

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Atidarsagen autotemcel/OTL-200 (Libmeldy)

Orchard Therapeutics

Modul 3 A

*Behandlung von fröheinsetzender metachromatischer
Leukodystrophie (MLD)*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im
Geltungsbereich des SGB V

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	24
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	26
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	30
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	33
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	34
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	35
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	41
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	41
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	43
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	45
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	46
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	52
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	53
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	53
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	54
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	56
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	56
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	72
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	72
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	77
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	85
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	85
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	86
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	87
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	91

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	92
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6	93

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Übersicht epidemiologischer Kennzahlen zur MLD in Deutschland – Prävalenz	27
Tabelle 3-2: Übersicht zur Häufigkeit der LI- und EJ-MLD in Deutschland inkl. Angaben zum Symptomstatus bei Diagnose	28
Tabelle 3-3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	30
Tabelle 3-4: Berechnung der Zielpopulation auf Basis der Geburtsprävalenz	31
Tabelle 3-5: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	33
Tabelle 3-6: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	42
Tabelle 3-7: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	44
Tabelle 3-8: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	45
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß SmPC (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	50
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	51
Tabelle 3-12: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	52
Tabelle 3-13: Nebenwirkungen, die Libmeldy zugeschrieben werden.....	65
Tabelle 3-14: Nebenwirkungen, die möglicherweise der myeloablativen Konditionierung zuzuschreiben sind*	66
Tabelle 3-15: Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung	76
Tabelle 3-16: Liste wichtiger identifizierte und potenzieller Risiken, sowie fehlender Informationen	77
Tabelle 3-17: Pharmakovigilanzplan	78
Tabelle 3-18: Maßnahmen zur Risikominimierung	81
Tabelle 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger SmPC des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind.....	87

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 3-1: Zeitlicher Verlauf des Verlusts der grobmotorischen Funktion (gemäß Gross Motor Function Classification [GMFC]-MLD-Level) (modifiziert nach [19]).....	20
---	----

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAA	Anti-ARSA-Antikörper
aHUS	Atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom
alloHSZT	Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
AMG	Arzneimittelgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophilenzahl
AO	Adult onset (im Erwachsenenalter einsetzend)
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
ARSA	Arylsulfatase A
AUC	Area Under the Curve
BM	Bone Marrow (Knochenmark)
BSC	Best Supportive Care
CC	Komplikationen oder Komorbiditäten
CD34 ⁺	Cluster of Differentiation 34 positiv
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DMSO	Dimethylsulfoxid
DRG	Diagnosis Related Group (diagnosebezogene Fallgruppe)
EAP	Early Access Programm
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EJ	Early juvenile (frühjuvenil)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EPAR	European Public Assessment Report
ERT	Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie)
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.

Abkürzung	Bedeutung
EVA	Ethylenvinylacetat
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
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
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GMFC	Gross Motor Function Classification
GvHD	Graft versus Host Disease
HBV	Hepatitis B Virus
HCV	Hepatitis C Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HSPC	Hematopoietic Stem and Progenitor Cell (hämatopoetische Stamm- und Vorläuferzelle)
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
HTLV	Humanes T-lymphotropes Virus
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme in der 10. Revision der German Modification
IDS	Integrated Data Set
IE	Internationale Einheit
IQ	Intelligenzquotient
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
k. A.	Keine Angabe
KHEntgG	Krankenhausentgeltgesetz
LI	Late infantile (spätinfantil)
LJ	Late juvenile (spätjuvenil)
LOVD	Leiden Online Variation Database
LVV	Lentiviraler Vektor

Abkürzung	Bedeutung
MAC	Myeloablative Conditioning
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MLD	Metachromatische Leukodystrophie
mPB	Mobilized Peripheral Blood (mobilisiertes peripheres Blut)
MRT	Magnetresonanztomographie
MwSt	Mehrwertsteuer
n. z.	Nicht zutreffend
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PCR	Polymerasekettenreaktionstest
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PL	Package leaflet (Packungsbeilage)
PNS	Peripheres Nervensystem
PSEJ	Pre-symptomatic early juvenile (präsymptomatisch frühjuvenil)
PSLI	Pre-symptomatic late infantile (präsymptomatisch spätinfantil)
RMP	Risikomanagement-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)
TA-TMA	Transplantationsassoziierte thrombotische Mikroangiopathie
TIGET-NHx	Telethon Institute for Gene Therapy Natural History
VABS	Vineland Adaptive Behavior Scale
VerfO	Verfahrensordnung
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)
ZE	Zusatzentgelt
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVK	Zentraler Venenkatheter
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die GKV (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß dem 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO im Dossier anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Hinsichtlich Modul 3 betrifft dies die Abschnitte 3.2.1, 3.2.2, 3.2.6, 3.2.7, 3.4.2, 3.4.3, 3.4.4, 3.4.5, 3.4.6 und 3.4.7.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellenbeziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 3 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 3 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

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).

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Die zugelassene Indikation von Atidarsagen autotemcel (Handelsname: Libmeldy), nachfolgend OTL-200 genannt, lautet:

- „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.“ [1].

OTL-200 wurde für die Indikation MLD am 13.04.2007 als Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden („Orphan Drug“) durch die Europäische Kommission ausgewiesen [2]. Dieser Status wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens bestätigt [3].

Der Zusatznutzen von OTL-200 gilt durch die Zulassung und die Einordnung als Orphan Drug gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V und § 12 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (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 zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen nicht erbracht werden. Daher ist keine zVT festgelegt. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist laut G-BA für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen (vgl. 5. Kapitel § 12 Nummer 1 Satz 2 der VerfO) [4].

Da es sich um ein Orphan Drug handelt, erfolgt die Bewertung anhand der Zulassungsstudien. Der erbrachte Nachweis in den Zulassungsstudien erfolgte gegenüber Best Supportive Care (BSC) im Rahmen einer Studie zum natürlichen Verlauf. Als BSC wird die bestmögliche unterstützende Behandlung verstanden, die Symptome lindern und die Lebensqualität verbessern kann, den fortschreitenden Verlust neurologischer Funktionen, die schwere Behinderung oder den vorzeitigen Tod jedoch nicht verhindern kann.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA hat am 17.02.2020 (Beratungsanforderung 2019-B-297) stattgefunden [5]. 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. 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) im Modul 4 A präsentiert (für weitere Informationen zur Vergleichbarkeit des Krankheitsverlaufs bei Geschwisterkindern siehe Abschnitt 3.2.1). Für frühsymptomatische Patienten mit frühjuvener MLD werden außerdem Daten basierend auf einem Vergleich des IDS mit Daten von Patienten aus der TIGET-NHx im Modul 4 A 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 [6]. 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.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Es wurden das SGB V, die VerfO des G-BA, die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics, SmPC), die Orphan Designation und der Assessment Report der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) als Quellen verwendet.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA) 2025. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Libmeldy - Stand: 16.12.2025.
2. European Medicines Agency (EMA) 2015. Public summary of opinion on orphan designation: Autologous CD34⁺ cells transfected with lentiviral vector containing the human arylsulfatase A cDNA for the treatment of metachromatic leukodystrophy

3. European Medicines Agency (EMA) 2020. Orphan Maintenance Assessment Report: Libmeldy (Autologous CD34+ cells transfected with lentiviral vector containing the human arylsulfatase A cDNA).
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2026. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 20. November 2025, in Kraft getreten am 08. April 2026. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2409/VerfO_2020-11-20_iK-2021-02-25.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Niederschrift zum Beratungsgespräch Beratungsanforderung 2019-B-297.
6. European Medicines Agency (EMA) 2020. European Assessment Report Libmeldy.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Sofern Informationen zur Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 [1].

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), sodass eine fortschreitende Demyelinisierung und Neurodegeneration eintreten.

Die oben aufgeführten 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 [2].

