



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V
Atidarsagen autotemcel OTL-200

Vom 4. November 2021

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	4
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	15
4.	Verfahrensablauf.....	15
5.	Beschluss	17
6.	Anhang	26
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	26
B.	Bewertungsverfahren	32
1.	Bewertungsgrundlagen	32
2.	Bewertungsentscheidung.....	32
2.1	Nutzenbewertung	32
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	33
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	34
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	38
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	39
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	39
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	41
5.1	Stellungnahme: Orchard Therapeutics GmbH.....	41
5.2	Stellungnahme: bluebird bio (Switzerland) GmbH	88

5.3	Stellungnahme: Novartis Gene Therapies EU Ltd.....	96
5.4	Stellungnahme: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG	102
5.5	Stellungnahme: Dr. Christiane Kehrler, Universitäts-Kinderklinik Tübingen.....	109
5.6	Stellungnahme: Prof. Dr. med. Peter Lang, Universitäts-Kinderklinik Tübingen...	121
5.7	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	125
D.	Anlagen.....	129
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	129

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem

maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Atidarsagen autotemcel OTL-200 ist der 1. Mai 2021. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 30. April 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Atidarsagen autotemcel OTL-200 zur Behandlung der metachromatischen Leukodystrophie ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. August 2021 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G21-16) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie der vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Atidarsagen autotemcel OTL-200 nicht abgestellt.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Atidarsagen autotemcel OTL-200 (Libmeldy) gemäß Fachinformation

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.

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 4. November 2021):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Die Zulassungspopulation schließt sowohl Kinder mit der EJ (Early Juvenile)-Form mit frühzeitiger klinischer Manifestation der Erkrankung, die jedoch noch selbstständig gehen können, vor dem Einsetzen einer kognitiven Verschlechterung, als auch Kinder mit im späten Säuglingsalter (Late Infantile (LI)) oder frühen Kindesalter (Early Juvenile (EJ)) auftretenden Formen der metachromatischen Leukodystrophie (MLD) ohne klinische Manifestation der Erkrankung ein. Da sich die Kinder in der für die Nutzenbewertung relevanten Population hinsichtlich vorhandener Symptome und der Manifestation der Erkrankung unterscheiden, werden hinsichtlich der Bewertung des Zusatznutzen zwei Patientengruppen unterschieden.

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Atidarsagen autotemcel OTL-200 wie folgt bewertet:

- a) Kinder mit im späten Säuglingsalter (Late Infantile (LI)) oder frühen Kindesalter (Early Juvenile (EJ)) auftretenden Formen der metachromatischen Leukodystrophie (MLD) ohne klinische Manifestation der Erkrankung

Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen

- b) Kinder mit der EJ-Form der metachromatischen Leukodystrophie mit frühzeitiger klinischer Manifestation der Erkrankung, die jedoch noch selbstständig gehen können, vor dem Einsetzen einer kognitiven Verschlechterung

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt

Begründung:

Patientengruppenübergreifende Aspekte für die Nutzenbewertung

Atidarsagen autotemcel (im folgenden OTL-200) ist ein ATMP (Advanced therapy medicinal product), das eine mit autologen CD34+ Zellen angereicherte Population hämatopoetischer Stamm- und Vorläuferzellen (HSPC) enthält, die *ex vivo* unter Verwendung eines lentiviralen Vektors, der das Gen für humane Arylsulfatase A (ARSA) codiert, transduziert wurden.

Für die Bewertung des Ausmaßes eines Zusatznutzens von OTL-200 liegen Ergebnisse eines integrierten Datensatzes (IDS), der die vier Zulassungsstudien 201222, Compassionate Use Program (CUP) 207394, CUP 206258 und Hospital Exemption (HE) 205029 umfasst, im Vergleich zu einer historischen Kontrolle zum natürlichen Verlauf der Erkrankung (TIGET-NHx Studie) vor. Alle vier Studien wurden in demselben Behandlungszentrum durchgeführt.

In die natürliche Verlaufskohorte wurden Kinder mit einer im späten Säuglingsalter (LI) auftretenden Form der MLD oder der im frühen Kindesalter (EJ) auftretenden MLD eingeschlossen. Es wurden solche Kinder in die natürliche Verlaufskohorte eingeschlossen, die für eine Teilnahme an den vier Zulassungsstudien aufgrund ihres fortgeschrittenen Erkrankungsstadiums nicht geeignet waren, aber im selben Behandlungszentrum betreut wurden.

Das mittlere Alter bei Studieneinschluss im OTL-200-Arm lag bei 41,5 Monaten, während die Kinder in der natürlichen Verlaufskohorte mit 102,2 Monaten im Mittel deutlich älter waren. Im mittleren GMFM (Gross Motor Function Measure)-Wert erreichten die Kinder aus der natürlichen Verlaufskohorte mit 12 %, verglichen mit 74,7 % im OTL-200-Arm, deutlich niedrigere Werte. Während 13 (62 %) Kinder im OTL-200-Arm als präsymptomatisch und 8 (38 %) Kinder als frühsymptomatisch eingestuft wurden, wurden alle 31 Kinder der natürlichen Verlaufskohorte als symptomatisch eingestuft. Infolgedessen umfasst der OTL-200-Arm, verglichen mit der natürlichen Verlaufskohorte, zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses Kinder mit leichteren kognitiven und motorischen Beeinträchtigungen.

Der pharmazeutische Unternehmer begründet im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens die Vergleichbarkeit der untersuchten Patientenpopulationen zu OTL-200 und der natürlichen Verlaufskohorte damit, dass sich zwischen den Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich potenzieller prognostischer Faktoren in Bezug auf Genotyp, Krankheitstyp und Alter beim geschätztem Symptombeginn zeigten.

Auch die im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen sowie die nachgereichten Informationen konnten die Unsicherheiten nicht ausräumen, inwieweit der Krankheitsverlauf durch das Vorhandensein von Symptomen und der Manifestation der Erkrankung der vom Anwendungsgebiet umfassten Patientengruppen hinreichend vergleichbar ist, als dass eine Analyse ohne Differenzierung der Patienten sachgerecht erscheint. Im Rahmen der Nutzenbewertung wurde daher die relevante Population, der Unterteilung im Anwendungsgebiet folgend, hinsichtlich vorhandener Symptome und der Manifestation der Erkrankung, in Kinder mit im späten Säuglings- oder frühen Kindesalter auftretenden Formen ohne klinische Manifestation der Erkrankung, und Kinder 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, unterschieden.

a) Kinder mit im späten Säuglingsalter (Late Infantile (LI)) oder frühen Kindesalter (Early Juvenile (EJ)) auftretenden Formen der metachromatischen Leukodystrophie (MLD) ohne klinische Manifestation der Erkrankung

Für diese Patientenpopulation liegt eine Geschwisterkinder-Analyse als Teilpopulation des integrierten Datensatzes vor. Die durchgeführte Geschwisterkinder-Analyse umfasst 12 Kinder, die mit OTL-200 behandelt wurden und ein Geschwisterkind in der natürlichen Verlaufskohorte hatten, und 11 Geschwisterkinder in der natürlichen Verlaufskohorte. Aus den im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorliegenden Stellungnahmen ging hervor, dass die klinischen Verläufe bei Geschwisterkindern sowohl in ihrem zeitlichen Verlauf als auch im Ausmaß der Symptomatik vergleichbar sind, sodass davon auszugehen ist, dass das Eintreten der Symptomatik bei den noch präsymptomatischen Kindern im natürlichen Krankheitsverlauf während der Studienbeobachtungszeit zu erwarten wäre. Außerdem kann die deskriptive Darstellung zum Merkmal Alter bei geschätztem Symptombeginn als prädiktiv für das Fortschreiten der Erkrankung angesehen werden. Auch wenn der Vergleich zwischen den Geschwisterkindern im OTL-200-Arm und den entsprechenden Geschwisterkindern aus der natürlichen Verlaufskohorte für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden kann, bleiben die mit einem indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator verbundenen Limitationen und Unsicherheiten bestehen. Das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene wird infolgedessen als hoch eingeschätzt. Dennoch wird der vorgelegte Vergleich, aufgrund der großen Effekte in der Endpunktkategorie Morbidität, die nicht allein durch Zufallseffekte auf Basis dieser Unsicherheiten erklärbar sind, für die Nutzenbewertung herangezogen. Aufgrund des sehr ähnlichen Krankheitsverlaufs bei Geschwisterkindern wird von einer hinreichenden Strukturgleichheit der Vergleichsarme ausgegangen, dass auch ohne Randomisierung eine Quantifizierung des Zusatznutzens möglich ist. Dabei werden auch die

Schwere und der progrediente Verlauf der Erkrankung berücksichtigt, die im natürlichen Krankheitsverlauf mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit zu schweren körperlichen Einschränkungen, bis hin zum Tod, führen. Da in der Geschwisterkinder-Analyse im OTL-200-Arm fast ausschließlich präsymptomatische Kinder eingeschlossen wurden, lassen sich hier für diese Patientenpopulation Aussagen zur Quantifizierung des Zusatznutzens ableiten.

Mortalität

In der Geschwisterkinder-Analyse traten 0 Ereignisse bei Kindern, die mit OTL-200 behandelt wurden, und 4 Ereignisse in der natürlichen Verlaufskohorte auf. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von OTL-200. Insgesamt ist die Beobachtungsdauer der mit OTL-200 behandelten Kinder jedoch zu kurz um belastbare Aussagen zur Quantifizierung des Zusatznutzen abzuleiten.

Morbidität

GMFC (Gross Motor Function Classification)-MLD Level

Es handelt sich beim GMFC-MLD um ein Klassifikationssystem zur Beschreibung grobmotorischer Funktionen von Kindern mit MLD, die mindestens 18 Monate alt sind. Das Klassifikationssystem umfasst sieben verschiedene Stufen. Die grobmotorische Funktion wird als unmittelbar patientenrelevant bewertet. Der pharmazeutische Unternehmer legt eine Ereigniszeitanalyse zum „Alter bis zum Zeitpunkt des GMFC-MLD Level ≥ 5 “ vor. Der Verlust der Fähigkeiten sich selbstständig fortbewegen und selbstständig sitzen zu können (GMFC-MLD Level ≥ 5), kann als Übergang in ein schwerwiegendes Krankheitsstadium nachvollzogen werden.

In der Geschwisterkinder-Analyse trat 1 Ereignis (8 %) bei mit OTL-200 behandelten Kindern auf, wohingegen in der natürlichen Verlaufskohorte 11 Ereignisse (100 %) berichtet wurden. In der Studie zum natürlichen Verlauf zeigte sich ein Verlust der Fähigkeit, sich selbstständig fortbewegen und sitzen zu können, in einem Alter von im Median 3,6 Jahren. Anzumerken ist jedoch, dass im OTL-200-Arm bis zu einem Alter von 2 Jahren bereits 58 % der Patienten zensiert wurden, und damit für mehr als die Hälfte der Kinder die mit OTL-200 behandelt wurden, in einem Alter, in dem Kinder der natürlichen Verlaufskohorte einen Verlust motorischer Funktionen zeigten, keine GMFC-MLD Level mehr ermittelt wurden. Aufgrund fehlender Angabe zu Zensierungsgründen wird der Endpunkt nur ergänzend herangezogen.

Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung (sMFS)

Bei dem sMFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der beiden Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt.

In der durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Ereigniszeitanalyse zum „Alter bis zum Zeitpunkt des GMFC-MLD Level ≥ 5 “ zeigte sich, dass, wie oben beschrieben, 7 (58 %) der 12 mit OTL-200 behandelten Geschwisterkinder bis zu einem Alter von rund 2 Jahren zensiert wurden. In der natürlichen Verlaufskohorte zeigte sich ein Verlust der Fähigkeit, sich selbstständig fortbewegen und sitzen zu können, in einem Alter von im Median 3,6 Jahren. Angaben zur Beobachtungsdauer in den jeweiligen Vergleichsarmen wurden nicht identifiziert.

Im Vergleich mit der Auswertung zum „Alter bis zum Zeitpunkt des Todes“ traten die Zensierungen beim GMFC-MLD Level zu einem deutlich früheren Zeitpunkt auf. Im Gegensatz dazu lag in der natürlichen Verlaufskohorte bei der Auswertung zum „Alter bis zum Zeitpunkt eines GMFC-MLD Level ≥ 5 “ keine Zensierung vor. In die Auswertungen des kombinierten Endpunktes sMFS gingen somit für mehr als die Hälfte der Kinder aus dem OTL-200-Arm ab einem Alter von 2 Jahren lediglich Todesfälle als Ereignisse ein. Für Kinder der Studie zum

natürlichen Verlauf ist dahingegen ausschließlich eine Verschlechterung der grobmotorischen Funktion als Ereignis eingegangen.

Der vorgelegte Vergleich für den Endpunkt „Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung (sMFS)“ ist nicht valide. Es können keine Aussagen zur Quantifizierung des Zusatznutzen abgeleitet werden.

GMFM (Gross Motor Function Measure)

Die GMFM umfasst insgesamt 88 Testaufgaben, die sich an einem gesunden motorisch normal entwickelten 5-jährigen Kind orientieren und von diesem gewöhnlich problemlos ausgeführt werden können. Der GMFM Score ist abhängig vom Alter. Die meisten gesunden Kinder erreichen ihren maximalen GMFM Score (100 %) i.d.R. im Alter von 5 Jahren.

Die vom GMFM erfassten Aspekte der motorischen Entwicklung sind patientenrelevant.

Für den Endpunkt bestehen insbesondere angesichts der teilweise retrospektiven Datenerhebung relevante Unsicherheiten.

Es zeigt sich für den Endpunkt GMFM ein dramatischer Effekt gegenüber der natürlichen Verlaufskohorte. Eine Manifestation der Erkrankungen war 3 Jahre nach der Behandlung mit OTL-200 noch nicht festzustellen. Die Geschwisterkinder der natürlichen Verlaufskontrolle wiesen zu diesem Zeitpunkt schwere motorische Beeinträchtigungen auf.

Aufgrund des sehr ähnlichen Krankheitsverlaufs bei Geschwistern wird der vorliegende indirekte Vergleich als hinreichend valide eingeschätzt. Insgesamt lässt sich trotz der beschriebenen Unsicherheiten des historischen Vergleichs und der teilweise retrospektiven Datenerhebung vor dem Hintergrund des schweren Verlaufs der unbehandelten Geschwisterkinder und der vorliegenden Effektgröße ein sehr deutlicher Vorteil in der Endpunktkategorie Morbidität ableiten.

Lebensqualität

Es wurden keine Endpunkte der Kategorie Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

In Ermangelung von Sicherheitsdaten zu der Geschwisterkinder-Analyse wurden die Ergebnisse zu den Sicherheitsendpunkten im integrierten Datensatz (IDS), der die vier Zulassungsstudien umfasst, für einzelne Studienphasen deskriptiv dargestellt. Diese liegen ausschließlich für die Gesamtpopulation vor, sodass diese Ergebnisse herangezogen werden.

Mit Beginn der Busulfan-Konditionierung bis zum jeweiligen Datenschnitt wurden die meisten UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3 in der SOC Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems und dem PT Febrile Neutropenie, aber auch in der SOC Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts und dem PT Stomatitis gemeldet. Alle in dieser Studienphase mit dem PT Febrile Neutropenie und dem PT Stomatitis kodierten UEs waren schwere UEs. Dies gilt analog auf PT-Ebene für Aphasie, Ataxie, Dysarthrie, kognitive Beeinträchtigung, motorische Dysfunktion und Spastik (SOC Erkrankung des Nervensystems) und für Gangstörungen (SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort).

Aufgrund der bisherigen Beobachtungsdauern in den Studien und der geringen Anzahl der mit OTL-200 behandelten Kinder ist eine abschließende Einschätzung zur Sicherheit von OTL-200 nicht möglich.

Für Kinder aus der historischen Kontrolle liegen keine Daten zu unerwünschten Ereignissen vor. Insgesamt können daher anhand der vorliegenden Daten keine Aussagen zur Quantifizierung des Zusatznutzen in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen für OTL-200 getroffen werden.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Ausmaßes eines Zusatznutzens von OTL-200 liegen Ergebnisse eines integrierten Datensatzes aus den vier Zulassungsstudien im Vergleich zu einer historischen Kontrolle vor. Dieser lässt, insbesondere aufgrund von bestehenden Unsicherheiten inwieweit der Krankheitsverlauf durch das Vorhandensein von Symptomen und der Manifestation der Erkrankung der vom Anwendungsgebiet umfassten Patientengruppen hinreichend vergleichbar ist, als dass eine Analyse ohne Differenzierung der Patienten sachgerecht erscheint, keine Quantifizierung des Zusatznutzens zu.

Für die Quantifizierung des Zusatznutzens wurde vorwiegend auf die durchgeführte Geschwisterkinder-Analyse abgestellt. Trotz der auch in der Geschwisterkinder-Analyse vorhandenen Unsicherheiten und Limitationen wird der vorgelegte Vergleich aufgrund des sehr ähnlichen Krankheitsverlaufs bei Geschwistern und der damit verbundenen hinreichenden Strukturgleichheit der Vergleichsarme, der großen Effekte in der Endpunktkategorie Morbidität, die nicht allein durch Zufallseffekte auf Basis dieser Unsicherheiten erklärbar sind, für die Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen.

Dabei wird auch die Schwere und der progrediente Verlauf der Erkrankung berücksichtigt, die im natürlichen Krankheitsverlauf mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit zu schweren körperlichen Einschränkungen, bis hin zum Tod, führt.

Für das Gesamtüberleben zeigte sich in der Geschwisterkinder-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OTL-200 gegenüber dem natürlichen Verlauf der Erkrankung. Insgesamt ist die Beobachtungsdauer der mit OTL-200 behandelten Kinder jedoch zu kurz um belastbare Aussagen für diesen Endpunkt abzuleiten.

Für die Endpunktkategorie Morbidität liegen Ergebnisse zu den Endpunkten GMFC (Gross Motor Function Classification)-MLD Level und GMFM (Gross Motor Function Measure) vor. Hier kann, trotz vorhandener Unsicherheiten des historischen Vergleichs sowie der teilweise retrospektiven Endpunkterhebung, maßgeblich basierend auf den Ergebnissen zum GMFM, ein dramatischer Effekt gegenüber der natürlichen Verlaufskontrolle abgeleitet werden. Eine Manifestation der Erkrankungen war 3 Jahre nach der Behandlung mit OTL-200 noch nicht festzustellen. Die Geschwisterkinder der natürlichen Verlaufskontrolle wiesen zu diesem Zeitpunkt schwere motorische Beeinträchtigungen auf. Insgesamt lässt sich für die Endpunktkategorie Morbidität ein sehr deutlicher Vorteil für OTL-200 ableiten.

Für die Endpunktkategorie Lebensqualität liegen keine Daten vor.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen ist eine Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens von OTL-200 nicht möglich. So sind die vorliegenden Ergebnisse insgesamt aufgrund fehlender Kontrolldaten und der kleinen Patientenpopulation in ihrer Aussagekraft nur eingeschränkt bewertbar.

In der Gesamtbewertung der vorliegenden zum Teil dramatischen Effekte in patientenrelevanten Endpunkten, sowie vor dem Hintergrund der hohen Wahrscheinlichkeit von schweren körperlichen und kognitiven Einschränkungen bis hin zum Tod bei unbehandelten Kindern, lässt sich ein sehr deutlicher Vorteil von OTL-200 in der Endpunktkategorie Morbidität ableiten. Insgesamt stellt der G-BA für OTL-200 in der Behandlung von Kindern mit im späten Säuglingsalter (LI) oder frühen Kindesalter (EJ) auftretenden Formen der MLD ohne klinische Manifestation der Erkrankung einen erheblichen Zusatznutzen fest.

Aussagekraft der Nachweise

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von OTL-200 erfolgt auf Basis einarmiger Studien im Vergleich mit einer historischen Kontrollgruppe. Einarmige Studien und historische Vergleiche sind generell mit einem hohen Verzerrungspotential behaftet. Auch für den für die

Nutzenbewertung herangezogenen Vergleich ist das Ausmaß des Verzerrungspotentials für alle vorliegenden Endpunkte als hoch anzusehen. Zudem liegen nur sehr limitierte Fallzahlen zur Nutzenbewertung von OTL-200 vor.

In der Gesamtschau wird daher insgesamt von einem Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ausgegangen.

b) Kinder mit der EJ-Form der metachromatischen Leukodystrophie mit frühzeitiger klinischer Manifestation der Erkrankung, die jedoch noch selbstständig gehen können, vor dem Einsetzen einer kognitiven Verschlechterung

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt

Begründung

Für die Beurteilung von OTL-200 zur 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, liegen Ergebnisse eines integrierten Datensatzes, der die vier Zulassungsstudien umfasst, im Vergleich zu einer historischen Kontrolle zum natürlichen Verlauf der Erkrankung (TIGET-NHx Studie) vor. Dieser Datensatz umfasst Daten sowohl zu Kindern mit der EJ-Form der metachromatischen Leukodystrophie mit frühzeitiger klinischer Manifestation der Erkrankung, die jedoch noch selbstständig gehen können, vor dem Einsetzen einer kognitiven Verschlechterung, als auch zu präsymptomatischen Kindern. In Bezug auf diesen integrierten Datensatz bestehen Unsicherheiten, inwieweit der Krankheitsverlauf durch das Vorhandensein von Symptomen und der Manifestation der Erkrankung der vom Anwendungsgebiet umfassten Patientengruppen hinreichend vergleichbar und übertragbar auf die hier separat zu betrachtende Patientengruppe ist, für die keine separaten Auswertungen vorliegen. Daher ist die Datenlage nicht ausreichend um eine Quantifizierung des Zusatznutzens vorzunehmen.

In der Gesamtschau stuft der G-BA daher das Ausmaß des Zusatznutzens von OTL-200 auf der Basis der Kriterien in § 5 Absatz 8 S. 1, 2 i.V.m. § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 4 AM-NutzenV für die Patientengruppe b) als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt. Die Aussagekraft der Nachweise wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

2.1.3 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Atidarsagen autotemcel OTL-200 findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.

Die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) hat die Vorlage des finalen Studienberichts der laufenden Zulassungsstudie 201222 mit dem Wirkstoff Atidarsagen autotemcel für den 31. März 2024 gefordert.

Vor diesem Hintergrund, dass weitere klinische Daten zu den beiden Patientenpopulationen zum Gesamtüberleben und zur Nachhaltigkeit der Effekte in der Endpunktkategorie Morbidität erwartet werden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sein können, ist es gerechtfertigt den Beschluss zeitlich zu befristen, bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse für die Bewertung des Zusatznutzens von Atidarsagen autotemcel OTL-200 vorliegen. Die Befristung ermöglicht eine Einbeziehung der erwarteten Ergebnisse aus der Zulassungsstudie 201222 in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach

§ 35a SGB V. Hierfür wird eine Befristung des Beschlusses bis zum 01. Juli 2024 als angemessen erachtet.

Auflagen der Befristung

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf soll im Dossier eine getrennte Ergebnisdarstellung der Zulassungsstudie 201222 für Patientinnen und Patienten mit und ohne klinische Manifestation der Erkrankung zu allen patientenrelevanten Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, durchgeführt werden. Insbesondere für Patienten ohne klinische Manifestation der Erkrankung ist eine Geschwisterkinder-Analyse vorzulegen.

Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu lang ist. Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Atidarsagen autotemcel OTL-200 erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Atidarsagen autotemcel OTL-200 vorzulegen (§ 4 Absatz 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO). Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Atidarsagen autotemcel OTL-200 aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nr. 2 bis 4 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Wirkstoffes Atidarsagen autotemcel (im Folgenden OTL-200). Libmeldy wurde als Orphan Drug zugelassen und wird angewendet zur 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. In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet werden zwei Patientengruppen unterschieden:

- a) Kinder mit im späten Säuglingsalter (Late Infantile (LI)) oder frühen Kindesalter (Early Juvenile (EJ)) auftretenden Formen der MLD ohne klinische Manifestation der Erkrankung

- b) Kinder mit der EJ-Form der metachromatischen Leukodystrophie mit frühzeitiger klinischer Manifestation der Erkrankung, die jedoch noch selbstständig gehen können, vor dem Einsetzen einer kognitiven Verschlechterung

Zu a) Für diese Patientengruppe kann der mit dem Dossier vorgelegte indirekte Vergleich für die Gesamtpopulation aufgrund methodischer Limitationen nicht zur Quantifizierung des Zusatznutzens verwendet werden. Daher wird vorwiegend – unter Berücksichtigung der Schwere und der Progredienz der Erkrankung – die durchgeführte Geschwisterkinder-Analyse berücksichtigt. Auch diese ist mit Limitationen und Unsicherheiten verbunden, wird jedoch aufgrund des sehr ähnlichen Krankheitsverlaufs bei Geschwistern und der damit verbundenen hinreichenden Strukturgleichheit der Vergleichsarme, der großen Effekte in der Endpunktkategorie Morbidität, die nicht allein durch Zufallseffekte auf Basis dieser Unsicherheiten erklärbar sind, zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen. Da in der Geschwisterkinder-Analyse im OTL-200-Arm fast ausschließlich präsymptomatische Kinder

eingeschossen wurden, lassen sich hier für die Patientenpopulation a) Aussagen zur Quantifizierung zum Zusatznutzen ableiten.

Für das Gesamtüberleben zeigte sich in der Geschwisterkinder-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OTL-200 gegenüber dem natürlichen Verlauf der Erkrankung. Insgesamt ist die Beobachtungsdauer der mit OTL-200 behandelten Kinder jedoch zu kurz um belastbare Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten.

Für die Endpunktkategorie Morbidität kann, maßgeblich basierend auf den Ergebnissen zum GMFM (Gross Motor Function Measure), ein dramatischer Effekt von OTL-200 gegenüber der natürlichen Verlaufskontrolle abgeleitet werden.

Für die Endpunktkategorie Lebensqualität liegen keine Daten vor.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen ist aufgrund der bisherigen Beobachtungsdauern, der geringen Anzahl der mit OTL-200 behandelten Kinder und der fehlenden Kontrolldaten eine abschließende Einschätzung zur Sicherheit von OTL-200 nicht möglich.

Insgesamt stellt der G-BA für OTL-200 für Patientengruppe a) einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen fest.

Der Beschluss des GBA wird bis zum 01. Juli 2024 befristet.

Zu b) Für diese Patientengruppe liegen Ergebnisse eines integrierten Datensatzes, der die vier Zulassungsstudien umfasst, im Vergleich zu einer historischen Kontrolle zum natürlichen Verlauf der Erkrankung (TIGET-NHx Studie) vor. Da jedoch keine separaten Auswertungen für diese Patientenpopulation vorliegen, kann keine Quantifizierung des Zusatznutzens vorgenommen werden. In der Gesamtbewertung der für die Nutzenbewertung relevanten Daten stuft der G-BA den Zusatznutzen von OTL-200 für Patientengruppe b) als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt. Die Aussagekraft der Nachweise wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

Der Beschluss des GBA wird bis zum 01. Juli 2024 befristet.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Die Angabe bezieht sich auf die Gesamtpopulation von Patienten mit und ohne klinischer Manifestation der MLD. Die Berechnung der GKV-Zielpopulation bezieht sich ausschließlich auf die Kinder mit MLD, die pro Jahr geboren werden und somit neu in die GKV-Zielpopulation fallen. Unter dieser Annahme ist die angegebene Spanne der GKV-Zielpopulation trotz der Unsicherheiten, die sich auch dem ermittelten Anteil der MLD-Patientinnen und -Patienten mit den Krankheitsformen LI-MLD und EJ-MLD in den relevanten Krankheitsstadien entsprechend des Anwendungsgebietes ergeben, insgesamt in der Größenordnung plausibel.

2.3 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 Libmeldy (Wirkstoff: Atidarsagen autotemcel) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 28. Oktober 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libmeldy-epar-product-information_de.pdf

Die Behandlung mit Libmeldy darf nur von ärztlichem Personal eingeleitet und überwacht werden, das über Erfahrung in der Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen verfügt. Libmeldy muss in einem qualifizierten Behandlungszentrum mit Erfahrung in der Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (HSZT) verabreicht werden. Von den Patienten wird erwartet, dass sie an einer Studie zur Langzeitnachbeobachtung teilnehmen, um die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Libmeldy besser erfassen zu können.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Oktober 2021).

Atidarsagen autotemcel OTL-200 wird entsprechend der Angaben in der Fachinformation als einmalige intravenöse Infusion verabreicht.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Atidarsagen autotemcel OTL-200	Einmalgabe	1	1	1

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungs- tage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behandlungs- tage/ Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnittsver- brauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Atidarsagen autotemcel OTL-200	3 – 30 × 10 ⁶ CD34+-Zellen/kg	3 – 30 × 10 ⁶ CD34+-Zellen/kg	1 Einzel-Infusionsbeutel	1	1 Einzel-Infusionsbeutel

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Atidarsagen autotemcel OTL-200 ist in der Lauer-Taxe gelistet, wird jedoch nur als Klinikpackung abgegeben. Der Wirkstoff unterliegt demnach derzeit nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach §130 bzw. §130a SGB V an. Der Berechnung wird - abweichend von den üblicherweise berücksichtigten Angaben der Lauer-Taxe - der Einkaufspreis der Klinikpackung zu Grunde gelegt.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Einkaufspreis Klinikpackung)
Atidarsagen autotemcel	1 Einzel-Infusionsbeutel	2 875 000 € ²

Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2021

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht

² Das Arzneimittel ist zum herangezogenen Lauer-Stand von der Mehrwertsteuer befreit.

über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Bei Atidarsagen autotemcel OTL-200 handelt es sich um ein Zellprodukt, welches aus autologen CD34+-Stammzellen hergestellt wird. Zur Gewinnung des Zellmaterials ist daher regelhaft eine HSZ-Mobilisierung und Leukapherese notwendig. Da die HSZ-Mobilisierung und Leukapherese Teil der Herstellung des Arzneimittels gemäß § 4 Absatz 14 AMG ist, fallen diesbezüglich keine weiteren Kosten für das zu bewertende Arzneimittel an.

Vor der Infusion von Atidarsagen autotemcel OTL-200 muss eine vollständige myeloablative Konditionierung durchgeführt werden. Da diese ausschließlich im Rahmen der stationären Versorgung erfolgt, werden die der GKV zusätzlich anfallenden Kosten im stationären Bereich im Beschluss dargestellt. Die Fachinformation von Atidarsagen autotemcel enthält keine Vorgaben über die Art und Dauer der einzusetzenden Arzneimittel für die Konditionierung, zudem können die Kosten der hierfür verwendeten Wirkstoffe (beispielsweise für den in den klinischen Studien verwendeten Wirkstoff Busulfan) in Form von krankenhausindividuellen Zusatzentgelten anfallen. Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind daher nicht bezifferbar.

