

Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Atidarsagen autotemcel/OTL-200 (Libmeldy®)

Orchard Therapeutics

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 30.06.2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	7
1.1 Administrative Informationen.....	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	25
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	30
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	32

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	8
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	9
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: IDS/MSAS – Übersicht Ergebnisse zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von OTL-200 für präsymptomatische Patienten mit LI- oder EJ-MLD – Nicht randomisierte vergleichende Studien	16
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	30
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	31

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAA	Anti-ARSA-Antikörper
aHUS	Atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom
alloHSZT	Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AO	Adult onset (im Erwachsenenalter einsetzend)
ARSA	Arylsulfatase A
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BSC	Best Supportive Care
CD34 ⁺	Cluster of Differentiation 34 positiv
COVID-19	Corona Virus Disease 2019
CUP	Compassionate Use Program
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DQ	Developmental Quotient (Entwicklungsquotient)
EAP	Early Access Program
EJ	Early juvenile (frühjuvenil)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EPAR	European Public Assessment Report
ESEJ	Early symptomatic early juvenile (frühsymptomatisch frühjuvenil)
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäische Dossiers sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulation Factor (Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor)
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GMFC-MLD	Gross Motor Function Classification in MLD
GMFM	Gross Motor Function Measure
HE	Hospital Exemption
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
IDS	Integrated Data Set (integrierte Analyse)
IQ	Intelligenzquotient
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LI	Late infantile (spätingfantil)
LJ	Late juvenile (spätjuvenil)
LS	Least squares
MD	Mean difference (mittlerer Behandlungsunterschied)
MLD	Metachromatische Leukodystrophie
NB	Nicht berechenbar
NHx	Natürliche Verlaufskohorte
PNS	Peripheres Nervensystem
PSEJ	Pre-symptomatic early juvenile (präsymptomatisch frühjuvenil)
PSLI	Pre-symptomatic late infantile (präsymptomatisch spätingfantil)
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
sMFS	Severe motor impairment-free survival (Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung)
SmPC	Summary of Product Characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)
TA-TMA	Transplantationsassoziierte thrombotische Mikroangiopathie
TIGET-NHx	Telethon Institute for Gene Therapy Natural History
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
VOD	Veno-occlusive disease (Venenschlusskrankheit)

Abkürzung	Bedeutung
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei gegebenenfalls mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Die in Modul 1 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den nationalen Versorgungskontext. Alle erforderlichen Angaben des Modul 1 sind daher unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Allgemeiner Hinweis: Aus Gründen der besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe meinen im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers).

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Orchard Therapeutics (Germany) GmbH
Anschrift:	c/o Tribes GAP Graf-Adolf-Platz 15 40213 Düsseldorf

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Orchard Therapeutics (Netherlands) B.V.
Anschrift:	Bargelaan 20 2333 CW Leiden Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern beziehungsweise Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Atidarsagen autotemcel/OTL-200
Handelsname:	Libmeldy
ATC-Code:	A16AB21
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	50446
Pharmazentralnummer (PZN)	16854106
ICD-10-GM-Code	E75.2
Alpha-ID	I118071 E75.2 Arylsulfatase A-Mangel I11302 E75.2 Metachromatische Leukodystrophie I118018 E75.2 MLD [Metachromatische Leukodystrophie]

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
„Libmeldy 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 präsymptomatischen späten Säuglings- (pre-symptomatic late infantile, PSLI) oder präsymptomatischen frühen Kindesalter (pre-symptomatic early juvenile, PSEJ) auftretenden Formen, - bei Kindern mit der im frühsymptomatischen frühen Kindesalter (early symptomatic early juvenile, ESEJ) auftretenden Form, die jedoch noch selbständig gehen können, vor dem Einsetzen einer kognitiven Verschlechterung.“	17.12.2020	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. Wortlaut des Verweises auf Abschnitt 5.1: Abschnitt 5.1 zur Definition einer kognitiven Verschlechterung: [...] Auf der Grundlage der Analyse klinisch relevanter Vorteile für die motorischen und kognitiven Funktionen wurde die Wirksamkeit nur bei Patienten aufgezeigt, die vor dem Einsetzen einer kognitiven Verschlechterung zu einem Zeitpunkt behandelt wurden, als sie noch in der Lage waren, ohne äußere Hilfe zu gehen. Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse sollte die Behandlung eines Patienten mit einer frühsymptomatischen EJ-Form der Erkrankung mit Libmeldy in Betracht gezogen werden: Wenn dieser Patient in der Lage ist, unabhängig zu gehen, was bedeutet, dass der GMFC-MLD Score des Patienten ≤ 1 ist, und wenn die kognitiven Fähigkeiten des Patienten sich nicht schnell verschlechtern und der IQ des Patienten bei ≥ 85 liegt. [...] Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von früheinsetzender metachromatischer Leukodystrophie (MLD) (PSLI, PSEJ, ESEJ) bei Kindern	Nicht zutreffend. ^c
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren. c: Der Zusatznutzen von OTL-200 gilt durch die Zulassung und die Einordnung als Orphan Drug gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V und § 12 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT müssen nicht erbracht werden. Daher ist keine zVT festgelegt. Da es sich um ein Orphan Drug handelt, erfolgt die Bewertung anhand der Zulassungsstudien. Der erbrachte Nachweis in den Zulassungsstudien erfolgte gegenüber BSC im Rahmen einer Studie zum natürlichen Verlauf. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat am 17.02.2020 (Beratungsanforderung 2019-B-297) stattgefunden. Da es sich bei OTL-200 um ein Orphan Drug handelt, erfolgt die Bewertung und die Quantifizierung des Zusatznutzens analog zur ersten Nutzenbewertung anhand einer integrierten Analyse (Integrated Data Set, IDS), die aus der Zulassungsstudie 201222 sowie drei Early Access Programmen (EAP) besteht (nähere Ausführungen hierzu siehe Abschnitt 1.5). Für die Studie 201222 sowie die EAPs liegen nun Daten mit längerer Nachbeobachtungsdauer vor. Zur Quantifizierung des Zusatznutzens von OTL-200 werden primär die Ergebnisse einer Geschwisterkinder-Analyse mit behandelten Patienten aus dem IDS und unbehandelten Patienten aus einer Studie zum natürlichen Verlauf (Telethon Institute for Gene Therapy Natural History, TIGET-NHx) präsentiert. Für frühsymptomatische Patienten mit frühjuvener metachromatischer Leukodystrophie (MLD) werden außerdem Daten basierend auf einem Vergleich des IDS mit Daten von Patienten aus der TIGET-NHx vorgelegt. Die Verwendung des IDS wurde von der Zulassungsbehörde befürwortet, da durch die Zusammenführung der Daten die Patientenzahl steigt und sich dadurch die Aussagekraft und Zuverlässigkeit der Ergebnisse potenziell erhöht. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation (präsymptomatische Kinder mit spätinfantiler und frühjuvener MLD sowie frühsymptomatische Kinder mit frühjuvener MLD), der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien. Es kommt hinzu, dass die Bewertung vom gleichen klinischen Team am gleichen Standort (Ospedale San Raffaele in Mailand) durchgeführt wurde und so die im Rahmen der EAPs erzeugten klinischen Daten eine sehr hohe Vergleichbarkeit mit denen der Studie 201222 aufweisen. Als supportive Evidenz werden außerdem die Daten der Studie 201222 getrennt nach Symptomstatus sowie die Geschwisterkinder-Analyse des IDS einschließlich einer weiteren Studie zu OTL-200 (Studie 205756 zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit der kommerziell verfügbaren Formulierung) vorgelegt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die MLD lässt sich insgesamt in vier Formen unterteilen: Die von der Indikation von OTL-200 umfasste spätingfantile (late infantile, LI) und frühjuvenile (early juvenile, EJ) MLD (gemeinsam auch als „früheinsetzende MLD“ bezeichnet) sowie die spätjuvenile (late juvenile, LJ) MLD und die im Erwachsenenalter einsetzende (adult onset, AO) MLD (gemeinsam auch als „späteinsetzende MLD“ bezeichnet). Das Krankheitsbild wird in eine präsymptomatische Phase mit normaler motorischer und kognitiver Entwicklung, gefolgt von einer symptomatischen Phase mit dem Auftreten der ersten Symptome eingeteilt. Nach Auftreten der ersten Symptome folgt ein Entwicklungsplateau, das bei früheinsetzender MLD (d. h. die von der Zulassung von OTL-200 umfasste LI- und EJ-MLD) kurz und bei spät einsetzender MLD (d. h. LJ und AO) länger und variabler ist. Die sich daran anschließende schnell fortschreitende Phase ist gekennzeichnet durch eine progrediente Demyelinisierung und Neurodegeneration sowie daraus resultierendem Verlust motorischer und kognitiver Funktionen. Dieser Verlust ist ausschlaggebend für die gesundheitsbezogene 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. Die Erkrankung führt – unabhängig vom Alter bei Auftreten der ersten Symptome und dem damit verbundenen zeitlichen Verlauf – mit Eintritt in die schnell fortschreitende Phase unweigerlich zu einem Verlust der Hirnfunktion und schließlich zum Tod. Die mittlere Überlebenszeit nach Auftreten der ersten Symptome von MLD-Patienten liegt für LI-MLD-Patienten bei 8 Jahren und für juvenile MLD-Patienten (EJ und LJ) bei 10 bis 20 Jahren. Die späteinsetzende juvenile MLD ist weniger progredient, so dass angenommen werden kann, dass die mittlere Überlebenszeit für EJ-MLD-Patienten alleine niedriger ausfällt. OTL-200 ist nicht für die Behandlung von LJ-MLD zugelassen. Dabei gehen Patienten mit LI-MLD bereits etwa ein Jahr nach Beginn der Symptome in das Gross Motor Function Classification in MLD (GMFC-MLD) Level 5 über und Patienten mit EJ-MLD etwa 2 bis 3 Jahre nach Beginn der Symptome. Dementsprechend sind sie damit über den Großteil ihres Lebens bei schlechter Lebensqualität zunehmend auf supportive Maßnahmen angewiesen, bevor die Erkrankung in eine längere Plateauphase mit 24-stündiger intensivpflegerischer Versorgung übergeht.

