

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind bislang keine weiteren Therapien zugelassen, welche die genetische Ursache der Erkrankung adressieren. Bisher wurden Patienten mit TDT ausschließlich symptomatisch behandelt bzw. mit Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit Chelatbildnern.

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 Dossiers entsprechend zu verwenden].

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
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 (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1 der Fachinformation)	ja	29.05.2019	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. HLA: Humanes Leukozyten-Antigen; HSZ: Hämatopoetische Stammzellen; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; inkl: Inklusive; TDT: Transfusionsabhängige β -Thalassämie			

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

Die in Tabelle 2-3 genannten Informationen wurden der Fachinformation von Zynteglo™ entnommen (9). Angaben zur Zulassungserteilung und zum Orphan Drug (OD)-Status wurden dem European Public Assessment Report (EPAR) sowie der Public Summary of Opinion on Orphan Designation entnommen (1, 13).

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	nicht zutreffend

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.

Für Abschnitt 2.1:

Zur Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt wurde eine händische Literaturrecherche durchgeführt. Zudem wurden die der europäischen Zulassung (29.05.2019) zugrunde liegenden Dokumente hinzugezogen.

Der Wirkmechanismus von Zynteglo™ wurde mittels öffentlich verfügbarer Publikationen (Primär- und Sekundärliteratur) (Stand: 23.09.2019) und anhand der Studienprotokolle und der deutschen Fachinformation (Stand: 29.05.2019) dargestellt.

Für Abschnitt 2.2:

Das Anwendungsgebiet von Zynteglo™ wurde der Fachinformation von Zynteglo™ entnommen (9). Angaben zur Zulassungserteilung und zum OD-Status wurden dem EPAR sowie der Public Summary of Opinion on Orphan Designation bzw. dem Orphan Maintenance Assessment Report entnommen (1, 13, 14).

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. Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA). European Public Assessment Report (EPAR). Zynteglo. 2019.
2. Cao A, Galanello R. Beta-thalassemia. Genet Med. 2010;12(2):61-76.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). Leitlinie Beta Thalassämie 2012. [Access Date: 23.09.2019].
4. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. Orphanet J Rare Dis. 2010;5:11.
5. Cario H. Beta (β)-Thalassämie. Kompetenznetz Pädiatrische Onkologie und Hämatologie; 2012.
6. Huber AR, Ottiger C, Risch L, Regenass S, Hergersberg M, Herklotz R. Hämoglobinopathien: Pathophysiologie und Klassifizierung. Schweiz Med Forum. 2004;4:895-901.
7. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). Leitlinie Konditionierung. Allogene Stammzelltransplantation. 2016. [Access Date: 23.09.2019].
8. Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA). Scientific recommendation on classification of advanced therapy medicinal products. 2012.
9. bluebird bio (Netherlands) B.V. Fachinformation: Zynteglo $1,2-20 \times 10^6$ Zellen/ml Infusionsdispersion. 2019.
10. Stroncek D, McCullough J. Safeguarding the long-term health of hematopoietic stem cell donors: a continuous and evolving process to maintain donor safety and trust. Expert Rev Hematol. 2012;5(1):1-3.
11. Pawliuk R, Westerman KA, Fabry ME, Payen E, Tighe R, Bouhassira EE, et al. Correction of sickle cell disease in transgenic mouse models by gene therapy. Science. 2001;294(5550):2368-71.
12. bluebird bio Inc. Datenschnitt Juni 2019. Analyse der Effektivität: VCN. 2019.
13. Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA). Public summary of opinion on orphan designation. Autologous CD34⁺ haematopoietic stem cells transduced with lentiviral vector encoding the human beta^{A-T87Q}-globin gene for treatment of betathalassaemia intermedia and major. 2015.
14. Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA). Orphan Maintenance Assessment Report. Zynteglo. 2019.