Bezeichnung der Therapie	Kosten
Myeloablative Konditionierung	nicht bezifferbar

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 29. April 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Atidarsagen autotemcel OTL-200 beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 2. August 2021 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. August 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 6. September 2021 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung wurde am 27. September 2021 vorgelegt, sowie ein weiteres am 14. Oktober 2021.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten

Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in den Sitzungen des Unterausschusses am 12. Oktober 2021 und 26. Oktober 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. November 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	27. Juli 2021	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	31. August 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. September 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. September 2021 21. September 2021 5. Oktober 2021 19. Oktober 2021	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. Oktober 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	4. November 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 4. November 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Vom 4. November 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. November 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 9. November 2021 (BAnz AT 01.12.2021 B5), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Atidarsagen autotemcel OTL-200 wie folgt ergänzt:

Atidarsagen autotemcel OTL-200

Beschluss vom: 4. November 2021
In Kraft getreten am: 4. November 2021
BANz AT 14.12.2021 B2

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 17. Dezember 2020):

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.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 4. November 2021):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Atidarsagen autotemcel OTL-200 (OTL-200) 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. Halbsatz 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) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise 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.

- a) Kinder mit im späten Säuglingsalter (Late Infantile (LI)) oder frühen Kindesalter (Early Juvenile (EJ)) auftretenden Formen der metachromatischen Leukodystrophie (MLD) ohne klinische Manifestation der Erkrankung

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Atidarsagen autotemcel OTL-200:

Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen

- b) Kinder mit der EJ-Form der metachromatischen Leukodystrophie mit frühzeitiger klinischer Manifestation der Erkrankung, die jedoch noch selbstständig gehen können, vor dem Einsetzen einer kognitiven Verschlechterung

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Atidarsagen autotemcel OTL-200:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt

Studienergebnisse nach Endpunkten:³

- c) Kinder mit im späten Säuglingsalter (Late Infantile (LI)) oder frühen Kindesalter (Early Juvenile (EJ)) auftretenden Formen der metachromatischen Leukodystrophie (MLD) ohne klinische Manifestation der Erkrankung

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkt

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Morbidität	↑	Vorteile in motorischer Entwicklung (GMFM)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor
Nebenwirkungen	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

Studienergebnisse der Geschwisterkinder-Analyse des integrierten Datensatzes (IDS), der die Zulassungsstudien umfasst, und deren historische Kontrolle der natürlichen Verlaufskohorte (TIGET-NHx Studie).

³ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 2. August 2021) sowie der Amendments (veröffentlicht am 4. November 2021)

Mortalität

	Intervention (OTL-200) N = 12	natürliche Verlaufskohorte (TIGET-NHx) N = 11
Geschwisterkinder-Analyseⁱ⁾		
Tod, n (%)	0 (0)	4 (36)
Beobachtungsdauer (in Monaten), Median [95%-KI]	k. A.	k. A.
Überlebensdauer (in Jahren), Median [95%-KI]	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b. [5,7; n. b.] ^{a)}
Hazard Ratio [95%-KI], p-Wert ^{a)b)}	- ^{c)} , 0,024	

Morbidität

	Intervention (OTL-200) N = 12	natürliche Verlaufskohorte (TIGET-NHx) N = 11
Geschwisterkinder-Analyseⁱ⁾		
Motorische Entwicklung: GMFM (Gross Motor Function Measure)		
Gesamtwert zu Baseline ^{f)} in %, n (%)	12 (100)	11 (100)
Mittelwert (SD)	71,5 (19,9)	14,5 (19,4)
Median (min; max)	75,3 (27,3; 98,6)	5,9 (1,2; 61,2)
Gesamtwert zu Jahr 2 ^{g)} in %, n (%)	10 (83)	9 (82)
Mittelwert (SD)	80,30 (26,999)	28,49 (32,165)
LS Mean [95%-KI] ^{h)b)}	80,03 [64,47; 95,588]	28,79 [12,39; 45,184]
LS MD [95%-KI], p-Wert ^{h)b)}	51,25 [28,644; 73,846], 0,0002	
Gesamtwert zu Jahr 3 ^{g)} in %, n (%)	11 (92)	10 (91)
Mittelwert (SD)	80,77 (27,483)	9,49 (14,567)
LS Mean [95%-KI] ^{h)g)}	81,31 [67,798; 94,831]	8,89 [-5,287; 23,070]
LS MD [95%-KI], p-Wert ^{h)b)}	72,42 [52,808; 92,038], < 0,0001	

	Intervention (OTL-200) N = 12	natürliche Verlaufskohorte (TIGET-NHx) N = 11
Geschwisterkinder-Analyseⁱ⁾		
Ergänzend dargestellt: Grobmotorische Funktionen: GMFC (Gross Motor Function Classification)-MLD Level		
GMFC-MLD Level ≥ 5 , n (%)	1 (8)	11 (100)
Beobachtungsdauer (in Monaten), Median [95%-KI]	k. A.	k. A.
Alter (in Jahren), Median [95%-KI]	n. b. [n. b.; n. b.]	3,60 [2,90; n. b.]
Hazard Ratio [95%-KI] ^{d)} , p-Wert ^{a)e)}	0,15 [0,019; 1,152], 0,035	
<p>a) p-Wert aus Log-Rank-Test b) post hoc berechnet c) Im Interventionsarm des Vergleichs (OTL-200) ist während der Beobachtungszeit kein Ereignis aufgetreten. Daher lässt sich kein adäquates Hazard Ratio ermitteln. d) Hazard Ratio und 95%-KI: Cox-Regression mit kategorialer Kovariate Behandlung. e) Hazard Ratio, 95%-KI und p-Wert: post hoc berechnet. f) Baseline bezieht sich im OTL-200-Arm auf den Zeitpunkt der ersten Messung zu Studienbeginn, in der Studie TIGET-NHx auf den Zeitpunkt der Baseline-Visite. Insofern für Patientinnen und Patienten der Studie TIGET-NHx kein Baseline-Wert für den Zeitpunkt ihres Studieneinschlusses vorhanden war, wurden Werte zum Zeitpunkt der jüngsten Erhebung herangezogen, die retrospektiv erfasst werden konnte. g) Umfasst im OTL-200-Arm die Messung zum Zeitpunkt der Visite 2 bzw. 3 Jahre nach Gabe von OTL-200 und im TIGET-NHx-Arm die Messung aus Visiten von „gematchten“ Kindern. h) Vom pharmazeutischen Unternehmer bezeichnet als lineares Modell, adjustiert für Alter. Im Modul 4 wird eine einseitige Testung mittels ANCOVA und ein lineares Modell genannt. In der Stellungnahme wird ein lineares Modell mit analogem Modellaufbau der ANCOVA im EPAR beschrieben. Im EPAR wird eine zweiseitige Testung genannt. i) Matched Sibling Analysis Set (MSAS): umfasst alle Patientinnen und Patienten der ITT-Population mit einem Geschwisterkind in der Studie TIGET-NHx und alle Geschwisterkinder der Studie TIGET-NHx.</p> <p>Abkürzungen: CUP: Compassionate Use Program; GMFC-MLD: Gross Motor Function Classification in MLD; GMFM: Gross Motor Function Measure; HE: Hospital Exemption; IDS: Integrierter Datensatz; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; max: Maximalwert; MD: Mittelwertdifferenz; min: Minimalwert; MLD: Metachromatische Leukodystrophie; MSAS: Matched Sibling Analysis Set; n. b.: nicht berechenbar; SD: Standardabweichung; TIGET-NHx: Telethon Institute for Gene Therapy Natural History</p>		

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es wurden keine Endpunkte der Kategorie Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen⁴

⁴ Für Kinder aus der historischen Kontrolle zum natürlichen Verlauf (TIGET-NHx) liegen keine Sicherheitsdaten vor.

Zusammenfassung der UE	Intervention (OTL-200) Studienbeginn bis Konditionierung (Tag -5) ^{b)} N = 29	Intervention (OTL-200) Ab Beginn Konditionierung (Tag -4) bis Datenschnitt ^{c)} N = 29 ^{d)}
Integrierter Datensatz (IDS)		
Personen mit mindestens einem:		
UE, n (%)	29 (100)	29 (100)
UE CTCAE-Grad ≥ 3 , n (%)	7 (24)	29 (100)
SUE, n (%)	2 (7)	20 (69)
UE, das zum Therapieabbruch führte	k. A. ^{e)}	k. A. ^{e)}
<p>a) Alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, die OTL-200 erhalten haben.</p> <p>b) Zeitraum ab Tag der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zum Tag vor Beginn der Konditionierung mit Busulfan.</p> <p>c) Datenschnitte vom 30.03.2018 (Studie 201222), 05.01.2018 (CUP 207394) und 05.12.2018 (CUP 206258 und HE 205029).</p> <p>d) Angaben aus Modul 4.</p> <p>e) Dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers, das Auftreten eines Todesfalls mit einem UE, das zum Therapieabbruch führte, gleichzusetzen, wird nicht gefolgt. Das Auftreten von UE kann zur Folge haben, dass die Konditionierung nicht begonnen wird oder die OTL-200-Infusion nach der Konditionierung nicht verabreicht wird. Eine Darstellung ebendieser Therapieabbrüche wegen UE erfolgt seitens des pharmazeutischen Unternehmers nicht.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; IDS: Integrierter Datensatz; k. A.: keine Angabe; pU: pharmazeutischer Unternehmer; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis</p>		

- d) Kinder mit der EJ-Form der metachromatischen Leukodystrophie mit frühzeitiger klinischer Manifestation der Erkrankung, die jedoch noch selbstständig gehen können, vor dem Einsetzen einer kognitiven Verschlechterung

Die Daten sind nicht bewertbar.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkt

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar
Morbidität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor
Nebenwirkungen	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

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

- a) Kinder mit im späten Säuglingsalter (Late Infantile (LI)) oder frühen Kindesalter (Early Juvenile (EJ)) auftretenden Formen der metachromatischen Leukodystrophie (MLD) ohne klinische Manifestation der Erkrankung.
- b) Kinder mit der EJ-Form der metachromatischen Leukodystrophie mit frühzeitiger klinischer Manifestation der Erkrankung, die jedoch noch selbstständig gehen können, vor dem Einsetzen einer kognitiven Verschlechterung

ca. 1-3 Patientinnen und 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 Libmeldy (Wirkstoff: Atidarsagen autotemcel) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 28. Oktober 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libmeldy-epar-product-information_de.pdf

Die Behandlung mit Atidarsagen autotemcel darf nur von ärztlichem Personal eingeleitet und überwacht werden, das über Erfahrung in der Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen verfügt.

Libmeldy muss in einem qualifizierten Behandlungszentrum mit Erfahrung in der Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (HSZT) verabreicht werden. Von den Patienten wird erwartet, dass sie an einer Studie zur Langzeitnachsbeobachtung teilnehmen, um die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Libmeldy besser erfassen zu können.

4. Therapiekosten

Therapiekosten:

- a) Kinder mit im späten Säuglingsalter (Late Infantile (LI)) oder frühen Kindesalter (Early Juvenile (EJ)) auftretenden Formen der metachromatischen Leukodystrophie (MLD) ohne klinische Manifestation der Erkrankung

Bezeichnung der Therapie	Therapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Atidarsagen autotemcel ^{5,6,7}	2 875 000 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2021)

- b) Kinder mit der EJ-Form der metachromatischen Leukodystrophie mit frühzeitiger klinischer Manifestation der Erkrankung, die jedoch noch selbstständig gehen können, vor dem Einsetzen einer kognitiven Verschlechterung

Bezeichnung der Therapie	Therapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Atidarsagen autotemcel ^{8,9,10}	2 875 000 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2021)

⁵ Einmalgabe

⁶ Es handelt sich ausschließlich um die Kosten für das Arzneimittel.

⁷ Da die Leukapherese Teil der Herstellung des Arzneimittels nach § 4 Absatz 14 AMG ist, fallen diesbezüglich keine weiteren Kosten für das zu bewertende Arzneimittel an.

⁸ Einmalgabe

⁹ Es handelt sich ausschließlich um die Kosten für das Arzneimittel.

¹⁰ Da die Leukapherese Teil der Herstellung des Arzneimittels nach § 4 Absatz 14 AMG ist, fallen diesbezüglich keine weiteren Kosten für das zu bewertende Arzneimittel an.

II. Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 4. November 2021 in Kraft.

2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 01. Juli 2024 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 4. November 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Atidarsagen autotemcel
(Metachromatische Leukodystrophie mit biallelischer Mutation im ARSA-Gen)**

Vom 4. November 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. November 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 9. November 2021 (BAnz AT 01.12.2021 B5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Atidarsagen autotemcel wie folgt ergänzt:

Atidarsagen autotemcel

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 17. Dezember 2020):

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 selbstständig gehen können, vor dem Einsetzen einer kognitiven Verschlechterung.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 4. November 2021):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Atidarsagen autotemcel (OTL-200) ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 1411/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 erster Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der G-BA bestimmt gemäß dem 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in Verbindung mit § 5 Absatz 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise 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.

a) Kinder mit im späten Säuglingsalter (Late Infantile [LI]) oder frühen Kindesalter (Early Juvenile [EJ]) auftretenden Formen der metachromatischen Leukodystrophie (MLD) ohne klinische Manifestation der Erkrankung

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Atidarsagen autotemcel:

Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen

b) Kinder mit der EJ-Form der metachromatischen Leukodystrophie mit frühzeitiger klinischer Manifestation der Erkrankung, die jedoch noch selbstständig gehen können, vor dem Einsetzen einer kognitiven Verschlechterung

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Atidarsagen autotemcel:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a) Kinder mit im späten Säuglingsalter (Late Infantile [LI]) oder frühen Kindesalter (Early Juvenile [EJ]) auftretenden Formen der metachromatischen Leukodystrophie [MLD] ohne klinische Manifestation der Erkrankung

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Morbidität	↑	Vorteile in motorischer Entwicklung (GMFM)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Studienergebnisse der Geschwisterkinder-Analyse des integrierten Datensatzes (IDS), der die Zulassungsstudien umfasst, und deren historische Kontrolle der natürlichen Verlaufskohorte (TIGET-NHx Studie).

Mortalität

	Intervention (OTL-200) N = 12	natürliche Verlaufskohorte (TIGET-NHx) N = 11
Geschwisterkinder-Analyse ⁱ		
Tod, n (%)	0 (0)	4 (36)
Beobachtungsdauer (in Monaten), Median [95 %-KI]	k. A.	k. A.
Überlebensdauer (in Jahren), Median [95 %-KI]	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b. [5,7; n. b.] ^a
Hazard Ratio [95 %-KI], p-Wert ^{a, b}	- ^c	0,024

Morbidität

	Intervention (OTL-200) N = 12	natürliche Verlaufskohorte (TIGET-NHx) N = 11
Geschwisterkinder-Analyse ⁱ		
Motorische Entwicklung: GMFM (Gross Motor Function Measure)		
Gesamtwert zu Baseline ^f in %, n (%)	12 (100)	11 (100)
Mittelwert (SD)	71,5 (19,9)	14,5 (19,4)
Median (min; max)	75,3 (27,3; 98,6)	5,9 (1,2; 61,2)
Gesamtwert zu Jahr 2 ^g in %, n (%)	10 (83)	9 (82)
Mittelwert (SD)	80,30 (26,999)	28,49 (32,165)
LS Mean [95 %-KI] ^{h, b}	80,03 [64,47; 95,588]	28,79 [12,39; 45,184]
LS MD [95 %-KI], p-Wert ^{h, b}	51,25 [28,644; 73,846], 0,0002	
Gesamtwert zu Jahr 3 ^g in %, n (%)	11 (92)	10 (91)
Mittelwert (SD)	80,77 (27,483)	9,49 (14,567)
LS Mean [95 %-KI] ^{h, g}	81,31 [67,798; 94,831]	8,89 [-5,287; 23,070]
LS MD [95 %-KI], p-Wert ^{h, b}	72,42 [52,808; 92,038], < 0,0001	

Geschwisterkinder-Analyseⁱ

Ergänzend dargestellt:

Grobmotorische Funktionen: GMFC (Gross Motor Function Classification)-MLD Level

	Intervention (OTL-200) N = 12	natürliche Verlaufskohorte (TIGET-NHx) N = 11
GMFC-MLD Level ≥ 5, n (%)	1 (8)	11 (100)

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 2. August 2021) sowie der Amendments (veröffentlicht am 4. November 2021)



	Intervention (OTL-200) N = 12	natürliche Verlaufskohorte (TIGET-NHx) N = 11
Beobachtungsdauer (in Monaten), Median [95 %-KI]	k. A.	k. A.
Alter (in Jahren), Median [95 %-KI]	n. b. [n. b.; n. b.]	3,60 [2,90; n. b.]
Hazard Ratio [95 %-KI] ^d , p-Wert ^{a, e}	0,15 [0,019; 1,152], 0,035	

- a p-Wert aus Log-Rank-Test
- b post hoc berechnet
- c Im Interventionsarm des Vergleichs (OTL-200) ist während der Beobachtungszeit kein Ereignis aufgetreten. Daher lässt sich kein adäquates Hazard Ratio ermitteln.
- d Hazard Ratio und 95 %-KI: Cox-Regression mit kategorialer Kovariate Behandlung.
- e Hazard Ratio, 95 %-KI und p-Wert: post hoc berechnet.
- f Baseline bezieht sich im OTL-200-Arm auf den Zeitpunkt der ersten Messung zu Studienbeginn, in der Studie TIGET-NHx auf den Zeitpunkt der Baseline-Visite. Insofern für Patientinnen und Patienten der Studie TIGET-NHx kein Baseline-Wert für den Zeitpunkt ihres Studieneinschlusses vorhanden war, wurden Werte zum Zeitpunkt der jüngsten Erhebung herangezogen, die retrospektiv erfasst werden konnte.
- g Umfasst im OTL-200-Arm die Messung zum Zeitpunkt der Visite 2 bzw. 3 Jahre nach Gabe von OTL-200 und im TIGET-NHx-Arm die Messung aus Visiten von „gematchten“ Kindern.
- h Vom pharmazeutischen Unternehmer bezeichnet als lineares Modell, adjustiert für Alter. Im Modul 4 wird eine einseitige Testung mittels ANCOVA und ein lineares Modell genannt. In der Stellungnahme wird ein lineares Modell mit analogem Modellaufbau der ANCOVA im EPAR beschrieben. Im EPAR wird eine zweiseitige Testung genannt.
- i Matched Sibling Analysis Set (MSAS): umfasst alle Patientinnen und Patienten der ITT-Population mit einem Geschwisterkind in der Studie TIGET-NHx und alle Geschwisterkinder der Studie TIGET-NHx.

Abkürzungen:

CUP: Compassionate Use Program; GMFC-MLD: Gross Motor Function Classification in MLD; GMFM: Gross Motor Function Measure; HE: Hospital Exemption; IDS: Integrierter Datensatz; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; max: Maximalwert; MD: Mittelwertdifferenz; min: Minimalwert; MLD: Metachromatische Leukodystrophie; MSAS: Matched Sibling Analysis Set; n. b.: nicht berechenbar; SD: Standardabweichung; TIGET-NHx: Telethon Institute for Gene Therapy Natural History

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es wurden keine Endpunkte der Kategorie Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen²

Zusammenfassung der UE	Intervention (OTL-200) Studienbeginn bis Konditionierung (Tag -5) ^b N = 29	Intervention (OTL-200) Ab Beginn Konditionierung (Tag -4) bis Datenschnitt ^c N = 29 ^d
Integrierter Datensatz (IDS)		
Personen mit mindestens einem:		
UE, n (%)	29 (100)	29 (100)
UE CTCAE-Grad ≥ 3, n (%)	7 (24)	29 (100)
SUE, n (%)	2 (7)	20 (69)
UE, das zum Therapieabbruch führte	k. A. ^e	k. A. ^e

- a Alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, die OTL-200 erhalten haben.
- b Zeitraum ab Tag der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zum Tag vor Beginn der Konditionierung mit Busulfan.
- c Datenschnitte vom 30. März 2018 (Studie 201222), 5. Januar 2018 (CUP 207394) und 5. Dezember 2018 (CUP 206258 und HE 205029).
- d Angaben aus Modul 4.
- e Dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers, das Auftreten eines Todesfalls mit einem UE, das zum Therapieabbruch führte, gleichzusetzen, wird nicht gefolgt. Das Auftreten von UE kann zur Folge haben, dass die Konditionierung nicht begonnen wird oder die OTL-200-Infusion nach der Konditionierung nicht verabreicht wird. Eine Darstellung ebendieser Therapieabbrüche wegen UE erfolgt seitens des pharmazeutischen Unternehmers nicht.

Abkürzungen:

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; IDS: Integrierter Datensatz; k. A.: keine Angabe; pU: pharmazeutischer Unternehmer; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis

- b) Kinder mit der EJ-Form der metachromatischen Leukodystrophie mit frühzeitiger klinischer Manifestation der Erkrankung, die jedoch noch selbstständig gehen können, vor dem Einsetzen einer kognitiven Verschlechterung Die Daten sind nicht bewertbar.

² Für Kinder aus der historischen Kontrolle zum natürlichen Verlauf (TIGET-NHx) liegen keine Sicherheitsdaten vor.



Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Morbidität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.

Erläuterungen:

- ↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔ : kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

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

- a) Kinder mit im späten Säuglingsalter (Late Infantile [LI]) oder frühen Kindesalter (Early Juvenile [EJ]) auftretenden Formen der metachromatischen Leukodystrophie (MLD) ohne klinische Manifestation der Erkrankung.
- b) Kinder mit der EJ-Form der metachromatischen Leukodystrophie mit frühzeitiger klinischer Manifestation der Erkrankung, die jedoch noch selbstständig gehen können, vor dem Einsetzen einer kognitiven Verschlechterung
ca. 1 bis 3 Patientinnen und 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 Libmeldy (Wirkstoff: Atidarsagen autotemcel) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 28. Oktober 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libmeldy-epar-product-information_de.pdf

Die Behandlung mit Atidarsagen autotemcel darf nur von ärztlichem Personal eingeleitet und überwacht werden, das über Erfahrung in der Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen verfügt.

Libmeldy muss in einem qualifizierten Behandlungszentrum mit Erfahrung in der Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (HSZT) verabreicht werden. Von den Patienten wird erwartet, dass sie an einer Studie zur Langzeitnachsbeobachtung teilnehmen, um die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Libmeldy besser erfassen zu können.

4. Therapiekosten

Therapiekosten:

- a) Kinder mit im späten Säuglingsalter (Late Infantile [LI]) oder frühen Kindesalter (Early Juvenile [EJ]) auftretenden Formen der metachromatischen Leukodystrophie (MLD) ohne klinische Manifestation der Erkrankung

Bezeichnung der Therapie	Therapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Atidarsagen autotemcel ^{3, 4, 5}	2 875 000 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. Oktober 2021)

³ Einmalgabe

⁴ Es handelt sich ausschließlich um die Kosten für das Arzneimittel.

⁵ Da die Leukapherese Teil der Herstellung des Arzneimittels nach § 4 Absatz 14 des Arzneimittelgesetzes (AMG) ist, fallen diesbezüglich keine weiteren Kosten für das zu bewertende Arzneimittel an.



- b) Kinder mit der EJ-Form der metachromatischen Leukodystrophie mit frühzeitiger klinischer Manifestation der Erkrankung, die jedoch noch selbstständig gehen können, vor dem Einsetzen einer kognitiven Verschlechterung

Bezeichnung der Therapie	Therapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Atidarsagen autotemcel ^{6, 7, 8}	2 875 000 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2021)

II.

Inkrafttreten

- Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 4. November 2021 in Kraft.
 - Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Juli 2024 befristet.
- Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 4. November 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

⁶ Einmalgabe

⁷ Es handelt sich ausschließlich um die Kosten für das Arzneimittel.

⁸ Da die Leukapherese Teil der Herstellung des Arzneimittels nach § 4 Absatz 14 AMG ist, fallen diesbezüglich keine weiteren Kosten für das zu bewertende Arzneimittel an.

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Atidarsagen autotemcel OTL-200 zur Behandlung der metachromatischen Leukodystrophie ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 29. April 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Atidarsagen autotemcel OTL-200 eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 2. August 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 27. September 2021 und vom 14. Oktober 2021 Amendments zur Dossierbewertung erstellt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atidarsagen autotemcel OTL-200 (Metachromatische Leukodystrophie mit b



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atidarsagen autotemcel OTL-200 (Metachromatische Leukodystrophie mit biallelischer Mutation im ARSA-Gen)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Atidarsagen autotemcel OTL-200
- **Handelsname:** Libmeldy
- **Therapeutisches Gebiet:** Metachromatische Leukodystrophie (Stoffwechselkrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Orchard Therapeutics GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.05.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.08.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.08.2021
- **Beschlussfassung:** Ende Oktober 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO,
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

- ! Aktuelle Information anlässlich der [Risikobewertung des RKI zu COVID-19](#)
Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.
Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-05-01-D-678)

Modul 1
(pdf 588,57 kB)

Modul 2
(pdf 384,84 kB)

Modul 3
(pdf 1,21 MB)

Modul 4
(pdf 5,42 MB)

Modul 4 Anhang 1

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/684/>

02.08.2021 - Seite 1 von 4

[Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atidarsagen autotemcel OTL-200 \(Metachromatische Leukodystrophie mit b](#)
(pdf 10,30 MB)

Modul 4 Anhang 2

(pdf 9,41 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.08.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(pdf 2,01 MB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(pdf 368,76 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.08.2021
 - Mündliche Anhörung: 06.09.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 30.08.2021 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Word**

(doc 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum 23.08.2021 elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Atidarsagen autotemcel OTL-200 - 2021-05-01-D-678*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 06.09.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 30.08.2021 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende Oktober 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atidarsagen autotemcel OTL-200 (Metachromatische Leukodystrophie mit b
Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 6. September 2021 um 13:30 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Atidarsagen autotemcel OTL-200**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Orchard Therapeutics GmbH	23.08.2021
bluebird bio (Switzerland) GmbH	06.08.2021
Novartis Gene Therapies EU Ltd.	12.08.2021
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG	20.08.2021
Dr. Christiane Kehrer Universitäts-Kinderklinik Tübingen, Abteilung Neuro-pädiatrie, Entwicklungsneurologie, Sozialpädiatrie	22.08.2021
Prof. Dr. med. Peter Lang Komm. Ärztlicher Direktor Abt.I Bereichsleiter Stammzelltransplantation Universitäts-Kinderklinik Tübingen	23.08.2021
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.08.2021

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Orchard Therapeutics GmbH						
Koebel, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Essing, Hr. Dr.	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja
Volmer, Hr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
Balko, Fr. Dr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
bluebird bio (Switzerland) GmbH						
Harder, Fr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Hilbert, Hr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Novartis Gene Therapies EU Ltd.						
Hofmaier, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Harms, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG						
Müller, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Kaiser, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Prof. Dr. med. Peter Lang Komm. Ärztlicher Direktor Abt.I Bereichsleiter Stammzelltransplantation Universitäts-Kinderklinik Tübingen						
Lang, Hr. Dr.						
Krägeloh-Mann, Fr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein

vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme: Orchard Therapeutics GmbH

Datum	23.08.2021
Stellungnahme zu	Atidarsagen autotemcel OTL-200
Stellungnahme von	<i>Orchard Therapeutics GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Orchard Therapeutics

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V wurde am 02.08.2021 die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) für Libmeldy® (Atidarsagen autotemcel/OTL-200) veröffentlicht, nachfolgend OTL-200 genannt</p> <p>Libmeldy® (Atidarsagen autotemcel/OTL-200) ist ein Orphan Drug (Arzneimittel gegen seltene Leiden) und somit erfolgt die Dossierbewertung durch den G-BA (Dossierbewertung D-678). Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde durch den G-BA nur für die Bewertung der Angaben zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) sowie zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation beauftragt (IQWiG-Berichte Nr. 1162; Auftrag G21-16).</p> <p>Libmeldy® (Atidarsagen autotemcel/OTL-200) ist im folgenden Anwendungsgebiet zugelassen:</p> <p><i>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:</i></p> <p><i>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</i></p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Orchard Therapeutics

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>frühzeitiger klinischer Manifestation der Erkrankung, die jedoch noch selbständig gehen können, vor dem Einsetzen einer kognitiven Verschlechterung (siehe Abschnitt 5.1) [1].</i></p> <p>Die MLD ist eine äußerst seltene, autosomal-rezessiv vererbte lysosomale Speicherkrankheit. Sie wird verursacht durch Mutationen des Arysulfatase A Gens, was in der Folge der Gen-Fehlfunktion zu einem Mangel des korrespondierenden Enzyms ARSA führt. Ein ARSA-Mangel führt zu einer Akkumulation von unzersetztem Substrat in den Lysosomen von Oligodendrozyten, Mikroglia, bestimmten Neuronen des zentralen Nervensystems, Schwannzellen und Makrophagen des peripheren Nervensystems sowie weiteren nicht-neuronalen Geweben (z. B. Gallenblase, Leber, Pankreas, Nieren), sodass eine fortschreitende Demyelinisierung und Neurodegeneration eintreten.</p> <p>Die aufgeführten pathophysiologischen Vorgänge führen zu Gangstörungen bis hin zum Verlust der Gehfähigkeit, einer verzögerten geistigen Entwicklung bzw. dem Verschwinden bereits erlernter Fähigkeiten und ultimativ, zu schwerster Behinderung und unweigerlich zum Tod der Patienten [2].</p> <p>Der Verlust der motorischen und kognitiven Funktionen ist ausschlaggebend für die Lebensqualität der Patienten, da hiermit ein stetig zunehmender Grad der Behinderung auf körperlicher und geistiger Ebene sowie daraus resultierend entsprechende Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens verbunden sind.</p> <p>Bis zur Zulassung von OTL-200 gab es keine zugelassenen medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten für MLD. Die bisher verfügbaren Optionen sind beschränkt auf eine supportive Behandlung, welche ausschließlich unterstützend wirkt, die Krankheitsprogression dieser schwerwiegenden Erkrankung jedoch nicht beeinflusst. Mit OTL-</p>	