Für die erneute Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von OTL-200 werden zum einen die finalen Daten der Geschwisterkinder-Analyse des IDS vorgelegt, da diese Analyse die Evidenzgrundlage des bisherigen G-BA Beschlusses darstellt und die erneute Nutzenbewertung nach Ablauf der Befristung auch diese reiferen Daten entsprechend berücksichtigen sollte. Diese Daten stellen die primäre Grundlage zur Ableitung des Zusatznutzens für präsymptomatische Patienten mit LI- oder EJ-MLD dar. Zum anderen werden gemäß der Befristungsaufgabe die finalen Daten der Studie 201222 einschließlich der Geschwisterkinder-Analyse vorgelegt. Die Ergebnisse der Studie 201222 werden anhand der Intention to treat (ITT)-Population getrennt für die prä- und frühsymptomatischen Patienten dargestellt. Für frühsymptomatische Patienten mit EJ-MLD werden zur Ableitung des Zusatznutzens Daten basierend auf einem Vergleich des IDS mit Daten von Patienten aus der Studie TIGET-NHx zum natürlichen Verlauf vorgelegt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das IDS beruht auf einer klinischen Studie (Studie 201222) und drei Early Access Programmen (EAP) zu OTL-200. Die Verwendung des IDS wurde von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) befürwortet, da sich durch die Zusammenführung der Daten die Patientenzahl und damit die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen. Auch der G-BA hat das IDS im Rahmen des ersten Nutzenbewertungsverfahrens für die Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation, der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien. Es kommt hinzu, dass die Bewertung in der Studie 201222 und den EAPs vom gleichen klinischen Team am gleichen Standort (Ospedale San Raffaele in Mailand) durchgeführt wurde und so die im Rahmen der EAPs erzeugten klinischen Daten hinsichtlich ihrer Evidenzstärke mit denen der Studie 201222 vergleichbar sind.

Insgesamt besteht das IDS aus folgendem Datenpool:

- der pivotalen Studie 201222: eine nicht-randomisierte, abgeschlossene, offene, prospektive, vergleichende (nicht-parallele Kontrolle), monozentrische Studie mit an früheinsetzender (d. h. LI oder EJ) MLD erkrankten Kindern (n = 20; insgesamt davon verfügbar für die Geschwisterkinder-Analyse: n = 11) sowie
- dem Compassionate Use Program (CUP) 207394 (n = 1), dem CUP 206258 (n = 5) und dem Hospital Exemption (HE) Program HE 205029 (n = 3) (insgesamt davon verfügbar für die Geschwisterkinder-Analyse: n = 6).

Mit OTL-200 steht erstmals eine Behandlungsoption mit einem deutlichen, klinisch bedeutsamen und nachhaltigen Therapieeffekt für Patienten mit früheinsetzender MLD (PSLI, PSEJ und ESEJ) zur Verfügung. Nationale und internationale Leitlinien empfehlen die Behandlung mit OTL-200 für geeignete LI- und EJ-MLD-Patienten nachdrücklich als Standardtherapie. OTL-200 adressiert einen hohen ungedeckten medizinischen Bedarf bei allen MLD-Patienten, da bislang keine effektiven Therapiealternativen verfügbar waren, insbesondere bei den jüngsten Patienten, die an den aggressivsten Varianten der Erkrankung leiden. Deswegen wurde prospektiv ein Vergleich der Daten zu OTL-200 mit denen von Patienten einer natürlichen Verlaufsstudie geplant.

Das Design der Studie 201222 wurde von der EMA aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und des Orphan-Drug-Status von OTL-200 akzeptiert. Als Vergleich für die Daten der Studien zu OTL-200 werden Daten von Patienten der Studie TIGET-NHx verwendet. Im Rahmen der Zulassung von OTL-200 wurde der präspezifizierte Vergleich mit der natürlichen Verlaufsstudie TIGET-NHx anerkannt, da sie der behandelten Interventionsgruppe in Bezug auf Krankheitsstadium, Alter und Genotyp entspricht. Die Studie TIGET-NHx war als externer Vergleichsarm für die Studie 201222 präspezifiziert, so dass es sich bei der zur Verfügung stehenden Evidenzgrundlage insgesamt um eine nicht randomisierte vergleichende Studie handelt. Die Patienten wurden ab 2002 in die Studie TIGET-NHx eingeschlossen. Hierbei handelt es sich um Patienten, die am selben Studienstandort wie Patienten der Studie 201222 und der EAPs betreut wurden, aber aufgrund fortgeschrittener MLD-Symptome nicht für eine

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Teilnahme an diesen Studien geeignet waren. Die Daten der TIGET-NHx Studie sind eine Mischung aus Querschnitts- und Längsschnittdaten, wobei einige Patienten Daten zu mehreren Zeitpunkten aufwiesen, während von anderen Patienten nur Daten zu einem Zeitpunkt vorlagen. Dies kann daran liegen, dass die Patienten aufgrund der schnell fortschreitenden Erkrankung nicht in der Lage waren zu den Studienbesuchen zu reisen und/oder verstarben. Zusätzlich zu den prospektiven Daten nach Studieneinschluss standen für einige Patienten retrospektive GMFC-MLD-Daten zur Verfügung, die vor Studieneinschluss erhoben wurden und für Analysen verwendet wurden. In der Studie 201222 und den EAPs gibt es einen hohen Anteil an Patienten mit Geschwisterkindern (59 % der Population im IDS), die in der natürlichen Verlaufsstudie TIGET-NHx untersucht wurden. Die MLD wird aufgrund eines bisher fehlenden Neugeborenen-Screenings überwiegend erst durch bereits erkrankte ältere Geschwisterkinder identifiziert, weshalb eine Geschwisterkinder-Analyse durchgeführt wurde, um zusätzliche Evidenz für die Zulassung zu generieren. Bei der Geschwisterkinder-Analyse handelt es sich insofern um einen geeigneten Vergleich, da Geschwister mit dem gleichen Genotyp und der gleichen familiären und sozialen Umgebung die geringste Variabilität in den Ausgangsbedingungen und im Krankheitsverlauf zeigen sollten. Die Ableitung des Zusatznutzens für die präsymptomatischen Patienten beruhte im initialen Nutzenbewertungsverfahren auf ebendieser Geschwisterkinder-Analyse des IDS.

Im Rahmen der Studie 201222 sowie der EAPs wurden die Patienten mit einer Formulierung von OTL-200 behandelt, welche aus dem frisch hergestellten Zellpräparat bestand. Zur Verlängerung der Haltbarkeit und für eine größere Flexibilität bezüglich der Behandlung außerhalb des Studienzentrums in Italien für die kommerzielle Verfügbarkeit von OTL-200 wurde als weiterer Schritt nach der Herstellung eine Kryokonservierung eingeführt. OTL-200 wird ausschließlich in der kryokonservierten Formulierung vermarktet. Im Rahmen der Zulassung wurde die Vergleichbarkeit zwischen beiden Formulierungen bereits beurteilt: Gemäß European Public Assessment Report (EPAR) liegen hinreichende Daten vor, die eine Vergleichbarkeit beider Formulierungen belegen. Die Wirksamkeit und Sicherheit der kryokonservierten Formulierung von OTL-200 wurde im Rahmen der Studie 205756 untersucht. Als supportive Evidenz wird ergänzend zu den o. g. Daten ebenfalls eine kombinierte Geschwisterkinder-Analyse des IDS einschließlich der Studie 205756 vorgelegt (nachfolgend bezeichnet als IDS + Cryo). Diese Analyse ergänzt die primäre Evidenz der Geschwisterkinder-Analyse des IDS um Daten von weiteren 10 präsymptomatischen Patienten mit LI- oder EJ-MLD und ihrer jeweiligen Geschwisterkinder.