Genetische Grundlage prägt Krankheitsverlauf und führt zu hoher Homogenität des Phänotyps bei Geschwistern

Bei der MLD handelt es sich um eine Erkrankung mit genetischer Ursache. Wie eingangs beschrieben, sind Mutationen des *ARSA*-Gens der Auslöser. Das menschliche *ARSA*-Gen ist auf dem langen Arm des Chromosoms 22 lokalisiert und besteht aus acht Exons. Gemäß der Leiden Online Variation Database (LOVD) wurden bisher mindestens 285 mit MLD im Zusammenhang stehende *ARSA*-Mutationen beschrieben. Alle Arten von Mutationen, einschließlich Deletionen, Insertionen, Spleißstellenmutationen und Missense-Mutationen, wurden berichtet. Zu den häufigsten Varianten zählen Punktmutationen wie Missense-, Nonsense- und Splice-Site-Mutationen, die einen wesentlichen Anteil der bekannten krankheitsverursachenden Veränderungen ausmachen und bevorzugt im Bereich von Exon 2 und 3 des *ARSA*-Gens lokalisiert sind [3-6].

Im Allgemeinen können MLD-Mutationen funktionell in zwei große Gruppen unterteilt werden, nämlich Null(0) Allel-assoziierte Mutationen mit keiner enzymatischen Aktivität und R Allel-assoziierte Mutationen, welche *ARSA* mit einer gewissen residualen enzymatischen Aktivität kodieren. Mehrere Arbeiten zeigen konsistent, dass die Höhe der residualen *ARSA*-Aktivität eine zentrale Determinante des klinischen Phänotyps ist und sowohl das Alter bei Erkrankungsbeginn als auch die Geschwindigkeit der Krankheitsprogression beeinflusst [1; 6; 7].

In einer umfassenden Analyse untersuchten Santhanakumaran *et al.* den Zusammenhang zwischen *ARSA*-Genotyp, messbarer Enzymaktivität und klinischem Verlauf bei einer großen Kohorte von MLD-Patienten mit unterschiedlichen Verlaufsformen. Die Autoren konnten zeigen, dass eine residuale *ARSA*-Enzymaktivität von unter 1 % im Vergleich zu Kontrollwerten ein robuster Prädiktor für einen frühen Erkrankungsbeginn und eine schnelle klinische Progression ist. Patienten mit *ARSA*-Aktivitätswerten in diesem niedrigen Bereich erkrankten typischerweise vor einem Alter von etwa 2,5 Jahren und wiesen innerhalb der ersten Monate nach Symptombeginn einen raschen Funktionsverlust auf. Im Gegensatz dazu zeigten Patienten mit ≥ 1 % residualer Aktivität häufiger spätere Verlaufsformen und eine insgesamt langsamere Progression. Die Studie legt nahe, dass dieser Schwellenwert von 1 % ein sinnvolles Kriterium ist, um frühere gegenüber späteren Verlaufsformen zu unterscheiden und damit Prognosemodelle zu verbessern. Darüber hinaus bestätigten die Autoren eine signifikante Genotyp-Phänotyp-Korrelation, indem Patienten mit bi-allelischen Allelen, die zu minimaler oder keiner Restaktivität führen, häufiger in der Gruppe mit < 1 % Aktivität und frühem Verlauf zu finden waren. Missense-Varianten weisen insgesamt variabelere Restaktivitäten auf und können zu einem breiteren klinischen Spektrum führen, wodurch eine verlässliche Vorhersage des Krankheitsverlaufs weiterhin erschwert ist [6].

Diese Ergebnisse wurden durch eine weitere groß angelegte Arbeit aus dem Jahr 2023 ergänzt, in der ein prädiktives Phänotyp-Modell entwickelt wurde. In dieser sogenannten Matrix-Studie wurden Daten von 489 MLD-Patienten analysiert, um ARSA-Mutationstypen, Allelkombinationen und gemessene ARSA-Restaktivität systematisch mit dem klinischen Phänotyp zu verknüpfen. Die Autoren entwickelten eine Vorhersagematrix, mit der sich auf eine Wahrscheinlichkeitsaussage zum zu erwartenden Erkrankungsalter und zur Verlaufsform treffen lässt. Die Autoren definieren Nonsense-Varianten als „severe“, da diese die ARSA-Enzymaktivität nahezu vollständig eliminieren. In der Schweregrad-Matrix werden Genotypen mit zwei „severe“ Allelen fast ausschließlich bei spätinfantiler MLD beobachtet. Die Analyse zeigt außerdem eine klare Korrelation zwischen Restaktivität von Missense-Mutationen und klinischem Verlauf: Varianten mit 0 – 2 % Restaktivität des Wildtyp-Enzyms sind vor allem mit spätinfantiler MLD assoziiert, solche mit 2 – 4 % Restaktivität treten überwiegend bei juveniler MLD auf, und Varianten mit 4 – 13 % Restaktivität korrelieren typischerweise mit adulten oder milden Verlaufsformen [8].

Diese Genotyp-Phänotyp-Korrelation bildet auch die Grundlage für die Vorhersagbarkeit des Krankheitsverlaufs innerhalb von Familien. Da Geschwister identische biallelische *ARSA*-Mutationen erben, ist ihre biochemische Ausgangslage insbesondere hinsichtlich der enzymatischen Restaktivität weitgehend homogen. Die klinische Relevanz dieser genetischen Homogenität wurde detailliert in der Studie von Elgün *et al.* untersucht. In dieser retrospektiven, multizentrischen Analyse untersuchten Elgün *et al.* insgesamt 12 Geschwisterpaare mit spätinfantiler und juveniler Verlaufsform der MLD. Die Ergebnisse zeigten eine sehr hohe Konkordanz der klinischen Verlaufsform innerhalb der Geschwisterpaare. Geschwister entwickelten nahezu ausnahmslos denselben Subtyp der Erkrankung, insbesondere im Hinblick auf die Unterscheidung zwischen spätinfantiler und juveniler Manifestation. Darüber hinaus wiesen Geschwister eine ausgeprägte Ähnlichkeit in der Art der Erstsymptome auf, die sich überwiegend entweder motorisch oder kognitiv manifestierten, abhängig von der jeweiligen Verlaufsform [9].

Während das exakte Alter des Krankheitsbeginns zwischen Geschwistern moderat variierte, in der Regel um ein bis zwei Jahre, waren die Krankheitsverlaufs-Trajektorien durch jedes Gross Motor Function Classification (GMFC)-MLD-Level für alle 12 Paare nahezu identisch, sobald Symptome aufgetreten waren (d. h., wenn Personen das GMFC-MLD-Level 1 erreicht hatten). Insbesondere bei der juvenilen MLD zeigten die Autoren eine deutlich geringere Variabilität in der Geschwindigkeit des motorischen und kognitiven Funktionsverlustes innerhalb von Geschwisterpaaren im Vergleich zu nicht verwandten Patienten mit vergleichbarem Genotyp. Diese Beobachtung spricht für eine hohe prädiktive Aussagekraft des familiären Verlaufs [9]. Diese Datenlage belegt eine hohe Homogenität und Vorhersagbarkeit der Krankheitsprogression innerhalb von Geschwisterpaaren und stützt damit die besondere Aussagekraft von Geschwisterkinder-Analysen bei einer genetisch determinierten Erkrankung wie der MLD.

Klinische Charakteristika und Prognose der MLD

Die früheinsetzende MLD umfasst sowohl Kinder mit einem Erkrankungsbeginn im späten Säuglingsalter (Alter bei Erkrankungsbeginn < 30 Monate), im Folgenden bezeichnet als spätingfantil (late infantile, LI), als auch Kinder mit frühjuvenilem Erkrankungsbeginn (early juvenile, EJ), d. h. im Alter von 30 Monaten bis < 7 Jahren [10-13]. Zu den später einsetzenden MLD-Formen gehören die spätjuvenile MLD (7 bis ≤ 16 Jahre; late juvenile, LJ) und die im Erwachsenenalter einsetzende MLD (> 16 Jahre; adult onset, AO) [2; 10; 12; 14; 15]. 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 [12; 16-18].

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 [2; 7]. 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 [2; 7]. Seltener treten Krämpfe als erstes neurologisches Anzeichen auf [7]. Dies wird auch durch eine retrospektive Analyse von Mahmood *et al.* von MLD-Fällen seit 1921 bestätigt, in welcher festgestellt wurde, dass rund 61 % der LI-MLD-Patienten motorische oder Gangstörungen zeigen und nur etwa 39 % der Patienten Krämpfe [18].