Stellungnehmer: Orchard Therapeutics

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>200 steht erstmals eine potenziell kurative Behandlungsoption für Kinder mit früheinsetzender MLD zur Verfügung.</p> <p>Im Rahmen der europäischen Zulassung hat Orchard Therapeutics die klinische Studie 201222 durchgeführt, welche einen präspezifizierten Vergleich mit einer Kohortenstudie (Telethon Institute for Gene Therapy [TIGET] Natural History study [NHx] beinhaltet [3]. Dieser Vergleich wurde vom G-BA in der Studienbeschreibung identifiziert – und stellt die Basis der Zulassung dar. Die TIGET-NHx-Studie wurde am gleichen Studienzentrum (TIGET) des Ospedale San Raffaele (OSR) in Mailand, von der gleichen Arbeitsgruppe, mit den gleichen Erhebungsinstrumenten vom gleichem Untersucher durchgeführt, und trägt die Studiennummer 204949. Das Ziel der Zulassungsstudie 201222 wird auf Seite 65 des European Public Assessment Report (EPAR) beschrieben [3]:</p> <p>Objectives</p> <p>The objectives of this ongoing study are as follows:</p> <ul style="list-style-type: none">• Evaluation of the safety of Libmeldy-f in MLD subjects, considering both the conditioning regimen safety and the safety of LV-transduced cell administration, short- and long-term after the treatment• Evaluation of the efficacy of Libmeldy-f, assessed as reduction in the progression of the clinical motor impairment in treated subjects compared to the progression measured in untreated MLD subjects within the Telethon Institute for Gene Therapy (TIGET) Natural History (NHx) Study (TIGET NHx Study; Study number 204949), accompanied by a significant increase of residual ARSA activity as compared to subjects' pre-treatment values. Motor functions will be measured by the clinically relevant GMFM scoring system <p>Wie man in der von uns erstellten Übersetzung lesen kann, sind die Ziele dieser Studie wie folgt:</p>	

Stellungnehmer: Orchard Therapeutics

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• <i>„Bewertung der Sicherheit von Libmeldy® bei MLD-Patienten unter Berücksichtigung sowohl der Sicherheit des Konditionierungsregimes als auch der Sicherheit der Verabreichung durch einen lentiviralen Vektor transduzierten Zellen, kurz- und langfristig nach der Behandlung</i>• <i>Bewertung der Wirksamkeit von Libmeldy®, bewertet als Verringerung der Progression der Beeinträchtigung der klinischen Motorik bei behandelten Patienten, im Vergleich zu der Progression bei unbehandelten MLD-Patienten der am Telethon Institute for Gene Therapy durchgeführten Natürlichen Verlaufsstudie (TIGET NHx; Studiennummer 204949), begleitet von einem signifikanten Anstieg der ARSA-Restaktivität im Vergleich zu den Vorbehandlungswerten. Die motorischen Funktionen werden gemessen mit Hilfe des klinisch relevanten Gross Motor Function Measure (GMFM)-Scoring-Systems.“</i> <p>Die europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) hat die Herausforderungen hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Studienarme erkannt, und entsprechende Modelle zur Auswertung vorgesehen (siehe EPAR, S. 66 [3]):</p>	

Stellungnehmer: Orchard Therapeutics

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
<p>The GMFM data at Year 2 and 3 were analysed, for the LI and EJ subgroups separately, using an analysis of covariance (ANCOVA) model fitting age and treatment (OTL-200-f or TIGET NHx). Age was fitted in months for the LI subjects and in years for the EJ subjects.</p> <p>The data variability may be small for the TIGET NHx group since they are likely to be in the advanced stage of the disease and have lower GMFM scores. For the treated subjects, if tretametrn is effective, the scores could be better an, show larger variability. Therefore, the variability for treated and for TIGET NHx groups were estimated from the model separately with different parameters.</p> <p>Die EMA beschreibt insgesamt vier Behandlungsgruppen in der Zusammenfassung der Wirksamkeit (siehe EPAR, Tabelle 10, S. 80 [3])</p> <table border="1" data-bbox="170 740 1099 1007"> <thead> <tr> <th data-bbox="170 740 383 762">Treatments groups</th> <th data-bbox="392 740 667 762"></th> <th data-bbox="676 740 1099 788"></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="170 794 383 817"></td> <td data-bbox="392 794 667 817">LI- MLD</td> <td data-bbox="676 794 1099 874">Libmeldy-f. mean duration follow up = 5.4 yrs, n=9 included (incl. 1 symptomatic)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="170 880 383 903"></td> <td data-bbox="392 880 667 903">EJ- MLD</td> <td data-bbox="676 880 1099 960">Libmeldy-f. mean duration follow up= 3.5 yrs , n=11 included (4 Pre-Symptomatic, 7 Symptomatic)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="170 967 383 989"></td> <td data-bbox="392 967 667 989">LI-MLD TIGET NHx</td> <td data-bbox="676 967 1099 1046">Untreated. mean duration follow up= 6.8 yrs, n=19 included</td> </tr> <tr> <td data-bbox="170 1053 383 1075"></td> <td data-bbox="392 1053 667 1075">EJ-MLD TIGET NHx</td> <td data-bbox="676 1053 1099 1133">Untreated. mean duration follow up = 6.8 yrs, n=12 included (8 Pre-Symptomatic, 10 Symptomatic)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Der von der EMA durchgeführte valide und akzeptierte Vergleich führt zu folgenden Ergebnissen – nachfolgend getrennt dargestellt nach spätinfantilem (Late infantile, LI) und frühjuvenilem (Early juvenile, EJ) Phänotyp. Für LI-Patienten (siehe EPAR, S. 80 [3]):</p>	Treatments groups				LI- MLD	Libmeldy-f. mean duration follow up = 5.4 yrs, n=9 included (incl. 1 symptomatic)		EJ- MLD	Libmeldy-f. mean duration follow up= 3.5 yrs , n=11 included (4 Pre-Symptomatic, 7 Symptomatic)		LI-MLD TIGET NHx	Untreated. mean duration follow up= 6.8 yrs, n=19 included		EJ-MLD TIGET NHx	Untreated. mean duration follow up = 6.8 yrs, n=12 included (8 Pre-Symptomatic, 10 Symptomatic)	
Treatments groups																
	LI- MLD	Libmeldy-f. mean duration follow up = 5.4 yrs, n=9 included (incl. 1 symptomatic)														
	EJ- MLD	Libmeldy-f. mean duration follow up= 3.5 yrs , n=11 included (4 Pre-Symptomatic, 7 Symptomatic)														
	LI-MLD TIGET NHx	Untreated. mean duration follow up= 6.8 yrs, n=19 included														
	EJ-MLD TIGET NHx	Untreated. mean duration follow up = 6.8 yrs, n=12 included (8 Pre-Symptomatic, 10 Symptomatic)														

Stellungnehmer: Orchard Therapeutics

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)

Effect estimate per comparison	Late Infantile		
	Co-Primary Endpoint	Comparison groups	LI-MLD TIGET NHx (n=9) vs LI-MLD Libmeldy (n=8)
	GMFM	Mean; difference (δ)	7.4 vs 72.5; $\delta=65.1$
		95% CI for difference	41.6, 88.6
		P-value	<0.001

Bzw. für EJ-Patienten (siehe EPAR, S. 82 [3]):

Early Juvenile (full population)		
Co-Primary Endpoint	Comparison groups	EJ-MLD TIGET NHx (n=11) vs EJ-Libmeldy (n=9)
GMFM	Mean; difference (δ)	36.3 vs 76.5; $\delta=39.8$
	95% CI for difference	9.6;70.1
	P-value	0.026

Zur Erläuterung wird das Auswertungsmodell beschrieben (siehe EPAR, S. 83 [3]):

Analysis description	Comparison analysis against TIGET NHx
	The analysis method was MMRM adjusted for Visit, Base, Base*Visit, Disease Subtype and Disease Subtype*Visit, and Toeplitz correlation matrix was used. The analysis method was an ANCOVA for each disease subtype and analysis visit was adjusted for treatment, age and an age by treatment interaction term. A negative difference indicates a better outcome in the GSK2696274 arm. P-value for two-sided 5% hypothesis test with null hypothesis of no difference. No distinction is made for symptomatic state. However, this appears to affect the outcome. Particularly between early symptomatic (i.e. IQ \geq 85 and GMFC-MLD \leq 1

Daraus schließt die EMA laut EPAR (siehe EPAR, S. 93 [3]):

Stellungnehmer: Orchard Therapeutics

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Overall efficacy</u></p> <p>Overall, the difference in GMFM scores observed in the pivotal is substantial and is considered extremely clinically relevant. This observation in GMFM scores is further supported by other secondary outcomes. However, a large variability in treatment effect is noted across subpopulations with maintenance of GMFM scores/stabilisation in disease course seen in some patients and rapid deterioration in others.</p> <p>Orchard Übersetzung:</p> <p><i>„Insgesamt ist der Unterschied in den GMFM-Scores, der in der Zulassungsstudie beobachtet wurde, erheblich und wird als extrem klinisch relevant angesehen. Diese Beobachtung bei den GMFM-Scores wird durch andere sekundäre Endpunkte weiter gestützt.</i></p> <p><i>Es wird jedoch eine große Variabilität des Behandlungseffekts zwischen den Subpopulationen hinsichtlich des Erhalts/der Stabilisierung des GMFM-Scores festgestellt, mit einer Stabilisierung des Krankheitsverlaufs bei einigen Patienten und einer schnellen Verschlechterung bei anderen.“</i> (Anmerkung Orchard Therapeutics: Dieses hat zu einer gezielten Anpassung des Labels geführt sowie zu einer Empfehlung der Therapieanwendung geführt, bei der Patienten von der Behandlung mit Libmeldy® ausgeschlossen sind, die sich in der schnell fortschreitenden Phase der Erkrankung oder einer bereits klinisch fortgeschrittenen Phase befinden, um die Wirkung der Behandlung bei Patienten mit MLD zu optimieren.</p> <p>Und schließt (siehe EPAR, S. 96 [3]):</p>	

Stellungnehmer: Orchard Therapeutics

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2.7.2. Conclusions on clinical efficacy</p> <p>Libmeldy shows impressive efficacy in the pre-symptomatic LI MLD and EJ MLD as physical and cognitive performance is within the normal range of healthy subjects for the vast majority of the pre-symptomatically treated subjects for the duration of FU. The median follow-up at time of submission (cut-off date March 2018) for the pivotal study was 5.4 years (range: 2.98 to 7.51 years) and 3.5 years (range: 0.64 to 6.55 years) for LI MLD (n=9) and EJ MLD (n=11), respectively. The effects of the treatment are evident on gross motor function, cognitive function, brain MRI, and survival. As there appears a reduction in cells with high VCN and</p> <p>In Übersetzung:</p> <p><i>„Libmeldy zeigt eine beeindruckende Wirksamkeit bei der präsymptomatischen LI-MLD und EJ-MLD, weil körperliche und kognitive Leistung bei der überwiegenden Mehrheit der präsymptomatisch behandelten Patienten im normalen Bereich gesunder Personen liegen (für die Dauer der Beobachtungszeit). Die mediane Nachbeobachtungszeit zum Zeitpunkt der Einreichung (Stichtag März 2018) für die Zulassungsstudie betrug 5,4 Jahre (Spanne: 2,98 bis 7,51 Jahre) für LI-MLD Patienten (n=9) und 3,5 Jahre (Spanne: 0,64 bis 6,55 Jahre) für EJ-MLD Patienten (n=11). Die Auswirkungen der Behandlung auf motorische Funktion, kognitive Funktion, die Gehirn-Magnetresonanztomographie und das Überleben sind offensichtlich.“</i></p> <p>Laut der Arzneimittelnutzenverordnung (AM-NutzenV) § 5 (3) Satz 3 sind für die erstmalige Bewertung nach § 35 a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch zum Zeitpunkt der Markteinführung eines Arzneimittels mit neuen Wirkstoffen grundsätzlich die Zulassungsstudien zugrunde zu legen. Allein aus diesem Aspekt heraus ist der präspezifizierte Vergleich mit der TIGET-NHx-Studie in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen [4].</p> <p>Orchard Therapeutics möchte im Folgenden zu Anmerkungen und methodischen Fragen der Dossierbewertung Stellung nehmen:</p>	

Stellungnehmer: Orchard Therapeutics

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ol style="list-style-type: none">1. Die vergleichende Auswertung der Studie 201222 und der TIGET-NHx Studie (204949) ist ein wichtiger Teil der Evidenzgrundlage zur Nutzenbewertung, erfüllt hohe Qualitätsanforderungen und ist Bestandteil der Zulassungsunterlagen von Libmeldy®, und sollte für eine Zusatznutzenbewertung in Deutschland herangezogen werden.2. Die Daten des Gesamtüberlebens zeigen aktuell bereits einen dramatischen Effekt für die LI-Patienten sowie einen signifikanten Effekt für alle Patienten (siehe Addendum II [5]). Aus Sicht von Orchard Therapeutics sind Analysen für das Gesamtüberleben in der Zusatznutzenbewertung zu berücksichtigen.3. Die Ergebnisse der Erhebungen der Gross Motor Function Classification in MLD (GMFC-MLD) und dem Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung (Severe motor impairment-free survival, sMFS) zeigen einen positiven patientenrelevanten Einfluss durch die Behandlung mit Libmeldy® und sollten in der Zusatznutzenbewertung berücksichtigt werden (methodische Informationen wie z. B. Zensierungsgründe werden nachfolgend unterstützend beigebracht).4. Die Ergebnisse des co-primären Endpunktes sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden, da durch ein präspezifiziertes Patienten-Matching die Vergleichbarkeit der Studienpopulationen („Strukturgleichheit“) sichergestellt wird.	

Stellungnehmer: Orchard Therapeutics

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>5. Eine Erläuterung zu der Anwendung der neuropsychologischen Tests wird beigebracht. Die positiven Ergebnisse auf die kognitiven Entwicklungen sind laut EMA ‚evident‘ und sollten in der Zusatznutzenbewertung berücksichtigt werden.</p> <p>6. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird begründet.</p> <p>7. Eine Reihe von methodischen Ergänzungen werden beigebracht:</p> <ul style="list-style-type: none">• Informationen zur Vorlage des Hazard Proportional Tests und Erläuterung der Zensierungen und Zensierungsgründen für die altersbezogenen Auswertungen• Umgang mit Konzept „Therapieabbrüchen“ bei Gentherapien• Auswirkung der Labelrestriktionen gemäß finalem Anwendungsgebiet für die Therapie mit Libmeldy® (Off-Label Patienten)• Erläuterungen der Protokollamendments <p>Als Ergänzung zu dieser Stellungnahme wird ein Addendum I eingereicht, das Analysen zu den Kritikpunkten der Dossierbewertung enthält [6]. Außerdem werden in einem Addendum II die Ergebnisse anhand der Subpopulation LI und EJ erweitert, in Ergänzung an die bereits im Modul 4A dargestellten Subgruppenanalysen [5].</p>	

Stellungnehmer: Orchard Therapeutics

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Es werden als fehlende Unterlagen die verfügbaren Protokolle und Amendments der TIGET-NHx-Studie (Studiennummer 204949) nachgereicht [7; 8] sowie eine Darstellung zu den erhobenen neuropsychologischen Tests [9].	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Orchard Therapeutics

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA Dossier bewertung S. 68	<p>1. Die vergleichende Auswertung der Studie 201222 und der TIGET-NHx Studie (204949) ist ein wichtiger Teil der Evidenzgrundlage zur Nutzenbewertung, erfüllt hohe Qualitätsanforderungen und ist Bestandteil der Zulassungsunterlagen von Libmeldy®, und sollte für eine Zusatznutzenbewertung in Deutschland herangezogen werden.</p> <p><i>„In Anbetracht der Vielzahl von beschriebenen Unsicherheiten und Limitationen, aber insbesondere auch aufgrund des Risikos für eine Selektion von MLD-Patientinnen und -Patienten mit günstigerem Krankheitsprofil für die Studien 201222, CUP 207394, CUP 206258 und HE 205029 (≙ IDS), wird der indirekte Vergleich ohne einen Brückenkomparator zwischen OTL-200 (IDS) und BSC (Studie TIGET-NHx) für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.“</i></p> <p>Anmerkungen Orchard:</p> <p>Bisher gab es keine kausale Behandlungsmöglichkeit gegen MLD. Ein „Brückenkomparator“ kann somit nicht existieren. Eine direkte Vergleichsstudie in Form einer randomisiert kontrollierten Studie ist bei Auftreten einer wirksamen Intervention in Form einer</p>	<p>Für die Bewertung des Ausmaßes eines Zusatznutzens von OTL-200 liegen Ergebnisse eines integrierten Datensatzes aus den vier Zulassungsstudien im Vergleich zu einer historischen Kontrolle vor. Dieser lässt, insbesondere aufgrund von bestehenden Unsicherheiten inwieweit der Krankheitsverlauf durch das Vorhandensein von Symptomen und der Manifestation der Erkrankung der vom Anwendungsgebiet umfassten Patientengruppen hinreichend vergleichbar ist, als dass eine Analyse ohne Differenzierung der Patienten sachgerecht erscheint, keine Quantifizierung des Zusatznutzens zu.</p> <p>Für die Quantifizierung des Zusatznutzens wurde vorwiegend auf die durchgeführte Geschwisterkinder-Analyse abgestellt. Trotz der auch in der Geschwisterkinder-Analyse vorhandenen Unsicherheiten und Limitationen wird der vorgelegte Vergleich aufgrund des sehr ähnlichen Krankheitsverlaufs bei Geschwistern und der damit verbundenen hinreichenden Strukturgleichheit der Vergleichsarme, der großen Effekte in der Endpunktkategorie Morbidität, die nicht allein durch Zufallseffekte auf Basis dieser Unsicherheiten erklärbar sind, für die Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>Dabei wird auch die Schwere und der progrediente Verlauf der Erkrankung berücksichtigt, die im natürlichen Krankheitsverlauf mit</p>

Stellungnehmer: Orchard Therapeutics

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gentherapie, wenn bisher keine Behandlung existierte, nicht möglich, da keine konditionierende Chemotherapie als Teil des „Best Supportive Care (BSC)/Placeboarms“ ethisch vertretbar ist. Aus ethischen Gesichtspunkten heraus wurde in Diskussionen mit der italienischen Zulassungsbehörde und HTA-Institution AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) der Vergleich mit symptomatischen Patienten vereinbart, da in Abwesenheit eines Neugeborenen-Screenings entweder nur symptomatische Patienten identifiziert werden können – oder im Falle von betroffenen Geschwisterkindern nur durch Familienscreening identifiziert werden können [3]. Deshalb wurde auch im Dossier (sowie in den Zulassungsunterlagen) eine Geschwisteranalyse (Matched Sibling Analysis Set, MSAS) vorgelegt, welche eine hohe interne Validität aufweist.</p> <p>„The use of historical controls as comparators was also discussed during the Co-Rapporteur meeting with AIFA during which recommendation was made to clarify that due to ethical considerations, only early symptomatic patients were included in the NHx study; however retrospective data were collected on each individual patient in order to reconstruct as far as possible the dynamics of the disease. A matched-sibling analysis was recommended to be included in the dossier by the assessors along with information on sample size and percentage of missing data at</p>	<p>sehr hoher Wahrscheinlichkeit zu schweren körperlichen Einschränkungen, bis hin zum Tod, führt.</p>

Stellungnehmer: Orchard Therapeutics

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>each time point for both treated and untreated subjects.“ (siehe EPAR, S. 17 [3])</p> <p>Dies erklärt auch die vorgelegte Verwendung von retrospektiven Daten (Details im Nachgang ausführlicher erläutert) um eine möglichst vollständige Datenbasis zur Beurteilung zu erhalten.</p> <p>Die Auswahl der Patienten im OTL-200-Studienarm wurde anhand der festgelegten Einschlusskriterien vorgenommen und ist dem Studienprotokoll zu entnehmen. Für die Behandlung wurden Patienten in Betracht gezogen, die laut Einschlusskriterien geeignet waren und eine Chance auf Heilung aufwiesen. Orchard Therapeutics sieht einen Selektionsbias zum Zeitpunkt der Rekrutierung der Studienteilnehmer, der ethisch aufgrund der verfügbaren wirksamen Therapieoption nicht vermeidbar ist, und der weitestgehend durch das Matching zum Zeitpunkt der Auswertung ausgeglichen werden sollte. Zudem befinden sich beispielsweise auch unter OTL-200-Patienten symptomatische EJ-Patienten, bei denen bereits gewisse „Schädigungen“ (im Gegensatz zu präsymptomatischen Patienten) festzustellen waren, dennoch eine Chance auf Heilung bestand und denen OTL-200 verabreicht wurde und von der Therapie profitieren konnten.</p> <p>Es sollte betont werden, dass die ersten Patienten 2004 in die TIGET-NHx-Studie eingeschlossen wurden, 6 Jahre bevor der erste Patient mit OTL-200 behandelt wurde. Diese TIGET-NHx-Patienten</p>	

Stellungnehmer: Orchard Therapeutics

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bilden 29 % der TIGET-NHx-Kohorte. Da keine OTL-200 Behandlung möglich war, wurden durchgehend alle MLD-Patienten der TIGET-NHx-Studie zugewiesen. Auch die gleichen prognostischen Faktoren wie Krankheitstyp, Alter bei Symptombeginn und Genotyp stützen die Annahme, dass die Populationen homogen in ihren Ausgangscharakteristika und damit vergleichbar waren.</p> <p>Für die TIGET-NHx-Studie (Studiennummer 204949) liegt ebenfalls ein Studienprotokoll inkl. Amendments vor, dass Orchard Therapeutics im Rahmen dieser Stellungnahme nachreicht [7; 8].</p> <p>Der Einschluss der Patienten in die TIGET-NHx-Studie (Studiennummer 204949) fand zwischen dem 03.10.2004 und dem 18.Februar 2017 statt. Die früheste retrospektive Datenerhebung ist vom 09. August 1998.</p> <p>In die Studie 201222 sowie die Early Access Programme (EAP) und Compassionate Use Programm (CUP) wurden die Patienten zwischen dem 09.April 2010 und dem 28.August 2017 eingeschlossen.</p> <p>Im Addendum I zu dieser Stellungnahme findet sich eine Übersicht zu den Anteilen der prospektiven und/oder retrospektiven Daten des TIGET-NHx-Studienarms für bestimmte Endpunkte. Bei Patienten des OTL-200-Studienarms wurden ausschließlich prospektive Daten erfasst (siehe Addendum I 1-6 [6]). 29 % der</p>	

Stellungnehmer: Orchard Therapeutics

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten der TIGET-NHx-Studie (N = 9/31) wurden in die TIGET-NHx-Studie eingeschlossen bevor ein Patient in die Studie 201222 oder ins EAP/CUP eingeschlossen wurden. Die verbleibenden 71 % (N = 22/31) der Patienten der TIGET-NHx-Studie wurden somit zeitgleich zur Studie 201222 bzw. EAP/CUP eingeschlossen.</p> <p>Die retrospektiven Daten zu neuropsychologischen Tests und des Gross Motor Function Measure (GMFM) wurden im Erhebungsbogen (Case Report Form) dokumentiert, da diese Patienten am Ospedale San Raffaele betreut wurden und die Krankenakten vorlagen [10].</p> <p>Nach der Validierungsstudie des GMFC-MLD [11] wurde diese im April 2012 als sekundärer Wirksamkeitsparameter in das Studienprotokoll der Studie 201222 aufgenommen. Da die GMFC-MLD retrospektiv anhand von Krankenakten und Elterninterviews bewertet werden kann, wurden ab 2012 alle Krankenakten der eingeschlossenen Patienten erneut von derselben Untersucherin (Neuropädiaterin) ausgewertet [10; 12], um das GMFC-MLD Level zu erfassen.</p> <p>Die EMA hat dazu ausgeführt, dass die Anzahl der fehlenden Werte relativ klein ist (siehe EPAR, S. 91 [3]): “Summary data and clarifications provided by the applicant indicated that the number of missing values is relatively small,</p>	

Stellungnehmer: Orchard Therapeutics

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>although, given the already small sample size related to the rarity of the condition, missing values further reduce the actual numbers which the main efficacy analyses were based on. Concerning the NHx controls, it is acknowledged that, given the characteristics of this cohort, it was expected that not all subjects would have contributed to all analyses.“</p> <p>Aus Sicht von Orchard Therapeutics und wie im EMA-Verfahren dargelegt, ist zudem der Zeitpunkt des Einschlusses sowie die Dauer der maximalen Beobachtung der Patienten in den jeweiligen Studienarmen nicht ausschlaggebend für eine Bewertung des Zusatznutzens von OTL-200, da der Vergleich bei Patienten mit einem ähnlichen Lebensalter bei vergleichbarer Krankheitsform durchgeführt wurde (Matched Analysis Set, MAS) und durch die Auswertung des Matched Sibling Analysis Sets (MSAS) die Robustheit der Ergebnisse bestätigt werden.</p> <p>Auf das Patienten-Matching wird nochmal spezifisch unter Punkt 4. der spezifischen Aspekte eingegangen.</p> <p>Orchard Therapeutics zeigt anhand von durchgeführten Tests auf Unabhängigkeit auf, dass eine Homogenität der Daten (IDS/201222 vs. TIGET-NHx) gegeben ist. Es wird dadurch bestätigt, dass sich die Patienten in den beiden Studienarmen nicht in prognostischen Faktoren signifikant unterschieden (siehe Addendum I: Tabelle 1-3 und Tabelle 1-4 [6]):</p>	

Stellungnehmer: Orchard Therapeutics

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Genotyp • Krankheitstyp • Alter bei (geschätztem)Symptombeginn <p>Eine zusätzliche Validität des Vergleichs wird durch die einheitliche Qualität der Datenerhebung der Patienten des OTL-200-Studienarm und des TIGET-NHX-Studienarm erzeugt, welche alle am TIGET des Ospedale San Raffaele (OSR) in Mailand betreut wurden/werden [12]. Alle Erhebungen der motorischen und kognitiven Bewertungsinstrumente wurden durch dieselbe klinische Untersucherin (Neuropädiaterin) durchgeführt, und alle Patienten erhielten die gleiche patienten-individuelle symptomatische Behandlung (BSC) [10]. Es erscheint unklar, warum beispielsweise Geschwisterkinder in der MSAS Population unterschiedliche Versorgung erhalten sollten. Das IDS enthält 12 mit OTL-200 behandelte Patienten, die 11 Patienten aus dem TIGET-NHx-Studienarm als Geschwisterkinder zugeordnet sind (ein Patient aus der TIGET-NHx-Studie ist das Geschwisterkind für zwei OTL-200 behandelte Patienten).</p> <p>Die EMA stellt heraus, dass ein Vergleich zwischen präsymptomatischen Patienten und ihren betroffenen erkrankten Geschwistern als besonders informativ zu bewertet ist (sowohl im</p>	

Stellungnehmer: Orchard Therapeutics

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hinblick auf die Studie 201222 als auch im IDS, weshalb diese Analysen im Modul 4A dargestellt wurden) (siehe EPAR S. 17 [3]):</p> <p>“comparison between presymptomatic subjects versus their affected siblings is considered the most informative”. These comments are consequently also applicable to Study 201222 and the Integrated Data Set (Study 201222 and EAPs).“</p> <p>Dazu sind 7 LI-Patienten (von 9 LI-Patienten) der Studie 201222 mit ihren Geschwistern in der TIGET-NHx-Studie verglichen worden. Dieser Vergleich besitzt eine hohe interne Validität.</p> <p>Behandlungen mit Interventionen wie hämatopoetische Stammzelltherapie oder Enzyersatztherapien mit ARSA-Protein werden aufgrund des experimentellen Charakters nicht als Teil der Standardversorgung betrachtet.</p> <p>Die begleitende BSC Therapie ist in beiden Studienarmen vollständig verfügbar gewesen und es ist nicht ersichtlich, warum diese zwischen den westeuropäischen qualifizierten Studienzentren unterschiedlich sein soll.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Berücksichtigung des Vergleichs von OTL-200 mit dem TIGET-NHx-Studienarm in der Bewertung.</p>	

Stellungnehmer: Orchard Therapeutics

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA Dossier bewertung S. 46 / 47	<p>2. Die Daten des Gesamtüberlebens zeigen aktuell bereits einen dramatischen Effekt für die LI-Patienten sowie einen signifikanten Effekt für alle Patienten (siehe Addendum II [5]). Aus Sicht von Orchard Therapeutics sind Analysen für das Gesamtüberleben in der Zusatznutzenbewertung des G-BA zu berücksichtigen.</p> <p><i>„Da sich die Beobachtungszeiten zwischen dem Interventionsarm (OTL-200) und der historischen Kontrolle (Studie TIGET-NHx) bis zu den jeweiligen Datenschnitten deutlich unterschieden, ist dieser Vergleich nicht adäquat.“</i></p> <p>Im Addendum I zu dieser Stellungnahme befinden sich die Tabellen mit Zensierungen und Zensierungsgründen (Tabelle 1-9, Tabelle 1-17, Tabelle 1-25, Tabelle 1-35, Tabelle 1-45, Tabelle 1-56 [6]). Die Tests für die Proportional-Hazard-Annahme für die Ereigniszeitanalysen wie Alter bis zum Zeitpunkt des Todes, Alter bis zum Zeitpunkt des Todes oder GMFC-MLD Level ≥ 5 und Alter bis zum Zeitpunkt des GMFC-MLD Level ≥ 5 fallen nicht signifikant aus und stützen die Gültigkeit der Hazard Ratios, welche dafür konzipiert wurden, um die unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen den Armen zu berücksichtigen.</p> <p>Zusätzliche Analysen wurden für das Gesamtüberleben zum gleichen Lebensalter durchgeführt, um unterschiedliche</p>	<p>Für das Gesamtüberleben zeigte sich in der Geschwisterkinder-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OTL-200 gegenüber dem natürlichen Verlauf der Erkrankung. Insgesamt ist die Beobachtungsdauer der mit OTL-200 behandelten Kinder jedoch zu kurz um belastbare Aussagen für diesen Endpunkt abzuleiten.</p>

Stellungnehmer: Orchard Therapeutics

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Beobachtungszeiten und die Altersdifferenz zu berücksichtigen. Prognostische Faktoren für beide Studienarme waren nicht signifikant unterschiedlich und durch die Betrachtung von Patienten zum gleichen Lebensalter ist nach bisherigen medizinischen Erkenntnissen anzunehmen, dass Patienten zum gleichen Alter in einem vergleichbaren Krankheitsstadium sind. Als einziges bekanntes Unterscheidungsmerkmal bliebe in diesen Analysen dann die erfolgte bzw. nicht erfolgte Behandlung mit OTL-200.</p> <p>Die Analysen werden sowohl für das IDS als auch für die Studie 201222 im Addendum I gezeigt [6]. Im nachfolgenden beziehen sich die Ergebnisse auf das IDS.</p> <p>So zeigen die Überlebensraten nach Lebensjahren, dass das Überleben bis zum 5. Lebensjahr in beiden Studienarmen (OTL-200 und TIGET-NHx) ähnlich ist (Tabelle 1-10 [6]). Dazu zeigen binäre Analysen für das Gesamtüberleben, dass sich das Gesamtüberleben in beiden Armen zum 5. und 10. Lebensjahr nicht signifikant voneinander unterscheidet (5.Lebensjahr: p-Wert = 0,9618; 10. Lebensjahr: p-Wert = 0,1247, siehe Tabelle 1-11, Tabelle 1-12 [6]). Zum 15. Lebensjahr zeigt sich allerdings eine signifikante Differenz zwischen den Gruppen im Gesamtüberleben (p-Wert = 0,0049, Tabelle 1-13 [6]). Die mit OTL-200 behandelten Patienten zeigen einen signifikanten Überlebens-Vorteil gegenüber</p>	