Für die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von OTL-200 werden zum einen die finalen Daten der Geschwisterkinder-Analyse des IDS herangezogen, da diese Analyse die Evidenzgrundlage des bisherigen G-BA Beschlusses darstellt und die erneute Nutzenbewertung nach Ablauf der Befristung auch diese reiferen Daten entsprechend berücksichtigen sollte. Es stehen nun für die Geschwisterkinder-Analyse des IDS Daten von 17 mit OTL-200 behandelten Patienten sowie von 15 Geschwisterkindern als Datengrundlage zur Verfügung, während die Datengrundlage für das erste Nutzenbewertungsverfahren 12 mit OTL-200 behandelte Patienten sowie 11 Geschwisterkinder umfasste. Die nun vorliegenden Langzeitdaten basieren auf einer medianen Nachbeobachtungsdauer im IDS von 10,58 Jahren für die mit OTL-200 behandelten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten und 5,13 Jahren für die natürliche Verlaufskohorte. Gegenüber der Erstbewertung (3,16 bzw. 5,51 Jahre) ermöglicht dies eine deutlich belastbarere Beurteilung der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit von OTL-200. Die mediane Nachbeobachtungsdauer der natürlichen Verlaufskohorte hat sich aufgrund neu hinzugekommener Studienteilnehmer und der niedrigen Lebenserwartung der unbehandelten Patienten nicht wesentlich verändert. Die aktuellen Langzeitdaten zeigen, dass die bereits im initialen Nutzenbewertungsverfahren beobachteten Therapieeffekte nicht nur kurzfristig bestehen, sondern auch langfristig erhalten bleiben. Dadurch wird eine belastbarere Quantifizierung des Zusatznutzens im Vergleich zur initialen Nutzenbewertung ermöglicht. Die aktualisierten Daten der Geschwisterkinder-Analyse des IDS stellen nachfolgend die primäre Grundlage zur Ableitung des Zusatznutzens für präsymptomatische Patienten mit LI- oder EJ-MLD dar. Als supportive Evidenz für diese Population liegen außerdem die jeweiligen Geschwisterkinder-Analysen der Studie 201222 sowie des IDS + Cryo vor. Für frühsymptomatische Patienten mit EJ-MLD werden zur Ableitung des Zusatznutzens Daten basierend auf einem Vergleich des IDS mit Daten der Studie TIGET-NHx vorgelegt.

Angaben zum Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von OTL-200

Für die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von OTL-200 stehen Daten aus den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität zur Verfügung. Im Rahmen der Endpunktkategorie Mortalität werden Daten zum Gesamtüberleben erhoben, während der Fokus für die Endpunktkategorie Morbidität auf der motorischen Funktion der Patienten liegt.

Nachfolgend werden jeweils die Ergebnisse der Geschwisterkinder-Analyse des IDS zur Ableitung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens für präsymptomatische Patienten mit LI- oder EJ-MLD detailliert dargestellt inklusive einer Referenz zur supportiven Evidenz der jeweiligen Geschwisterkinder-Analysen der Studie 201222 sowie des IDS + Cryo. Da die Evidenz für frühsymptomatische Patienten mit EJ-MLD basierend auf dem Vergleich des IDS mit Daten der Studie TIGET-NHx aufgrund der kleinen Population von 9 mit OTL-200 behandelten Patienten gewisse Limitationen aufweist, werden die entsprechenden Ergebnisse zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 1-7: IDS/MSAS – Übersicht Ergebnisse zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von OTL-200 für präsymptomatische Patienten mit LI- oder EJ-MLD – Nicht randomisierte vergleichende Studien

Endpunkt IDS/MSAS	OTL-200 vs. NHx (N = 17 vs. N = 15) Effektmaße	Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens
Gesamtüberleben	Überlebensrate: 17/17 (100 %) vs. 7/15 (47 %); RR: 2,07 [95 %-KI: 1,224; 3,515]; p = 0,0009 Alter zum Zeitpunkt des Todes: Median: NB (kein Todesfall) vs. 10,19 Jahre [95 %-KI: 5,155; NB]; HR: NB (0 Ereignisse nach Behandlung mit OTL-200)	Erheblich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt IDS/MSAS	OTL-200 vs. NHx (N = 17 vs. N = 15) Effektmaße	Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens
Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung (sMFS)	Anzahl an Patienten mit sMFS: 15/17 (88 %) vs. 1/15 (7 %); RR: 13,24 [95 %-KI: 1,977; 88,618]; p < 0,0001 ; HR: 0,02 [95 %-KI: 0,003; 0,192]; p < 0,0001	Erheblich
GMFC-MLD Level ≥ 3 (Verlust der Gehfähigkeit)	Anteil mit GMFC-MLD ≥ 3: 4/17 (24 %) vs. 14/15 (93 %); RR: 0,25 [95 %-KI: 0,106; 0,600]; p = 0,0001	Für die Analysen zum GMFC-MLD wird insgesamt ein erheblicher Zusatznutzen abgeleitet.
Alter bis zum GMFC-MLD Level ≥ 3	Alter bis zum GMFC-MLD Level ≥ 3: Median: NB [95 %-KI: 10,193; NB] vs. 3,62 Jahre [95 %-KI: 2,667; 5,938]; HR: 0,02 [95 %-KI: 0,003; 0,193]; p < 0,0001	
GMFC-MLD Level ≥ 5 (Verlust Fortbewegung/Sitzen)	Anteil mit GMFC-MLD ≥ 5: 2/17 (12 %) vs. 14/15 (93%); RR: 0,13 [95 %-KI: 0,034; 0,467]; p < 0,0001	
Alter bis zum GMFC-MLD Level ≥ 5	Alter bis zum GMFC-MLD Level ≥ 5: Median: NB [95 %-KI: 13,229; NB] vs. 3,62 Jahre [95%-KI: 2,667; 6,324]; HR: 0,02 [95 %-KI: 0,003; 0,193]; p < 0,0001	
GMFM Score (Jahr 2)	16/17 vs. 9/11 Patienten LS MD: 50,33 % [95 %-KI: 27,950; 72,705]; p = 0,0001 ; Hedges' g = 1,87 [95 %-KI: 0,882; 2,867]	
GMFM Score (Jahr 3)	16/17 vs. 10/10 Patienten LS MD: 74,07 % [95%-KI: 57,136; 91,004]; p < 0,0001 ; Hedges' g = 3,52 [95 %-KI: 2,222; 4,826]	Für den GMFM Score wird insgesamt ein erheblicher Zusatznutzen abgeleitet.
GMFM Score (Jahr 4)	13/14 vs. 8/8 Patienten LS MD: 72,16 % [95 %-KI: 50,590; 93,735]; p < 0,0001 ; Hedges' g = 3,02 [95 %-KI: 1,682; 4,358]	
GMFM Score (Jahr 5)	9/13 vs. 5/6 Patienten LS MD: 79,68 % [95 %-KI: 61,907; 97,452]; p < 0,0001 ; Hedges' g = 5,10 [95 %-KI: 2,638; 7,561]	
1: Die Analyse beinhaltet zwei Patienten (MLD11 und MLD14), die zum Zeitpunkt der Gentherapie nicht präsymptomatisch waren. Zur Wahrung der Datenintegrität mit der initialen Nutzenbewertung (hier waren beide Patienten Bestandteil der Analyse auf welcher der Zusatznutzen für präsymptomatische Patienten mit LI- und EJ-MLD beruhte) und um eine möglichst breite Datenbasis für die Geschwisterkinder-Analyse zur Verfügung stellen zu können, wurden beide Patienten in die Analyse eingeschlossen. Zudem handelt es sich bei dem Patienten MLD11 um einen Patienten mit LI-MLD, der zum Zeitpunkt des Screenings noch präsymptomatisch war und zum Zeitpunkt der Gentherapie als symptomatisch eingestuft wurde. Die Berücksichtigung dieses Patienten im Rahmen der Analyse ist relevant für die Aufrechterhaltung des ITT-Prinzips. Da der Behandlungseffekt von OTL-200 bei präsymptomatischen Patienten ausgeprägter ist als bei symptomatischen Patienten weisen die Daten eine Verzerrung zuungunsten von OTL-200 auf. Die dargestellten Daten zeigen		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt IDS/MSAS	OTL-200 vs. NHx (N = 17 vs. N = 15) Effektmaße	Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens
trotz dieser Verzerrung einen dramatischen Effekt für die Behandlung präsymptomatischer Patienten mit LI- oder EJ-MLD mit OTL-200. Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.		