Die motorischen Ausfallerscheinungen beruhen auf einer aus der Demyelinisierung und Neurodegeneration im ZNS und PNS resultierenden Schwäche der Muskulatur, Muskelhypotonie und Reflexverlusten, die später teilweise zunächst zu einer schlaffen Parese oder direkt zu Muskelspastik führen [2; 7]. Beides resultiert in einer entsprechenden Einschränkung der Kinder in ihrem täglichen Leben und erfordert mit zunehmender Krankheitsprogression supportive Maßnahmen, deren Fokus zunächst die möglichst lange Aufrechterhaltung der motorischen Funktionen der Kinder ist und später in eine palliative Pflegesituation übergeht, da die Kinder die Fähigkeit zu sitzen verlieren und immer mehr die Kontrolle über Kopf und Rumpf einbüßen [7]. Ab einem bestimmten Krankheitsstadium erfordert dies Maßnahmen wie z. B. eine künstliche Beatmung der Kinder oder auch die Ernährung mittels Magensonde [7; 12].

Im weiteren Krankheitsverlauf kommt es neben den motorischen Funktionsverlusten auch zu einer Rückentwicklung mit Verlust bereits erworbener sprachlicher Fähigkeiten und schließlich auch zu einer Einschränkung der weiteren geistigen Entwicklung [2]. Die Sprache der Kinder verlangsamt sich genau wie deren Bewegungen [2]. Die feinmotorischen Fähigkeiten verschlechtern sich nach und nach aufgrund einer Mischung aus der ebenfalls häufig auftretenden peripheren Neuropathie, die anhand verminderter Nervenleitgeschwindigkeiten nachweisbar ist, sowie durch Spastizität und auch Ataxie [2; 7]. Die periphere Neuropathie kann ebenfalls zu Schmerzen in den Armen und Beinen führen [7].

In späteren Krankheitsstadien verschlechtern sich auch die Seh- und Hörfähigkeit der Kinder, als weitere neurologische Ausfallerscheinungen kommt es zu Krämpfen oder auch schwerer Demenz, wodurch die Kommunikation und soziale Interaktion mit der Familie oder dem Pflegepersonal immer schwieriger wird [2; 7; 12]. Die zunehmenden motorischen und neurologischen Ausfallerscheinungen führen letztendlich dazu, dass die Kinder bettlägerig und vollständig pflegebedürftig sind [7]. Als finales Stadium ist schlussendlich das Gehirn so weit geschädigt, dass es zu einem vegetativen Stadium kommt und die Patienten versterben, falls sie nicht zuvor aufgrund anderer Krankheitskomplikationen wie z. B. eines Status Epilepticus mit Versagen der Atemtätigkeit oder ähnlichem bereits gestorben sind [2; 7]. Der Tod tritt bei frühemsetzender MLD typischerweise innerhalb weniger Jahre nach Symptombeginn ein und stellt den regelhaften Endpunkt einer rasch fortschreitenden neurodegenerativen Erkrankung dar [7; 12].

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) [16]. 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 [16]. Infolgedessen verbringen diese Kinder den Großteil ihres Lebens bei schlechter Lebensqualität in einem Zustand vollständiger Abhängigkeit und benötigen eine 24-stündige intensivpflegerische Versorgung zur Sicherstellung von Ernährung und Atmung sowie ein komplexes Symptomanagement. Diese verlängerte Phase in späteren Stadien der Erkrankung stellt eine erhebliche langfristige Belastung für Familien und das Gesundheitssystem dar, da die Versorgungsintensität über Jahre hinweg auf höchstem Niveau bleibt, nachdem die Kinder jegliche willkürliche Bewegungsfähigkeit verloren haben [16; 19; 20].

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 und LJ-MLD-Patienten eher durch Veränderungen des Verhaltens [2; 7; 12]. Die meisten Patienten mit juveniler MLD zeigen im weiteren Krankheitsverlauf eine leichte Einschränkung der Grobmotorik mit Koordinationsproblemen und weiterführende neurologische Anzeichen wie verminderte Reflexe, die auf periphere Neuropathien hindeuten, jedoch ohne starke Ausprägungen einer Spastik [2]. In diesem Stadium können die Patienten für einige Monate (EJ) oder auch wenige Jahre (LJ) relativ stabil verbleiben [2]. Sobald im weiteren Krankheitsverlauf die neurologischen Anzeichen jedoch klarer hervortreten z. B. in Form von Spastiken und Muskelhypertonie, tritt ein rascher Abfall der grobmotorischen Funktionen wie der Gehfähigkeit oder der Kontrolle über Kopf und Rumpf ein [2; 12]. Ultimativ ist ab diesem Punkt der Krankheitsverlauf identisch mit demjenigen von LI-MLD-Patienten und mündet in einer prolongierten palliativen Phase mit hoher Belastung für Angehörige und das Gesundheitssystem. Lediglich das Alter, ab welchem es zum schnellen

Fortschreiten der Erkrankung kommt und somit die Dauer des medianen Überlebens, unterscheiden sich zwischen der LI-MLD und der juvenilen Verlaufsform der Erkrankung.

Abbildung 3-1 zeigt diesen raschen Verlust der grobmotorischen Funktion, gemessen anhand des GMFC-MLD Levels, innerhalb von 12 Monaten unabhängig vom Subtyp der Erkrankung. Während die Phasen zwischen einem GMFC-MLD Level von 1 und 2 bzw. 5 und 6 für Kinder mit juveniler MLD gegenüber LI-MLD-Patienten signifikant länger waren, konnten keine Unterschiede in der Krankheitsprogression von einem GMFC-MLD Level von 2 zu 5 gezeigt werden, was auf einen ähnlich raschen Verlust der grobmotorischen Funktion mit Eintritt in die schnell fortschreitende Phase hindeutet (Abbildung 3-1, modifiziert nach [19]).

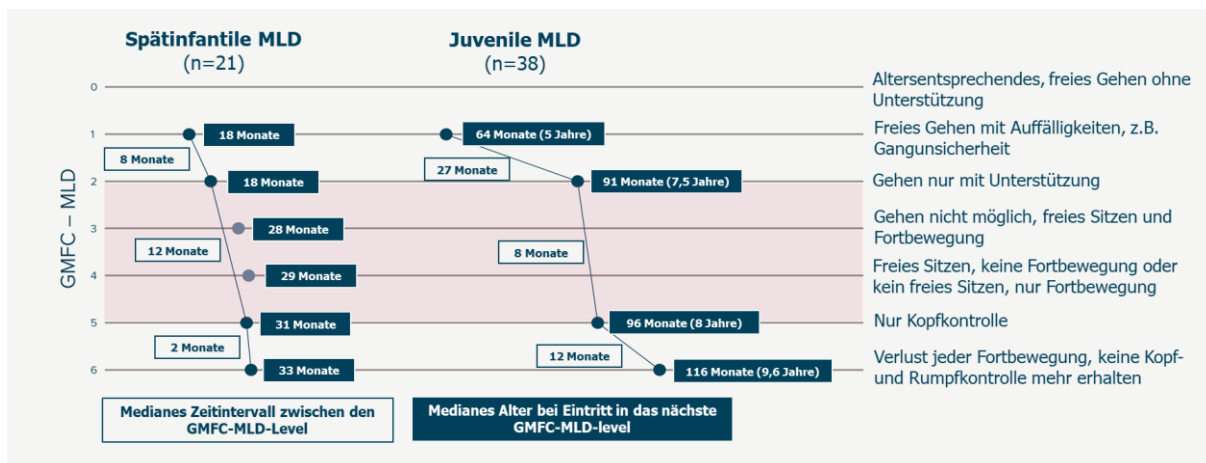


Abbildung 3-1: Zeitlicher Verlauf des Verlusts der grobmotorischen Funktion (gemäß Gross Motor Function Classification [GMFC]-MLD-Level) (modifiziert nach [19])

Die Erkrankung führt somit – unabhängig vom Subtyp der Erkrankung und dem damit verbundenen zeitlichen Verlauf – nach Eintritt in die schnell fortschreitende Phase unweigerlich zu einem schnellen Verlust der Hirnfunktion und schließlich zum Tod [12].