Stellungnehmer: Orchard Therapeutics

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>TIGET-NHx-Patienten zum gleichen Lebensalter (90 % vs. 55 %). Der signifikante Überlebensvorteil zeigt sich für alle OTL-200 Patienten (Tabelle 1-13 [6]).</p> <p>Bezüglich der Beobachtungszeiten geht aus der Zulassungsstudie, die die Patienten nach Krankheitstyp zeigte, hervor, dass:</p> <p>„Late Infantile MLD (LI MLD) At the latest observation visit covered by this study report, the mean follow-up for all LI subjects treated is 5.4 years (range 2.98 to 7.51 years) and all subjects remain alive (overall survival 100%). Because no deaths occurred in the LI subgroup treated with Libmeldy-f, no median survival time is available.“ (siehe EPAR, S. 78 [3])</p> <p>Early Juvenile (EJ) MLD Two of the 11 (18%) subjects in the EJ subgroup treated with Libmeldy-f had died due to disease progression (parents elected not to continue full supportive care), and 3 of the 12 (21%) TIGET NHx Study participants had died at the time of the interim analysis. However, none of the <i>pre-symptomatic EJ MLD</i> patients treated died. Two of the 7 subjects in the <i>symptomatic EJ MLD</i> subgroup treated with Libmeldy® died due to disease progression (parents elected not to continue full supportive care) (siehe EPAR, S. 78 [3]).</p>	

Stellungnehmer: Orchard Therapeutics

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Dauer der Beobachtungszeit der LI-Patienten betrug zum Zeitpunkt der EMA-Bewertung (Daten von März 2018) 5,4 Jahre – und alle Patienten sind aktuell am Leben (August 2021).</p> <p>Zudem sind keine behandelten präsymptomatischen EJ-Patienten (Nachbeobachtungszeit der EJ-Patienten zum Zeitpunkt der EMA Bewertung 3,5 Jahre, Daten von März 2018) verstorben – und alle entsprechend behandelten Patienten sind aktuell am Leben (August 2021).</p> <p>Von den symptomatisch behandelten EJ-Patienten sind insgesamt 3 Patienten in der Behandlungsgruppe und 3 Patienten aus der TIGET-NHx Vergleichsgruppe verstorben (basierend auf der Studie 201222). Zwei der drei Patienten aus der Behandlungsgruppe, welche verstorben sind, sind vom aktuellen Label nicht umfasst. Beide Patienten kamen nach der Behandlung in eine rapide Progressionsphase und sind an einer mit der Erkrankung verbundenen Dysphagie 8 bzw. 15 Monaten nach Behandlung verstorben. In die Fachinformation wurde aufgenommen, dass zum Zeitpunkt der Anwendung des Medikaments (bei der Infusion) der fachinformationskonforme Gesundheitszustand noch vorliegen muss – sprich: eine Progression nicht über die Einschlusskriterien hinaus fortgeschritten sein darf [1]. Zusätzlich ist ein Patient nach Behandlung mit OTL-200</p>	

Stellungnehmer: Orchard Therapeutics

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>verstorben, welches als nicht mit der Behandlung im Zusammenhang stehend gewertet wurde.</p> <p>Im Addendum I werden zudem die vier Patienten (1 LI, 3 EJ) aufgeführt, für die diese Kriterien nicht erfüllt waren und sie somit als Off-Label-Behandlung anzusehen sind (Tabelle 1-5 [6]). Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss der Off-Label-Patienten bestätigen für das IDS und die Studie 20122 die in Modul 4A dargestellten Hauptanalysen [6].</p> <p>Im Addendum II zu dieser Stellungnahme werden als Ergänzung zu den im Dossier durchgeführten Subgruppenanalysen die Daten zu den beiden Subpopulationen LI und EJ dargestellt [5].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Berücksichtigung der Ereigniszeitanalysen zum Gesamtüberleben</p>	

<p>G-BA Dossier bewertung S. 47</p>	<p>3. Die GMFC-MLD sowie der sMFS zeigen einen positiven patientenrelevanten Einfluss durch OTL-200 und sind in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen</p> <p><i>„Die Zeit unter Beobachtung unterscheidet sich zwischen den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erheblich, je nach Zeitpunkt des Einschlusses.“</i></p> <p><i>„Darüber hinaus fehlen Angaben, wie Patientinnen und Patienten, die die Fähigkeit zum freien Gehen ohne Hilfe (entspricht GMFC-MLD-Level 0) niemals erreicht haben, in dieser Auswertung berücksichtigt wurden, und für wie viele Kinder zum Zeitpunkt der Analyse keine Daten vorlagen.“</i></p> <p><i>„Im Falle fehlender Daten wurden Patientinnen und Patienten, laut Angaben in Modul 4, als Non-Responder gewertet. Es bleibt unklar, wie Todesfälle in die Analyse eingingen, da bis zu den jeweiligen Datenschnitten 3 von 29 Patientinnen und Patienten (10 %) verstorben sind, aber nur 2 Non-Responder (7 %) vom pU berichtet wurden.“</i></p> <p><i>„Aufgrund dessen werden die Ergebnisse der für den IDS präsentierten Responderanalyse für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.“</i></p> <p>Anmerkungen Orchard:</p> <p>Die GMFC-MLD und der sMFS wurden vom G-BA als patientenrelevante Endpunkte für eine Zusatznutzenbewertung prinzipiell anerkannt. Allerdings wurden aufgrund fehlender methodischer Informationen die Ergebnisse des GMFC-MLD sowie des sMFS bisher nicht herangezogen. Diese Informationen werden in der Stellungnahme nachgereicht.</p>	<p><u>GMFC (Gross Motor Function Classification)-MLD Level</u></p> <p>Es handelt sich beim GMFC-MLD um ein Klassifikationssystem zur Beschreibung grobmotorischer Funktionen von Kindern mit MLD, die mindestens 18 Monate alt sind. Das Klassifikationssystem umfasst sieben verschiedene Stufen. Die grobmotorische Funktion wird als unmittelbar patientenrelevant bewertet. Der pharmazeutische Unternehmer legt eine Ereigniszeitanalyse zum „Alter bis zum Zeitpunkt des GMFC-MLD Level ≥ 5“ vor. Der Verlust der Fähigkeiten sich selbstständig fortbewegen und selbstständig sitzen zu können (GMFC-MLD Level ≥ 5), kann als Übergang in ein schwerwiegendes Krankheitsstadium nachvollzogen werden.</p> <p>In der Geschwisterkinder-Analyse trat 1 Ereignis (8 %) bei mit OTL-200 behandelten Kindern auf, wohingegen in der natürlichen Verlaufskohorte 11 Ereignisse (100 %) berichtet wurden. In der Studie zum natürlichen Verlauf zeigte sich ein Verlust der Fähigkeit, sich selbstständig fortbewegen und sitzen zu können, in einem Alter von im Median 3,6 Jahren. Anzumerken ist jedoch, dass im OTL-200-Arm bis zu einem Alter von 2 Jahren bereits 58 % der Patienten zensiert wurden, und damit für mehr als die Hälfte der Kinder die mit OTL-200 behandelt wurden, in einem Alter, in dem Kinder der natürlichen Verlaufskohorte einen Verlust motorischer Funktionen zeigten, keine GMFC-MLD Level mehr ermittelt wurden. Aufgrund fehlender Angabe zu Zensierungsgründen wird der Endpunkt nur ergänzend herangezogen.</p> <p><u>Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung (sMFS)</u></p> <p>Bei dem sMFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der beiden Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt.</p> <p>In der durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Ereigniszeitanalyse zum „Alter bis zum Zeitpunkt des GMFC-MLD</p>
---	--	--

Im Addendum I zur Stellungnahme werden die Zensierungsgründe für die Ereigniszeitanalysen des sMFS und des GMFC-MLD dargestellt (siehe Addendum I: Tabelle 1-25, Tabelle 1-35, Tabelle 1-45 und Tabelle 1-56 [6]).

Die nachfolgenden Erläuterungen beziehen sich auf das IDS. Die Analysen zur Studie 201222 werden im Addendum I ebenfalls dargestellt [6].

Eine Analyse zur Mittelwert-Differenz im GMFC-MLD Level, in der die Patienten zu Lebensjahren 2, 3, 4 verglichen wurden, nivellierte die ursprüngliche Altersdifferenz. Zum 2. Lebensjahr war der Unterschied im GMFC-MLD-Level zwischen den beiden Armen nicht signifikant (p -Wert = 0,0912) (siehe Addendum I: Tabelle 1-50 [6]). Im Mittel zum 2. Lebensjahr wiesen TIGET-NHx-Patienten einen GMFC-MLD-Level von 2,2 und OTL-200-Patienten von 1,2 auf (siehe Addendum I: Tabelle 1-50 [6]). Ab dem 3. Lebensjahr zeigte sich die motorische Degeneration nur bei TIGET-NHx-Patienten. Im Mittel betrug das GMFC-MLD Level im TIGET-NHx-Studienarm 5, während im OTL-200-Studienarm ein GMFC-MLD Level von 1,6 vorlag. Das Hedges'g betrug -2,66 (Konfidenzintervall (KI): [-4,254; -1,063]) und lag außerhalb der Irrelevanzschwelle (siehe Addendum I: Tabelle 1-50 [6]). Zum 4. Lebensjahr betrug das GMFC-MLD Level im Mittel im NHx-Studienarm 5,4 und im OTL-200-Studienarm 1,7 (siehe Addendum I: Tabelle 1-50 [6]). Die Differenz war signifikant ($p = 0,0015$) und das Hedges'g lag außerhalb des Irrelevanzbereichs (-1,86 [-3,093; -0,633]). Diese Ergebnisse decken sich mit den o.g. Ergebnissen zum gleichen Lebensalter und stützen die Sicht von Orchard Therapeutics, dass die motorische Funktionsfähigkeit bei OTL-200 behandelten Patienten nur durch die Behandlung aufrechterhalten werden konnte, da der, in der Ausgangssituation vergleichbare TIGET-NHx-Studienarm zum 4. Lebensjahr bereits einen mittleren GMFC-MLD Level von 5,38

Level ≥ 5 “ zeigte sich, dass, wie oben beschrieben, 7 (58 %) der 12 mit OTL-200 behandelten Geschwisterkinder bis zu einem Alter von rund 2 Jahren zensiert wurden. In der natürlichen Verlaufskohorte zeigte sich ein Verlust der Fähigkeit, sich selbstständig fortbewegen und sitzen zu können, in einem Alter von im Median 3,6 Jahren. Angaben zur Beobachtungsdauer in den jeweiligen Vergleichsarmen wurden nicht identifiziert.

Im Vergleich mit der Auswertung zum „Alter bis zum Zeitpunkt des Todes“ traten die Zensierungen beim GMFC-MLD Level zu einem deutlich früheren Zeitpunkt auf. Im Gegensatz dazu lag in der natürlichen Verlaufskohorte bei der Auswertung zum „Alter bis zum Zeitpunkt eines GMFC-MLD Level ≥ 5 “ keine Zensierung vor. In die Auswertungen des kombinierten Endpunktes sMFS gingen somit für mehr als die Hälfte der Kinder aus dem OTL-200-Arm ab einem Alter von 2 Jahren lediglich Todesfälle als Ereignisse ein. Für Kinder der Studie zum natürlichen Verlauf ist dahingegen ausschließlich eine Verschlechterung der grobmotorischen Funktion als Ereignis eingegangen.

Der vorgelegte Vergleich für den Endpunkt „Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung (sMFS)“ ist nicht valide. Es können keine Aussagen zur Quantifizierung des Zusatznutzen abgeleitet werden.

zeigte, und damit eine schwerwiegende motorische Beeinträchtigung (siehe Addendum I: Tabelle 1-50 [6]).

Eine weitere Analyse über den gesamten Studienverlauf basierend auf ausschließlich Patienten, die jemals das freie Gehen explizit erreicht haben (N = 26 im OTL-200 Studienarm sowie N = 26 im TIGET-NHx-Studienarm), zeigt, dass Patienten im OTL-200-Studienarm eine signifikant höhere Chance haben keine schwerwiegende motorische Beeinträchtigung zu erleiden (auf Niveau eines dramatischen Effekts (Relatives Risiko von 8 (p-Wert = 0,0001) (siehe Addendum I: Tabelle 1-53 [6])).

Der GMFC-MLD Level ≥ 5 ist eine Komponente des sMFS, welcher auch den Tod als weitere Komponente berücksichtigt. Kritikpunkte, die die GMFC-MLD Analysen betrafen, treffen, bis auf die Berücksichtigung des Todes, auch auf das sMFS zu.

Die Ereigniszeitanalyse des sMFS beruht auf folgenden Ereignissen:

- Entweder der Patient besitzt ein GMFC-MLD Level ≥ 5 zum Zeitpunkt der Analyse (jeweiliger Datenschnitt)
- ODER
- Tod zum Zeitpunkt der Analyse (jeweiliger Datenschnitt).

Als Event wird bestimmt, welches Ereignis zuerst eintritt.

Für die binäre sMFS Responder-Analyse, in der eine Response als das Nicht-Erreichen des GMFC-MLD Level > 5 und das Überleben definiert ist, gelten zwei Patienten als Non-Responder, die im IDS ein GMFC-MLD Level > 5 (siehe Tabelle 4-46 Modul 4A) aufwiesen. Zusätzlich gingen 3 aufgetretene Todesfälle in die Analyse des sMFS ein. Damit stellen diese Patienten 5 Non-Responder für den sMFS (siehe Tabelle 4-56 Modul 4) bzw. 5 Ereignisse für die Ereigniszeitanalyse dar (N=3 Todesfälle + N=2 Non-Responder GMFC-MLD Level < 5 ; siehe Addendum I: Tabelle 1-25 [6]).

Zusätzliche Analysen für sMFS zum Lebensalter wurden durchgeführt, um unterschiedliche Beobachtungszeiten, Altersdifferenz und damit auch bei NHx-Patienten die bereits bestehende Krankheitsprogression zu nivellieren: Kaplan-Meier-Schätzer zu Lebensjahren zeigten, dass sich zum 2. Lebensjahr die Raten in den beiden Armen numerisch nicht unterschieden: Im OTL-200 Studienarm betrug der geschätzte Anteil der Patienten, die das Überleben ohne schwerwiegende motorische Beeinträchtigung erreicht haben, 100%; im TIGET-NHx-Studienarm 97%. Zum 3. Lebensjahr zeigt sich bereits eine Differenz zwischen den Armen. Im OTL-200-Studienarm sind 92% der Patienten weder verstorben noch schwerwiegend motorisch behindert, im TIGET-NHx-Studienarm sind es nur noch 58%. Zum 5. Lebensjahr sind immer noch 92 % der behandelten Patienten weder verstorben noch schwerwiegend motorisch behindert, während im TIGET-NHx-Studienarm dieser Anteil auf 39% abfällt (siehe Addendum I: Tabelle 1-26 [6]). Mit dieser Analyse, die sich in den Ergebnissen mit anderen Lebensalter-Analysen deckt, wird die Kritik zurückgewiesen, dass beide Populationen keine vergleichbaren motorischen Fähigkeiten als Ausgangsbasis aufwiesen. Die Differenz in der motorischen Funktionsfähigkeit (oder Tod) wird deutlich zum 3. Lebensjahr.

Eine binäre Analyse zeigt zum 5. Lebensjahr eine 2,4-fach höhere Chance für OTL-200-Patienten nicht zu versterben bzw. keine schwerwiegende motorische Beeinträchtigung zu erleiden (p-Wert = 0,0002, siehe Addendum I: Tabelle 1-27 [6]).

Eine Analyse zum sMFS über den gesamten Studienverlauf, basierend auf ausschließlich Patienten, die jemals explizit das freie Gehen erreicht haben, bestätigte die Ergebnisse der ITT-Population, und zeigte eine 7-fache Chance, auf Niveau eines dramatischen Effekts (Relatives Risiko von 7 (p-Wert = 0,0004), für OTL-200-Patienten nicht zu versterben bzw. schwerwiegend

	<p>motorisch beeinträchtigt zu sein (siehe Addendum I: Tabelle 1-32 [6]).</p> <p>Die Ergebnisse des sMFS und des GMFC-MLD, zeigen dass, selbst wenn das GMFC-MLD Instrument nur auf der gezielten Population mit expliziter Gehfähigkeit angewendet wird, die Ergebnisse konsistent über alle Analysen einen mehrfachen Vorteil für die behandelten Patienten zeigen.</p> <p>Die Sensitivitätsanalyse (siehe Addendum I) unter Ausschluss der Off-Label Patienten zeigen über alle Endpunkte einen Vorteil für die Behandlung mit OTL-200. Insbesondere bei den Endpunkten sMFS und GMFC-MLD ≥ 5 liegt ein dramatischer Effekt vor. Der GMFM bestätigt die Ergebnisse des Modul 4A und zeigt einen klinisch relevanten Effekt zugunsten der Behandlung.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Berücksichtigung der Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte GMFC-MLD und sMFS für das IDS und die Studie 201222</p>	
<p>G-BA Dossier bewertung S. 48</p>	<p>4. Die Ergebnisse des co-primären Endpunktes sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden, da durch ein präspezifiziertes Patienten-Matching die Vergleichbarkeit der Studienpopulationen („Strukturgleichheit“) sichergestellt wird.</p> <p><i>„Die Altersspanne umfasst im Interventionsarm und in der Folge auch im historischen Kontrollarm einen Zeitraum von insgesamt 11 Jahren. Angaben zur Altersverteilung der in die Studie TIGET-NHx eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu den beiden herangezogenen Untersuchungszeitpunkten (Monat 24 und Monat 36 nach der LIBMELDY®-Infusion) liegen weder für die Gesamtpopulation noch für die Teilgruppen mit LI- und EJ-MLD vor. Es besteht grundsätzlich die Möglichkeit, dass das Alter der nicht behandelten Kinder zum jeweiligen Zeitpunkt zum Großteil nah der Ober- oder Untergrenze der entsprechenden Altersspanne lag.</i></p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer begründet im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens die Vergleichbarkeit der untersuchten Patientenpopulationen zu OTL-200 und der natürlichen Verlaufskohorte damit, dass sich zwischen den Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich potenzieller prognostischer Faktoren in Bezug auf Genotyp, Krankheitstyp und Alter beim geschätztem Symptombeginn zeigten.</p> <p>Auch die im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen sowie die nachgereichten Informationen konnten die Unsicherheiten nicht ausräumen, inwieweit der Krankheitsverlauf durch das Vorhandensein von Symptomen und der Manifestation der Erkrankung der vom Anwendungsgebiet umfassten Patientengruppen hinreichend vergleichbar ist, als dass eine Analyse ohne Differenzierung der Patienten sachgerecht erscheint. Im Rahmen der Nutzenbewertung</p>

<p><i>Daraus kann nicht geschlussfolgert werden, dass die Studienpopulationen hinreichend strukturgleich waren.“</i></p> <p>Anmerkungen Orchard:</p> <p>Das ‚Matching‘ bei der Auswertung hat der G-BA weitgehend korrekt beschrieben, jedoch leitet Orchard Therapeutics andere Schlussfolgerungen daraus ab. Orchard Therapeutics ist der Ansicht, dass der Matching-Ansatz für den Endpunkt ‚GMFM‘ basierend auf Alter zum Zeitpunkt Jahr 2 und Jahr 3 nach Behandlung für die Nutzenbewertung zu validen und relevanten Ergebnissen führt.</p> <p>Es handelt sich um eine progressive Erkrankung, die je nach Krankheitstyp zu unterschiedlichem Lebensalter auftritt, diagnostiziert und im Rahmen des LIBMELDY®-Studien-Programms je nach Möglichkeit behandelt wurde. Die gleiche Altersspanne im TIGET-NHx-Studienarm wird zur Altersspanne im OTL-200-Studienarm gematched.</p> <p>In der LI-MLD-Gruppe entwickelte eine Person Symptome zwischen Screening und Verabreichung von OTL-200. Sie war beim Screening präsymptomatisch und wurde vor der Behandlung symptomatisch. Dieser Patient zeigte eine vergleichbare Entwicklung wie die TIGET-NHx-Studienteilnehmer, während die Mehrheit der LI-MLD-Patienten eine Entwicklung innerhalb der für gesunde Testpersonen beobachteten Bereiche aufwies.</p> <p>Die Trajekturen der gematchten Kontrollpatienten in der präsymptomatischen Phase wird hauptsächlich auf Basis des Patientenalters extrapoliert, wobei die phänotypische Variabilität, die LI-Patienten charakterisiert, nicht berücksichtigt wird. Der hohe Anteil an Geschwistern (7/9 behandelte LI-Patienten hatten jedoch ihre Geschwister in der TIGET-NHx-Gruppe) gibt eine Rückversicherung zur Gültigkeit des Matching-Ansatzes.</p>	<p>wurde daher die relevante Population, der Unterteilung im Anwendungsgebiet folgend, hinsichtlich vorhandener Symptome und der Manifestation der Erkrankung, in Kinder mit im späten Säuglings- oder frühen Kindesalter auftretenden Formen ohne klinische Manifestation der Erkrankung, und Kinder 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, unterschieden.</p> <p>[...]</p> <p>Für die Endpunktkategorie Morbidität liegen Ergebnisse zu den Endpunkten GMFC (Gross Motor Function Classification)-MLD Level und GMFM (Gross Motor Function Measure) vor. Hier kann, trotz vorhandener Unsicherheiten des historischen Vergleichs sowie der teilweise retrospektiven Endpunkterhebung, maßgeblich basierend auf den Ergebnissen zum GMFM, ein dramatischer Effekt gegenüber der natürlichen Verlaufskontrolle abgeleitet werden. Eine Manifestation der Erkrankungen war 3 Jahre nach der Behandlung mit OTL-200 noch nicht festzustellen. Die Geschwisterkinder der natürlichen Verlaufskontrolle wiesen zu diesem Zeitpunkt schwere motorische Beeinträchtigungen auf. Insgesamt lässt sich für die Endpunktkategorie Morbidität ein sehr deutlicher Vorteil für OTL-200 ableiten.</p>
--	---

Orchard Therapeutics betont hier, dass es kein individuelles Alters-Matching gab, sondern GMFM-Werte aus gleichen Altersstufen der Patienten gematched wurden (es war lediglich eine Toleranz einer Abweichung von 3 Monaten im TIGET-NHx-Studienarm nach unten erlaubt).

Im EPAR (S. 66) wurde die Bestimmung der Mittelwerte und Mittelwert-Differenzen der GMFM-Werte zu den jeweiligen Visits folgendermaßen berechnet [3]: *„The GMFM data at Year 2 and 3 were analysed, for the LI and EJ subgroups separately, using an analysis of covariance (ANCOVA) model fitting age and treatment (Libmeldy-f or TIGET NHx). Age was fitted in months for the LI subjects and in years for the EJ subjects.“*

Übersetzt:

Die GMFM-Daten in Jahr 2 und 3 wurden für die LI- und EJ-Untergruppen getrennt analysiert, wobei (für die EMA, Anmerkung Orchard) ein Kovarianzanalyse-(ANCOVA)-Modell verwendet wurde, das Alter und Behandlung (Libmeldy® oder TIGET NHx) anpasste. Das Alter wurde für die LI-Probanden in Monaten und für die EJ-Probanden in Jahren angepasst.

Dieses Vorgehen wurde von der EMA akzeptiert [3].

GMFM-Mittelwert-Differenzen im Modul 4A wurden analog zum EMA-Modell geschätzt – mit einem linearen Modell – welches bei diesem Endpunkt als äquivalent anzusehen ist.

Die EMA schlussfolgert im EPAR S. 87 [3]:

“Despite the well-known limitations related to the use of a NHx control group for registrational studies, even in rare diseases, it is acknowledged that the applicant’s efforts allowed to improve the matching strategies based on age and disease variant and, hence possibly by disease stage, by implementing both retrospective and prospective data collection, reducing the variability in operator

assessment (i.e. the same staff administered tools/assessment to both NHx and treated subjects), and using the same methodology, instrumentation, and assessments.”

In Übersetzung:

Trotz der bekannten Einschränkungen im Zusammenhang mit der Verwendung einer NHx-Kontrollgruppe für Zulassungsstudien, auch bei seltenen Krankheiten, wird anerkannt, dass die Bemühungen des Antragstellers es ermöglicht haben, die Matching-Strategien basierend auf Alter und Krankheitsvariante und damit möglicherweise nach Krankheitsstadium zu verbessern, indem sowohl eine retrospektive als auch eine prospektive Datenerhebung durchgeführt wird, und die Variabilität bei der Beurteilung reduziert wird (weil dasselbe Personal die Instrumente erhebt und Beurteilungen für NHx als auch für die behandelten Personen vornimmt), unter Verwendung derselben Methodik, Instrumentierung und Beurteilungen.

In Studien mit Patienten bei extrem seltenen Erkrankungen wie der MLD ist die Anwendung von Propensity Score Matching (PSM) aufgrund kleiner Fallzahlen extrem schwierig, weil durch das Matching die bereits geringe Zahl der Patienten noch weiter reduziert wird und sinnvolle Aussagen anhand der wenigen verbliebenen Patienten kaum mehr möglich sind [13]. Zum Beispiel wurde in einer Studie von Cenzer et al. (2020) die Anwendung des PSM bei unterschiedlichen Stichprobengrößen untersucht: Als Ergebnis wurde die Empfehlung ausgesprochen, bei einer sehr kleinen Anzahl der Verumpatienten ein Matching, Verum zu Kontrolle, von 1 : 5 durchzuführen [14]. Bei einer Übertragung auf den Evidenzkörper des IDS und die Studie 201222 würde dieses bedeuten, dass 145 Patienten im IDS bzw. 100 Patienten in der Studie 201222 als Kontrollarm notwendig gewesen wären. Daher wurde die zuvor genannte Matching-Strategie gewählt, da in

Übereinstimmung mit der EMA ein Propensity Score Matching nicht sinnvoll erschien.

Eine zusätzliche Analyse zur Altersverteilung im IDS zum Zeitpunkt der Visiten zum Jahr 2 und 3 nach der Behandlung zeigte:

- Zum Jahr 2 einen Mittelwert im OTL-200 Studienarm von 64,53 Monaten mit einer Standardabweichung von 36,72. Der Median betrug 42,96.
- Zum Jahr 2 einen Mittelwert im TIGET-NHx-Studienarm von 59,03 Monaten mit einer Standardabweichung von 26,10. Der Median betrug 47,20.
- Zum Jahr 3 einen Mittelwert im OTL-200 Studienarm von 78,12 Monaten mit einer Standardabweichung von 37,66. Der Median betrug 57,47.
- Zum Jahr 3 einen Mittelwert im TIGET-NHx-Studienarm 72,48 mit einer Standardabweichung von 32,38. Der Median betrug 58,06.

Tests auf Unabhängigkeit zeigten zum Jahr 2 und 3 nach der Behandlung keine signifikante Differenz im Alter zwischen den beiden Studienpopulationen ($p=0,3545$, $p=0,8428$) (siehe Addendum I: Tabelle 1-3 [6]). Damit ist auch die Kritik aus methodologischer Sicht, dass das Alter der Patienten nahe den gegensätzlichen Altersgrenzen liegen und damit eine Strukturungleichheit verursachen könnte, nicht haltbar. Die prognostischen Faktoren sind zwischen den betrachteten Studienarmen vergleichbar.

Tabellen mit deskriptiver Altersverteilung liegen in der beigefügten Quelle vor [15].

Die im Modul 4A dargestellten Ergebnisse zum GMFM zeigen, dass die motorischen Fähigkeiten zu Jahr 2 und Jahr 3 nach Behandlung mit LIBMELDY® klinisch relevant aufrechterhalten werden konnten

im Vergleich zu unbehandelten Patienten. Die motorischen Fähigkeiten liegen im Normal-Bereich, was für diese Erkrankung sehr beeindruckend ist. Die Analysen anhand der Subpopulationen LI und EJ, die dieses bestätigen, und die deskriptive Beschreibung der Altersverteilung zum Jahr 2 und 3 nach der Behandlung der Subpopulationen befinden sich im Addendum II [5].

Eine Analyse zu Lebensjahren zeigt ab dem 3. Lebensjahr, in Übereinstimmung mit den Ergebnissen zum GMFC-MLD Level nach Lebensjahren, eine signifikante Differenz zwischen den beiden Studienarmen. Die TIGET-NHx-Patienten erlitten einen Verlust der motorischen Fähigkeiten (Mittelwert (MW) = 7,68), während die OTL 200 Patienten eine normale motorische Entwicklung zeigten (MW = 72,23). Das Hedges' g lag außerhalb der Irrelevanzschwelle bei 6,41 [KI: 2,588; 10,241] (siehe Addendum I: Tabelle 1-66 [6]). Da der Verlust motorischer Fähigkeiten als irreversibel betrachtet wird, wird davon ausgegangen, dass die Differenz zwischen den beiden Armen langfristig bestehen bleibt, zumal die Ergebnisse zu den Visiten, Jahr 2 und 3, aus Modul 4A die signifikante Differenz zwischen den Armen nach der Behandlung bestätigen.

Konsistent über alle Endpunkte zeigt sich, dass OTL-200 behandelte Patienten nicht sterben und eine normale motorische und kognitive Entwicklung erfahren, während bei Patienten im TIGET-NHx-Studienarm rasch der motorische Funktionsverlust stattfindet, folgend von kognitiver Beeinträchtigung und einem anschließenden Tod.

Der GMFM wurde basierend auf dem Manual in der Erhebung im Evidenzkörper angewendet [10; 16]. Es ist anzumerken, dass die generelle Erfassung der motorischen Funktionen unabhängig vom Alter ist. Es ist ausschlaggebend, welche motorischen Funktionen ausgeübt werden können oder nicht und dieses ist über das gesamte Altersspektrum möglich.