Die Geschwisterkinder-Analyse des IDS beinhaltet zwei Patienten (MLD11 und MLD14), die zum Zeitpunkt der Gentherapie nicht präsymptomatisch waren. Zur Wahrung der Datenintegrität mit der initialen Nutzenbewertung (hier waren beide Patienten Bestandteil der Analyse auf welcher der Zusatznutzen für präsymptomatische Patienten mit LI- und EJ-MLD beruhte) und um eine möglichst breite Datenbasis für die Geschwisterkinder-Analyse zur Verfügung stellen zu können, wurden beide Patienten in die Analyse eingeschlossen. Zudem handelt es sich bei dem Patienten MLD11 um einen Patienten mit LI-MLD, der zum Zeitpunkt des Screenings noch präsymptomatisch war und zum Zeitpunkt der Gentherapie als symptomatisch eingestuft wurde. Die Berücksichtigung dieses Patienten im Rahmen der Analyse ist relevant für die Aufrechterhaltung des ITT-Prinzips. Da der Behandlungseffekt von OTL-200 bei präsymptomatischen Patienten ausgeprägter ist als bei symptomatischen Patienten weisen die Daten eine Verzerrung zuungunsten von OTL-200 auf. Die dargestellten Daten zeigen trotz dieser Verzerrung einen dramatischen Effekt für die Behandlung präsymptomatischer Patienten mit LI- oder EJ-MLD mit OTL-200.

Gesamtüberleben

Im Rahmen des Gesamtüberlebens werden die Überlebensrate und das Alter zum Zeitpunkt des Todes dargestellt. Das Gesamtüberleben stellt einen direkt messbaren und patientenrelevanten Endpunkt dar.

Für die Geschwisterkinder-Analyse des IDS zeigte sich, dass zum Zeitpunkt der finalen Analyse noch alle mit OTL-200 behandelten Patienten (medianes Alter zum Zeitpunkt des Datenschnitts: 13,56 Jahre) am Leben waren, während in der natürlichen Verlaufskohorte bereits 53 % der Patienten im Median in einem Alter von 10,19 Jahren verstorben waren. Die in der Geschwisterkinder-Analyse des IDS berücksichtigten und mit OTL-200 behandelten Patienten waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts im Median 13,56 Jahre alt, während das mediane Alter für die korrespondierenden unbehandelten Geschwisterkinder 10,64 Jahre betrug. Hieraus ergibt sich ein äußerst relevanter und statistisch signifikanter dramatischer Vorteil für eine Behandlung von präsymptomatischen Patienten mit LI- und EJ-MLD mit OTL-200, welcher die Relevanz einer rechtzeitigen Behandlung unterstreicht. Die Geschwisterkinder-Analysen der Studie 201222 und des IDS + Cryo bestätigen die Primäranalyse.

Auch für die frühsymptomatischen Patienten mit EJ-MLD zeigte sich für den Vergleich des IDS mit der Studie TIGET-NHx eine hohe Überlebensrate von 78 %, während in der natürlichen Verlaufskohorte bereits 49 % der Patienten verstorben waren. Die im IDS berücksichtigten und mit OTL-200 behandelten frühsymptomatischen Patienten mit EJ-MLD waren zum Zeitpunkt des Datenschnittes im Median 18,24 Jahre alt, während das mediane Alter für die Patienten mit natürlichem Verlauf 12,81 Jahre betrug. Da in beiden Populationen bereits Todesfälle eingetreten waren, lässt sich im Unterschied zur Population der präsymptomatischen Patienten ein Hazard Ratio (HR) für das Alter zum Zeitpunkt des Todes berechnen: Hier zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für OTL-200 und das mediane Alter zum Zeitpunkt des Todes war im Unterschied zur natürlichen Verlaufskohorte aufgrund der hohen Überlebensrate noch nicht bestimmbar; für die natürliche Verlaufskohorte lag dieses bei 11,49 Jahren. Es muss darauf hingewiesen werden, dass die nach Behandlung mit OTL-200 eingetretenen zwei Todesfälle auf Patienten zurückzuführen sind, die zwar in der Studie 201222 behandelt wurden, jedoch nicht der zugelassenen Zielpopulation entsprechen. Demzufolge sind die Ergebnisse zuungunsten von OTL-200 verzerrt. Zur Wahrung des ITT-Prinzips werden diese Patienten jedoch in diese und alle nachfolgenden Analysen eingeschlossen.

Fazit für die Ableitung des Zusatznutzens auf Ebene des Endpunktes: Die nun vorliegenden reiferen Daten mit einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 10,58 Jahren für die mit OTL-200 behandelten Patienten der Geschwisterkinder-Analyse des IDS ermöglichen im Unterschied zum ersten Nutzenbewertungsverfahren eine Quantifizierung des Zusatznutzen. Aufgrund der sehr deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens lässt sich für präsymptomatische Patienten mit LI- oder EJ-MLD aufgrund des dramatischen Effekts ein erheblicher Zusatznutzen ableiten. Für frühsymptomatische Patienten mit EJ-MLD wird aufgrund der oben genannten Limitation ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von erheblichem Ausmaß abgeleitet, der ebenfalls auf einem dramatischen Effekt beruht.

Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung

Für die Analyse des Überlebens ohne schwere motorische Beeinträchtigung (severe motor impairment-free survival, sMFS) wurde die Zeit von der Geburt bis zum Erreichen eines GMFC-MLD Levels von ≥ 5 (definiert als Verlust der Fortbewegung und Sitzen ohne Unterstützung; Kontrolle des Kopfes möglich) oder höher oder bis zum Tod des Patienten erfasst. Die GMFC-MLD ist ein standardisiertes Bewertungssystem der grobmotorischen Funktion von MLD-Patienten. Bei Erreichen eines GMFC-MLD Levels von 5 gehen die Patienten in ein schwerwiegendes Krankheitsstadium über, da sie sich in diesem Stadium weder fortbewegen noch ohne Unterstützung sitzen können und somit auf Hilfe angewiesen sind und keinen sozialen Aktivitäten mehr nachgehen können. Nur die Kopfkontrolle ist im Level 5 weiterhin erhalten, im Level 6 sind weder Fortbewegung noch Kopf- oder Rumpfkontrolle möglich. Die Aufrechterhaltung des GMFC-MLD Level ≤ 4 ist daher von sehr großer Bedeutung für die Patienten.

Die Ergebnisse des sMFS für die Geschwisterkinder-Analyse des IDS lieferten sowohl für die Anzahl der Patienten mit sMFS als auch für das Alter bis zum Tod oder einer schweren motorischen Beeinträchtigung statistisch signifikante und klinisch relevante Ergebnisse: Während die überwiegende Mehrheit der mit OTL-200 behandelten Patienten ohne schwere motorische Beeinträchtigung lebte (88 %), war dies in der natürlichen Verlaufskohorte nur für einen einzigen Patienten (7 %) der Fall. Insgesamt ergab sich im Vergleich zur natürlichen Verlaufskohorte ein um 98 % geringeres statistisch signifikantes Risiko für die mit OTL-200 behandelten Patienten eine schwere motorische Beeinträchtigung zu erleiden oder zu versterben. Auch dieser Endpunkt bestätigt wie schon das Gesamtüberleben den dramatischen Vorteil für eine Behandlung von präsymptomatischen Patienten mit LI- und EJ-MLD mit OTL-200. Die Geschwisterkinder-Analysen der Studie 201222 und des IDS + Cryo bestätigen die Primäranalyse.

Die Ergebnisse für die frühsymptomatischen Patienten mit EJ-MLD basierend auf dem Vergleich des IDS mit der Studie TIGET-NHx zeigen, dass ein Drittel der mit OTL-200 behandelten Patienten noch keine motorische Einschränkung aufwiesen oder verstorben waren, während diese Ereignisse in der natürlichen Verlaufskohorte bereits bei 88 % der Patienten eingetreten waren. Basierend auf dem medianen Alter bei Eintreten der relevanten Ereignisse ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für OTL-200: Während die mit OTL-200 behandelten Patienten im Median hier bereits 12,42 Jahre alt waren, hatten die Kinder in der natürlichen Verlaufskohorte lediglich ein medianes Alter von 3,32 Jahren bei Ereigniseintritt erreicht. Somit zeigt sich für die Behandlung mit OTL-200 hier eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zum Ereigniseintritt.

Fazit für die Ableitung des Zusatznutzens auf Ebene des Endpunktes: Aufgrund des erreichten dramatischen Effekts im Hinblick auf das sMFS lässt sich für präsymptomatische Patienten mit LI- oder EJ-MLD ein erheblicher Zusatznutzen ableiten. Für frühsymptomatische Patienten mit EJ-MLD wird aufgrund der oben genannten Limitation ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von erheblichem Ausmaß abgeleitet, der ebenfalls auf einem dramatischen Effekt beruht.