OTL-200 ist für die Behandlung von präsymptomatischen LI- und EJ-MLD-Patienten sowie von frühsymptomatischen EJ-MLD-Patienten zugelassen. Unter Präsymptomatik ist hierbei die Abwesenheit von Symptomen zu verstehen, die mittels körperlicher Untersuchung bzw. Beobachtung der Patienten erfassbar sind. Die Kinder dürfen jedoch bereits krankheitsbedingte Veränderungen z. B. des Gehirns aufweisen, die mittels instrumenteller Verfahren wie beispielsweise mittels Magnetresonanztomographie (MRT) feststellbar sind, jedoch noch nicht zu klinischen Anzeichen führen [21]. Da der Krankheitsverlauf mit dem Auftreten erster klinischer Symptome schnell fortschreitend ist, ist für diese Patienten die Erfolgswahrscheinlichkeit der Therapie mit OTL-200 dann am größten, wenn diese vor dem Eintritt in den symptomatischen Status erfolgt. Derzeit haben LI-MLD-Patienten die beste Chance, rechtzeitig diagnostiziert zu werden, wenn bereits ein älteres Geschwisterkind an MLD erkrankt ist und somit eine genetische Testung der Familienangehörigen bei einem Familienscreening durchgeführt wird. Dies ist auch der Weg, auf dem LI- und EJ-MLD-Patienten identifiziert und in die pivotale Studie zu OTL-200 eingeschlossen wurden. Zukünftig

wäre eine entsprechende Aufnahme der MLD in das Neugeborenencreening der beste Weg, um betroffene Kinder rechtzeitig identifizieren und behandeln zu können, da laut Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in der vorläufigen Nutzenbewertung zum Neugeborenencreening auf MLD insgesamt ein Anhaltspunkt für einen Nutzen für die Durchführung des Neugeborenencreenings im Vergleich zur Nicht-Durchführung festgestellt wurde [22].

Diagnose der MLD

Die Diagnostik der MLD wird aktuell in Abwesenheit eines Neugeborenencreenings zumeist aufgrund von aufgetretenen motorischen oder kognitiven Symptomen oder der möglichen Diagnose eines älteren Geschwisterkindes initiiert und mit instrumentellen Tests zu Motorik und Kognition, Bildgebung sowie Labortests validiert.

Dazu gehören die Bestimmung der ARSA-Enzymaktivität in den Leukozyten, die Messung von nicht metabolisierten Sulfatiden im Urin und die genetische Testung auf das Vorliegen von Mutationen im *ARSA*-Gen. Das Vorliegen von zwei 0 Allelen ist gleichbedeutend damit, dass überhaupt kein ARSA-Enzym durch den Körper produziert wird und somit ein Auftreten der Erkrankung spätestens im Säuglingsalter nahezu sicher ist, da kein Abbau von Cerebrosid 3-Sulfat (Sulfatid) möglich ist und sich das unzersetzte Substrat ungehindert im ZNS und PNS ablagern kann. Bei Patienten mit MLD findet sich zum Zeitpunkt der Diagnose häufig eine reduzierte Nervenleitgeschwindigkeit, und es können die für Leukodystrophien typischen Anomalien in der weißen Hirnsubstanz der Patienten im MRT dargestellt werden [7].

Derzeit werden Möglichkeiten der Massenspektrometrie untersucht, um ein MLD-Neugeborenencreening basierend auf der ARSA-Aktivität oder Sulfatiden aus getrockneten Blutproben zu ermöglichen. Im Falle einer Familiengeschichte mit MLD kann auch eine pränatale Diagnostik auf die Erkrankung durchgeführt werden [23; 24]. Das IQWiG sieht auf Basis der derzeit verfügbaren Evidenz in der vorläufigen Nutzenbewertung zum Neugeborenencreening auf MLD insgesamt einen Anhaltspunkt für einen Nutzen für die Durchführung des Neugeborenencreenings im Vergleich zur Nicht-Durchführung, insbesondere aufgrund der deutlichen Vorteile einer frühzeitigen Therapie bei dem LI-Subtyp [22].

Die MLD wird zusammen mit weiteren Erkrankungen (Fabry- [Anderson-]Krankheit, Farber-Krankheit, Gaucher-Krankheit, Krabbe-Krankheit, Niemann-Pick-Krankheit, Sulfatasemangel) in der ICD E75.2 „Sonstige Sphingolipidosen“ zusammengefasst [25]. Die unspezifische Codierung erlaubt somit keine eindeutige Klassifikation der MLD. Die Erkrankungen innerhalb der ICD unterscheiden sich hinsichtlich ihres zugrundeliegenden lysosomalen Enzymdefekts bzw. -mangels und daraus resultierender spezifischer Symptome für den Patienten [26].

Behandlung

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 [27; 28]. Die besten Behandlungsergebnisse nach Therapie mit OTL-200 werden bei Patienten mit LI- oder EJ-MLD erzielt, die im präsymptomatischen Stadium behandelt werden [21; 29]. Vor der Zulassung von OTL-200 bestand die Behandlung präsymptomatischer LI- und EJ-MLD-Patienten sowie frühsymptomatischer EJ-MLD-Patienten ausschließlich aus einer symptomorientierten, unterstützenden Therapie. Bei MLD-Patienten, für die OTL-200 nicht indiziert ist, beschränkt sich die Behandlung weiterhin auf individuell angepasste supportive Maßnahmen. Je weiter die Erkrankung fortschreitet, desto mehr steht der palliative Aspekt im Vordergrund.

Zu den supportiven Behandlungsmaßnahmen zählen Physiotherapie sowie Antispastika und Spasmolytika zur Erhaltung der Mobilität und zur Linderung krankheitsbedingter Symptome sowie zur Prävention und Behandlung von Komplikationen der fortschreitenden Immobilität. Der Schwerpunkt der Behandlung liegt jedoch in der umfassenden Förderung der Patienten, in der Bereitstellung von Hilfsmitteln und Ernährungssonden, in der Prävention von Komplikationen wie Lungenentzündung, Druckstellen und Unterernährung. Auch Medikamente gegen Schmerzen, Spastiken, Epilepsie, Obstipation und Unruhe spielen eine Rolle [30].

Unabhängig davon, ob das Ziel der Behandlung darin besteht, das Leben zu verlängern, z. B. durch (par-)enterale Ernährung und Beatmung, oder die Krankheit ihren natürlichen Verlauf nehmen zu lassen, ist in jedem Fall eine längere Pflegezeit mit sich erhöhenden Bedürfnissen zu erwarten [7]. Nach Ansicht von Pflegenden und Ärzten werden Therapien, die den Rückgang der Mobilität bzw. der motorischen Funktionalität, der kognitiven Fähigkeiten und der Kommunikation sowie der Nahrungsaufnahme beeinflussen, als vorteilhaft angesehen [31].

In wenigen Einzelfällen wurde eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (alloHSZT) zur Behandlung der MLD angewendet. Jedoch sind die berichteten Ergebnisse im Hinblick auf eine Beeinflussung des motorischen und kognitiven Rückgangs für Patienten mit früheinsetzender MLD (LI und EJ) nach einer alloHSZT nicht eindeutig, was möglicherweise darauf zurückzuführen ist, dass der Krankheitsverlauf rasch progredient ist und der Therapieeffekt zu langsam eintritt [2; 7; 12; 13]. In einzelnen Fällen wurde sogar eine Beschleunigung im Fortschreiten der Erkrankung nach der alloHSZT beobachtet [32]. Die alloHSZT zeigt einen begrenzten therapeutischen Effekt mit einer geschätzten Verzögerung von 12 – 24 Monaten und erscheint somit insbesondere ungeeignet für die Behandlung von Patienten, die bereits frühe Krankheitssymptome zeigen [2; 7; 12; 32-37]. Die Evidenz zeigt, dass der potenzielle Nutzen einer alloHSZT bei LI-MLD-Patienten selbst bei präsymptomatischer Behandlung äußerst limitiert ist, sodass Experten eine Anwendung in dieser Patientengruppe ausdrücklich nicht empfehlen [13; 36-39]. Bei der Mehrzahl dieser Patienten bestand die Krankheitsprogression bezüglich kognitiver Verschlechterung, grob- und

feinmotorischer Fähigkeiten sowie sprachlicher Fähigkeiten auch nach einer alloHSZT [12; 13; 36-38; 40]. Dies bestätigt auch die systematische Literaturrecherche von Armstrong et al., welche zeigte, dass sich die Krankheitsprogression bei LI-MLD-Patienten nach alloHSZT nicht vom natürlichen Verlauf unterschied und die Behandlung somit keinen klinischen Nutzen aufwies, während sie gleichzeitig mit einem Risiko schwerwiegender, potenziell lebensbedrohlicher Komplikationen wie z. B. Transplantatabstoßung oder Graft versus Host Disease (GvHD) verbunden ist [13; 36; 40]. Somit ist die alloHSZT in der klinischen Praxis derzeit beschränkt auf Patienten mit später einsetzender (d. h. langsamer fortschreitender) MLD und auch hier nur, wenn diese prä- oder frühsymptomatisch sind, d. h. keine oder nur leichte Symptome zeigen [2; 7; 12; 32-34; 37; 41; 42]. Auch das IQWiG stellt in der vorläufigen Nutzenbewertung zum Neugeborenen Screening auf MLD fest, dass die alloHSZT ausschließlich für spät einsetzende MLD-Formen als relevant einzustufen ist. Folglich kommt diese Therapie auch im deutschen Versorgungskontext nicht für die Behandlung der Zielpopulation von Libmeldy in Betracht [22].