Vorgeschlagene Änderung:

	<p>Der gewählte Matching-Ansatz ist wie im EMA Verfahren zu akzeptieren und die Ergebnisse des Vergleichs mit der TIGET-NHx-Studie sind bei der Bewertung zu berücksichtigen.</p>	
<p>G-BA Dossier bewertung, S. 36</p>	<p>5. Eine Erläuterung zu der Anwendung der neuropsychologischen Tests wird beigebracht. Die positiven Ergebnisse auf die kognitiven Entwicklungen sind laut EMA ‚evident‘ und sollten in der Zusatznutzenbewertung berücksichtigt werden.</p> <p><i>„Aufgrund fehlender Informationen zum Einsatz der neuropsychologischen Tests ist eine Bewertung der Objektivität nicht möglich.“</i></p> <p>Anmerkungen Orchard Therapeutics:</p> <p>Im Krankheitsverlauf der MLD kommt es neben den motorischen Funktionsverlusten, die zuerst eintreten, auch zu einer Rückentwicklung der kognitiven Funktion mit Verlust bereits erworbener sprachlicher Fähigkeiten und schließlich auch zu einer Einschränkung der weiteren geistigen Entwicklung. Der Wirkmechanismus von LIBMELDY® adressiert sowohl die Erhaltung der motorischen und als auch der kognitiven Funktionsfähigkeit.</p> <p>Das Anwendungsgebiet spiegelt die Einschränkung in Bezug auf die kognitive Funktion wider, welche sich nicht verschlechtert haben darf, sodass der Intelligenzquotient des Patienten bei ≥ 85 liegen muss, um für die Therapie mit LIBMELDY® geeignet zu sein.</p> <p>Die Erhebungen des Intelligenzquotienten/Entwicklungsquotienten (IQ/Entwicklungsquotient [Developmental Quotient, DQ], d. h. der kognitiven und sprachlichen Fähigkeiten, ergänzen die GMFM-Ergebnisse und bestätigen, dass das hochgradige Engraftment und</p>	<p>In der Gesamtbewertung der vorliegenden zum Teil dramatischen Effekte in patientenrelevanten Endpunkten, sowie vor dem Hintergrund der hohen Wahrscheinlichkeit von schweren körperlichen und <i>kognitiven Einschränkungen</i> bis hin zum Tod bei unbehandelten Kindern, lässt sich ein sehr deutlicher Vorteil von OTL-200 in der Endpunktkategorie Morbidität ableiten. Insgesamt stellt der G-BA für OTL-200 in der Behandlung von Kindern mit im späten Säuglingsalter (LI) oder frühen Kindesalter (EJ) auftretenden Formen der MLD ohne klinische Manifestation der Erkrankung einen erheblichen Zusatznutzen fest.</p>

die enzymatische Rekonstitution zu relevanten Behandlungseffekten in Bezug auf wichtige Symptomdomänen bei MLD-Patienten führen.

In den nachgereichten Unterlagen befindet sich eine Aufstellung der Zeitpunkte, zu denen die jeweiligen neuropsychologischen Testverfahren patientenspezifisch eingesetzt wurden [9].

Die neuropsychologischen Tests wurden in Abhängigkeit des jeweiligen Alters angewendet. Alle neuropsychologischen Tests wurden vom gleichen Neuropsychologen durchgeführt [10].

Bei Überschneidungen im Anwendungsalter der Instrumente wählte der Neuropsychologe auf der Grundlage seiner Erfahrung das „am besten geeignete Instrument“ für die Anwendung beim Patienten aus. Das „am besten geeignete Instrument“ war dasjenige Instrument, von dem der Neuropsychologe annahm, dass der Patient die Aufgaben am ehesten erfüllen würde, um das Risiko fehlender Daten zu vermeiden. Der Bewertungsansatz des Manuals berücksichtigt das verwendete Bewertungsinstrument, sodass die Wahl des Instruments keinen Einfluss auf die Ergebnisse haben sollte, d. h. ein Dreijähriger würde bei gleicher kognitiver Leistung die jeweils vergleichbare Punktzahl erhalten, wenn er das Bayley Scales of Infant Development-Instrument (BSID; gültig von 1 Monat bis 3,5 Jahre) oder das Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence(WPPSI)-III-Instrument (gültig für 2,5 bis 3 Jahre) verwenden würde. Die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient die BSID-Bewertung ausfüllen kann, ist jedoch größer als bei der WPPSI [10].

Zur Erhebung der neuropsychologischen Skalen ist anzumerken, dass die jeweilige altersgerechte neuropsychologische Skala in der Anwendung limitiert ist, sobald ein IQ < 40 erreicht wird – aufgrund der in Modul 4A beschriebenen Bodeneffekte.

Um den Grad der kognitiven und verbalen Beeinträchtigung unterhalb des Bodeneffekts (IQ < 40) bei stark kognitiv

<p>beeinträchtigten Patienten zu bewerten, wurde die BSID-Skala verwendet, wenn altersgerechte andere Skalen nicht mehr anwendbar waren, um selbst minimale verbleibende kognitive Funktionen zu erfassen, die die Quantifizierung eines Altersäquivalents (geistiges Entwicklungsalter) ermöglichen.</p> <p>Um einen Vergleich innerhalb eines Patienten und zwischen den Patienten zu ermöglichen, wurden die aus den WPPSI erhaltenen Werte des Entwicklungsquotienten (DQ) in ein Altersäquivalent umgewandelt [10].</p> <p>Die neuropsychologischen Tests bestehen aus validierten Tests, die bereits in anderen Nutzenbewertungsverfahren berücksichtigt wurden, wie zum Beispiel der BSID [17].</p> <p>Ergänzend zu den Ergebnissen im Modul 4A zeigen die Ergebnisse im Addendum II sowohl für LI-Patienten als auch für EJ-Patienten, dass durch die Therapie mit LIBMELDY® eine kognitive Funktion im Normalbereich aufrechterhalten wird. Bei TIGET-NHx-Patienten kommt es in der Regel zum Verlust der kognitiven Fähigkeiten. Dieses zeigt sich in den dargestellten Ergebnissen des Modul 4A sowie im Addendum II zu den Subpopulationen von LI und EJ Patienten [5].</p> <p>Dieses schlussfolgerte auch die EMA (siehe EPAR, S. 92 [3]):</p> <p><i>“For the majority of the LI MLD subjects, the cognitive performance was within range reported for healthy subjects. For the EJ MLD subjects, all 4 subjects who were treated prior to the onset of symptoms had neuropsychological composite scores that were largely within or above the normal range (score of 100 +/- SD of 15) at the time of the data cut-off, with the exception of the Processing Speed Index.”</i></p> <p>Orchard Übersetzung:</p> <p>„Bei der Mehrheit der LI-MLD-Probanden lag die kognitive Leistung innerhalb des für gesunde Probanden berichteten Bereichs. Bei</p>	
---	--

	<p>den EJ-MLD-Patienten wiesen alle 4 Patienten, die vor dem Einsetzen der Symptome behandelt wurden, neuropsychologische zusammengesetzte Scores auf, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts größtenteils innerhalb oder über dem normalen Bereich (Score von $100 \pm SD$ von 15) lagen, mit Ausnahme des Verarbeitungsgeschwindigkeitsindex.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Erfassung der kognitiven Funktion ist relevant für MLD und ist zu berücksichtigen.</p>	
<p>G-BA Dossier bewertung S. 64</p>	<p>6. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird begründet.</p> <p><i>„Es bestehen, in Anbetracht des monozentrischen Designs der Studien, jedoch Unsicherheiten hinsichtlich der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.“</i></p> <p>Anmerkungen Orchard Therapeutics:</p> <p>Orchard Therapeutics ist der Ansicht, dass die klinischen Ergebnisse mit der Behandlung von Libmeldy® im Ospedale San Raffaele im Rahmen der Entwicklungsphase auf den deutschen Versorgungskontext aus den folgenden Gründen übertragbar sind:</p> <p>1. Gemeinsame Merkmale am qualifizierten Behandlungsstandort in Deutschland und am Ospedale San Raffaele:</p> <p>Die Bereitstellung von Libmeldy® in Deutschland wird zunächst an einem einzigen Standort in Deutschland, dem Universitätsklinikum Tübingen ("UKT"), erfolgen, um die Kontrolle und Konsistenz der Behandlung mit Libmeldy sicherzustellen. Das UKT wurde aufgrund seiner Erfahrung mit</p>	<p>Wird zur Kenntnis genommen.</p>

	<p>der Behandlung von Patienten mit MLD, seines Fachwissens auf dem Gebiet der hämatopoetischen Stammzelltransplantation sowie der Fokussierung auf seltene Erkrankungen ausgewählt. Das UKT ist das führende Referenzzentrum für MLD in Deutschland und führt u.a. über 50 Stammzelltransplantationen pro Jahr durch, davon 10-20 in neurometabolischen Krankheiten.</p> <p>Aufgrund der Erfahrungen des UKT im Kontext der MLD-Behandlung sowie den Learnings aus den erfolgten Qualifizierungsmaßnahmen seitens Orchard ist zu erwarten, dass die Expertise zur Anwendung mit derjenigen am OSR vergleichbar ist. Nicht nur die Erfahrung der Stammzelltherapie sind dafür ausschlaggebend, sondern auch, dass u.a. die GMFC-MLD-Funktionsskala in Tübingen entwickelt wurde und nun international eingesetzt wird [11].</p> <p>2. Umfangreiches Qualifizierungsprogramm am qualifizierten Behandlungsstandort in Deutschland und laufende Qualitätsicherung:</p> <p>Das UKT wurde in einem Programm, das sich über 24 Monate erstreckte (4Q19 – 3Q21), für die Behandlung mit Libmeldy® qualifiziert. Dieses Programm umfasst ein Audit der Einrichtungen des UKT und des Qualitätsmanagementsystems zur Überprüfung der Einhaltung der EU-Richtlinien und der FACT-JACIE-Normen (Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy and the Joint Accreditation Committee-ISCT and EBMT [ISCT: International Society for Cellular Therapy; EBMT: European Society for Blood and Marrow Transplantation]), Probesendungen zwischen dem UKT und dem Hersteller der Gentherapieprodukte (AGC Biologics, Mailand) sowie eine umfassende Schulung des UKT-Personals in allen</p>	
--	---	--

Schritten der Behandlung mit Libmeldy, u.a. die Stammzellenentnahme und die Verabreichung des Genthherapieprodukts. Alle Behandlungsschritte sind in einem umfassenden Produkthandbuch dokumentiert [18]. Orchard Therapeutics und das UKT haben ihre Verpflichtungen zur Aufrechterhaltung der Qualität des Behandlungsprozesses mit Libmeldy® in einer Qualitätsvereinbarung niedergelegt, die alle zwei Jahre oder bei Bedarf früher aktualisiert wird. Das gleiche Qualifikationsverfahren wird angewandt, sollte ein zweiter klinischer Standort für die Behandlung mit Libmeldy® in Deutschland ausgewählt werden. Um den höchsten Behandlungsstandard auch bei den zu erwartenden sehr geringen Fallzahlen der MLD sicherzustellen, sieht die Qualitätsvereinbarung unter anderem eine Nachqualifikation vor, sollte in einem Zeitraum von über 6 Monaten kein Patient behandelt worden sein.

3. Vergleichbarer Patientenmix am qualifizierten Behandlungsstandort in Deutschland und am Ospedale San Raffaele.

In Bezug auf die Epidemiologie und Demographie ist der Behandlungsstandort in Deutschland vergleichbar mit dem OSR. Ebenso ist zu berücksichtigen, dass die Verschreibung von Libmeldy® den in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgeführten Zulassungskriterien unterliegt, die auf den Erfahrungen aus den klinischen Studien beruhen [1].

Weiterhin arbeiten das UKT, das Ospedale San Raffaele und andere qualifizierte Behandlungszentren in einem europäischen Netzwerk zusammen, um in schwierigen Fällen koordinierte Therapieentscheidungen zu treffen und sicherzustellen, dass Libmeldy® bei Patienten eingesetzt wird,

	<p>die am ehesten von der Behandlung profitieren und unter das zugelassene Anwendungsgebiet fallen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.</p>	
	<p>7. Methodische Ergänzungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Informationen zur Vorlage des Hazard Proportional Tests und Erläuterung der Zensierungen und Zensierungsgründen für die altersbezogenen Auswertungen • Umgang mit Konzept „Therapieabbrüchen“ bei Gentherapien • Auswirkung der Labelrestriktionen gemäß finalem Anwendungsgebiet für die Therapie mit Libmeldy® (Off-Label Patienten) • Erläuterungen der Protokollamendments 	<p>Wird zur Kenntnis genommen.</p>
<p>G-BA Dossier bewertung S. 46 / 47</p>	<p>Informationen zur Vorlage des Hazard Proportional Tests und Erläuterung der Zensierungen und Zensierungsgründen und Zeitpunkten für Time-to-event-Analysen</p> <p><i>„Die Ergebnisse der Ereigniszeitanalyse zum Alter zum Zeitpunkt des Todes werden aufgrund der in Kapitel 4.2 beschrieben Unsicherheiten und Limitationen nicht berücksichtigt. Überdies weist die Analyse methodische Schwächen auf, wie fehlende Angaben a) zur Anzahl der Zensierungen, b) zu Zensierungsgründen, c) zu Beobachtungszeiten sowie die Ungewissheit, ob eine Verletzung der Proportional-Hazard-Annahme vorliegt.“</i></p>	<p>Für das Gesamtüberleben zeigte sich in der Geschwisterkinder-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OTL-200 gegenüber dem natürlichen Verlauf der Erkrankung. Insgesamt ist die Beobachtungsdauer der mit OTL-200 behandelten Kinder jedoch zu kurz um belastbare Aussagen für diesen Endpunkt abzuleiten.</p> <p>Für die Endpunktkategorie Morbidität liegen Ergebnisse zu den Endpunkten GMFC (Gross Motor Function Classification)-MLD Level und GMFM (Gross Motor Function Measure) vor. Hier kann, trotz vorhandener Unsicherheiten des historischen Vergleichs sowie der teilweise retrospektiven Endpunkterhebung, maßgeblich basierend auf den Ergebnissen zum GMFM, ein dramatischer Effekt gegenüber der natürlichen Verlaufskontrolle abgeleitet werden. Eine Manifestation der Erkrankungen war 3 Jahre nach der Behandlung</p>

<p><i>„Da im vorliegen Fall seitens des pU keine Angabe zu Zensierungsgründen gemacht wurden, lässt sich nicht beurteilen, ob und in welchem Ausmaß informative Zensierungen vorlagen.“</i></p> <p>Anmerkungen Orchard Therapeutics:</p> <p>Orchard Therapeutics ist der Ansicht, dass die Verwendung des Hazard Ratio zu Darstellung der Time-to-event-Analysen gerechtfertigt ist. Der Hazard Proportional Test für die Analysen Alter zum Zeitpunkt des Todes, Alter zum Zeitpunkt einer schweren motorischen Beeinträchtigung oder Tod und Alter bis zum GMFC-MLD-Level ≥ 5 ist nicht signifikant (siehe Addendum I: Tabelle 1-8, Tabelle 1-16, Tabelle 1-24, Tabelle 1-34, Tabelle 1-44, Tabelle 1-55 [6]), womit die Voraussetzung zur statistischen Berechnung des Hazard Ratio erfüllt sind. Das Hazard Ratio ist das geeignete Effektmaß, um unterschiedliche Beobachtungszeiten zu berücksichtigen.</p> <p>Der Datenschnitt für die Time-to-event-Analysen zu den Endpunkten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter zum Zeitpunkt des Todes • Alter zum Zeitpunkt einer schweren motorischen Beeinträchtigung oder Tod • Alter bis zum Zeitpunkt GMFC-MLD-Level ≥ 5 <p>fand für die Patienten der Studie 201222 zum 30.03.2018, CUP 207394 zum 05.01.2018, CUP 206258 zum 05.12.2018, HE 205029 zum 05.12.2018 sowie TIGET-NHx 01.09.2017 statt.</p> <p>Im Addendum I der Stellungnahme werden die Zensierungen für das Alter zum Zeitpunkt des Todes, Alter zum Zeitpunkt einer schweren motorischen Beeinträchtigung oder Tod und Alter bis zum Zeitpunkt des GMFC-MLD-Level ≥ 5 und die jeweiligen</p>	<p>mit OTL-200 noch nicht festzustellen. Die Geschwisterkinder der natürlichen Verlaufskontrolle wiesen zu diesem Zeitpunkt schwere motorische Beeinträchtigungen auf. Insgesamt lässt sich für die Endpunktkategorie Morbidität ein sehr deutlicher Vorteil für OTL-200 ableiten.</p> <p>Für die Endpunktkategorie Lebensqualität liegen keine Daten vor.</p>
--	--

<p>Zensierungsgründe dargestellt (siehe Addendum I: Tabelle 1-9, Tabelle 1-17, Tabelle 1-25, Tabelle 1-35, Tabelle 1-45 und Tabelle 1-56 [6]).</p> <p>Für das Gesamtüberleben lagen 29 OTL-200 behandelte Patienten vor, 3 Patienten waren verstorben und 26 Patienten waren im Follow-Up. Von 31 TIGET-NHx-Patienten waren 15 Patienten verstorben, 5 Patienten waren Lost-to-Follow-Up, 9 Patienten befanden sich im Follow-Up und 2 Patienten wurden aufgrund der Protokollverletzung zensiert. Die Protokollverletzungen gründeten auf der Inanspruchnahme einer anderen Therapie. Dafür wurde im TIGET-NHx-Studienprotokoll festgelegt, dass die Datensammlung für diese Patienten bis zum Startpunkt der alternativen Therapiegabe begrenzt wird (siehe Nachreichung der Studienprotokolle).</p> <p>Zensierungsgründe für die Analysen Alter zum Zeitpunkt einer schweren motorischen Beeinträchtigung oder Tod und Alter bis zum GMFC-MLD-Level ≥ 5 liegen im Addendum I vor [6].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Berücksichtigung der time-to-event-Analysen für die Endpunkte Gesamtüberleben, sMFS und GMFC sowie der Zensierungsgründe für den Evidenzkörper in der Nutzenbewertung</p>	
<p>Umgang mit Konzept „Therapieabbrüchen“ bei Gentherapien</p> <p>Anmerkungen Orchard Therapeutics:</p> <p>Bei einer Gentherapie wie LIBMELDY[®] sind folgende Überlegungen bei der Erfassung von Therapieabbrüchen zu berücksichtigen: Therapieabbrüche im Rahmen der Sicherheit im eigentlichen Sinne können im Rahmen der Behandlung mit LIBMELDY[®] nur während der vorbereitenden Phase vor der Behandlung/Infusion auftreten, d. h. z.B. bei Problemen mit der Zellentnahme oder der Herstellung sowie im Rahmen der Konditionierung vor der eigentlichen</p>	<p>Wird zur Kenntnis genommen.</p>

	<p>Applikation. Auch kann vor der Infusion bei der Überprüfung des Gesundheitszustandes festgestellt werden, dass der Patient für die Therapie auf Grund der Krankheitsprogression nicht mehr geeignet ist. Hat die Applikation von LIBMELDY® erst einmal stattgefunden, kann der Patient die Therapie nicht mehr abbrechen, da es sich bei einer Gentherapie um eine einmalige Applikation handelt.</p> <p>Davon sind Studienabbrecher zu unterscheiden.</p>	
	<p>Auswirkung der Labelrestriktionen gemäß finalem Anwendungsgebiet für die Therapie mit Libmeldy® (Off-Label Patienten)</p> <p>Anmerkungen Orchard Therapeutics:</p> <p>Im Rahmen der Zulassung wurde für die Anwendung von Libmeldy® bei Patienten mit einer frühsymptomatischen EJ-Form der Erkrankung folgende Aspekte im Anwendungsgebiet berücksichtigt:</p> <p>Der Patient muss in der Lage sein, unabhängig zu gehen, was bedeutet, dass der GMFC-MLD Score des Patienten ≤ 1 ist. Wenn sich die kognitive Funktion des Patienten noch nicht verschlechtert hat, muss der IQ des Patienten bei ≥ 85 liegen.</p> <p>Im Addendum I dieser Stellungnahme werden in der Tabelle 1-5 die Patienten aufgelistet, die diese Kriterien nicht erfüllen und somit als Off-Label gemäß finaler Zulassung zu betrachten sind. Daher wurden diese Patienten im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse ausgeschlossen. Die Ergebnisse bestätigen die Hauptanalysen im Modul 4A sowohl für das IDS als auch für die Studie 201222. Die Ergebnisse sind im Addendum I dargestellt [6].</p>	<p>Wird zur Kenntnis genommen</p>
	<p>Erläuterungen der Protokollamendments:</p> <p>Anmerkungen Orchard Therapeutics:</p>	<p>Wird zur Kenntnis genommen.</p>

	<p>Im Addendum I werden in der Tabelle 1-1 und Tabelle 1-2 Erläuterungen zu den durchgeführten Protokollamendments der Studie 201222 sowie des CUP 206258 aufgeführt, um unklare Punkte seitens des G-BA zu adressieren [6; 10].</p>	
--	--	--

Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency (EMA) 2021. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Libmeldy, Stand: 28.06.2021.
2. van Rappard, D. F., Boelens, J. J. & Wolf, N. I. 2015. Metachromatic leukodystrophy: Disease spectrum and approaches for treatment. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*, 29, 261-73.
3. European Medicines Agency (EMA) 2020. European Assessment Report Libmeldy.
4. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2010. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV).
5. Orchard Therapeutics 2021. Addendum II zu Modul 4A.
6. Orchard Therapeutics 2021. Addendum I zu Modul 4A.
7. Ospedale San Raffaele - Prof. Luigi Naldini 2019. SR-TIGET: Observational Protocol Rev. no. 8, 11.02.2019.
8. Ospedale San Raffaele - Prof. Luigi Naldini 2016. Protocollo Osservazionale, Versione corrente 7.0, 20.07.2016.
9. Orchard Therapeutics 2021. Übersicht neuropsychologische Erhebungen.
10. Ospedale San Raffaele - Prof. Alessandro Aiuti - Dr. Francesca Fumagalli - Dr. Valeria Calbi 2021. G-BA evaluation of Libmeldy (ref.: OTL-200; 2021-05-01-D-678).
11. Kehrer, C., Blumenstock, G., Raabe, C. & Krageloh-Mann, I. 2011. Development and reliability of a classification system for gross motor function in children with metachromatic leukodystrophy. *Developmental medicine and child neurology*, 53, 156-60.
12. Fumagalli, F., Zambon, A. A., Rancoita, P. M. V., Baldoli, C., Canale, S., Spiga, I., Medaglini, S., Penati, R., Facchini, M., Ciotti, F., Sarzana, M., Lorioli, L., Cesani, M., Natali Sora, M. G., Del Carro, U., Cugnata, F., Antonioli, G., Recupero, S., Calbi, V., Di Serio, C., Aiuti, A., Biffi, A. & Sessa, M. 2021. Metachromatic leukodystrophy: A single-center longitudinal study of 45 patients. *Journal of inherited metabolic disease*.
13. Holmes, W. 2010. Using Propensity Scores With Small Samples.
14. Cenzer, I., Boscardin, W. J. & Berger, K. 2020. Performance of matching methods in studies of rare diseases: a simulation study. *Intractable Rare Dis Res*, 9, 79-88.
15. Orchard Therapeutics 2021. Altersverteilung IDS und Studie 201222.
16. Russel, J. 2002. Gross Motor Function Measure (GMFM-66 & GMFM-88) User's Manual.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. Nutzenbewertung Dossierbewertung für Orphan Drugs Asfotase alfa (Strensiq®) von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.
18. Orchard Therapeutics 2020. Produkthandbuch Libmeldy (Atidarsagen autotemcel).

5.2 Stellungnahme: bluebird bio (Switzerland) GmbH

Datum	06.08.2021
Stellungnahme zu	Atidarsagen autotemcel OTL-200/Libmeldy®
Stellungnahme von	<i>bluebird bio (Switzerland) GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: bluebird bio (Switzerland) GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 02.08.2021 wurde für die Gentherapie Atidarsagen autotemcel OTL-200 (Libmeldy®) die Dossierbewertung durch den G-BA veröffentlicht. Die Zulassung erstreckt sich auf das folgende Anwendungsgebiet:</p> <ul style="list-style-type: none">• <i>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:</i><ul style="list-style-type: none">a) <i>Bei Kindern mit im späten Säuglingsalter (Late Infantile (LI)) oder frühen Kindesalter (Early Juvenile (EJ)) auftretenden Formen, ohne klinische Manifestation der Erkrankung.</i>b) <i>Bei Kindern mit der EJ-Form mit frühzeitiger klinischer Manifestation der Erkrankung, die jedoch noch selbstständig gehen können, vor dem Einsetzen einer kognitiven Verschlechterung [1].</i> <p>Die Firma bluebird bio vertreibt und entwickelt ebenfalls Gentherapien. Somit ist bluebird bio als pharmazeutischer Unternehmer von der Bewertung von Libmeldy® betroffen und beteiligt sich an dem Stellungnahmeverfahren.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: bluebird bio (Switzerland) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 17 ff.	<p>Berücksichtigung der Studie TIGET-NHx</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Der G-BA zieht die Studie TIGET-NHx zum natürlichen Verlauf der Erkrankung für die Bewertung des Zusatznutzens von Libmeldy® nicht heran. Dies begründet der G-BA damit, dass der pU keine hinreichende Vergleichbarkeit der Studienpopulationen zeigen konnte. So unterscheiden sich gemäß G-BA insbesondere das Alter und die Symptomatik der Patienten bei Studieneinschluss. Auch wenn diese Unterschiede methodisch zu diskutieren sind, ist die Nichtberücksichtigung der TIGET-NHx Studie allein aus formalen Gründen nicht sachgerecht. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Zulassungsstudie war unter anderem die Verbesserung des Index der grobmotorischen Funktion (GMFM-Gesamtscore) bei behandelten Patienten um > 10 % <u>verglichen mit den GMFM-Scores im altersgematchten, unbehandelten, historischen MLD-Kontrollkollektiv</u> (d. h. TIGET-NHx Studie). Der Vergleich der mit Libmeldy® behandelten Patienten mit der TIGET-NHx Studie war somit präspezifiziert im Studienprotokoll vorgesehen und ist somit auch folgerichtig integraler Bestandteil der europäischen Zulassung. So fußt die europäische Zulassung von Libmeldy®</p>	<p>Für die Bewertung des Ausmaßes eines Zusatznutzens von OTL-200 liegen Ergebnisse eines integrierten Datensatzes aus den vier Zulassungsstudien im Vergleich zu einer historischen Kontrolle vor. Dieser lässt, insbesondere aufgrund von bestehenden Unsicherheiten inwieweit der Krankheitsverlauf durch das Vorhandensein von Symptomen und der Manifestation der Erkrankung der vom Anwendungsgebiet umfassten Patientengruppen hinreichend vergleichbar ist, als dass eine Analyse ohne Differenzierung der Patienten sachgerecht erscheint, keine Quantifizierung des Zusatznutzens zu.</p> <p>Für die Quantifizierung des Zusatznutzens wurde vorwiegend auf die durchgeführte Geschwisterkinder-Analyse abgestellt. Trotz der auch in der Geschwisterkinder-Analyse vorhandenen Unsicherheiten und Limitationen wird der vorgelegte Vergleich aufgrund des sehr ähnlichen Krankheitsverlaufs bei Geschwistern und der damit verbundenen hinreichenden Strukturgleichheit der Vergleichsarme, der großen Effekte in der Endpunktkategorie Morbidität, die nicht allein durch Zufallseffekte auf Basis dieser Unsicherheiten erklärbar sind, für die Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen.</p>

Stellungnehmer: bluebird bio (Switzerland) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>maßgeblich auf den Vergleich mit der TIGET-NHx Studie, dies wird auch durch die Darstellung des Vergleiches in der Fachinformation von Libmeldy® unter 5.2 sichtbar [1; 2]. So ist es mindestens fraglich, warum die europäische Arzneimittelagentur diese Evidenz heranzieht, der G-BA diese jedoch ablehnt. Auch aus formalen Gründen ist das Vorgehen des G-BA nicht sachgerecht. So wird in § 35a Abs. 1 SGB V für Arzneimittel für seltene Leiden festgelegt, dass der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt gilt [3]. Somit sieht der Gesetzgeber die zur Zulassung führenden Studien als die Maßgeblichen an. Dies bestätigt auch der G-BA in der Verfahrensordnung im 5. Kapitel in § 18 Abs. 3:</p> <p><i>„Für die erstmalige Bewertung nach § 35a SGB V zum Zeitpunkt der Markteinführung sind für die Bewertung des Arzneimittels mit neuen Wirkstoffen grundsätzlich die Zulassungsstudien zugrunde zu legen.“</i> [4]</p> <p>In den in der Verfahrensordnung folgenden Maßgaben für Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankungen wird nichts Abweichendes zu der Grundlage der Bewertung durch den G-BA definiert. So muss folgerichtig für die Bewertung von Libmeldy® als seltenes Arzneimittel die zulassungsbegründenden Studien – inklusive der TIGET-NHx – herangezogen werden.</p> <p>Neben dieser formalen Argumentation wird die Nichtberücksichtigung der TIGET-NHx Studie der besonderen</p>	<p>Dabei wird auch die Schwere und der progrediente Verlauf der Erkrankung berücksichtigt, die im natürlichen Krankheitsverlauf mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit zu schweren körperlichen Einschränkungen, bis hin zum Tod, führt.</p>

Stellungnehmer: bluebird bio (Switzerland) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Krankheitsschwere der MLD nicht gerecht. Aufgrund des Wirksamkeitsprofils von Libmeldy® und des natürlichen Krankheitsverlaufes der MLD ist ein Einsatz bei präsymptomatischen Kindern beziehungsweise bei Kindern mit der EJ-Form mit frühzeitiger klinischer Manifestation der Erkrankung (die jedoch noch selbstständig gehen können, vor dem Einsetzen einer kognitiven Verschlechterung) beschränkt. Somit ergibt es sich folgerichtig, dass in einer Studie zur Untersuchung des natürlichen Verlaufes der Erkrankung keine Patienten eingeschlossen werden, die diese Kriterien erfüllen. Dies würde so dann bedeuten, dass Kinder die einzig verfügbare Therapieoption verwehrt bleibt. Um dennoch einen Vergleich gegenüber des natürlichen Krankheitsverlaufes / Best Supportive Care (BSC) zu erlauben, hat der pU ein Matching-Verfahren angewendet, um die Patienten aus dem Integrated Data Set (IDS) und der Studie TIGET-NHx hinsichtlich der MLD-Form und des Lebensalters anzugleichen. Aus Sicht der EMA sind die durch den pU durchgeführten statistischen Adjustierungen geeignet, um einen Vergleich von Libmeldy® mit dem natürlichen Verlauf/BSC durchzuführen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Studie TIGET-NHx ist als pivotale Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Libmeldy® heranzuziehen.</p>	

Stellungnehmer: bluebird bio (Switzerland) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 69 ff.	<p>Interpretation der GMFC-Ergebnisse</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Der G-BA führt aus, dass die vorliegenden Ergebnisse der motorischen Funktion gemessen mittels GMFM ohne Vorliegen eines adäquaten Vergleichs nicht sinnvoll interpretiert werden können. Bezüglich der Nicht-Berücksichtigung des Vergleichs wurde bereits im vorherigen Punkt Stellung genommen. Aufgrund des mangelnden Vergleichs kann der G-BA keine Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten der Kategorie „Morbidity“ treffen. Diese Einschätzung verkennt die Krankheitsschwere und den natürlichen Verlauf der MLD. Die MLD ist dadurch charakterisiert, dass sie unbehandelt zu einem raschen Fortschreiten der Erkrankung führt, inklusive zum Verlust der motorischen Fähigkeiten. Zu Baseline zeigte sich bei den Patienten ein mittlerer GMFM-Wert von 69,9 %. Nach der Verabreichung von Libmeldy® stieg der mittlere GMFM-Wert bis zu Jahr 2 numerisch auf 75,86 % an und lag zu Jahr 3 bei 73,01 %. Somit wurde nicht nur das Studienziel (die Progressionsverlangsamung um 10 %), sondern viel mehr eine numerische Verbesserung erreicht. Eine Stabilisierung der motorischen Funktionen bei Kindern mit MLD bedeutet keine Krankheitsprogression, während Kinder aus der TIGET-NHx Studie im selben Alter sämtliche motorische Fähigkeiten</p>	<p><u>GMFC (Gross Motor Function Classification)-MLD Level</u></p> <p>Es handelt sich beim GMFC-MLD um ein Klassifikationssystem zur Beschreibung grobmotorischer Funktionen von Kindern mit MLD, die mindestens 18 Monate alt sind. Das Klassifikationssystem umfasst sieben verschiedene Stufen. Die grobmotorische Funktion wird als unmittelbar patientenrelevant bewertet. Der pharmazeutische Unternehmer legt eine Ereigniszeitanalyse zum „Alter bis zum Zeitpunkt des GMFC-MLD Level ≥ 5“ vor. Der Verlust der Fähigkeiten sich selbstständig fortbewegen und selbstständig sitzen zu können (GMFC-MLD Level ≥ 5), kann als Übergang in ein schwerwiegendes Krankheitsstadium nachvollzogen werden.</p> <p>In der Geschwisterkinder-Analyse trat 1 Ereignis (8 %) bei mit OTL-200 behandelten Kindern auf, wohingegen in der natürlichen Verlaufskohorte 11 Ereignisse (100 %) berichtet wurden. In der Studie zum natürlichen Verlauf zeigte sich ein Verlust der Fähigkeit, sich selbstständig fortbewegen und sitzen zu können, in einem Alter von im Median 3,6 Jahren. Anzumerken ist jedoch, dass im OTL-200-Arm bis zu einem Alter von 2 Jahren bereits 58 % der Patienten zensiert wurden, und damit für mehr als die Hälfte der Kinder die mit OTL-200 behandelt wurden, in einem Alter, in dem Kinder der natürlichen Verlaufskohorte einen Verlust motorischer Funktionen zeigten, keine GMFC-MLD Level mehr ermittelt wurden. Aufgrund</p>

Stellungnehmer: bluebird bio (Switzerland) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>verloren haben. Dieser besondere Therapieeffekt wird auch durch die EMA hervorgehoben:</p> <p><i>„In more practical terms, while at the same chronological age untreated NHx controls had lost all locomotion function and head and trunk control indicated by a GMFC-MLD level of 6, the early symptomatic EJ subjects had maintained part of their motor function (two subjects, both at level 3) or even were able to walk independently for short distance (one subject)“ .[2]</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Ergebnisse der motorischen Funktion gemessen mittels GMFM sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Libmeldy® heranzuziehen.</p>	<p>fehlender Angabe zu Zensierungsgründen wird der Endpunkt nur ergänzend herangezogen.</p>

Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency (EMA) Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Libmeldy® Last Updated 28.06.2021.
2. European Medicines Agency (EMA) 2020. CHMP Assessment Report.
3. Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz (BJV) 2019. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss 2021. Verfahrensordnung des Gemeinsames Bundesausschusses, in Kraft getreten am 03. August 2021.