GMFC-MLD Level

Die MLD ist durch eine progrediente Demyelinisierung und Neurodegeneration sowie nachfolgendem Verlust motorischer und kognitiver Funktionen gekennzeichnet, wobei eine solche Erfassung der motorischen Funktionsfähigkeit patientenrelevant ist. Von besonderer Relevanz sind das Erreichen eines GMFC-MLD Levels von 3 oder 5 im Krankheitsverlauf: So bedeutet das Erreichen eines GMFC-MLD Levels von 3 den Verlust der Gehfähigkeit; die Patienten können selbst mit Unterstützung nicht mehr gehen und sind auf Hilfe angewiesen. Bei Erreichen eines GMFC-MLD Levels von 5 gehen die Patienten in ein schwerwiegendes Krankheitsstadium über, da sie sich in diesem Stadium weder fortbewegen noch ohne Unterstützung sitzen und keinen sozialen Aktivitäten mehr nachgehen können.

Alle für das GMFC-MLD Level durchgeführten Analysen zeigten einen klinisch relevanten und statistisch signifikanten Vorteil einer Behandlung präsymptomatischer Patienten mit LI- und EJ-MLD mit OTL-200. Insbesondere hinsichtlich des Erreichens eines GMFC-MLD Levels 3 als Maß für den Verlust der Gehfähigkeit zeigt sich hier eindrücklich der Vorteil für OTL-200: Während zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups nur ein Patient der natürlichen Verlaufskohorte noch gehfähig war, konnten über 75 % der mit OTL-200 behandelten Patienten selbstständig gehen. Insgesamt ergibt sich hier basierend auf der Ereigniszeitanalyse bezüglich des Erreichens eines GMFC-MLD Levels von 3 oder höher ein um 98 % geringeres statistisch signifikantes Risiko für die mit OTL-200 behandelten Patienten, dass sie den Verlust der Gehfähigkeit als einschneidendes Ereignis im Rahmen des Krankheitsverlaufs erleiden. Für das Erreichen eines GMFC-MLD Levels 5 als Maß für den Verlust der meisten motorischen Fähigkeiten zeigt sich ebenfalls ein deutlicher Vorteil mit einem um 98 % geringeren statistisch signifikantes Risiko für die mit OTL-200 behandelten Patienten. Die Geschwisterkinder-Analysen der Studie 201222 und des IDS + Cryo bestätigen die Primäranalyse.

Die für frühsymptomatische Patienten mit EJ-MLD relevanten Daten des IDS zeigten ähnlich zu den Ergebnissen des sMFS, dass 44 % der mit OTL-200 behandelten Patienten ein GMFC-MLD Level ≥ 5 noch nicht erreicht hatten, während dies in der natürlichen Verlaufskohorte nur für 12 % der Patienten der Fall war. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Vergleicht man hier das mediane Alter der mit OTL-200 behandelten Patienten zum Zeitpunkt des Erreichens eines GMFC-MLD Levels ≥ 5 mit dem medianen Alter in der natürlichen Verlaufskohorte, waren diese im Median bei Ereigniseintritt bereits 14,36 Jahre alt, während die Kinder in der natürlichen Verlaufskohorte nur ein medianes Alter von 5,25 Jahren bei Ereigniseintritt erreicht hatten. Die Ereigniszeitanalyse bezüglich des Erreichens eines GMFC-MLD Levels von 5 oder höher war statistisch signifikant. Für den Vergleich des medianen Alters der mit OTL-200 behandelten Patienten mit ESEJ zum Zeitpunkt des Erreichens eines GMFC-MLD Levels ≥ 3 mit dem medianen Alter in der natürlichen Verlaufskohorte waren mit OTL-200 behandelte Patienten mit ESEJ im Median 9,33 Jahre alt, während die Kinder in der natürlichen Verlaufskohorte nur ein medianes Alter von 5,04 Jahren bei Ereigniseintritt erreicht hatten. Die Ereigniszeitanalyse bezüglich des Erreichens eines GMFC-MLD Levels von 3 oder höher war statistisch signifikant. Somit zeigt sich insgesamt für die Behandlung mit OTL-200 eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zum Eintritt dieser relevanten Ereignisse.

Fazit für die Ableitung des Zusatznutzens auf Ebene des Endpunktes: Aufgrund des erreichten dramatischen Effekts im Hinblick auf das Vermeiden eines Verlustes der Gehfähigkeit (repräsentiert durch das Nicht-Erreichen des GMFC-MLD Levels 3) und eines Verlustes der meisten motorischen Fähigkeiten (repräsentiert durch das Nicht-Erreichen des GMFC-MLD Levels 5) lässt sich für präsymptomatische Patienten mit LI- oder EJ-MLD ein erheblicher Zusatznutzen ableiten. Für frühsymptomatische Patienten mit EJ-MLD lässt sich aufgrund der oben genannten Limitation ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von erheblichem Ausmaß ableiten, der ebenfalls auf einem dramatischen Effekt beruht.

GMFM Score

Der Gross Motor Function Measure (GMFM) ist ein Instrument zur Beurteilung der grobmotorischen Funktion und dokumentiert motorische Fähigkeiten, die für die normale körperliche Entwicklung eines Kindes typisch sind. Der GMFM umfasst die 5 Dimensionen a) Liegen und Rollen; b) Sitzen; c) Krabbeln und Knien; d) Stehen; und e) Gehen, Laufen und Springen und bewertet somit verschiedenste Aspekte der Grobmotorik. Der GMFM kann auch bei älteren Kindern angewendet werden: Dabei ist zu berücksichtigen, dass gesunde Kinder typischerweise bis zum Alter von etwa 5 Jahren einen Gesamtscore von 100 % erreichen. Ab diesem Zeitpunkt spiegelt der GMFM daher besonders deutlich Unterschiede zwischen behandelten und unbehandelten Patienten wider, da der potenzielle Unterschied bei jüngeren Kindern durch den altersbedingt noch nicht erreichbaren Maximalscore komprimiert sein kann.

Für die Geschwisterkinder-Analyse des IDS für die Veränderung des GMFM Scores von Baseline zeigte die altersgematchte Auswertung des GMFM Scores zu allen Jahren bis einschließlich Jahr 5 nach der Behandlung mit OTL-200 bei präsymptomatischen Patienten mit LI- und EJ-MLD im Vergleich zur altersgematchten natürlichen Verlaufskohorte einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschied. Die präspezifizierte Grenze von einem Unterschied von 10 % zwischen einer Behandlung mit OTL-200 und der natürlichen Verlaufskohorte wird mit einem Unterschied von 51,81 % (Jahr 2), 71,69 % (Jahr 3), 66,31 % (Jahr 4) und 82,90 % (Jahr 5) deutlich überschritten. Die Geschwisterkinder-Analysen der Studie 201222 und des IDS + Cryo bestätigen die Primäranalyse.

Die Daten des IDS für die frühsymptomatischen Patienten mit EJ-MLD bestätigen die Wirksamkeit von OTL-200 auch nach Krankheitsbeginn. Obwohl die Effekte im Vergleich zu präsymptomatisch behandelten Patienten geringer ausfielen, zeigen die Daten konsistent eine deutliche Verlangsamung der Krankheitsprogression und eine Verlängerung des Erhalts motorischer Funktionen. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den Befunden zum sMFS und zum GMFC-MLD Level.

Fazit für die Ableitung des Zusatznutzens auf Ebene des Endpunktes: Aufgrund der deutlichen Verbesserung der Grobmotorik lässt sich für präsymptomatische Patienten mit LI- oder EJ-MLD aufgrund des beobachteten Effekts ein erheblicher Zusatznutzen ableiten. Aufgrund des geringer ausgeprägten Effektes für frühsymptomatische Patienten mit EJ-MLD lässt sich hier ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen ableiten.

Angaben zum medizinischen Nutzen von OTL-200

Ergänzend zu den vorgenannten Ausführungen zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von OTL-200 lassen die klinischen Daten außerdem Aussagen zum medizinischen Nutzen einer Behandlung mit OTL-200 zu. Da zu den nachfolgend berichteten Endpunkt jedoch nur wenige Vergleichsdaten für die natürliche Verlaufskohorte zu den relevanten Vergleichszeitpunkten vorliegen, eignen sich die Daten nicht zu einer Quantifizierung des Zusatznutzens. Dennoch tragen sie wesentlich zum Verständnis des langfristigen medizinischen Nutzens von OTL-200 bei und ergänzen die Ergebnisse zu Überleben und motorischer Funktion.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Neben der Motorik stellen die kognitiven Fähigkeiten einen weiteren zentralen patientenrelevanten Aspekt dar, der im natürlichen Krankheitsverlauf der MLD zunehmend beeinträchtigt wird. Diese wurden im Rahmen der vorliegenden Evidenz beispielsweise anhand des Intelligenzquotienten (IQ) erhoben. Weitere Erhebungen umfassen Subaspekte wie den Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index IQ, den Arbeitsgedächtnis-Index IQ, den verbalen IQ sowie den Performance Score IQ. Es wurde ebenfalls der Entwicklungsquotient (Developmental Quotient, DQ) Performance analysiert. Insgesamt zeigten die mit OTL-200 behandelten Patienten über alle Populationen hinweg unter Verwendung altersangepasster Skalen im Gegensatz zum natürlichen Krankheitsverlauf überwiegend altersentsprechende kognitive Funktionen und keine Hinweise auf die sonst erwartete progressive schwere kognitive Beeinträchtigung.