Bei einer Behandlung mit OTL-200 kommt es zu einer supraphysiologischen ARSA-Expression und dem Erreichen physiologischer ARSA-Spiegel innerhalb von 3 Monaten [21]. Dadurch tritt die therapeutische Wirkung deutlich schneller ein als nach einer alloHSZT, wodurch die Wahrscheinlichkeit erhöht wird, die Krankheitsprogression nachhaltig zu stabilisieren. Die bisherigen Daten zu OTL-200 zeigen stabile oder verbesserte Daten für die Nervenleitgeschwindigkeit in Verbindung mit Anzeichen einer Remyelinisierung im PNS bei einigen Patienten, wahrscheinlich bedingt durch höhere Enzymspiegel und dadurch erhöhte Penetration in das PNS [11; 43].

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation von OTL-200 umfasst 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, PSII) 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.“ [21].

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Sofern Informationen zum therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 [12]. Die Patienten erhalten in der Regel eine symptomatische Behandlung mit dem Schwerpunkt auf dem Management von Schmerzen und Symptomen sowie Unterstützung in der Pflege. Es befinden sich weiterhin nur sehr wenige Substanzen in der klinischen Entwicklung für diese Erkrankung. Investigative Ansätze wie intrathekale Enzyersatztherapie (Enzyme Replacement Therapy, ERT) und intrazerebrale Gentherapie mit einem adeno-assoziierten Virus abgeleiteten Vektor wurden erfolglos in klinischen Studien untersucht.

Aufgrund von Schwierigkeiten bei der Überwindung der Blut-Hirn-Schranke wurde als Alternative zur intravenösen Enzyersatztherapie die intrathekale Gabe von rhARSA untersucht. In einer Phase-2b-Studie konnte zwar die Korrektur biochemischer Defekte gezeigt und bei einzelnen Kindern eine Verzögerung neurologischer und struktureller Veränderungen beobachtet werden, das primäre klinische Wirksamkeitskriterium wurde jedoch nicht erreicht, sodass die Weiterentwicklung dieses Therapieansatzes eingestellt wurde [44; 45].

Neben dem Schmerz- und Symptomanagement standen Patienten somit nur noch die Teilnahme an klinischen Studien als Therapieoption zur Verfügung, die bisher aber, abgesehen von OTL-200, zu keinem zugelassenen Arzneimittel geführt haben und auch nicht regelhaft in Frage kommen. Wie in Abschnitt 3.2.1 ausgeführt, wurde bereits die alloHSZT für die experimentelle Behandlung der MLD angewendet, erwies sich jedoch als ungeeignet für die Behandlung von Patienten mit früheinsetzender MLD.

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 Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) eingeschlossen wurde [42]. 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. Im Gegensatz zum natürlichen Verlauf, der häufig zu schwerster Behinderung, Bettlägerigkeit, vollständiger Pflegebedürftigkeit und letztlich zum vorzeitigen Tod führt, eröffnet OTL-200 den betroffenen Patienten die realistische Perspektive auf ein langfristiges Überleben bei gleichzeitigem Erhalt wesentlicher motorischer und kognitiver Funktionen. Somit bietet OTL-200 für die betroffenen Patienten im Anwendungsgebiet einen bisher unerreichten Nutzen. Dies ist nur dann der Fall, wenn die Behandlung begonnen wird, bevor der zentrale pathologische Prozess irreversibel wird und die Erkrankung bereits ein fortgeschrittenes Stadium erreicht hat.

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. Alle mit OTL-200 behandelten präsymptomatischen Patienten waren noch am Leben, während bereits mehr als die Hälfte der Geschwisterkinder in der natürlichen Verlaufskohorte bereits verstorben waren. Auch der für die MLD typische Verlust der motorischen Funktion wird unter OTL-200 verhindert oder deutlich verzögert, wodurch zentrale Fähigkeiten wie selbstständiges Gehen, Sitzen und aktive Teilhabe am Alltag über viele Jahre erhalten bleiben. Neben der dramatisch erhöhten Überlebensrate und dem Erhalt der motorischen Fähigkeiten ist auch die Stabilisierung der kognitiven Funktionen ein wesentlicher Aspekt der Wirksamkeit von OTL-200. Das Sicherheitsprofil von OTL-200 wurde im Rahmen der weiteren Datenerhebungen ebenfalls bestätigt, relevante neue Sicherheitssignale haben sich nicht ergeben (für weitere Details zu den bewertungsrelevanten neuen Analysen siehe Modul 4 A).

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie 201222 und den EAPs nicht direkt erfasst. Supportive Evidenz zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegt in der Studie 205756 vor. Die hier erfassten Daten zum Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL), zur Vineland Adaptive Behavior Scale (VABS) sowie zur Teilnahme am Schulunterricht zeigen, dass die Patienten hier vergleichbare Werte wie gesunde Gleichaltrige erreichen und ihren täglichen Aktivitäten ohne besondere Unterstützung nachgehen können.

Seit der Zulassung von OTL-200 in der EU und im Vereinigten Königreich sowie in den USA wurden bis zum Datenstichtag (16. Dezember 2024) insgesamt 37 Patienten außerhalb des klinischen Entwicklungsprogramms mit OTL-200 behandelt [46]. Davon erhielten 26 Patienten die Therapie im kommerziellen Setting, 10 Patienten im Rahmen von Compassionate-Use-Programmen, sowie ein Patient im Rahmen des Post-Authorisation-Expanded-Access-Programms OTL-200-OOS-EAP in den USA. Die kommerziell behandelten Patienten umfassten präsymptomatische LI- (38,5 %), präsymptomatische EJ- (26,9 %) sowie frühsymptomatische EJ-MLD-Patienten (34,6 %), wobei die überwiegende Mehrheit (96,2 %) aus Europa stammte. Insgesamt wurden kumulativ 82 Patienten mit OTL-200 behandelt, einschließlich der Patienten aus dem klinischen Entwicklungsprogramm. Die Nachbeobachtungszeit beträgt für die am frühesten behandelten Patienten mittlerweile mehr als 13 Jahre. Die bisherigen Erfahrungen bestätigen das günstige Sicherheitsprofil von OTL-200. Insbesondere wurden keine Fälle von Malignität durch insertionelle Onkogenese beobachtet, und es gab keine Hinweise auf abnormale klonale Proliferation. Ebenso trat bei keinem der 82 behandelten Patienten ein Engraftment-Versagen auf. Bei 12 von 82 Patienten wurden Anti-ARSA-Antikörper nachgewiesen, die jedoch in allen Fällen niedrige Titer aufwiesen und sich bei der Mehrheit der Patienten entweder spontan oder nach Behandlung mit Rituximab zurückbildeten.