5.3 Stellungnahme: Novartis Gene Therapies EU Ltd.

Datum	12.08.2021
Stellungnahme zu	Atidarsagen autotemcel OTL-200/Libmeldy® 2021-05-01-D-678
Stellungnahme von	<i>Novartis Gene Therapies EU Ltd.</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Gene Therapies EU Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Novartis Gene Therapies erforscht und vertreibt gentherapeutische Arzneimittel. Daher reicht Novartis Gene Therapies zur Nutzenbewertung von Atidarsagen autotemcel OTL-200/Libmeldy® – 2021-05-01-D-678 eine Stellungnahme als betroffenes Unternehmen ein.</i></p>	
<p>Anmerkung:</p> <p>Festlegung der Therapiekosten für Atidarsagen autotemcel OTL-200</p> <p>Gentherapien setzen bei Erkrankungen, die meist äußerst schwerwiegend sind und einen chronischen und oft tödlichen Verlauf besitzen, an der Krankheitsursache an und erzielen durch einmalige Applikation potentiell langfristige Therapieeffekte.</p> <p>Die Kostenbetrachtung im Rahmen der frühen Nutzenbewertung basiert maßgeblich auf dem Konzept von Jahrestherapiekosten, das für chronische Erkrankungen auf kontinuierliche Therapien ausgelegt ist. Dies ist für Gentherapeutika allerdings nicht sachgerecht.</p> <p><u>Im Einzelnen:</u></p> <p>Die Dossiervorlage ist ausgelegt für die Kostendarstellung von Therapien, die entweder zeitlich begrenzt auf eine Behandlungs- und Wirkdauer von unter einem Jahr sind, dauerhaft angewendet werden (kontinuierlich) oder zwar zeitlich begrenzt, aber länger als ein Jahr durchgeführt werden. Die Therapiesituation mit Gentherapien weicht grundsätzlich hiervon ab:</p>	<p>Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.</p> <p>Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.</p> <p>Bei Atidarsagen autotemcel OTL-200 handelt es sich um ein Zellprodukt, welches aus autologen CD34+-Stammzellen hergestellt wird. Zur Gewinnung des Zellmaterials ist daher regelhaft eine HSZ-Mobilisierung und Leukapherese notwendig. Da die HSZ-Mobilisierung und</p>

Stellungnehmer: Novartis Gene Therapies EU Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Es handelt sich bei Gentherapien um Therapien, die einmalig angewendet werden.</p> <p>2. Die Effekte von Gentherapien sind potentiell lebenslang anhaltend.</p> <p>Die spezielle Therapiesituation bei der Behandlung mit Gentherapien lässt sich als „Jahrestherapiekosten“, wie in der Dossievorlage vorgesehen, nicht adäquat abbilden. Es ergeben sich im Rahmen der Kostendarstellung auf Grundlage der Dossievorlage folgende Herausforderungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Kosten von Gentherapien fallen einmalig zum Beginn der Behandlung an, während die Therapieeffekte, die oft erst langfristig nachgewiesen werden können, im Kostenabschnitt der Dossievorlage unberücksichtigt bleiben. - Darüber hinaus stehen dem einmaligen Therapieansatz von Gentherapien in der Regel <i>Best Supportive Care</i> (BSC) und ggf. weitere Behandlungsalternativen (sofern verfügbar und zugelassen) mit kontinuierlicher, lebenslanger Anwendung gegenüber, wie vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier von Atidarsagen autotemcel OTL-200 dargestellt. <p>Die Konsequenz daraus ist, dass eine potentielle, vergleichende Kostenanalyse basierend auf dem Konzept von Jahrestherapiekosten unausweichlich zu Verzerrungen zuungunsten der Gentherapien führt, da die Einmalkosten von Gentherapien auch bereits Kosten über</p>	<p>Leukapherese Teil der Herstellung des Arzneimittels gemäß § 4 Absatz 14 AMG ist, fallen diesbezüglich keine weiteren Kosten für das zu bewertende Arzneimittel an.</p> <p>Vor der Infusion von Atidarsagen autotemcel OTL-200 muss eine vollständige myeloablative Konditionierung durchgeführt werden. Da diese ausschließlich im Rahmen der stationären Versorgung erfolgt, werden die der GKV zusätzlich anfallenden Kosten im stationären Bereich im Beschluss dargestellt. Die Fachinformation von Atidarsagen autotemcel enthält keine Vorgaben über die Art und Dauer der einzusetzenden Arzneimittel für die Konditionierung, zudem können die Kosten der hierfür verwendeten Wirkstoffe (beispielsweise für den in den klinischen Studien verwendeten Wirkstoff Busulfan) in Form von krankenhausespezifischen Zusatzentgelten anfallen. Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind daher nicht bezifferbar.</p>

Stellungnehmer: Novartis Gene Therapies EU Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mehrere Jahre bzw. lebenslange Kosten bei einer potentiellen Heilung umfassen, während dagegen die Kosten für kontinuierliche Therapien bzw. BSC <u>jährlich</u> über den gesamten Behandlungszeitraum anfallen [1].</p> <p><u>Fazit:</u></p> <p>Das Konzept von Jahrestherapiekosten ist für Gentherapien mit einmaliger Anwendung und langfristigen Therapieeffekten nicht adäquat.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Keine weiteren Anmerkungen.	

Literaturverzeichnis

1. Iges Institut (2018): Langwirksame Gentherapien: aktuelle Entwicklungsaktivitäten und Herausforderungen für das GKV-System. [Zugriff: 06.08.2021]. URL: https://www.iges.com/sites/iges.de/myzms/content/e6666/e22790/e23474/e23475/e23476/attr_obj23480/IGES_LangwirksameGentherapien_20180906_ger.pdf.

5.4 Stellungnahme: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Datum	20.08.2021
Stellungnahme zu	Atidarsagen autotemcel OTL-200/Libmeldy
Stellungnahme von	<i>Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG Jägerstraße 27 10117 Berlin Deutschland</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 02. August 2021 die Nutzenbewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden gem. § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO für den Wirkstoff Atidarsagen autotemcel OTL-200 (Libmeldy) veröffentlicht.</p> <p>OTL-200 ist zugelassen für die Behandlung 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</p> <p>a) Kindern mit im späten Säuglings- oder frühen Kindesalter auftretenden Formen, ohne klinische Manifestation der Erkrankung;</p> <p>b) Kindern mit der im frühen Kindesalter auftretenden Form mit frühzeitiger klinischer Manifestation der Erkrankung, die jedoch noch selbstständig gehen können, vor dem Einsetzen einer kognitiven Verschlechterung.</p> <p>Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG (nachfolgend Takeda) arbeitet an der Entwicklung eines Arzneimittels zur Behandlung der metachromatischen Leukodystrophie, und ist somit gemäß 5. Kapitel § 19 Absatz 1 Satz 1 VerfO als betroffener pharmazeutischer Unternehmer zur schriftlichen Stellungnahme berechtigt (1).</p> <p>Von diesem Recht macht Takeda Gebrauch und nimmt nachfolgend Stellung zur Nutzenbewertung des G-BA für den Wirkstoff Atidarsagen autotemcel/OTL-200.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 28, Zeile 28	<p>„Der Endpunkt „GMFC-MLD“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.“</p> <p>Anmerkung: Takeda befürwortet die Akzeptanz des Morbiditäts-Endpunktes GMFC-MLD für die Nutzenbewertung durch den G-BA. Bei der Beurteilung der Validität ist die vorliegende Datenlage differenziert zu betrachten. Seit Publikation der Validierungsstudie von Kehrer et al. findet dieses Instrument regelhaft Verwendung zur Beurteilung der motorischen Funktion erkrankter Kinder sowohl im praktischen Alltag als auch im Rahmen von klinischen Studien (2-4) . Aus Sicht von Takeda kann in Anbetracht dieser seltenen Erkrankung von einer plausiblen und validen Erfassung des Krankheitsstadiums hinsichtlich der grobmotorischen Funktion ausgegangen werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine.</p>	Wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 47, Zeile 15	<p>„Auswertungen für den IDS werden vom pU für die Anzahl der Responder und das Alter bis zu GMFC-MLD-Level ≥ 5 präsentiert.“</p> <p>Anmerkung: Takeda unterstützt den Ansatz im Rahmen einer Responderanalyse den Behandlungserfolg über ein Responsekriterium zu operationalisieren. Im vorliegenden Verfahren wurde ein Responsekriterium über ein GMFC-MLD-Level < 5 definiert. Diesem Vorgehen stimmt Takeda zu.</p> <p>Des Weiteren merkt Takeda an, dass bei einem solchen Vorgehen einer alleinigen Berücksichtigung einer absoluten Grenze unter anderem mildere Krankheitsverläufe per se zu einem länger anhaltenden Therapieansprechen führen als schneller fortschreitende Verläufe. Dies könnte insbesondere bei nicht-randomisierten Vergleichen zu Verzerrungen führen. Aus diesem Grunde ist eine Einbeziehung des Baseline-Levels in das Responsekriterium oder ein anderes geeignetes Vorgehen zur Adjustierung der Baseline-Unterschiede von zusätzlichem Wert.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine.</p>	Wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis

1. Takeda (Shire). A Study of Intrathecal SHP611 in Participants With Late Infantile Metachromatic Leukodystrophy (Embolden). ClinicalTrialsgov Identifier: NCT03771898. 2018.
2. Beschle J, Doring M, Kehrer C, Raabe C, Bayha U, Strolin M, et al. Early clinical course after hematopoietic stem cell transplantation in children with juvenile metachromatic leukodystrophy. *Mol Cell Pediatr.* 2020;7(1):12.
3. Groeschel S, Kuhl JS, Bley AE, Kehrer C, Weschke B, Doring M, et al. Long-term Outcome of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients With Juvenile Metachromatic Leukodystrophy Compared With Nontransplanted Control Patients. *JAMA Neurol.* 2016;73(9):1133-40.
4. National Organization for Rare Disorders. The Natural History of Metachromatic Leukodystrophy Study (HOME Study). ClinicalTrialsgov Identifier: NCT04628364. 2020.

5.5 Stellungnahme: Dr. Christiane Kehrer, Universitäts-Kinderklinik Tübingen

Datum	23. August 2021
Stellungnahme zu	Libmeldy™ (Atidarsagen autotemcel, OTL-200)
Stellungnahme von	<i>Dr. Christiane Kehrer Universitäts-Kinderklinik Tübingen, Abteilung Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie, Sozialpädiatrie</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Christiane Kehrer, Abteilung Paediatrische Neurologie und Entwicklungsmedizin, Universitätskinderklinik, Tübingen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Zentrum für seltene Erkrankungen (ZSE) des Universitätsklinikums Tübingen betreuen wir u. a. Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen zu denen auch die hier gegenständliche Metachromatische Leukodystrophie (MLD) zählt. Das Universitätsklinikum ist zudem das einzige deutsche Zentrum, welches aufgrund der erfolgten Qualifizierung in 2021 Patienten mit Libmeldy behandeln können wird. Zudem bin ich als Autorin eines der in der Nutzenbewertung von Libmeldy™ genutzten Fragebögen [1; 2; 3].</p> <p>Wir möchten nachfolgend Stellung nehmen zu einigen der im Rahmen der Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundes-ausschusses (G-BA) für das zur Behandlung der MLD zugelassenen Arzneimittels Libmeldy angesprochenen Punkte. Dies wären konkret:</p> <ul style="list-style-type: none">• die Verwendung von Daten zum natürlichen Krankheitsverlauf als Vergleich für die Wirksamkeitsdaten von Libmeldy,• der Einsatz der Gross Motor Function Classification MLD (GMFC-MLD) zur Messung der motorischen Funktion als patientenrelevantem Parameter sowie• die potenziellen Auswirkungen einer supportiven Therapie auf die Krankheitsprogression der MLD.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nutzen bewertung, Seite 6 6 ff.	<p>Verwendung von Daten zum natürlichen Krankheitsverlauf als Vergleich für die Wirksamkeitsdaten von Libmeldy</p> <p>Es handelt sich bei der MLD um eine äußerst seltene Erkrankung: Angaben zur Prävalenz liegen zwischen 0,1 und 0,16 pro 100 000 Personen in Europa [4; 5]. Es stehen bisher keine relevanten medikamentösen Alternativen zur Verfügung, so dass bei Verfügbarkeit einer hochwirksamen Therapie aus ethischen Gründen heraus keine placebokontrollierte Studie mehr durchgeführt werden kann. Dies wurde auch im Rahmen der wissenschaftlichen Beratungen, dokumentiert im EPAR, so festgehalten [6]. Dabei sollten soweit möglich zur Komplettierung der Datensätze auch retrospektive Daten zu den einzelnen Patienten erhoben werden, um den natürlichen Verlauf so gut wie möglich zu rekonstruieren.</p> <p>Dieses Vorgehen haben wir auch in der Tübinger Kohorte entsprechend durchgeführt – und darauf verwiesen, dass auch retrospektiv eine valide Datenerhebung zu den einzelnen hier adressierten Endpunkten möglich ist [2; 3; 7]. Zudem ist festzuhalten, dass der Krankheitsverlauf bis zur Diagnosestellung immer nur retrospektiv erhoben werden kann, es sei denn, die Diagnose konnte bereits präsymptomatisch gestellt werden (z.B. falls es bereits betroffenen Geschwisterkinder gibt).</p>	<p>Für die Bewertung des Ausmaßes eines Zusatznutzens von OTL-200 liegen Ergebnisse eines integrierten Datensatzes aus den vier Zulassungsstudien im Vergleich zu einer historischen Kontrolle vor. Dieser lässt, insbesondere aufgrund von bestehenden Unsicherheiten inwieweit der Krankheitsverlauf durch das Vorhandensein von Symptomen und der Manifestation der Erkrankung der vom Anwendungsgebiet umfassten Patientengruppen hinreichend vergleichbar ist, als dass eine Analyse ohne Differenzierung der Patienten sachgerecht erscheint, keine Quantifizierung des Zusatznutzens zu.</p> <p>Für die Quantifizierung des Zusatznutzens wurde vorwiegend auf die durchgeführte Geschwisterkinder-Analyse abgestellt. Trotz der auch in der Geschwisterkinder-Analyse vorhandenen Unsicherheiten und Limitationen wird der vorgelegte Vergleich aufgrund des sehr ähnlichen Krankheitsverlaufs bei Geschwistern und der damit verbundenen hinreichenden Strukturgleichheit der Vergleichsarme, der großen Effekte in der Endpunktkategorie Morbidität, die nicht allein durch Zufallseffekte auf Basis dieser Unsicherheiten erklärbar sind, für die Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>Dabei wird auch die Schwere und der progrediente Verlauf der Erkrankung berücksichtigt, die im natürlichen Krankheitsverlauf mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit zu schweren körperlichen Einschränkungen, bis hin zum Tod, führt.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aus Sicht unserer Arbeitsgruppe entspricht das Vorgehen im Rahmen der TIGET-NHx Studie weitgehend dem Vorgehen aus unserem LEUKONET- Ansatz mit einer monozentrischen Datenerhebung</p> <p>Angesichts des zu erwartenden Krankheitsverlaufs in den frühen Formen der MLD ist ein eine konventionelle, placebo-kontrollierte Studie aus ethischen Gründen nicht vertretbar. Dagegen wird aus meiner Sicht und aus der Sicht meiner Ko-Autoren den Vergleich mit einer natürlichen Verlaufskohorte grundsätzlich begrüßt. An mehreren Stellen der Nutzenbewertung wird näher auf die Methodik der Studie TIGET-NHx bzw. deren Unterschiede zu den Studien mit Libmeldy als Intervention eingegangen. So wird beispielsweise der Unterschied im Symptomstatus und in den grobmotorischen Funktionen zwischen den beiden Gruppen (natürlicher Krankheitsverlauf vs. Intervention) zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses hervorgehoben.</p> <p>Für die betrachteten Patientenpopulationen (präsymptomatische LI und prä- und frühsymptomatische EJ Patienten*) haben wir auch in unserer Kohorte feststellen können, dass für alle beobachteten Parameter LI und EJ Patienten einen rapideren Verlauf haben als die Gruppen der spätjuvenilen und erwachsenen Patienten [3].</p> <p>Es ist aus unserer Sicht zu erwarten, dass sich Patienten mit einem frühen Krankheitsbeginn (LI und EJ) in ihrer Erstsymptomatik ähneln, d.h. eine Veränderung der motorischer Fähigkeiten steht im Vordergrund, begleitet zum Teil von kognitiven Auffälligkeiten.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die im EPAR zu Libmeldy dargestellten Analysen der grobmotorischen Funktion berücksichtigen sowohl die Krankheitsform als auch das Alter. Aufgrund des ähnlichen Krankheitsverlaufs ist ein Vergleich zwischen mit Libmeldy behandelten Patienten und Patienten in einer historischen Verlaufskohorte bei einem vergleichbaren Alter sinnvoll. Die von uns veröffentlichte Analyse zum Zusammenhang zwischen dem Alter bei Symptombeginn und der Krankheitsprogression bei MLD- Patienten unterstützt die Verwendung eines derartigen Ansatzes [3]: Sowohl Patienten mit der spätinfantilen (LI, d. h. Symptombeginn $\leq 2,5$ Jahre; $n = 35$) als auch der frühjuvenilen Form (EJ, d. h. Symptombeginn zwischen 2,6 und < 6 Jahren; $n = 18$) zeigten eine vergleichbar rasche Krankheitsprogression. Alle dieser Patienten zeigten zu Symptombeginn motorische Funktionseinschränkungen, bei einigen waren auch die kognitiven Funktionen bereits betroffen. Es wies jedoch keiner der Patienten ausschließlich Einschränkungen der kognitiven Funktion auf. Betrachtet man im Unterschied dazu Patienten mit der spätjuvenilen (LJ, d. h. Symptombeginn zwischen 6 und < 16 Jahren; $n = 38$) oder der adulten Form (d. h. Symptombeginn ≥ 16 Jahre; $n = 6$), so gab es hier Patienten, die über lange Zeit nur kognitive Funktionseinschränkungen aufwiesen und einen deutlich langsameren Krankheitsverlauf zeigten.</p> <p>Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass eine vergleichende Analyse basierend auf dem Lebensalter zwischen den mit Libmeldy</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	behandelten Patienten und den Patienten mit natürlichem Krankheitsverlauf aus unserer Sicht angemessen ist, da Patienten mit einem Krankheitsbeginn im frühen Kindesalter (LI und EJ), die hier relevant sind, einen sehr homogenen Verlauf zeigen.	
utzenbewertung, Seite 28 ff.	<p>Einsatz der GMFC-MLD zur Messung der motorischen Funktion als patientenrelevantem Parameter</p> <p>Bei der GMFC-MLD handelt es sich um ein in unserem Hause entwickeltes Klassifikationssystem zur Beurteilung der grobmotorischen Funktionen bei MLD- Patienten. Die nachfolgenden Angaben zum GMFC-MLD beziehen sich auf unsere Veröffentlichung zur Entwicklung des Instruments [1].</p> <p>Da die im Verlauf der Erkrankung zunehmende Verschlechterung der motorischen Funktionen eines der Hauptsymptome der Erkrankung ist, war es unser Ziel, die Erfassung der motorischen Funktionen bei MLD- Patienten zu standardisieren – sowohl vor dem Hintergrund der Erhebung von Daten zum natürlichen Krankheitsverlauf als beispielsweise auch von Daten im Rahmen klinischer Studien zu experimentellen Therapieansätzen. Die GMFC-MLD wurde nach dem Modell des GMFCS (gross motor function classification system) entwickelt, dieses stammt aus Kanada und erfasst standardisiert die motorische Funktion bei Kindern mit Cerebralparese, einer statischen motorischen Erkrankung [8].</p>	<p><u>GMFC (Gross Motor Function Classification)-MLD Level</u></p> <p>Es handelt sich beim GMFC-MLD um ein Klassifikationssystem zur Beschreibung grobmotorischer Funktionen von Kindern mit MLD, die mindestens 18 Monate alt sind. Das Klassifikationssystem umfasst sieben verschiedene Stufen. Die grobmotorische Funktion wird als unmittelbar patientenrelevant bewertet. Der pharmazeutische Unternehmer legt eine Ereigniszeitanalyse zum „Alter bis zum Zeitpunkt des GMFC-MLD Level ≥ 5“ vor. Der Verlust der Fähigkeiten sich selbstständig fortbewegen und selbstständig sitzen zu können (GMFC-MLD Level ≥ 5), kann als Übergang in ein schwerwiegendes Krankheitsstadium nachvollzogen werden.</p> <p>In der Geschwisterkinder-Analyse trat 1 Ereignis (8 %) bei mit OTL-200 behandelten Kindern auf, wohingegen in der natürlichen Verlaufskohorte 11 Ereignisse (100 %) berichtet wurden. In der Studie zum natürlichen Verlauf zeigte sich ein Verlust der Fähigkeit, sich selbstständig fortbewegen und sitzen zu können, in einem Alter von im Median 3,6 Jahren. Anzumerken ist jedoch, dass im OTL-200-Arm bis zu einem Alter von 2 Jahren bereits 58 % der Patienten</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das GMFCS stellte zwar eine gute Ausgangsbasis dar, jedoch mussten für die Nutzbarkeit bei MLD- Patienten entsprechende Modifikationen vorgenommen werden, um das Instrument an den uns bekannten Krankheitsverlauf von MLD anzupassen. Ein wesentlicher Unterschied ist beispielsweise die Notwendigkeit der Definition eines Levels 0, d. h. eines Status ohne Funktionseinschränkungen, da dies bei einer neurodegenerativen Erkrankung wie MLD einen erreichbaren Status darstellt. Per Definition ist jedoch bei Patienten mit Zerebralparese die motorische Funktion bereits ab Geburt atypisch, so dass diese keinen normalen Funktionsstatus erreichen können [9]. Zudem sollte eine Beurteilung auch aufgrund von anamnestischen Daten möglich sein, da eine progrediente Erkrankung wie die MLD selten von Anfang an erfasst werden kann.</p> <p>Vor der Entwicklung der GMFC-MLD auf Basis des GMFCS haben wir uns auf die Berücksichtigung der folgenden sechs wichtigen Aspekte verständigt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die Kategorien sollten alle klinisch relevanten Stadien der grobmotorischen Funktion umfassen, welche im Rahmen der MLD auftreten können. 2. Wie zuvor bereits erwähnt, muss es ein Level 0 geben, welches als normale grobmotorische Funktion definiert ist. 	<p>zensiert wurden, und damit für mehr als die Hälfte der Kinder die mit OTL-200 behandelt wurden, in einem Alter, in dem Kinder der natürlichen Verlaufskohorte einen Verlust motorischer Funktionen zeigten, keine GMFC-MLD Level mehr ermittelt wurden. Aufgrund fehlender Angabe zu Zensierungsgründen wird der Endpunkt nur ergänzend herangezogen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ol style="list-style-type: none"> 3. Es sollten keine Angaben zur Aufrechterhaltung bestimmter motorischer Funktionen über die Zeit enthalten sein (z. B. Aufrechterhaltung von in einem bestimmten Lebensalter erreichten Funktionen). 4. Da es unterschiedliche Formen der MLD gibt, sollten die Kriterien altersunabhängig sein, um einen Vergleich der Daten zu ermöglichen. Als kleinster gemeinsamer Nenner hinsichtlich der grobmotorischen Funktionen bietet sich hier das unabhängige Gehen an, welches sowohl repräsentativ für jüngere als auch ältere Kinder ist. Für die praktische Anwendung der GMFC-MLD bedeutet dies, dass diese erst für Patienten ab einem Alter von 18 Monaten geeignet ist, in dem 99% der Kinder bereits das unabhängige Gehen erlernt hat [10]. 5. Die Anwendung medizinischer Hilfen bzw. von Hilfsmitteln zur Unterstützung der Mobilität sollte kein Bestandteil des Klassifikationssystems sein, da deren Einsatz bei degenerativen Erkrankungen üblicherweise weniger häufig erfolgt. 6. Ferner sollte das Klassifikationssystem einfach und auf Basis schriftlicher Angaben wie beispielsweise in Patientenakten anzuwenden sein. 	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ergebnis der Anpassung des GMFCS unter Berücksichtigung der vorgenannten Aspekte ist das aus sieben unterschiedlichen Leveln bestehende Klassifikationssystem des GMFC-MLD, welches von Level 0 „selbstständiges altersgerechtes Gehen ohne Unterstützung“ bis hin zu Level 6 „Verlust jeglicher Fortbewegung einschließlich Verlust von Kopf- und Rumpfkontrolle“ jegliche für MLD- Patienten relevanten grobmotorischen Zustände abdeckt. Die Begrenzung auf insgesamt sieben sehr klar definierte Level und die Möglichkeit der Anwendung basierend auf schriftlichen Angaben erleichtern den Einsatz in der klinischen Praxis.</p> <p>Die Interrater-Reliabilität der GMFC-MLD wurde anhand einer zufällig ausgewählten Stichprobe von 15 Patienten aus einem Kollektiv von insgesamt 57 Patienten mit der spätinfantilen oder juvenilen Form der MLD überprüft: Zunächst wurde die GMFC-MLD anhand von zwei Beispielfällen sechs verschiedenen Bewertern vorgestellt. Anschließend wurden jedem der Bewerter aus der Grundstichprobe von 15 Patienten jeweils 10 Patienten zur Beurteilung mittels GMFC-MLD zufällig zugeteilt, so dass am Ende jeder der 15 Patienten von vier unterschiedlichen Bewertern beurteilt worden war. Die Beurteilung fand basierend auf den jeweiligen Krankenakten statt. Es zeigte sich über sowohl auf Ebene des gesamten Klassifikationssystems als auch auf Ebene der einzelnen Level eine hohe Interrater-Reliabilität, so dass es sich bei der GMFC-MLD um ein valides Instrument handelt.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hinsichtlich der Einstufung sowohl seitens Orchard Therapeutics als auch des G-BA stimmen wir zu, dass das Erreichen eines Levels von 5 oder 6 einer bedeutenden und einschneidenden Veränderung für die Patienten entspricht. Wir können aus der klinischen Erfahrung nur unterstreichen, dass der Verlust der Sitzfähigkeit und/oder jeglicher Fortbewegung dramatische Folgen für die Patienten und ihre Eltern bzw. Betreuungspersonen hat.</p> <p>Insgesamt stellt die GMFC-MLD ein wichtiges Instrument zur Erfassung der Auswirkungen der MLD auf die grobmotorischen Fähigkeiten der davon betroffenen Kinder dar. Im Unterschied zu dem ebenfalls eingesetzten Instrument Gross Motor Function Measure (GMFM) ist die GMFC-MLD spezifisch an die physische Entwicklung von MLD- Patienten angepasst, während der GMFM für Kinder mit Zerebralparese entwickelt wurde. Ferner ist eine Anwendung des GMFM basierend auf Krankenakten, d. h. retrospektiv, nicht möglich. Aus unserer Sicht haben beide Messinstrumente jedoch einen relevanten Stellenwert für die Beurteilung von MLD- Patienten, so dass Erhebungen zu beiden Instrumenten für die Beurteilung der Wirksamkeit von Interventionen zur Behandlung der MLD relevant sind.</p>	
Nutzen bewertung,	Potenzielle Auswirkungen einer supportiven Therapie auf die Krankheitsprogression der MLD	Für die Quantifizierung des Zusatznutzens wurde vorwiegend auf die durchgeführte Geschwisterkinder-Analyse abgestellt. Trotz der auch in der Geschwisterkinder-Analyse vorhandenen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 6 8	<p>Ein ebenfalls im Rahmen der Nutzenbewertung herausgestellter Aspekt ist der mögliche Einfluss der Anwendung einer supportiven Therapie auf die Studienergebnisse. Hierzu ist allgemein zu sagen, dass die Möglichkeiten einer Behandlung der MLD äußerst begrenzt sind. In Abhängigkeit der individuell vorliegenden Symptomatik und der Krankheitsprogression kommen für die Patienten beispielsweise Maßnahmen wie Sprach- oder Physiotherapie in frühen Krankheitsstadien oder bei weiterer Krankheitsprogression eine unterstützende Ernährung mittels Sonde in Frage.</p> <p>Alle diese Maßnahmen haben jedoch keinen Einfluss auf die Krankheitsprogression und dienen lediglich dazu, die Symptome des Patienten möglichst angemessen zu behandeln, um für eine Erleichterung der Krankheitssymptomatik und eine möglichst weitgehende Aufrechterhaltung der Lebensqualität zu sorgen. Dementsprechend würden wir auch keinem Patienten derartige supportive Maßnahmen vorenthalten, wenn nicht der explizite Wunsch danach besteht, beispielsweise in Palliativsituationen bei Verzicht auf weitere lebenserhaltende Maßnahmen. Daher ist es aus unserer Sicht nicht maßgeblich, ob der Patient eine Gentherapie erhalten hat oder nicht: Wenn eine entsprechende Symptomatik besteht, werden in beiden Fällen entsprechende supportive Maßnahmen ergriffen, um diese zu lindern. Die Betreuung des individuellen Patienten und seiner Symptome steht hier im Vordergrund.</p>	<p>Unsicherheiten und Limitationen wird der vorgelegte Vergleich aufgrund des sehr ähnlichen Krankheitsverlaufs bei Geschwistern und der damit verbundenen hinreichenden Strukturgleichheit der Vergleichsarme, der großen Effekte in der Endpunktkategorie Morbidität, die nicht allein durch Zufallseffekte auf Basis dieser Unsicherheiten erklärbar sind, für die Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>Dabei wird auch die Schwere und der progrediente Verlauf der Erkrankung berücksichtigt, die im natürlichen Krankheitsverlauf mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit zu schweren körperlichen Einschränkungen, bis hin zum Tod, führt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Kehrer, C., Blumenstock, G., Raabe, C. & Krägeloh-Mann, I. 2011. Development and reliability of a classification system for gross motor function in children with metachromatic leucodystrophy. *Developmental medicine and child neurology*, 53, 156-60.
2. Kehrer C, Blumenstock G, Gieselmann V, Krägeloh-Mann I. 2011. The natural course of gross motor deterioration in metachromatic leukodystrophy, *Dev Med Child Neurol*. Sept; 53(9):850-5
3. Kehrer, C., Elgün, S., Raabe, C., Böhringer, J., Beck-Wödl, S., Bevot, A., Kaiser, N., Schöls, L., Krägeloh-Mann, I. & Groeschel, S. 2021. Association of Age at Onset and First Symptoms With Disease Progression in Patients With Metachromatic Leukodystrophy. *Neurology*, 96, e255-e66.
4. Orphanet Report Series 2020. Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data.
5. Orphanet Online 2021. Leukodystrophie, metachromatische [Online]. Verfügbar unter:https://www.orpha.net/consor/cgi.in/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=112&Disease_Search_diseaseGroup=MLD&Disease_Dise%80%A6 [Zugriff am 15.02.2021].
6. European Medical Agency. EMA/584450/2020. CHMP assessment report. Libmeldy
7. Kehrer C, Gröschel S, Kustermann-Kuhn B, Bürger F, Köhler W, Kohlschütter A, Bley A, Steinfeld R, Gieselmann V, Krägeloh-Mann I. 2014. Language and cognition in children with metachromatic leukodystrophy: onset and natural course in a nationwide cohort. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 9:18, 1-9
8. Palisano R., Rosenbaum, P., Walter, S., Russell, D., Wood, E. & Galuppi, B. 1997. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Developmental medicine and child neurology*, 39, 214-23.
9. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE) 2000. Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. *Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE)*. *Developmental medicine and child neurology*, 42, 816-24.
10. WHO Motor Development Study: Windows of achievement for six gross motor development milestones. 2006 *Acta Paediatrica Supplement*;450:86-95