Außerdem wurde die Arylsulfatase A (ARSA)-Aktivität als Maß für das nachhaltige Engraftment der Zellen im Körper der Patienten erhoben. Bei allen mit OTL-200 behandelten Patienten wurde eine Rekonstitution der ARSA-Aktivität im hämatopoetischen System beobachtet. Zu Baseline waren die Werte sehr niedrig oder sogar unterhalb der Nachweisgrenze. Die mittlere ARSA-Aktivität stieg nach Baseline an und erreichte nach 3 Monaten den normalen Referenzbereich. Die Werte lagen während der gesamten Dauer der Nachbeobachtung stabil im normalen Bereich oder darüber und zeigen ein nachhaltiges Engraftment. Die nachhaltige Rekonstitution der ARSA-Aktivität liefert somit einen biologischen Nachweis für den langfristigen Wirkmechanismus von OTL-200 und steht im Einklang mit den beobachteten Effekten auf Motorik und Überleben.

Das Sicherheitsprofil von OTL-200 weist keine relevanten Unterschiede im Vergleich zum bereits beurteilten und bekannten Sicherheitsprofil auf. Veränderungen im Hinblick auf die Häufigkeit einzelner unerwünschter Ereignisse oder das Auftreten bisher nicht beobachteter unerwünschter Ereignisse resultieren aus dem inzwischen deutlich längeren Follow-Up, was die Wahrscheinlichkeit eines Auftretens z. B. von Infektionen wie der neu aufgetretenen Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) erhöht. Relevante kritische potenzielle Nebenwirkungen einer Gentherapie wie z. B. bösartige Neubildungen wurden während der Nachbeobachtung im Rahmen der Studie 201222 sowie der EAPs oder der Studie 205756 nicht beobachtet.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von fröheinsetzender metachromatischer Leukodystrophie (MLD) (PSLI, PSEJ, ESEJ) bei Kindern	Präsymptomatische Patienten mit LI- oder EJ-MLD: ja
		Frühsymptomatische Patienten mit EJ-MLD: ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

OTL-200 ist nach wie vor die einzige für die Behandlung von präsymptomatischen Patienten mit LI- oder EJ-MLD sowie von frühsymptomatischen Patienten mit EJ-MLD zugelassene Therapie und wird bereits in der deutschen S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) empfohlen. Bei der MLD handelt es sich um eine lebensbedrohliche Erkrankung mit einer schwerwiegenden und regelhaft fatalen Prognose sowie einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität bei allen betroffenen Patienten, insbesondere bei jüngeren Kindern mit der fröheinsetzenden MLD. Durch die Wiederherstellung der ARSA-Aktivität mittels genetisch modifizierter autologer hämatopoetischer Stammzellen greift OTL-200 ursächlich in das Krankheitsgeschehen ein. Dadurch können die für die MLD charakteristischen motorischen und kognitiven Funktionsverluste verhindert, verzögert bzw. langfristig stabilisiert werden. Dies führt zu einer nachhaltigen Verlangsamung der Krankheitsprogression und ermöglicht den Erhalt zentraler Fähigkeiten, die im natürlichen Krankheitsverlauf typischerweise verloren gehen. So können die motorischen und kognitiven Beeinträchtigungen der Patienten stabilisiert bzw. verzögert werden. Als logische Konsequenz können somit die Symptome der MLD, die letztendlich zu Schwerstbehinderung, Bettlägerigkeit sowie damit einhergehenden Komplikationen und schließlich zu einem frühzeitigem Tod führen, mit der Behandlung mit OTL-200 stabilisiert bzw. verzögert werden. Insbesondere präsymptomatische Patienten mit LI- und EJ-MLD können eine normale Entwicklung ohne Krankheitssymptome erreichen. Somit bietet OTL-200 für die betroffenen Patienten im Anwendungsgebiet einen bisher unerreichten Nutzen. Dies ist insbesondere dann der Fall, wenn die Behandlung begonnen wird, bevor der zentrale pathologische Prozess irreversibel wird und die Erkrankung bereits ein fortgeschrittenes Stadium erreicht hat.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für **präsymptomatische Patienten mit LI- oder EJ-MLD** wird basierend auf den beobachteten dramatischen Effekte der Geschwisterkinder-Analyse insbesondere in Bezug auf das Gesamtüberleben als auch auf die Erhaltung der motorischen Funktion ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** abgeleitet. Für **frühsymptomatische Patienten mit EJ-MLD** ergibt sich aufgrund der Datenlage unter Berücksichtigung des positiven Effektes auf das Gesamtüberleben sowie der relevanten Verzögerung motorischer Einschränkungen ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von erheblichem Ausmaß**.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die MLD ist eine äußerst seltene, autosomal-rezessiv vererbte lysosomale Speicherkrankheit. Sie wird verursacht durch Mutationen des ARSA-Gens, was in der Folge der Gen-Fehlfunktion zu einem Mangel des korrespondierenden Enzyms ARSA führt. Die MLD ist eine genetisch bedingte Erkrankung der weißen Hirnsubstanz, die Veränderungen von Gliazellen oder Myelinscheiden aufweist und neuropathologisch primär Oligodendrozyten, Astrozyten und Mikroglia im zentralen Nervensystem (ZNS) sowie Makrophagen und Schwann-Zellen des peripheren Nervensystems (PNS) betrifft. Das ARSA-Enzym ist zuständig für den Abbau von Cerebrosid 3-Sulfat (Sulfatid), einer Hauptkomponente der Myelinscheide von Oligodendrozyten und Schwannzellen im ZNS und PNS. Ein ARSA-Mangel führt zu einer Akkumulation von unzersetztem Substrat in den Lysosomen von Oligodendrozyten, Mikroglia, bestimmten Neuronen des ZNS, Schwannzellen und Makrophagen des PNS sowie weiteren nicht-neuronalen Geweben (z. B. Gallenblase, Leber, Pankreas, Nieren), so dass eine fortschreitende Demyelinisierung und Neurodegeneration eintreten. Diese pathophysiologischen Vorgänge führen zu einem kontinuierlichen Verlust motorischer und kognitiver Funktionen bis hin zum Verlust der Gehfähigkeit sowie der Kommunikationsfähigkeit, vollständiger Pflegebedürftigkeit, schwerster Behinderung und letztlich zum vorzeitigen Tod der Patienten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei der MLD handelt es sich um eine genetisch bedingte Erkrankung mit nachgewiesener Genotyp-Phänotyp-Korrelation. Die klinische Verlaufsform wird maßgeblich durch den zugrunde liegenden Genotyp bestimmt. Da Geschwister üblicherweise dieselben krankheitsverursachenden Mutationen aufweisen, besteht innerhalb von Geschwisterpaaren eine besonders hohe Vorhersagbarkeit und Vergleichbarkeit des Krankheitsverlaufs. Es zeigt sich eine sehr hohe Konkordanz der klinischen Verlaufsform innerhalb von Geschwisterpaaren: Diese entwickeln nahezu ausnahmslos denselben Subtyp der Erkrankung und weisen eine ausgeprägte Ähnlichkeit in der Art der Erstsymptome auf. Während das exakte Alter des Krankheitsbeginns zwischen Geschwistern moderat variieren kann, sind Krankheitsverlaufs-Trajektorien durch jedes GMFC-MLD-Level nahezu identisch, sobald Symptome auftreten. Der Verlauf der MLD-Krankheitsprogression innerhalb von Geschwisterpaaren ist sehr homogen und vorhersagbar und stützt damit die besondere Aussagekraft von Geschwisterkinder-Analysen bei einer genetisch determinierten Erkrankung wie der MLD.

Die früh einsetzende MLD umfasst die LI- sowie die EJ-MLD. Die mittlere Überlebenszeit nach Auftreten der ersten Symptome von MLD-Patienten liegt für LI-MLD-Patienten bei 8 Jahren und für juvenile MLD-Patienten (EJ und LJ) bei 10 bis 20 Jahren. Der Krankheitsverlauf von LI-MLD-Patienten ist vorhersagbar und schnell fortschreitend. Die Kinder weisen zunächst eine scheinbar normale Entwicklung auf und lernen üblicherweise auch zu laufen, obwohl eine gewisse Verzögerung im Vergleich zu gesunden Kindern möglich ist. Als initiale Anzeichen der MLD zeigen diese Patienten häufig abnormale Bewegungsmuster, die sich z. B. in einer gewissen vermeintlichen Tollpatschigkeit oder in häufigem Fallen durch Gangstörungen und einen Rückgang ihrer schon erreichten motorischen Entwicklung äußern können.