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.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Die MLD ist eine sehr seltene Erkrankung. Ihre Prävalenz wird nach Angaben von Orphanet im Rahmen der Orphanet Berichtsreihe „Prävalenzen und Inzidenzen seltener Krankheiten“ auf 0,1 : 100 000 Einwohnern geschätzt und gilt nach EU-Kriterien mit nicht mehr als einer betroffenen Person unter 50 000 als „ultra-rare disease“ [47; 48]. Zusätzlich zu den Angaben des Orphanet Berichts wurde eine Recherche zur Ermittlung epidemiologischer Kenngrößen durchgeführt, um die Angaben spezifisch für Deutschland zu ergänzen. Hierbei wurden zusätzlich zum Orphanet Bericht zwei weitere Publikationen als relevant identifiziert. Es handelt sich dabei um eine ältere Publikation von Heim *et al.* [49], die sowohl Daten zur Geburtsprävalenz der MLD im Allgemeinen als auch Angaben zur Häufigkeit der verschiedenen MLD-Formen enthält, sowie eine aktuellere Publikation von Santhanakumaran *et al.* [6], die zwar keine Angaben zur Geburtsprävalenz enthält, jedoch die aktuellsten deutschen Daten zur Häufigkeit der MLD-Formen sowie Angaben zum Symptomstatus bei Diagnose basierend auf den Daten des LEUKONET liefert (siehe Tabelle 3-1 für die allgemeinen Angaben zur Prävalenz und Tabelle 3-2 für die Angaben zur bewertungsrelevanten präsymptomatischen LI- und EJ-MLD inklusive Angaben zum Symptomstatus bei Diagnose). Beide Publikationen liefern ausschließlich Daten zu epidemiologischen Kennzahlen in Deutschland. Weitere Publikationen mit epidemiologischen Daten zur MLD spezifisch für Deutschland konnten nicht identifiziert werden.

Tabelle 3-1: Übersicht epidemiologischer Kennzahlen zur MLD in Deutschland – Prävalenz

Quelle	Land/ Region	Prävalenz MLD (alle Formen)	Geburtsprävalenz MLD (alle Formen)	Bezugszeit- raum
Orphanet Bericht Juli 2025 [48]	Europa	0,10	1,47	k. A.
Heim 1997 [49]	Deutschland	k. A.	0,60	1984 – 1990
Hinweis: Alle Angaben beziehen sich auf jeweils 100 000 Personen/Geburten. Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.				

Der Orphanet Bericht vom Juli 2025 nennt für die MLD allgemein eine Prävalenz von 0,10 pro 100 000 Personen sowie eine Geburtsprävalenz von 1,47 pro 100 000 Lebendgeburten in Europa [48]. Die ebenfalls identifizierte Untersuchung von Heim *et al.* aus dem Jahr 1997 befasst sich explizit mit der Inzidenz von Leukodystrophien in Deutschland [49]. Ausgehend von einem Register der Leukodystrophie-Patienten an der Kinderklinik der Universität Hamburg wurden die Daten dieses Registers durch die Kontaktaufnahme mit spezialisierten medizinischen, biochemischen und genetischen Einrichtungen in Deutschland erweitert. Es wurden 26 Institutionen als Referenzzentren betrachtet und ein übergreifendes Leukodystrophie-Register eingerichtet. Darüber hinaus wurden Fragebögen an alle 439 Abteilungen für Pädiatrie, 463 neurologische Abteilungen und 41 neuropathologische Abteilungen in Deutschland versendet. Auf diese Weise wurden insgesamt 617 Leukodystrophie-Patienten in Deutschland ermittelt. Unter diesen Patienten lag bei 125 Patienten eine Form der MLD vor, die den typischen und auch aktuell noch gültigen Diagnose-Kriterien der MLD entsprachen. Basierend auf insgesamt 125 MLD-Patienten, die zwischen 1984 und 1990 geboren wurden, geben Heim *et al.* eine Inzidenz von 0,6 pro

100 000 Lebendgeburten an. Diese Zahl dient im Folgenden als Untergrenze für die Geburtsprävalenz. Der Orphanet Bericht nennt für Europa eine Geburtsprävalenz von 1,47 Fällen pro 100 000 [48]. Diese Angaben bildet die Obergrenze für die Geburtsprävalenz.

Die zuvor genannten Prävalenzangaben beziehen sich auf die MLD insgesamt, d. h. sowohl auf die früh- als auch auf die späteinsetzenden Formen. Vom Anwendungsgebiet von OTL-200 sind jedoch nur Patienten mit präsymptomatischer LI- oder EJ-MLD sowie frühsymptomatischer EJ-MLD umfasst. Die bereits identifizierte Untersuchung von Heim *et al.* [49] liefert Angaben zur Häufigkeit von LI- und EJ-MLD in Deutschland, jedoch keine Angaben zum Symptomstatus. Aktuellere Daten zur Häufigkeit von LI- und EJ-MLD konnten in der Erhebung von Santhanakumaran *et al.* [6] identifiziert werden. Diese Quelle enthält ebenfalls Angaben zum Symptomstatus der Patienten bei Diagnose.

Tabelle 3-2: Übersicht zur Häufigkeit der LI- und EJ-MLD in Deutschland inkl. Angaben zum Symptomstatus bei Diagnose

Quelle	Anteil Patienten mit LI-MLD	Anteil Patienten mit EJ-MLD
Heim 1997 [49]	39,20 % Davon präsymptomatisch: k. A.	32,00 % Davon präsymptomatisch: k. A. Davon frühsymptomatisch: k. A.
Santhanakumaran 2022 [6]	42,71 % Davon präsymptomatisch: 7,89 %	19,79 % Davon präsymptomatisch: 23,53 % Davon frühsymptomatisch: 52,94 %
Hinweis: Die Prozentangaben beruhen auf eigenen Berechnungen anhand der in den Quellen angegebenen absoluten Zahlen. Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.		

Die Methodik von Heim *et al.* wurde bereits zuvor erläutert. Für die erwähnten 125 MLD-Patienten liegen Angaben zur jeweiligen MLD-Form vor, so dass sich hieraus entsprechende Prozentangaben berechnen lassen: Unter diesen Patienten weisen insgesamt 49 Patienten eine LI-MLD auf (39,20 %) und 40 Patienten (32,00 %) eine EJ-MLD [49]. Für die weiteren Berechnungen bilden die Angaben die Untergrenze für die LI-MLD und die Obergrenze für die EJ-MLD. Informationen zum Symptomstatus lassen sich der Quelle nicht entnehmen.

Die Erhebung von Santhanakumaran *et al.* enthält zum einen ebenfalls Angaben zu den einzelnen MLD-Formen, berichtet jedoch zusätzlich auch Informationen zum Symptomstatus [6]. Für ihre Analyse verwendeten Santhanakumaran *et al.* Angaben des nationalen Registers LEUKONET: In diesem Register lagen Daten zu 96 MLD-Patienten mit genetisch und/oder biochemisch bestätigter MLD vor. Es handelt sich bei dieser Analyse um die aktuellsten publizierten Informationen zum Register in Bezug auf MLD-Patienten. Unter den 96 MLD-Patienten befanden sich 41 Patienten mit LI-MLD (42,71 %) und 19 Patienten mit EJ-MLD (19,79 %). Für die weiteren Berechnungen bilden die Angaben die Obergrenze für die LI-MLD und die Untergrenze für die EJ-MLD. Für alle Patienten führt die Quelle außerdem individuell Angaben zum Symptomstatus bei Diagnose auf: Es wird berichtet, ob die Patienten

bei Diagnose bereits motorische oder kognitive Symptome aufwiesen oder eine Mischung aus beidem vorlag. Falls hierzu keine Informationen zur Verfügung standen, wurde dies ebenfalls entsprechend gekennzeichnet. Aus diesen Angaben lassen sich die in Tabelle 3-2 berichteten Informationen folgendermaßen ableiten:

- Anteil präsymptomatischer Patienten mit LI-MLD: Für die 41 Patienten mit LI-MLD lagen für 3 Patienten keine Angaben vor, so dass diese aus den weiteren Berechnungen ausgeschlossen wurden. Als präsymptomatisch bei Diagnosestellung wurden 3 der für die Berechnung verbleibenden 38 Patienten erfasst, so dass sich hier ein Anteil von 7,89 % ergibt.
- Anteil präsymptomatischer Patienten mit EJ-MLD: Für die 19 Patienten mit LI-MLD lagen für 2 Patienten keine Angaben vor, so dass diese aus den weiteren Berechnungen ausgeschlossen wurden. Als präsymptomatisch bei Diagnosestellung wurden 4 der für die Berechnung verbleibenden 17 Patienten erfasst, so dass sich hier ein Anteil von 23,53 % ergibt.
- Anteil frühsymptomatischer Patienten mit EJ-MLD: Für die 19 Patienten mit LI-MLD lagen für 2 Patienten keine Angaben vor, so dass diese aus den weiteren Berechnungen ausgeschlossen wurden. Gemäß der Indikation von OTL-200 dürfen frühsymptomatische EJ-MLD-Patienten nur dann behandelt werden, wenn sie noch selbständig gehen konnten und noch keine kognitive Verschlechterung aufwiesen [21]. Dementsprechend sind Patienten, die gemäß den vorliegenden Angaben bei Diagnose kognitive Symptome oder eine Mischung aus motorischen und kognitiven Symptomen aufwiesen, nicht für eine Behandlung mit OTL-200 geeignet. Für die Berechnung des Anteils an frühsymptomatischen Patienten mit EJ-MLD wurden dementsprechend nur Patienten mit rein motorischer Symptomatik berücksichtigt: Dies war für insgesamt 9 Patienten der Fall, so dass sich hier ein Anteil von 52,94 % ergibt.