5.6 Stellungnahme: Prof. Dr. med. Peter Lang, Universitäts-Kinderklinik Tübingen

Datum	23. August 2021
Stellungnahme zu	Libmeldy (Atidarsagen autotemcel, OTL-200)
Stellungnahme von	<i>Prof. Dr. med. Peter Lang Komm. Ärztlicher Direktor Abt.I Bereichsleiter Stammzelltransplantation Universitäts-Kinderklinik Tübingen</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Peter Lang, Bereichsleiter Stammzelltransplantation, Universitäts-Kinderklinik Tübingen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Universitätsklinikum Tübingen gehört zu den führenden Zentren für die hämatopoietischen Stammzelltransplantation (HSZT) in Deutschland und versorgt u. a. Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen wie z. B. der Metachromatischen Leukodystrophie (MLD), welche hier einen der Forschungsschwerpunkte darstellt .</p> <p>Als kommissarischer ärztlicher Direktor und Bereichsleiter der Stammzelltransplantation möchte ich nachfolgend Stellung nehmen zur Frage der Übertragbarkeit der Ergebnisse der klinischen Studien Libmeldy bzw. OTL-200 im Ospedale San Raffaele (Mailand, Italien) auf den deutschen Versorgungskontext.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nutzen- bewertung, Seite 64	<p>Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den monozentrischen Studien mit Libmeldy bzw. OTL-200 auf den deutschen Versorgungskontext:</p> <p>G-BA Zitat (Nutzenbewertung, 02. August 2021):</p> <p><i>„Es bestehen, in Anbetracht des monozentrischen Designs der Studien, jedoch Unsicherheiten hinsichtlich der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext“.</i></p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Das Universitätsklinikum Tübingen hat ein umfangreiches Transplantationsprogramm unter meiner Leitung mit einem Volumen von ca. 50 Transplantationen pro Jahr, inklusive 5-10 neurometabolischen Indikationen.</p> <p>Die Abteilung Neuropädiatrie im UKT, geleitet von Herrn Prof. Neu- derzeit kommissarischer Leiter- und Herrn Dr. Gröschel ist aufgrund der langjährigen Expertise in der Behandlung und Nachsorge von MLD-Patienten in Deutschland und europaweit als führendes Referenzzentrum anerkannt.</p> <p>Darüberhinaus haben das UKT und Orchard in den vergangenen 12 Monaten ein umfangreiches Qualifikationsprogramm mit den an der Behandlung beteiligten Ärzten umgesetzt, um alle Schritte im Zusammenhang mit der Therapie mit Libmeldy bzw.</p>	Wird zur Kenntnis genommen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>OTL-200 abzustimmen und die qualitätsgerechte Versorgung von künftigen MLD-Patienten am UKT zu gewährleisten.</p> <p>Die Qualitätsstandards werden künftig sowohl vom UKT als auch vom Hersteller regelmäßig (mindestens aber jährlich) geprüft und angepasst.</p> <p>Aus diesen Gründen sind m. E. die Voraussetzungen geschaffen, damit die Ergebnisse aus den Studien mit Libmeldy bzw. OTL-200 im Ospedale San Raffaele in Mailand auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.</p>	

5.7 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.8.2021
Stellungnahme zu	Atidarsagen autotemcel OTL-200 (Libmeldy®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. August 2021 eine von der G-BA-Geschäftsstelle erstellte Nutzenbewertung zu Atidarsagen autotemcel OTL-200 (Libmeldy®) von Orchard Therapeutics GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Atidarsagen autotemcel OTL-200 ist als Gentherapie zugelassen zur 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:</p> <ul style="list-style-type: none">• 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. <p>Die Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle basiert auf nicht vergleichenden Studien. Die Ergebnisse werden lediglich deskriptiv dargestellt. Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen erheblichen Zusatznutzen.</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzen-tragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</p> <p>Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA relevante Endpunkte (z.B. ARSA-Aktivität) nicht berücksichtigt wurden. Der Ausschluss der Endpunkte widerspricht u.a. der Feststellung der Zulassungsbehörde, die diese Studienendpunkte als bewertungsrelevant und nutzentragend einstuft.</p> <p>Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant und vor dem Hintergrund der Therapiesituation einer multiresistenten Infektionskrankheit auch vom besonderen gesellschaftlichen Stellenwert. Sie sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nicht-Berücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse</p>	<p>Für die Bewertung des Ausmaßes eines Zusatznutzens von OTL-200 liegen Ergebnisse eines integrierten Datensatzes aus den vier Zulassungsstudien im Vergleich zu einer historischen Kontrolle vor. Dieser lässt, insbesondere aufgrund von bestehenden Unsicherheiten inwieweit der Krankheitsverlauf durch das Vorhandensein von Symptomen und der Manifestation der Erkrankung der vom Anwendungsgebiet umfassten Patientengruppen hinreichend vergleichbar ist, als dass eine Analyse ohne Differenzierung der Patienten sachgerecht erscheint, keine Quantifizierung des Zusatznutzens zu.</p> <p>Für die Quantifizierung des Zusatznutzens wurde vorwiegend auf die durchgeführte Geschwisterkinder-Analyse abgestellt. Trotz der auch in der Geschwisterkinder-Analyse vorhandenen Unsicherheiten und Limitationen wird der vorgelegte Vergleich aufgrund des sehr ähnlichen Krankheitsverlaufs bei Geschwistern und der damit verbundenen hinreichenden Strukturgleichheit der Vergleichsarme, der großen Effekte in der Endpunktkategorie Morbidität, die nicht allein durch Zufallseffekte auf Basis dieser Unsicherheiten erklärbar sind, für die Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>Dabei wird auch die Schwere und der progrediente Verlauf der Erkrankung berücksichtigt, die im natürlichen Krankheitsverlauf mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit zu schweren körperlichen Einschränkungen, bis hin zum Tod, führt.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Atidarsagen autotemcel OTL-200

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 6. September 2021

von 13.30 Uhr bis 14.28 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Orchard Therapeutics GmbH:**

Herr Koebel

Herr Dr. Essing

Herr Dr. Volmer

Frau Dr. Balko

Angemeldete Teilnehmende der Firma **bluebird bio (Switzerland) GmbH:**

Frau Harder

Herr Hilbert

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novartis Gene Therapies EU Ltd.:**

Frau Dr. Hofmaier

Herr Dr. Harms

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG:**

Herr Dr. Müller

Herr Dr. Kaiser

Angemeldete Teilnehmende der **Universitäts-Kinderklinik Tübingen:**

Frau Prof. Dr. Krägeloh-Mann

Angemeldete Teilnehmende für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa) e. V.:**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 13:30 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Wir sind noch ein wenig vor der Zeit, aber es sind alle eingeloggt; deshalb können wir beginnen. Wir fahren in der Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel des G-BA fort, zu der ich die externen Teilnehmerinnen und Teilnehmer ganz herzlich begrüße. Wir sind im Stellungnahmeverfahren Atidarsagen zur Behandlung der MLD. Wir haben hier als Basis die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 2. August 2021, weil es sich um ein Orphan handelt und wir vor diesem Hintergrund die Dossierbewertung immer selbst machen. Wir haben Stellungnahmen vorliegen zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer, Orchard Therapeutics, von bluebird bio, von Novartis Gene Therapies und von Takeda Pharma, dann von klinischen Sachverständigen, von Frau Dr. Christiane Kehrer, Abteilung Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie, Sozialpädiatrie der Universitätsklinik Tübingen, und von Herrn Professor Dr. Lang, ebenfalls von der Universitäts-Kinderklinik Tübingen. Von den Verbänden hat sich der vfa mit einer Stellungnahme zu Wort gemeldet.

Ich muss zunächst die Anwesenheit überprüfen, weil wir wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer, Orchard Therapeutics, müsste Herr Koebel, Herr Dr. Essing, Herr Dr. Volmer und Frau Dr. Balko anwesend sein, von der Uni-Kinderklinik Tübingen müsste Frau Professor Dr. Krägeloh-Mann anwesend sein, Herr Dr. Lang vom Uni-Klinikum Tübingen ist nicht zugeschaltet, er fehlt. Dann von bluebird Frau Harder und Herr Hilbert, von Novartis Gene Therapies Frau Dr. Hofmaier – fehlt – und Herr Dr. Harms, von Takeda Herr Dr. Müller und Herr Dr. Kaiser, und Herr Rasch ist auch noch da. Ist noch jemand zugeschaltet, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Es winkt keiner, ich sehe auch keine Wortmeldung.

Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, auf die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte zum Anwendungsgebiet und insbesondere zur Dossierbewertung einzugehen, damit wir danach in die Frage-und-Antwort-Runde eintreten können. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Herr Koebel, bitte schön, Sie haben das Wort.

Herr Koebel (Orchard Therapeutics): Vielen Dank für die einführenden Worte, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses! Vielen Dank für die Möglichkeit, heute zu Libmeldy Stellung nehmen zu dürfen. Mein Name ist Nicolas Koebel, ich bin der Geschäftsführer der Firma Orchard in Deutschland. Ich bin ein Elsässer und lebe in London und bitte die Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses um Nachsicht, wenn mein Deutsch im Laufe der Diskussion nicht ganz perfekt ist. Zu meiner Unterstützung bin ich begleitet von drei Kollegen: Herr Dr. Mirko Essing verantwortet die medizinischen Aspekte der Firma in Europa, Herr Dr. Timm Volmer und Frau Dr. Valentina Balko von SmartStep haben uns bei der Zusammenstellung des Dossiers unterstützt und sind mit den technischen Aspekten vertraut.

Ich möchte nun ein paar Worte zur Indikation und zur Gentherapie mit Libmeldy sagen. Die Indikation, die wir heute besprechen, umfasst die frühen Formen der metachromatischen Leukodystrophie oder MLD. Es handelt sich hier um eine außerordentliche Krankheit. Zum einen ist sie mit einer Zielpopulation von 1 bis 3 Patienten in Deutschland äußerst selten. Zum anderen ist die MLD äußerst dramatisch in ihrem Verlauf. Sie ist gekennzeichnet durch einen fortschreitenden und unaufhaltsamen Verlust der motorischen und kognitiven Funktionen der Patienten und durch den unweigerlichen frühen Tod im Alter von 10 bis maximal 20 Jahren, je nach Krankheitsform. Die Therapie, die wir heute diskutieren, ist Libmeldy.

Sie sind bestimmt alle mit der autologen Gentherapie vertraut. Deshalb gehe ich nicht auf den Wirkungsmechanismus dieser Therapie ein. Wichtig sind aber die Effekte der Therapie. Die Daten zeigen, dass die Effekte von Libmeldy im Hinblick auf die motorische Funktion, die kognitive Funktion und das Überleben der Patienten beeindruckend und sogar dramatisch sind. Die Frage ist, wie robust man diese Effekte im Kontext einer äußerst seltenen und lebensbedrohlichen Krankheit belegen kann. Aus ethischen Gründen war es schwer zu vertreten, für den Zweck eines direkten Vergleichs Patienten, die für Libmeldy geeignet waren, von einer potenziell kurativen Therapie auszuschließen und sie einem fatalen Krankheitsverlauf auszuliefern. Deshalb hat man sich für einen indirekten Vergleich zwischen auf der einen Seite mit Libmeldy behandelten Patienten und auf der anderen Seite einer natürlichen Verlaufskohorte entschieden.

Die Daten zu Libmeldy wurden ab dem Jahr 2010 im Rahmen von klinischen Studien und Early-Access-Programmen erhoben. Dagegen wurden bereits seit 2004 Daten zu unbehandelten Patienten erhoben. Daraus entsteht zwangsläufig eine Diskrepanz in der Länge der Beobachtungszeit, die aber für die Validität des Vergleichs zwischen Libmeldy und der natürlichen Verlaufskohorte nicht ausschlaggebend ist. Wir sind davon überzeugt, dass der Umfang und die Methodik der Studien einen robusten Vergleich gewährleisten. Der integrierte Datensatz zu Libmeldy umfasst Daten von 29 behandelten Patienten. Das ist das Zehnfache der jährlichen Inzidenz in Deutschland. Die Daten wurden mit Daten in einer natürlichen Verlaufskohorte von 31 unbehandelten Patienten verglichen. Diese Patienten sind in ihren Voraussetzungen, das heißt im Hinblick auf Genotyp und Krankheitsform, mit den mit Libmeldy behandelten Patienten vergleichbar. Es wurden in den Studien unterschiedliche und relevanten Aspekte der Krankheit untersucht: die motorische Funktion, die kognitive Funktion sowie das Überleben. Beim Vergleich zwischen Libmeldy und der natürlichen Verlaufskohorte wurden wesentliche Faktoren berücksichtigt, unter anderem die Krankheitsform und das Alter der Patienten, sodass nur die Behandlung mit Libmeldy als bedeutendster Faktor fungiert. Ich möchte noch hinzufügen, dass alle Untersuchungen – sowohl im Interventionsarm als auch in der natürlichen Verlaufskohorte – im gleichen Krankenhaus von den gleichen Assessoren mit den gleichen Instrumenten durchgeführt worden sind. Dieser Ansatz wurde von der EMA explizit als adäquat angesehen und hat zur vollständigen Zulassung von Libmeldy im Dezember letzten Jahres geführt.

Zum Schluss möchte ich nochmals die dramatischen Effekte der Behandlung mit Libmeldy betonen. Die klinischen Daten zeigen, dass Libmeldy zu einer beeindruckenden und bisher unvorstellbaren Verbesserung der motorischen und kognitiven Funktionen der Patienten führt. Bei einer früheren Diagnose vor Erscheinung der klinischen Symptome ermöglicht Libmeldy sogar eine normale Entwicklung, sodass die betroffenen Kinder nicht nur überleben, sondern sich auch aktiv in die Gesellschaft integrieren können. Diese Perspektive steht im starken Kontrast zur Degeneration unbehandelter Patienten, die schwerst behindert in der frühen Lebensphase versterben. Dieser dramatische Kontrast kann nicht unbeachtet bleiben. Dieser Kontrast inspiriert uns, Libmeldy in Zusammenarbeit mit anderen Partnern in Deutschland zu implementieren, um damit das Schicksal der betroffenen Kinder und deren Angehörigen zu verändern. – Damit gebe ich das Wort zurück. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Koebel, für diese Einführung. Die MLD ist in der Tat ein Krankheitsbild, das man im Bereich der Ultra-Orphans ansiedeln muss. Vor diesem Hintergrund habe ich zunächst zwei, drei Fragen an Frau Professor Krägeloh-Mann. Sie haben es schon gesagt, Herr Koebel, wie der „normale“ – in Anführungszeichen – unbehandelte Krankheitsverlauf ist. Frau Krägeloh, vielleicht könnten Sie uns ein wenig in das Krankheitsbild einführen? In welchem Alter werden üblicherweise die betroffenen Kinder diagnostiziert? Dann: Wie sieht der natürliche untherapierte Krankheitsverlauf hier aus? Das hat Herr Koebel schon angesprochen. Haben sich die supportiven Therapieoptionen in diesem Therapiegebiet in den vergangenen Jahren verändert? Zeigt sich hier möglicherweise durch Therapieoptionen, die sich ergeben haben,

ein Einfluss auf die Krankheitsprogression? Und – das ist die entscheidende Frage; auch das hat Herr Koebel gerade adressiert –: Welchen Einfluss hat eine zeitlich frühe Behandlung in Bezug auf die Krankheitsprogression? Ist es also in der Tat so, dass man mit einer früh einsetzenden wirksamen Therapieoption im Prinzip die beschriebenen dramatischen Effekte, die durch einen ungehinderten Progress entstehen, fast vollständig eliminieren kann? Da müssen Sie uns vielleicht noch ein wenig mitnehmen, damit wir uns ein Bild von dieser Erkrankung machen können. – Frau Krägeloh.

Frau Prof. Dr. Krägeloh-Mann (Universitäts-Kinderklinik Tübingen): Ja, gerne, Herr Hecken. – Die MLD ist eine sehr seltene Erkrankung, die im Schnitt zwischen dem 2. Lebensjahr beginnt und sich praktisch über die ganze Lebensspanne manifestieren kann, abhängig von der Restenzymaktivität, die der genetische Defekt, die dieses Enzym kodiert, die Arylsulfatase A, noch zulässt. Die frühen Verlaufsformen sind aber bei Weitem die häufigsten. Traditionell wird eingeteilt zwischen einer spätinfantilen Verlaufsform, deren Beginn vor dem Alter von zweieinhalb Jahren steht, und einer juvenilen Verlaufsform, die zwischen zweieinhalb Jahren und 16 Jahren beginnt. In dieser Gruppe gibt es zunehmend Evidenz, dass die frühjuvenilen, nämlich die, die sich zwischen zweieinhalb und sechs, sieben Jahren manifestieren, einen ähnlich rasch progredienten Verlauf haben wie die spätinfantilen. Dann kommen sozusagen die spätjuvenilen und dann die adulten.

Im Gegensatz zu den späteren Verlaufsformen sind die frühen sehr homogen und wirklich dramatisch in ihrer Progression. Der Verlauf läuft dreiphasig, der Beginn ist langsam, sozusagen unterschwellig, der erst die motorische, dann die kognitive Entwicklung beeinflusst. Die Kinder lernen zum Teil freies Gehen, zumindest Aufstehen oder Stehen mit Halt oder Gehen mit Halt, und werden dann in ihrer Entwicklung beeinträchtigt, stagnieren. Wenn sie laufen können, sind sie zunehmend unsicherer, stolpern, fallen hin, und in dem Moment, in dem sie dann das freie Gehen verlieren, setzt ein unglaublich rascher Progress ein, der innerhalb von wenigen Monaten – vier bis sechs Monate – zum Verlust praktisch fast aller motorischen Funktionen führt. Das geht parallel sehr eng mit einem Verlust an kognitiven Funktionen einher, die also zu einem ähnlichen Zeitpunkt, zu dem die motorische Funktion verloren ist, auch mehr oder weniger verloren ist. Das heißt, es ist wirklich eine katastrophal rasch progrediente Erkrankung in ihren frühen Verlaufsformen, um die es hier im Wesentlichen geht. Ich wiederhole es noch mal: Das macht etwa 70 Prozent der gesamten MLD-Prävalenz aus.

Seit Jahren beschäftigt man sich damit, da therapeutisch einzugreifen. Der erste Ansatz war eine klassische Stammzelltransplantation. Da erwartet man, dass die Zellen des Spenders ins Gehirn einwandern und dort ASA-Produktion initiieren. Es ist inzwischen sehr eindeutig, dass die frühen Verlaufsformen dieser Erkrankung nicht profitieren; selbst wenn man sie präsymptomatisch therapiert, weil der Verlauf doch zu schnell ist. Die Décalage zwischen Transplantation und der ersten wahrscheinlich ausreichenden Enzymrestitutionen und den Mechanismen, die damit verbunden sind, dauert wahrscheinlich eineinhalb bis zwei Jahre. Das ist für die Frühformen zu lang. Auch präsymptomatisch transplantierte spätjuvenile Kinder haben nicht profitiert. Da gibt es wenige gut publizierte Daten, weil man solche Daten nicht gern publiziert, aber in unserer Community haben wir einen guten Austausch. Es ist inzwischen eindeutig: Präsymptomatische Kinder mit spätjuvener MLD darf man nicht klassisch transplantieren, weil sie nicht profitieren.

Die Enzymersatztherapie war der zweite Ansatz, der sehr viel Hoffnung gemacht hat, i.v. war das nicht erfolgreich, intrathekal ist es genutzt, und da sind bislang nur Kinder therapiert worden, die schon symptomatisch waren. Da kann man, glaube ich – da sind wir mit unserem Zentrum beteiligt –, grob zusammenfassen: Je früher es beginnt, je früher sozusagen die Therapie in dem Krankheitsverlauf einsetzen kann, desto eher stabilisiert sie die Erkrankung, aber auch da gibt es bislang keine Evidenz, dass man die Krankheit wirklich

total stabilisieren oder sogar verhindern kann. Es sind allerdings bislang keine Präsymptomatischen behandelt.

Der Einsatz der Gentherapie hat wirklich einen enormen Perspektivwechsel gebracht. Ich muss es emotional sagen: Wir konnten das in der MLD-Community am Anfang fast gar nicht glauben, dass das so eklatant erfolgreich ist, insbesondere bei den Kindern, die zur spätinfantilen Gruppe gehören und präsymptomatisch transplantiert werden, deren Kontrollkinder, die ebenfalls betroffenen oder die vorher betroffenen Geschwister waren. Wie Herr Koebel es zusammengefasst hat: Es ist beeindruckend, dass diese Kinder in ihrer Entwicklung mehr oder weniger, auch über längere Zeit nachbeobachtet, keine Einbuße in ihrem Entwicklungsverlauf haben und auch die frühsymptomatischen Erkrankten bis auf wenige Ausnahmen von der Erkrankung deutlich und beeindruckend, im Gegensatz zu allem, was vorher an therapeutischen Optionen versucht worden ist, profitieren. Das ist bei diesem katastrophalen Krankheitsverlauf natürlich sehr beeindruckend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Krägeloh-Mann, für diesen Überblick. Dann schaue ich in die Runde. Fragen? – Frau Teupen, Patientenvertretung, bitte.

Frau Teupen: Vielen Dank für die Ausführungen. Jetzt ist die Grundlage die Nutzenbewertung, in der der indirekte Vergleich nicht akzeptiert wurde, weil man davon ausgeht, dass Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden oder Krankheitsmanifestationen eingeschlossen wurden. Können Sie dazu vielleicht noch etwas sagen? Ich verstehe, es gibt verschiedene Einteilungen, aber doch ein sehr homogenes Krankheitsbild. Können Sie noch einmal etwas zu der Vergleichbarkeit sagen?

Frau Prof. Dr. Krägeloh-Mann (Universitäts-Kinderklinik Tübingen): War ich jetzt angesprochen? – Übrigens hat sich gerade Herr Lang neben mich gesetzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ach so; der ist jetzt auch da. Okay. – Frau Teupen, wen hatten Sie adressiert?

Frau Teupen: Die beiden Experten waren genau die, die ich ansprechen wollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Krägeloh-Mann und Herr Lang. – Bitte schön, Frau Krägeloh.

Frau Prof. Dr. Krägeloh-Mann (Universitäts-Kinderklinik Tübingen): Der Verlauf ist in der Tat sehr homogen. Das Homogenste ist tatsächlich diese Regression der motorischen Fähigkeiten ab einem bestimmten Zeitpunkt, wenn das freie Gehen verlernt ist. Da ist es durch die gesamte Gruppe, auch die frühjuvenilen, und selbst die – als kleine Nebenbemerkung –, die später mit diesem Krankheitstyp, nämlich motorischen Symptomen, im Vordergrund stehen, was bei allen spätinfantilen und frühjuvenilen der Fall ist, die haben einen extrem homogenen – in vier bis sechs Monaten, wie gesagt – Verlust aller grobmotorischen Fähigkeiten. Insofern kann man diese dreiphasigen Kurven mehr oder weniger fast übereinanderlegen. Je später die Krankheit beginnt, desto variabler ist diese Frühphase der Stagnation, aber die Regression ist extrem homogen gleichverlaufend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzung, Herr Lang?

Herr Prof. Dr. Lang (Uni-Klinikum Tübingen): Nein, ich bin nur für den Bereich Transplantation zuständig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Dann hatte sich dazu noch Frau Dr. Balko vom pU gemeldet; danach geht's weiter mit Herrn Morche von der FB Med, Herrn Jantschak, Frau Smith und Herrn Carl und Herrn Scholz. – Frau Balko, bitte.

Frau Dr. Balko (Orchard Therapeutics): Ich wollte diese Altersdifferenz im Hinblick auf die beiden Studienarme adressieren, die wir miteinander verglichen haben. Die Altersdifferenz für die beiden Populationen haben wir überwältigt, indem wir ein Altersmatching in unseren

Vergleichen durchgeführt haben, sodass sich die Patienten im Hinblick auf das Alter nicht mehr unterschieden haben. Noch mehr: Wir haben auch die Altersdifferenz signifikant geprüft und keine signifikante Unterschiede zwischen den beiden Populationen, beispielsweise im GMFM, gefunden. Wir haben auch in den prädiktiven Faktoren wie Symptombeginn, Genotyp und Krankheitstyp keine Differenzen zwischen den Patienten im behandelten Arm und den Patienten in der natürlichen Kohorte. Deshalb ist für uns nicht nachvollziehbar, warum hier keine Vergleichbarkeit hergestellt werden konnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Balko. – Jetzt FB Med, Herr Morche.

Herr Morche: Vielen Dank. – Ich hätte Fragen zu zwei Themenkomplexen, die ich gern nacheinander stellen würde, wenn das möglich ist, zunächst noch einmal zum indirekten Vergleich. Es handelt sich hier um die besondere Konstellation, dass alle Kinder, die mit OTL 200 behandelt wurden, und auch alle Kinder, die der natürlichen Verlaufskohorte zugeteilt wurden, im selben Mailänder Zentrum behandelt wurden. Für die Studien bzw. die Härtefallprogramme zum OTL 200 wurden in den Studienprotokollen eindeutige Einschlusskriterien genannt. Mit der Stellungnahme haben Sie als pharmazeutischer Unternehmer nun auch das Studienprotokoll der natürlichen Verlaufskohorte eingereicht; das lag uns bis dato noch nicht vor. Zudem haben Sie angegeben, dass 29 Prozent der Kinder, die insgesamt in die natürliche Verlaufskohorte eingeschlossen wurden, zu einem Zeitpunkt in diese Kohorte eingeschlossen worden sind, zu dem OTL noch nicht verfügbar war. Demzufolge wurden 71 Prozent der Kinder eingeschlossen, nachdem OTL 200 bereits verfügbar war. Da die Studien ausschließlich an diesem einen Zentrum durchgeführt wurden, ergibt sich für uns die Frage, wie genau die Auswahl vor Ort im Mailänder Zentrum durchgeführt wurde. Das heißt, wurden diejenigen Kinder, die prä- oder frühsymptomatisch waren und die Einschlusskriterien für OTL 200 erfüllten, in die OTL-200-Studien eingeschlossen und diejenigen, die die Einschlusskriterien nicht erfüllten und schon schwerere kognitive oder motorische Beeinträchtigungen aufwiesen, in die natürliche Verlaufskohorte eingeschlossen? Das wären die Fragen zu dieser Thematik von uns.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe jetzt dazu Herrn Dr. Essing.