Dieser Krankheitsverlauf ist bei LI-MLD-Patienten durch einen außergewöhnlich aggressiven, „klippenartigen“ neurologischen Abbau gekennzeichnet, bei dem Kinder typischerweise innerhalb von nur einem Jahr von ersten Anzeichen abnormaler Bewegungsmuster die Rumpfkontrolle verlieren (GMFC-MLD Level > 4). Der rasche Verlust motorischer und kognitiver Funktionen bei LI-MLD-Patienten führt zu einem belastenden klinischen Paradoxon: Während die anfängliche Verschlechterung in kurzer Zeit verläuft, ermöglichen moderne palliative Maßnahmen häufig ein Überleben bis zu einem medianen Alter von etwa 9 Jahren. Infolgedessen verbringen diese Kinder den Großteil ihres Lebens bei schlechter Lebensqualität in einem Zustand vollständiger Abhängigkeit und benötigen eine 24-stündige intensivpflegerische Versorgung. Die ersten Anzeichen und Symptome von Kindern mit einem Erkrankungsbeginn im frühen oder späten Kindesalter (EJ und LJ) stellen zunächst Veränderungen der Feinmotorik und auch Konzentrationsschwierigkeiten dar. Verhaltensauffälligkeiten sind häufiger Teil der Symptomatik zu Krankheitsbeginn, wobei EJ-MLD-Patienten eher zunächst motorisch auffällig werden.

Mit OTL-200 steht erstmals eine Behandlungsoption mit einem deutlichen, klinisch bedeutsamen und nachhaltigen Therapieeffekt für Patienten mit früh einsetzender MLD (PSLI, PSEJ und ESEJ) zur Verfügung. Nationale und internationale Leitlinien empfehlen die Behandlung mit OTL-200 für geeignete LI- und EJ-MLD-Patienten nachdrücklich als Standardtherapie. Die besten Behandlungsergebnisse nach Therapie mit OTL-200 werden bei Patienten mit LI- oder EJ-MLD erzielt, die im präsymptomatischen Stadium behandelt werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Zielpopulation von OTL-200 umfasst laut Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics, SmPC) gemäß der zugelassenen Indikation folgende Ausprägungen der MLD und Patientengruppen:

„Libmeldy 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 präsymptomatischen späten Säuglings- (pre-symptomatic late infantile, PSLI) oder präsymptomatischen frühen Kindesalter (pre-symptomatic early juvenile, PSEJ) auftretenden Formen,
- bei Kindern mit der im frühsymptomatischen frühen Kindesalter (early symptomatic early juvenile, ESEJ) auftretenden Form, die jedoch noch selbständig gehen können, vor dem Einsetzen einer kognitiven Verschlechterung.“

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Bei der MLD handelt es sich um eine lebensbedrohliche Erkrankung mit einem schwerwiegenden und früh letalen Verlauf sowie einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität bei allen betroffenen Patienten, insbesondere bei jüngeren Kindern mit der früheinsetzenden MLD.

Derzeit gibt es mit Ausnahme von OTL-200 keine zugelassenen medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten für MLD und die verfügbaren Optionen sind beschränkt auf eine supportive Behandlung, welche ausschließlich unterstützend wirkt, die Krankheitsprogression dieser schwerwiegenden Erkrankung jedoch nicht beeinflusst. Die Patienten erhalten in der Regel eine symptomatische Behandlung mit dem Schwerpunkt auf dem Management von Schmerzen und Symptomen sowie Unterstützung in der Pflege.

In wenigen Einzelfällen wurde eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (alloHSZT) zur Behandlung der MLD angewendet; diese erwies sich jedoch als ungeeignet insbesondere für die Behandlung von Patienten mit früheinsetzender MLD. Experten empfehlen eine Anwendung in dieser Patientengruppe ausdrücklich nicht. Auch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) stellt in der vorläufigen Nutzenbewertung zum Neugeborenencreening auf MLD fest, dass die alloHSZT ausschließlich für spät einsetzende MLD-Formen als relevant einzustufen ist.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das Fehlen effektiver Therapien führt zu einem hohen medizinischen Bedarf bei allen MLD-Patienten, insbesondere bei den jüngsten Patienten, die an den aggressivsten Varianten der Erkrankung leiden. Mit OTL-200 steht erstmals eine Behandlungsoption mit einem deutlichen, klinisch bedeutsamen und nachhaltigen Therapieeffekt für Patienten mit früheinsetzender MLD (PSLI, PSEJ und ESEJ) zur Verfügung, die bereits in die S1-Leitlinie der DGN eingeschlossen wurde. Durch die Wiederherstellung der ARSA-Aktivität mittels genetisch modifizierter autologer hämatopoetischer Stammzellen greift OTL-200 ursächlich in das Krankheitsgeschehen ein. Dadurch können die für die MLD charakteristischen motorischen und kognitiven Funktionsverluste verhindert, verzögert bzw. langfristig stabilisiert werden. Dies führt zu einer nachhaltigen Verlangsamung der Krankheitsprogression und ermöglicht den Erhalt zentraler Fähigkeiten, die im natürlichen Krankheitsverlauf typischerweise verloren gehen. So können die motorischen und kognitiven Beeinträchtigungen der Patienten stabilisiert bzw. verzögert werden. Die Symptome der MLD, die letztendlich zu Schwerstbehinderung, Bettlägerigkeit sowie damit einhergehenden Komplikationen und schließlich zum vorzeitigen Tod führen, können mit der Behandlung mit OTL-200 nachhaltig verhindert werden. Somit bietet OTL-200 für die betroffenen Patienten im Anwendungsgebiet einen bisher unerreichten Nutzen.

Bereits in der initialen Nutzenbewertung von 2021 erteilte der G-BA OTL-200 einen erheblichen Zusatznutzen für die Gruppe der präsymptomatischen LI- und EJ-MLD-Patienten. In der nun vorliegenden Analyse des finalen Datenschnittes der für die damalige Bewertung ausschlaggebenden Geschwisterkinder-Analyse des IDS werden die bereits vom G-BA festgestellten dramatischen Effekte durch die reiferen Daten zum Überleben und den motorischen Funktionen bestätigt. Zusammenfassend bestätigen sowohl die klinischen Studiendaten als auch die Post-Marketing-Erfahrungen mit über 80 behandelten Patienten und einer Nachbeobachtungszeit von mehr als 13 Jahren den erheblichen Zusatznutzen und das günstige Sicherheitsprofil von OTL-200. Als einzige kausale Therapieoption ermöglicht diese Gentherapie Patienten mit präsymptomatischer LI- oder prä-/frühsymptomatischer EJ-MLD erstmals eine realistische Perspektive auf langfristiges Überleben bei gleichzeitigem Erhalt zentraler motorischer und kognitiver Funktionen und verhindert damit bei einem Großteil der Patienten den ansonsten erwartbaren Übergang in schwerste Behinderung und vollständige Pflegebedürftigkeit.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von fröheinsetzender metachromatischer Leukodystrophie (MLD) (PSLI, PSEJ, ESEJ) bei Kindern	Präsymptomatische Patienten mit LI- oder EJ-MLD: 2 Frühsymptomatische Patienten mit EJ-MLD: 1 bis 3 Insgesamt: 3 bis 5
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung von fröheinsetzender metachromatischer Leukodystrophie (MLD) (PSLI, PSEJ, ESEJ) bei Kindern	Präsymptomatische Patienten mit LI- oder EJ-MLD	Erheblich	2
		Frühsymptomatische Patienten mit EJ-MLD	Nicht quantifizierbar von erheblichem Ausmaß	1 bis 3
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von früheinsetzender metachromatischer Leukodystrophie (MLD) (PSLI, PSEJ, ESEJ) bei Kindern	2.190.502,04 € - 2.277.256,53 € (ohne Mehrwertsteuer)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen beziehungsweise Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung von früheinsetzender metachromatischer Leukodystrophie (MLD) (PSLI, PSEJ, ESEJ) bei Kindern	Nicht zutreffend ^b	Alle Patienten im Anwendungsgebiet	-
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Der Zusatznutzen von OTL-200 gilt durch die Zulassung und die Einordnung als Orphan Drug gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V und § 12 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT müssen nicht erbracht werden.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Anforderungen gemäß SmPC

Die qualitätsgesicherte Anwendung von OTL-200 muss in einem qualifizierten Behandlungszentrum von einem Arzt angewendet werden, der über Erfahrung in der Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (HSZT) verfügt und in der Anwendung und im Management von mit dem Arzneimittel behandelten Patienten geschult ist.

Libmeldy ist für die autologe Anwendung bestimmt und darf nur einmal verabreicht werden.

Mobilisation von peripheren Blutstammzellen und Apherese

Die autologen Cluster of Differentiation 34 positiv (CD34⁺)-Zellen werden aus mobilisierten Blutstammzellen isoliert. Dies erfolgt mittels Aphereseverfahren im Anschluss an die Mobilisation aus dem peripheren Blut.

Mobilisation von Stammzellen aus dem peripheren Blut

Bei den Patienten ist eine Mobilisation hämatopoetischer Stamm- und Vorläuferzellen (Hematopoietic Stem and Progenitor Cell, HSPC) mit Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (Granulocyte-Colony Stimulation Factor, G-CSF) mit oder ohne Plerixafor und anschließender Apherese durchzuführen, um CD34⁺-Stammzellen für die Herstellung des Arzneimittels zu erhalten.