Aufgrund der erfolgten Annahmen für die Berechnung der Anteile bezüglich des Symptomstatus liegt für den Anteil der präsymptomatischen Patienten eine potenzielle Unterschätzung vor, da für einige wenige Patienten keine Angaben vorlagen. Dies betrifft auch die frühsymptomatischen Patienten mit EJ-MLD, jedoch kommt für diese noch eine potenzielle Überschätzung zum Tragen: Es liegen zwar Angaben dazu vor, ob Patienten bei Diagnose motorische Symptome aufwiesen, aber konkrete Angaben zur Gehfähigkeit lassen sich nicht finden. Insgesamt ist die Größenordnung der Unter- bzw. Überschätzung nicht sicher bestimmbar, so dass eine Angabe der Unsicherheit auch aufgrund der ohnehin äußerst geringen Patientenzahlen nicht reliabel erfolgen kann. Ein Neugeborenen Screening würde die o. g. Angaben dahingehend verändern, dass zum einen über den Verlauf der Zeit die Diagnose zunehmend in der präsymptomatischen Phase erfolgen kann. Zum anderen würden durch ein großflächig durchgeführtes Screening genauere Angaben zur Verteilung der einzelnen MLD-Formen spezifisch für den deutschen Versorgungskontext vorliegen.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Atidarsagen autotemcel/OTL-200 (Libmeldy)	Präsymptomatische Patienten mit LI- oder EJ-MLD: 2 Frühsymptomatische Patienten mit EJ-MLD: 1 bis 3 Insgesamt: 3 bis 5	Präsymptomatische Patienten mit LI- oder EJ-MLD: 2 Frühsymptomatische Patienten mit EJ-MLD: 1 bis 3 Insgesamt: 3 bis 5
Hinweis: Bei allen Berechnungen wurde auf ganze Zahlen aufgerundet. Aufgrund der geringen Patientenzahlen ergibt sich daraus kein Unterschied zwischen der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation und der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation. Die Berechnung der Patientenzahl ist in den Anlagen hinterlegt [50]. Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-3 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz Erkrankung in Deutschland (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Wie in Abschnitt 3.2.3 erläutert, entscheidet sich der pharmazeutische Unternehmer für eine Bestimmung der Zielpopulation für OTL-200 anhand der Angaben zur Geburtsprävalenz/-inzidenz. Einer deutschen Studie zufolge beträgt die Geburtsinzidenz der MLD 0,6 unter 100 000 Lebendgeburten [49]. Im Orphanet Bericht wird die Häufigkeit der MLD mit 1,47 auf 100 000 Lebendgeburten angegeben [48]. Für die Berechnung der Anteile von LI- und EJ-MLD wurde auf die Publikationen vom Heim *et al.* sowie Santhanakumaran *et al.* zurückgegriffen [6; 49]. Zur weiteren Differenzierung in prä- und fröhsymptomatische Patienten wurde ebenfalls die Erhebung von Santhanakumaran *et al.* verwendet [6]. In Deutschland lag die Anzahl der Lebendgeburten für das Jahr 2024 bei 677 117 [51]. Da für das Jahr 2025 derzeit nur geschätzte Werte vorliegen, werden als beste Annäherung die Daten für das Jahr 2024 verwendet. Damit kann davon ausgegangen werden, dass in Deutschland pro Jahr 5 – 10 Kinder mit MLD zur Welt kommen (siehe Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Berechnung der Zielpopulation auf Basis der Geburtsprävalenz

OTL-200 Zielpopulation in Deutschland (Geburtsprävalenz)	Berechnungsgrundlage	Untergrenze	Obergrenze
Geburtsprävalenz pro 100 000 Lebendgeburten – Alle MLD-Formen [48; 49]	---	0,6	1,47
Lebendgeburten Deutschland 2024 [51]	677 117	---	---
Geburtsprävalenz Deutschland: Anzahl aller MLD-Patienten	---	5	10
Herleitung Zielpopulation – Präsymptomatische Patienten mit LI- oder EJ-MLD			
Patienten mit LI-MLD in Deutschland [6; 49]	39,20 – 42,71 %	2	5
Präsymptomatische Patienten mit LI-MLD in Deutschland [6]	7,89 %	1	1
Patienten mit EJ-MLD in Deutschland [6; 49]	19,79 – 32,00 %	1	4
Präsymptomatische Patienten mit EJ-MLD in Deutschland [6]	23,53 %	1	1
Präsymptomatische Patienten mit LI- oder EJ-MLD	---	2	2
Herleitung Zielpopulation – Frühsymptomatische Patienten mit EJ-MLD			
Patienten mit EJ-MLD in Deutschland [6; 49]	19,79 – 32,00 %	1	4
Frühsymptomatische Patienten mit EJ-MLD in Deutschland [6]	52,94 %	1	3
Frühsymptomatische Patienten mit EJ-MLD	---	1	3
Herleitung Zielpopulation – Alle Patienten in Deutschland innerhalb der Indikation von OTL-200			
Präsymptomatische Patienten mit LI- oder EJ-MLD und frühsymptomatische Patienten mit EJ-MLD	---	3	5

OTL-200 Zielpopulation in Deutschland (Geburtsprävalenz)	Berechnungsgrundlage	Untergrenze	Obergrenze
Herleitung Zielpopulation in der GKV			
GKV-Versicherte in Deutschland [52] Bevölkerung Deutschlands zum 31.12.2025 [53] Anteil GKV-Versicherter	74 512 362 83 431 200 89,31 %	---	---
GKV-versicherte präsymptomatische Patienten mit LI- oder EJ-MLD in Deutschland	---	2	2
GKV-versicherte frühsymptomatische Patienten mit EJ-MLD in Deutschland	---	1	3
GKV-versicherte Patienten mit MLD in Deutschland gemäß Label insgesamt	---	3	5
Hinweis: Bei allen Berechnungen wurde auf ganze Zahlen aufgerundet. Die Berechnung der Patientenzahl ist in den Anlagen hinterlegt [50]. Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.			

Unter Berücksichtigung der in Abschnitt 3.2.3 getroffenen Annahmen zum Anteil der LI- und EJ-MLD in Deutschland sowie zum Symptomstatus der Patienten gibt es in Deutschland insgesamt 3 – 5 Patienten pro Jahr in Deutschland, welche prinzipiell von der Indikation von OTL-200 umfasst sind. Die Berücksichtigung des Anteil an GKV-Versicherten von 89,31 % führt zu keiner Veränderung dieser Zahl, da aufgrund der Aufrundung auf ganze Zahlen nach wie vor 3 – 5 Patienten pro Jahr theoretisch eine Behandlung mit OTL-200 als Leistung der GKV erhalten können.