Herr Dr. Essing (Orchard Therapeutics): Vielen Dank für die Frage. – Sie haben es richtig erwähnt, beide Studien wurden an dem gleichen Zentrum und auch durch die gleichen Assessoren erhoben. Mit der Verfügbarkeit der Gentherapie ab dem Jahr 2010 wurden die Patienten, die für eine Gentherapie infrage kamen, entsprechend in die pivotale Studie eingeschlossen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Morche, Frage beantwortet?

Herr Morche: Ja, Frage beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay.

Herr Morche: Dürfte ich noch die zu dem anderen Themenkomplex stellen? – Danke schön. Es geht noch um Fragen zum Endpunkt GMFM an die klinische Expertin, den klinischen Experten und den pharmazeutischen Unternehmer. Wir hatten der Stellungnahme von Frau Dr. Kehrer entnommen, dass eine Anwendung des GMFM retrospektiv nicht möglich ist. Unsere erste Frage wäre daher, ob wir das so richtig verstanden haben. Die zweite, die sich daran anschließt, betrifft die Angabe in der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers, dass 44 Prozent der Datenerhebung für diesen Endpunkt retrospektiv erfolgten. Da fragen wir uns, wie das genau möglich war. Zudem ist uns diesbezüglich aufgefallen, dass für den Endpunkt für viele Kinder zu verschiedenen Zeitpunkten keine Werte vorlagen. Zum Beispiel lagen für das Lebensjahr 3 für den OTL-Arm nur für sechs Kinder Daten vor, obwohl die Kinder in diesem Arm die Gentherapie bereits im Median mit knapp 17 Monaten erhalten haben, sodass wir eigentlich davon ausgegangen wären, dass

für deutlich mehr Kinder Werte hätten vorliegen können. Daher die Frage, aus welchen Gründen die Werte für diesen Endpunkt fehlen. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann fangen wir mit Frau Dr. Balko für den pU an, dann würde ich die Frage an Frau Krägeloh-Mann weitergeben. – Bitte schön, Frau Balko.

Frau Dr. Balko (Orchard Therapeutics): Es ist zum Teil richtig, dass GMFM nicht komplett für alle Patienten vorlag. Allerdings ist es so, dass GMFM, wenn auch nur schwierig, dennoch retrospektiv rekonstruierbar ist. Das heißt, wir konnten für die Patienten in beiden Armen teilweise auch Werte aus der Vergangenheit ermitteln. Die Zahl von 44 Prozent kann ich als richtig bestimmen. Das ist der Anteil der GMFM-Werte, die retrospektiv bestimmt wurden. Es gab 25 Patienten in der Natural-History-Kohorte, bei denen diese Werte beispielsweise auch aus den Krankenakten rekonstruiert werden konnten. Es ist nicht so, dass GMFM nicht rekonstruierbar ist. – Das noch als Ergänzung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann Frau Professor Krägeloh-Mann, bitte.

Frau Prof. Dr. Krägeloh-Mann (Universitäts-Kinderklinik Tübingen): Ich muss gerade noch mal fragen, Herr Morche und Frau Balko: Geht es jetzt wirklich nur um den GMFM? Das ist die Gross Motor Function Measure, die idealerweise mit Video und in direkter Beobachtung durch den Physiotherapeuten erhoben wird. Der andere Score ist der GMFC-MLD-Score, der deshalb etabliert worden ist, damit er retrospektiv bei einer größeren Kohorte erhoben werden kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Morche.

Herr Morche: Genau, vielen Dank für die Nachfrage. Mir ging es bei dieser Frage tatsächlich nur konkret um den GMFM.

Frau Prof. Dr. Krägeloh-Mann (Universitäts-Kinderklinik Tübingen): GMFM ist aufwendiger und kleinteiliger, ist nicht altersbezogen und braucht praktisch eine Beobachtung, idealerweise mit einer Videoaufnahme. Wenn solche Videoaufnahmen im Vorfeld aus der Vergangenheit vorliegen, kann man natürlich versuchen, diese auszuwerten. Wie die Mailänder das im Einzelnen gemacht haben, dazu kann ich aus Tübinger Sicht wenig sagen. Aber idealerweise ist es prospektiv, und man braucht ein gewisses Material, um das äquivalent auch retrospektiv erheben zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Krägeloh. – Jetzt hat sich Frau Balko dazu noch mal gemeldet.

Frau Dr. Balko (Orchard Therapeutics): Ich wollte Frau Krägeloh-Mann recht geben, dass es tatsächlich einfach ist, den GMFM-Score prospektiv zu erheben. Nichtsdestotrotz, falls Material von den Patienten vorliegt, ist es möglich, diesen Score auch retrospektiv zu ermitteln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Morche.

Herr Morche: Danke schön. Das waren meine Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Dann habe ich Herrn Jantschak, Frau Smith, Herrn Carl, Herrn Scholz. Als Nächstes Herrn Jantschak, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Herr Dr. Jantschak: Danke, Herr Hecken. – Ich hätte zunächst eine Frage an die klinischen Sachverständigen, und zwar hinsichtlich der Vergleichbarkeit der OTL-Gruppe versus die natürliche Verlaufskohorte. Sie hatten angeführt, dass die Phase der Stagnation sehr variabel sei. Es ergibt sich jetzt die Frage, ob die Phase der Stagnation in der OTL-Gruppe theoretisch die Beobachtungszeit überschreiten könnte; also in einer Art Worst-Case-Annahme, dass

das, was man hier bisher sieht, nicht ein OTL-Effekt ist, sondern eher eine Art Positivauswahl der Patienten mit einer sehr langen Stagnationsphase.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Jantschak. – Frau Krägeloh.

Frau Prof. Dr. Krägeloh-Mann (Universitäts-Kinderklinik Tübingen): In der spätinfantilen Gruppe, die in der ersten Publikation der Mailänder Gruppe die wesentliche Gruppe war, ist die Stagnationsphase relativ weniger variabel. Je später der Krankheitsbeginn startet, desto variabler ist der Onset bezüglich der Stagnationsphase, sodass es bei dieser im Vordergrund der ersten Beschreibung stehenden Gruppe unwahrscheinlich war, insbesondere weil dann der Beobachtungsraum über mehrere Jahre weit über das Dreifache der durchschnittlichen Stagnation hinausging, sodass es sehr unwahrscheinlich war, dass dieser Bias, den Sie anführen, dass sozusagen bei der therapierten Gruppe die ersten Symptome früher hätten festgestellt werden können, was aber eigentlich ein Bias zuungunsten der therapierten Gruppe darstellen würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Jantschak, eine Nachfrage, Präzisierung, oder?

Herr Dr. Jantschak: Sie schließen aus, dass dieser Effekt möglicherweise so ausgeprägt sein könnte, um das zu nivellieren, was wir sehen, zusammengefasst gesagt?

Frau Prof. Dr. Krägeloh-Mann (Universitäts-Kinderklinik Tübingen): Das kann man ausschließen, weil der Durchschnitt der Stagnationsphase im Vergleich zur Beobachtungsphase viel kürzer ist.

Herr Dr. Jantschak: Dann habe ich noch eine Frage zu diesem Komplex. Ich habe verstanden, dass in dieser natürlichen Kohorte auch eine große Anzahl Geschwisterkinder war. Wie ist der Verlauf innerhalb eines Geschwisterpaares? Ist der Verlauf vergleichbar, oder kann man das nicht so klar sagen?

Frau Prof. Dr. Krägeloh-Mann (Universitäts-Kinderklinik Tübingen): Ich nehme an, dass ich gefragt wurde, Herr Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Fangen Sie einmal an, Frau Krägeloh.

Frau Prof. Dr. Krägeloh-Mann (Universitäts-Kinderklinik Tübingen): Die Kurven der Erkrankungsverläufe, wenn man Geschwister im natürlichen Verlauf hat, sind praktisch übereinanderlegbar. Die Dynamik ist sehr ähnlich. Der Onset kann etwas variabler sein, aber die Dynamik selber ist gleichbleibend. Weil der Onset bei den früh beginnenden so dicht beieinanderliegt, ist davon auszugehen, dass die sozusagen super pronierbar sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Möchte der pU dazu noch etwas ergänzen? – Herr Essing.

Herr Dr. Essing (Orchard Therapeutics): Ich denke, ich kann die Worte der Expertin, Frau Professor Krägeloh-Mann, nur bestätigen. Das wurde uns auch in den Diskussionen mit der EMA bestätigt, dass die Variabilität innerhalb der Geschwisterkinder am geringsten anzunehmen ist. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Jantschak, Frage beantwortet?

Herr Dr. Jantschak: Ich nehme also mit, dass der hohe Anteil an Geschwisterkindern eine gewisse Homogenität in diese beiden Gruppen hineinbringt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich sehe allgemeines Kopfnicken, sowohl bei Frau Krägeloh-Mann als auch beim pharmazeutischen Unternehmer. – Dann hat jetzt Frau Smith, Fachberatung Medizin, das Fragerecht.

Frau Smith: Ich hätte eine Frage zu dem indirekten Vergleich. Die Fragen beziehen sich auf die Ereigniszeitanalyse des Endpunktes GMFC-MDL, Level ≥ 5 . Sie hatten in Ihrer

Stellungnahme die Beobachtungsdauern und die Zensierungsgründe nachgereicht, was für uns für die Einschätzung der Analysen sehr hilfreich ist. Uns ist allerdings noch unklar, wieso die mediane Beobachtungsdauer für die TIGET-NHx-Kinder nicht berechenbar ist und wieso in der Analyse des Endpunkts GMFC-MDL nach zwei Jahren im OTL-Arm bereits 14 von insgesamt 29 Kindern zensiert wurden. Diese Kinder müssten, so verstehe ich Ihre Angaben aus dem Grund – ich zitiere – „kein Ereignisteil der laufenden Studie zensiert“ worden sein. Im Unterschied dazu wurde in der Responderanalyse nach Lebensalter zu diesem Endpunkt angegeben, dass bis zum 15. Lebensjahr nur zwei Kinder im OTL-Arm Langresponder waren. Zusammengefasst: Warum keine mediane Beobachtungszeit für TIGET? Und: Wieso wurde nach zwei Jahren fast die Hälfte der Kinder für den Endpunkt zensiert?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Smith. – Herr Dr. Essing, Sie hatten sich dazu gemeldet.

Herr Dr. Essing (Orchard Therapeutics): Ich glaube, das ist ein Missverständnis. Das war noch meine Antwort zu der vorhergegangenen Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Dann müsste sich ein anderer vom pU dazu äußern, offenbaren. Wer macht das? – Frau Balko.

Frau Dr. Balko (Orchard Therapeutics): Wenn ich Sie richtig verstanden habe, geht es darum, warum die mediane Zeit in der TIGET NHx nicht berechnet werden konnte, oder?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, Frau Smith, nickt.

Frau Smith: Ja, genau, die Beobachtungsdauer bei TIGET.

Frau Dr. Balko (Orchard Therapeutics): Ja. – Mir liegt aktuell die Tabelle mit der Beobachtungsdauer nicht vor. Können sie vielleicht angeben, wie viele Patienten die mediane Beobachtungsdauer im Treatmentarm erreicht haben?

Frau Smith: Sie hatten in dem Behandlungsarm angegeben, dass die mediane Beobachtungsdauer bei OTL 200 43,7 Monate ist, in der Nachreichung, und das bezieht sich auf die Tabelle 1.45.

Frau Dr. Balko (Orchard Therapeutics): Kann ich gleich auf diese Frage zurückkommen? Ich muss in meinen Unterlagen schauen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, alles klar. – Weitere Fragen, Frau Smith?

Frau Smith: Das andere bezog sich auf die Zensierungsgründe zu 2 Jahren im Gegensatz zu den Respondern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer sagt dazu etwas? – Frau Balko.

Frau Dr. Balko (Orchard Therapeutics): Dazu sage ich noch etwas.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann machen Sie. Sie sind viel gefragt.

Frau Dr. Balko (Orchard Therapeutics): Geben Sie mir bitte etwas Zeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann stelle ich das auch zurück. – Herr Jantschak, Sie hatten jetzt noch eine Frage dazu, oder neu?

Herr Dr. Jantschak: Etwas Neues.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann bleiben Sie hinten dran. Dann kommt jetzt Herr Carl, damit Frau Balko suchen kann. – Herr Carl.

Herr Dr. Carl: Danke, hat sich im Wesentlichen erledigt. Meine einzige Frage an den pharmazeutischen Unternehmer wäre, ob auch Erwachsene bereits mit dem System behandelt worden sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer sagt dazu etwas? – Herr Essing.

Herr Dr. Essing (Orchard Therapeutics): Ja, dazu kann ich antworten. Es wurde bisher kein adulter MLD-Patient behandelt. Wir haben uns im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms auf die am häufigsten vorkommenden Formen der MLD mit den dramatischen Verläufen konzentriert. Insofern sind Adulte nicht Bestandteil des klinischen Entwicklungsprogramms.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Carl, ist die Frage beantwortet? – Ja. Dann Herr Scholz, Patientenvertretung.

Herr Scholz: Viele Fragen, die ich auch gehabt hätte, sind schon beantwortet worden. Ich hätte noch eine Frage sowohl an die klinischen Experten als auch an das pharmazeutische Unternehmen hinsichtlich dessen, wann die Wirksamkeit einsetzen kann. Die Dramatik dieser Erkrankung wurde beschrieben. Es gibt Möglichkeiten, auch mit Stammzelltransplantation zu behandeln, wenige Patienten, aber zumindest, dass man die Möglichkeit hat. Und im Vergleich dazu: Wie schnell/schneller tritt eine Wirksamkeit der Gentherapie ein?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt haben wir Herrn Lang als Transplanteur auch an Bord, Frau Krägeloh-Mann hat eben schon ausgeführt, dass jedenfalls bei den jüngeren Patientengruppen üblicherweise der Progress eintritt, bevor die Transplantation ihre Wirksamkeit entfalten kann. Fangen wir mit Frau Krägeloh-Mann an, dann kann vielleicht Herr Dr. Lang noch etwas ergänzen.

Frau Prof. Dr. Krägeloh-Mann (Universitäts-Kinderklinik Tübingen): Wir haben hier in Tübingen zum Beispiel zwei Patienten präsymptomatisch mit den spätinfantilen Verlaufsformen, also die Geschwister waren erkrankt. Es war klar, es ist eine spätinfantile Verlaufsform. Wir haben die Geschwister zum sehr frühen Zeitpunkt behandelt, sechs und acht Monate alt. Trotzdem haben die Kinder, etwas verzögert zwar, mit wenigen Monaten eine Regression der Entwicklung gezeigt, keine so schwere Leukodystrophie, aber eine schwerste Veränderung ihrer motorischen kognitiven Fähigkeiten; weit innerhalb des Beobachtungszeitraums zu Libmeldy. Ähnliche Beobachtungen haben unsere Kollegen in Paris gemacht, auch in Mailand. Es ist auch von den USA publiziert, sodass man davon ausgeht, dass die Erkrankung zu rasch progredient ist, als dass diese Dynamik der klassischen Transplantation, die nicht mit einer Überexpression von Enzymproduktion arbeitet, zu lange braucht, um den Erfolg zu haben. Das heißt, eineinhalb bis zwei Jahre sind da wahrscheinlich zu berechnen, dass die Krankheit tatsächlich noch stabil sein muss, bevor sie wirklich ausbricht oder zumindest in die Regression kommt. Bei der Gentherapie zeigen die Kollegen aus Mailand, dass schon nach sechs Monaten eine deutliche ASA-Expression im Liquor zu sehen ist und dass davon auszugehen ist, wenn man die klinischen und die DNA-Daten zusammennimmt, dass es wahrscheinlich innerhalb von sechs bis zwölf Monaten schon zu einem Effekt der therapeutischen Wirksamkeit kommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzend dazu Herr Essing vom pharmazeutischen Unternehmer.

Herr Dr. Essing (Orchard Therapeutics): Ich glaube, ich war etwas zu langsam und renne der Antwort von Frau Professor Krägeloh-Mann hinterher. Ich kann das nur bestätigen, dass die ASA-Aktivität innerhalb von drei Monaten im peripheren Blut auf physiologische bis supraphysiologische Werte angestiegen und im Liquor nachweisbar war, dann bis zu sechs Monaten entsprechend. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann schaue ich einmal in die Runde. Ist die Frage damit beantwortet?

Herr Scholz: Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, okay. – Dann frage ich jetzt, bevor ich Herrn Jantschak das Wort gebe: Frau Balko, sind Sie jetzt sprechfähig? Dann würde ich Herrn Jantschak das Wort geben. – Frau Balko, bitte.

Frau Dr. Balko (Orchard Therapeutics): Vielen Dank noch mal für die Worterteilung. – Wir werden die Zensierungsgründe querchecken und eine Antwort nachreichen. – Frau Smith, können Sie kurz die zweite Frage zu den Zensierungsgründen oder zu den Respondern noch einmal stellen? Die habe ich nicht ganz verstanden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte, Frau Smith.

Frau Smith: Sie hatten bezüglich des Endpunktes auch eine Responderanalyse angegeben über die Lebensjahre für 5, 10 und für 15 Lebensjahre. Da hatten Sie für 15 Lebensjahre in Ja oder Nein eingeteilt, ob Responder oder nicht. Da sind nach meinem Wissen keine fehlenden Werte gewesen, sodass mit 15 Jahren alle eingeteilt werden konnten. Im Gegensatz dazu steht die Ereigniszeitanalyse, in der zu zwei Jahren viele Zensierungen sind, ob Sie das vielleicht aufklären könnten.

Frau Dr. Balko (Orchard Therapeutics): Ja, das kann ich aufklären. Es fehlten keine Werte bei den GMFC-Analysen, weil die Leute zu den jeweiligen Zeiten auch zensiert wurden. Die wurden beispielsweise zensiert, wenn sie lost to Follow-up waren, und auch zum jeweiligen Tag, wo sie lost to Follow-up gegangen sind, gab es eine Zensierung. Aber davor gab es den GMFC-MLD-Wert, den wir auch analysiert haben.

Frau Smith: Ja, aber bis zu 15 Lebensjahren sind sie dann nicht analysiert worden, sondern zum Beispiel bis zum dritten, vierten oder fünften Lebensjahr mit dem letzten Wert in die Auswertung eingegangen bis 15 Lebensjahre, wenn ich Sie richtig verstanden habe.

Frau Dr. Balko (Orchard Therapeutics): Nein, für die einzelnen Lebensjahre. Das heißt, für die, die unter 15 Jahren lagen, wurde quasi der Cut für diesen Zeitraum gemacht. Es gab auch zu den jeweiligen Lebensjahren einen entsprechenden GMFC-MLD-Level. Der wurde nicht aus dem Jahr 15 genommen, sondern tatsächlich beispielsweise auch zum Lebensjahr 2.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Smith.

Frau Smith: Genau, das würde darauf abzielen, dass Sie zum Beispiel den Level von Jahr 2 auf die 15 projiziert haben und dann nicht zum 15. Lebensjahr messen konnten, weil dann keine Patienten mit 15 Lebensjahren da sind.

Frau Dr. Balko (Orchard Therapeutics): Wir werden das noch einmal überprüfen und nachreichen. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte bis zum Ende der Woche. – Okay. Danke schön. – Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. In der Nutzenbewertung der FB Med habe ich keinen Wert zur ASA-Aktivität in der natürlichen Verlaufskohorte gefunden. Wurde dieser Wert von Ihnen erhoben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das für den pU? – Herr Essing.

Herr Dr. Essing (Orchard Therapeutics): Das ist eine Studie, die von dem TIGET zur Beobachtung der unbehandelten Patienten durchgeführt wird. Ich habe jetzt keine Werte dazu vorliegen; wir können diese aber abfragen und nachreichen. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Ja, das wäre sicherlich wichtig, auch zur Frage hinsichtlich der Restaktivität dieses Enzyms in der Vergleichsgruppe. Ich habe jetzt mitgenommen, dass die Restaktivität hinsichtlich der Erkrankung und möglicher Prognose auch eine gewisse Rolle spielt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Koebel.

Herr Koebel (Orchard Therapeutics): Ich wollte nur ergänzen; dass es wichtig ist, dass man eine supranormale ASA-Rekonstitution herbeibringen muss, damit die Therapie effektiv ist. Das heißt, auch wenn wir die Daten jetzt erhoben hätten – oder vielleicht hat sich auch gezeigt, dass man das getan hat –, sind die höchstens im normalen Bereich. Mit einer allogenen Stammzelltransplantation hat man vielleicht die Möglichkeit, einen normalen ASA-Spiegel zu rekonstituieren, aber das reicht nicht. Für die Effizienz der Therapie ist es wichtig, dass wir einen supranormalen ASA-Effekt herbeibringen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Koebel. – Herr Jantschak, dazu Bemerkungen, Ergänzungen?

Herr Dr. Jantschak: Das ist mir klar, dass Sie anstreben, dass die Konzentration supranormal ist. Aber es geht auch wieder um die Frage, ob die beiden Gruppen vergleichbar sind. Deshalb war es für mich wichtig, da noch mal nachzufragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Weitere Fragen? – Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe gerade gesehen, dass Frau Krägeloh den Finger gehoben hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das habe ich nicht gesehen. – Frau Krägeloh, bitte.

Frau Prof. Dr. Krägeloh-Mann (Universitäts-Kinderklinik Tübingen): Herr Jantschak hat sehr recht, dass die Enzymaktivität abhängig vom Verlauf der Erkrankung unterschiedlich ist. Aber bei den früh symptomatischen bis spätinfantilen und auch bei den Early-Juvenile-Patienten ist die Enzymaktivität im Schnitt sehr niedrig. Das heißt, auch Geschwister und die Variabilität in der Familie ist nicht – – Also, es gibt keine Familie, die ein spätinfantiles Kind und ein spätjuveniles oder adultes hat. Die sind immer nur spätinfantile bzw. frühjuvenile. Damit ist, selbst wenn man die Daten jetzt noch nicht hat, zu erwarten, dass die Enzymaktivität in der Vergleichsgruppe entsprechend ähnlich sehr niedrig sein muss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Jantschak, darauf aufsetzend eine weitere Frage, oder ist das okay?

Herr Dr. Jantschak: Ja, ich hätte noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer hinsichtlich der Nachhaltigkeit der Effekte. Ich hatte aus dem EPAR entnommen, dass da gewisse Zweifel bestehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dazu vermute ich Herr Essing und dann Herr Volmer. – Herr Essing, bitte.

Herr Dr. Essing (Orchard Therapeutics): Die Zulassungsdaten basieren auf dem medianen Datenschnitt drei Jahre nach erfolgter Gentherapie. Wir haben jüngst bei der EMA den P-Prayer eingereicht und gesehen, dass sich bezüglich des Profils von Libmeldy bis heute keine Änderungen ergeben haben. Zum Datenschnitt hatten wir ein maximales Follow-up von siebeneinhalb Jahren; wir sind seit diesem Datenschnitt jetzt drei Jahre weiter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Volmer.

Herr Dr. Volmer (Orchard Therapeutics): Ich wollte nur kurz nachfragen. Wir hatten in dem Dossier nur die ASA-Aktivität aus dem OTL-Arm dargestellt, weil wir bisher immer davon ausgegangen waren, dass das als Surrogat nicht das Interesse finden würde. Aber wir können die Daten natürlich nachreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Weitere fragen? – Frau Wenzel-Seifert, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Entschuldigen Sie, dass ich noch einmal auf die Frage des Einsetzens der Symptomatik zurückkomme; ich grübele die ganze Zeit darüber. Ich habe vielleicht ein paar Dinge noch nicht richtig verstanden, und deshalb versuche ich,

zusammenzufassen, was ich verstanden habe. Ich habe verstanden, dass im Interventionsarm Patienten eingeschlossen wurden, die präsymptomatisch waren, und dass es bei dieser Erkrankung eine gewisse Zeit gibt, bis die Symptomatik einsetzt, und die ist schwer vorhersehbar. Ich habe dann verstanden, dass in der anderen Studie, in der natürlichen Kontrolle, Geschwisterkinder zum Teil eingeschlossen wurden; insgesamt wohl 12. Das heißt, es gibt da 12 Geschwisterpaare und dass innerhalb einer Familie oder Geschwisterverhältnis dieser Beginn der Symptomatik ungefähr zum ähnlichen Zeitpunkt erfolgt, sodass man da einen Anhaltspunkt hätte, wann sie erfolgen. Aber das gilt jetzt nur für die 12.

Die Frage ist jetzt für die übrigen Patienten, die auch noch in der Interventionsstudie sind: Ist es denn da gewährleistet, dass innerhalb dieser Beobachtungszeit, von der ich jetzt verstanden habe, dass sie im Median ungefähr drei Jahre betrug, die Symptomatik hätte eintreten müssen? Kann man das sicher sagen? Sie haben dann in der natürlichen Kontrolle eine relativ lange Beobachtungszeit. Die ist zwei Jahre länger, und die sind teilweise schon symptomatisch reingegangen. Das erfasst ja einen längeren Zeitraum. Es geht jetzt um die Frage: Haben wir jetzt in dem Interventionsarm tatsächlich – – Hätte bei allen Patienten innerhalb der derzeit verfügbaren Beobachtungszeit die Symptomatik eintreten müssen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dazu würde ich Frau Krägeloh noch mal das Wort geben. Sie hatten das eben schon mal adressiert, Frau Krägeloh, aber damit wir es ganz genau auf den Punkt bringen.

Frau Prof. Dr. Krägeloh-Mann (Universitäts-Kinderklinik Tübingen): Ich kann das mehr vom Allgemeinen her sagen als zu dieser spezifischen Kohorte, deren Daten Ihnen vorliegen. Bei den spätinfantilen Verlaufsformen ist der maximale Unterschied zwischen Beginn der Erkrankung zwischen Geschwistern ein Jahr. Das ist ein Drittel dessen, was der gesamte – – Selbst wenn der Beobachtungsraum nur drei Jahre ist – und der ist inzwischen deutlich länger –, ist er weit über diese physiologisch noch mögliche Unterscheidung zwischen Geschwistern zu sehen. Ich habe am Anfang, als ich eingebracht habe, gesagt, dass es uns am Anfang sehr erstaunt hat, dass diese Gentherapie so phantastisch wirkt. Wir haben alle mit Aufmerksamkeit verfolgt, wie die Verlaufsdaten aussehen. Herr Koebel und Herr Essing haben noch mal zusammengefasst: Die Verlaufsdaten belegen weiterhin den sehr guten Erfolg.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Balko.

Frau Dr. Balko (Orchard Therapeutics): Ich möchte dazu ergänzend sagen, dass wir mit der schriftlichen Stellungnahme Sensitivitätsanalysen abgegeben haben, in denen wir diesen symptomatischen Aspekt beleuchten. Da haben wir beispielsweise Kinder zu Lebensjahren zwei, drei und vier im GMFC-MDL-Level miteinander verglichen und einen symptomatischen Status approximiert. Da sehen wir beispielsweise zum Lebensjahr 2 zwischen den beiden Armen keinen signifikanten Unterschied in der Motorik, allerdings ein Jahr später beginnt der Verlust der Motorik im NHx-Arm, und bei behandelten Patienten haben wir immer noch die Aufrechterhaltung der motorischen Funktionsfähigkeit. Das bedeutet für uns, dass im Grunde genommen hier der präsymptomatische Status tatsächlich aufrechterhalten werden kann, obwohl er zum Lebensjahr 2 wahrscheinlich in beiden Armen ähnlich war. Dazu möchte ich noch sagen: Auch von den prädiktiven Faktoren unterschieden sich die beiden Arme nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Balko. Bitte weiter; Sie dürfen ausreden. Hier bekommt keiner das Wort abgeschnitten.

Frau Dr. Balko (Orchard Therapeutics): Ich wollte noch sagen, dass wir dadurch, dass die prädiktiven Faktoren gleich waren und auch das Alter gleich war, im Grunde genommen nur über den Therapieerfolg den präsymptomatischen Status oder die Funktionsfähigkeit der Kinder im motorischen Bereich aufrechterhalten konnten. Es wäre schon längst der Verlust

der motorischen Funktionsfähigkeit eingetreten, wenn sie nicht behandelt wären. Das haben wir mit diesen Analysen nach Lebensalter dargestellt. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Wenzel-Seifert?

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Weitere Fragen? – Sehe ich nicht. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer, sofern er es möchte, die Gelegenheit geben, kurz zusammenzufassen, was wir in den letzten 55 Minuten diskutiert haben. Wer macht das? Sie wieder, Herr Koebel? – Ja, bitte schön, Herr Koebel, Sie haben das Wort.

Herr Koebel (Orchard Therapeutics): Danke schön, Herr Professor Hecken. – Wir konnten uns heute zu Libmeldy austauschen, eine einmalige Gentherapie zur Behandlung der frühen Formen der metachromatischen Leukodystrophie. Wir haben im Laufe dieser Diskussion, glaube ich, verschiedene Aspekte besprochen, unter anderem den methodologischen Ansatz des Vergleichs zwischen dem Interventionsarm und der natürlichen Verlaufskohorte. Ich glaube, die Experten haben betont, wie dramatisch und unerwartet die Effekte von Libmeldy im Rahmen dieser äußerst seltenen und lebensbedrohlichen Krankheit sind. Wir hoffen, dass wir die Fragen der Mitglieder des Ausschusses weitestgehend beantwortet haben. Ich denke, wir werden noch einige Daten vor Ende dieser Woche nachliefern, Herr Professor Hecken.

Zum Schluss möchte ich sagen, dass wir heute über zehn Jahre nach dem Beginn der klinischen Studien mit Libmeldy sind; wir bleiben zumindest nach wie vor vom Ausmaß der Effekte der Therapie beeindruckt. Unser Wunsch ist es, mit Ihnen, sehr geehrte Damen und Herren, und mit anderen Partnern in Deutschland diese Therapie in die Praxis umzusetzen, um damit das Schicksal der betroffenen Kinder zu verändern. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Koebel, herzlichen Dank an alle, die zum einen Fragen gestellt, zum anderen Fragen beantwortet haben. Mein besonderer Dank geht an Frau Professor Krägeloh. Wir werden selbstverständlich das, was hier diskutiert worden ist, zu werten haben. Eine herzliche Bitte, bis Freitag die Daten nachzureichen, weil das jetzt relativ zügig gehen muss, damit wir die gesetzlichen Fristen einhalten können. Damit ist diese Anhörung beendet. Ich verabschiede mich von denjenigen, die nur bei dieser Anhörung bei uns waren. Wir machen in drei Minuten mit dem Nierenkarzinom weiter; damit Sie einmal sehen, was wir hier für eine Bandbreite haben. Also, Unterausschussmitglieder bitte neu einwählen und in drei Minuten dann Cabozantinib und Nivolumab zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenkarzinoms. Dann sehen wir uns wieder. An den Rest: schönen Tag noch.

Schluss der Anhörung: 14:28 Uhr