Der behandelnde Arzt sollte bestätigen, dass die Verabreichung einer autologen HSPC-Gentherapie bei dem Patienten klinisch angemessen ist, bevor mit der myeloablativen Konditionierung begonnen wird. Vor der Infusion von Libmeldy ist eine myeloablativ Konditionierung erforderlich, um ein effizientes Engraftment der genetisch veränderten autologen CD34⁺-Zellen zu begünstigen. Als Arzneimittel zur Konditionierung wird Busulfan empfohlen.

Es wird empfohlen, dass die Patienten gleichzeitig mit dem Konditionierungsschema und vor der Behandlung mit Libmeldy im Einklang mit den vor Ort geltenden Richtlinien eine Prophylaxe gegen die Venenverschlusskrankheit (veno-occlusive disease, VOD) und damit verbundene Komplikationen aufgrund einer Endothelschädigung, d. h. transplantationsassoziierte thrombotische Mikroangiopathie (TA-TMA) oder atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom (aHUS), erhalten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abhängig von dem jeweils angewendeten myeloablativen Konditionierungsschema sollte auch eine Prophylaxe gegen Krampfgeschehen in Betracht gezogen werden. Phenytoin wird nicht empfohlen, da es die Clearance von Busulfan erhöhen könnte.

Zur Prävention und Behandlung von Infektionen, insbesondere in der neutropenischen Phase nach der Konditionierung, sollte die prophylaktische und empirische Anwendung von Arzneimitteln gegen Infektionen (bakteriell, mykotisch, viral) in Betracht gezogen werden. Es wird empfohlen, im Einklang mit den vor Ort geltenden Richtlinien eine routinemäßige Überwachung gängiger Viren, bei denen einer Reaktivierung stattfinden kann, durchzuführen. Während des Krankenhausaufenthaltes sollten im Einklang mit den vor Ort geltenden Standards Infektionskontrollmaßnahmen und Isolierungsverfahren angewendet werden.

Prämedikation

Es wird empfohlen, 15 bis 30 Minuten vor der Infusion von Libmeldy eine Prämedikation mit intravenösem Chlorpheniramin (0,25 mg/kg, maximale Dosis 10 mg) oder einem äquivalenten Arzneimittel zu verabreichen, um die Möglichkeit einer allergischen Reaktion auf die Infusion zu verringern.

Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in sämtlichen Mitgliedstaaten, in denen Libmeldy in Verkehr gebracht wird, alle Angehörigen der Gesundheitsberufe und alle Patienten/Betreuer, von denen zu erwarten ist, dass sie Libmeldy verschreiben, abgeben und/oder anwenden, Zugang zu den folgenden Informationspaketen haben oder diese bereitgestellt bekommen:

- Schulungsmaterial für Ärzte
- Informationsmaterialien für Patienten

Das Schulungsmaterial für Ärzte muss Folgendes enthalten:

- SmPC
- Leitfaden für Angehörige von Gesundheitsberufen
- Leitfaden zur Handhabung und Art der Anwendung.

Der Leitfaden für Angehörige von Gesundheitsberufen muss folgende wesentlichen Elemente enthalten:

- Warnung, dass theoretisch die Möglichkeit besteht, dass die Behandlung mit Libmeldy mit dem Risiko einer Insertionsmutagenese verbunden ist, die möglicherweise zur Entwicklung eines Malignoms führt. Alle Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer onkogenen Transformation, Leukämie oder eines Lymphoms überwacht werden. Sie sind über die Symptome und Anzeichen von Leukämie oder Lymphom zu informieren und anzuweisen, sofort einen Arzt aufsuchen, wenn eines der Symptome auftritt.
- Warnung vor einer verzögerten Regeneration (Engraftment) von Thrombozyten und Richtlinien zu deren Management.
- Warnung vor dem Auftreten von Anti-ARSA-Antikörpern (AAA) und Richtlinien zu deren Management.
- Warnung vor dem potenziellen Risiko eines Scheiterns des Engraftment und der Notwendigkeit einer Überwachung der Patienten.
- Informationen darüber, dass die Behandlung mit Libmeldy durchgeführt werden sollte, bevor die Erkrankung in ihre schnell fortschreitende Phase eintritt.
- Informationen über die Studie LongTERM-MLD und deren Zweck und Ablauf
- Empfehlungen zu den wichtigsten Gesichtspunkten, die mit den Patienten und/oder Betreuern im Zusammenhang mit Libmeldy zu besprechen sind:
 - Mögliche Risiken einer Behandlung mit Libmeldy
 - Anzeichen eines Malignoms, z. B. Leukämie/Lymphom, und welche Maßnahmen zu ergreifen sind
 - Inhalt des Leitfadens für Patienten und Eltern/Betreuer
 - Hinweis darauf, dass der Patientenpass stets mitzuführen und jedem Angehörigen eines Gesundheitsberufs vorzuzeigen ist
 - Die Bedeutung einer regelmäßigen Überwachung und Langzeitnachbeobachtung.
- Bereitstellung von Kontaktdaten zur Meldung aller vermuteten Nebenwirkungen und zur Angabe der individuellen Chargennummer des Arzneimittels, die auf dem Patientenpass vermerkt ist.

Der Leitfaden zur Handhabung und zur Art der Anwendung des Arzneimittels für Angehörige von Gesundheitsberufen muss folgende wichtigen Informationen enthalten:

- Hinweis darauf, dass Libmeldy in einem qualifizierten Behandlungszentrum mit Erfahrung in der HSZT verabreicht werden muss.
- Anweisungen in Bezug auf die zu treffenden Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung oder Verabreichung von Libmeldy.
- Anweisungen zur Entgegennahme und Aufbewahrung von Libmeldy.
- Anweisungen zur Überprüfung von Libmeldy vor der Verabreichung.
- Anweisungen zum Auftauen von Libmeldy.
- Bereitstellung von Kontaktdaten zur Meldung aller vermuteten Nebenwirkungen und zur Angabe der individuellen Chargennummer des Arzneimittels, die auf dem Patientenpass vermerkt ist.

Die Informationsmaterialien für Patienten müssen Folgendes enthalten:

- Die Packungsbeilage
- Den Leitfaden für Patienten und Eltern/Betreuer
- Der Patientenpass

Der Behandlungsleitfaden für Patienten und Eltern/Betreuer muss die folgenden wichtigen Informationen enthalten:

- Warnung, dass der Patient auf Symptome einer Leukämie oder eines Lymphoms überwacht werden und sich bei Symptomen sofort an den Facharzt wenden muss, da ein geringes Risiko besteht, dass ein Patient Leukämie oder Lymphom entwickelt. Der Facharzt wird während der jährlichen Routineuntersuchungen, die auch nach der Behandlung fortgesetzt werden, das Blut des Patienten auf Anzeichen von Leukämie oder Lymphom untersuchen.
- Hinweise auf die Notwendigkeit, dass der Patient oder seine Eltern/Betreuer den Patientenpass mit sich führen muss/müssen, um alle behandelnden Angehörigen der Gesundheitsberufe darüber zu informieren, dass das Kind mit Libmeldy behandelt wurde.
- Hinweise auf die Wichtigkeit einer regelmäßigen Überwachung und der Benachrichtigung des Facharztes, der das Kind behandelt, über Symptome und im Fall von Bedenken.
- Informationen über die Studie LongTERM-MLD und ihren Zweck.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Angabe von Kontaktdaten zur Meldung von Nebenwirkungen oder Symptomen des Patienten und Erläuterung dessen, was es bedeutet, wenn ein Arzneimittel einer zusätzlichen Überwachung unterliegt.

Der Patientenpass muss die folgenden wichtigen Informationen enthalten:

- Erklärung, dass der Patient mit Libmeldy behandelt wurde, inkl. Chargennummer des Arzneimittels und des Behandlungsdatums, um die Rückverfolgbarkeit gemäß der Richtlinie zur Nachverfolgung von Sicherheit und Wirksamkeit sowie zum Risikomanagement von Arzneimitteln für neuartige Therapien (EMA/149995/2008) sicherzustellen.
- Kontaktdaten des behandelnden Arztes.
- Informationen zur Möglichkeit einer falschen Positivität bestimmter kommerzieller Humanes Immundefizienz-Virus Tests aufgrund von Libmeldy.
- Erklärung, dass der Patient mit einer Gentherapie behandelt wurde und kein Blut, keine Organe, kein Gewebe und keine Zellen spenden sollte.
- Einzelheiten zur Meldung von Nebenwirkungen und zur zusätzlichen Überwachung von Libmeldy.
- Kontaktdaten, unter denen ein Angehöriger eines Gesundheitsberufs weitere Informationen erhalten kann.

Die weiteren Vorgaben sind der SmPC zu entnehmen.