Für die vorliegende Indikation liegt bereits der G-BA Beschluss zur initialen Nutzenbewertung von OTL-200 vor [54]. In diesem Beschluss wird eine Patientenzahl von 1 – 3 Patienten genannt. Die aktuelle Herleitung ergibt eine leicht höhere Zahl von 3 – 5 Patienten. Dies liegt vorwiegend darin begründet, dass eine neue Publikation vorliegt, welche zum einen aktuelle deutsche Daten zu den von der Indikation umfassten MLD-Formen liefert und zum anderen auch eine verlässlichere Berücksichtigung des Symptomstatus ermöglicht. Insgesamt liegen die Zahlen jedoch in einer ähnlichen Größenordnung.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Epidemiologische Studien zur Änderung der Prävalenz und/oder der Inzidenz der MLD über einen definierten Zeitraum konnten nicht identifiziert werden. Da es sich bei der MLD jedoch um eine genetische Erkrankung handelt, sind signifikante Veränderungen der Geburtsinzidenz an sich nicht zu erwarten. Daher würde ein Neugeborenencreening den größten Einfluss auf die Entwicklung der Patientenzahlen haben: Im Rahmen eines Neugeborenencreenings würden die Patienten in der präsymptomatischen Phase der MLD diagnostiziert werden können. Dies würde für die von der zugelassenen Indikation umfasste Population bedeuten, dass

insbesondere die bisher kaum rechtzeitig zu identifizierenden präsymptomatischen LI-MLD-Patienten in relevantem Maße diagnostiziert werden könnten, bevor bei ihnen die ersten Symptome auftreten. Derzeit werden nur in Deutschland weniger als 10 % der Patienten präsymptomatisch mit LI-MLD diagnostiziert [6]; der Anteil ist so gering, da LI-MLD im Regelfall derzeit nur präsymptomatisch identifiziert werden kann, wenn z. B. ein älteres Geschwisterkind aufgrund des Übertritts in die symptomatische Phase die entsprechende Diagnose LI-MLD erhält. Für Patienten mit EJ-MLD liegt zwar der Anteil der präsymptomatisch diagnostizierten Patienten mit 23,53 % höher, jedoch würde auch hier ein Neugeborenencreening den Zeitpunkt der Diagnose für Patienten in die präsymptomatische Phase verlagern [6]. Dementsprechend kämen bei Vorhandensein eines Neugeborenencreenings theoretisch alle neugeborenen Kinder mit der Diagnose LI- oder EJ-MLD für eine Behandlung mit OTL-200 in Frage: Basierend auf den Angaben zur Geburtsprävalenz in Tabelle 3-4 würde dies potenziell zukünftig insgesamt 3 bis 9 Patienten mit LI- oder EJ-MLD bedeuten. Das IQWiG hat in der vorläufigen Nutzenbewertung zum Neugeborenencreening auf MLD insgesamt einen Anhaltspunkt für einen Nutzen für die Durchführung des Neugeborenencreenings im Vergleich zur Nicht-Durchführung festgestellt, jedoch ist das Verfahren derzeit noch anhängig [22].

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-5: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Atidarsagen autotemcel/OTL-200 (Libmeldy)	Präsymptomatische Patienten mit LI- oder EJ-MLD	Erheblich	2
	Frühsymptomatische Patienten mit EJ-MLD	Nicht quantifizierbar von erheblichem Ausmaß	1 – 3
Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (Herleitung siehe Abschnitt 3.2.4), da alle Patienten der Zielpopulation von einer Behandlung mit OTL-200 profitieren.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Im Falle einer (hier optionalen) systematischen bibliografischen Recherche soll das Datum der Recherche nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Wird auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die

Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

Für die Identifikation relevanter Quellen für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 sowie zur Identifikation epidemiologischer Studien zur Prävalenz und Geburtsprävalenz von MLD für die Abschnitte 3.2.3 und 3.2.4 wurde eine Handsuche auf verschiedenen Suchportalen (z. B. MEDLINE via PubMed, Google Scholar) durchgeführt. Anhand der Schneeball-Methode wurden weitere relevante Quellen identifiziert.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. Shaimardanova, A. A., Chulpanova, D. S., Solovyeva, V. V., Mullagulova, A. I., Kitaeva, K. V., Allegrucci, C. & Rizvanov, A. A. 2020. Metachromatic leukodystrophy: diagnosis, modeling, and treatment approaches. *Frontiers in medicine*, 7, 576221.
2. Gieselmann, V. & Krageloh-Mann, I. 2010. Metachromatic leukodystrophy--an update. *Neuropediatrics*, 41, 1–6.
3. Cesani, M., Liorioli, L., Grossi, S., Amico, G., Fumagalli, F., Spiga, I., Filocamo, M. & Biffi, A. 2016. Mutation Update of ARSA and PSAP Genes Causing Metachromatic Leukodystrophy. *Hum. Mutat.*, 37, 16–27.
4. Wang, Y., Chen, X., Liu, C., Wu, S., Xie, Q., Hu, Q., Chen, S. & Liu, Y. 2019. Metachromatic leukodystrophy: Characterization of two (p. Leu433Val, p. Gly449Arg) arylsulfatase A mutations. *Exp. Ther. Med.*, 18, 1738–44.
5. Xu, L., Zhong, M., Wang, Y., Wang, Z., Song, J., Zhao, J., Yu, H., Yang, Z., Yan, W. & Zheng, X. 2021. Case report: Novel arylsulfatase A (ARSA) gene mutations in a patient with adult-onset metachromatic leukodystrophy misdiagnosed as Multiple sclerosis. *Front. Neurol.*, 11, 576881.
6. Santhanakumaran, V., Groeschel, S., Harzer, K., Kehrer, C., Elgün, S., Beck-Wödl, S., Hengel, H., Schöls, L., Haack, T. B. & Krägeloh-Mann, I. 2022. Predicting clinical

- phenotypes of metachromatic leukodystrophy based on the arylsulfatase A activity and the ARSA genotype?—Chances and challenges. *Molecular Genetics and Metabolism*, 137, 273–82.
7. Gomez-Ospina, N. 2024. Arylsulfatase A Deficiency. In: Adam, M. P., Ardinger, H. H., Pagon, R. A., Wallace, S. E., Bean, L. J. H., Stephens, K. & Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA).
 8. Trinidad, M., Hong, X., Froelich, S., Daiker, J., Sacco, J., Nguyen, H. P., Campagna, M., Suhr, D., Suhr, T. & LeBowitz, J. H. 2023. Predicting disease severity in metachromatic leukodystrophy using protein activity and a patient phenotype matrix. *Genome Biol.*, 24, 172.
 9. Elgun, S., Waibel, J., Kehrer, C., van Rappard, D., Bohringer, J., Beck-Wodl, S., Just, J., Schols, L., Wolf, N., Krageloh-Mann, I. & Groeschel, S. 2019. Phenotypic variation between siblings with Metachromatic Leukodystrophy. *Orphanet J. Rare Dis.*, 14, 136.
 10. Kehrer, C., Elgün, S., Raabe, C., Böhringer, J., Beck-Wödl, S., Bevot, A., Kaiser, N., Schöls, L., Krägeloh-Mann, I. & Groeschel, S. 2020. Association of age at onset and first symptoms with disease progression in patients with metachromatic leukodystrophy. *Neurology*.
 11. Sessa, M., Liorioli, L., Fumagalli, F., Acquati, S., Redaelli, D., Baldoli, C., Canale, S., Lopez, I. D., Morena, F., Calabria, A., Fiori, R., Silvani, P., Rancoita, P. M., Gabaldo, M., Benedicenti, F., Antonioli, G., Assanelli, A., Cicalese, M. P., Del Carro, U., Sora, M. G., Martino, S., Quattrini, A., Montini, E., Di Serio, C., Ciceri, F., Roncarolo, M. G., Aiuti, A., Naldini, L. & Biffi, A. 2016. Lentiviral haemopoietic stem-cell gene therapy in early-onset metachromatic leukodystrophy: an ad-hoc analysis of a non-randomised, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet*, 388, 476–87.
 12. van Rappard, D. F., Boelens, J. J. & Wolf, N. I. 2015. Metachromatic leukodystrophy: Disease spectrum and approaches for treatment. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 29, 261–73.
 13. Armstrong, N., Olaye, A., Noake, C. & Pang, F. 2023. A systematic review of clinical effectiveness and safety for historical and current treatment options for metachromatic leukodystrophy in children, including atidarsagene autotemcel. *Orphanet J. Rare Dis.*, 18, 248.
 14. Ferreira, C. R. & Gahl, W. A. 2017. Lysosomal storage diseases. *Translational science of rare diseases*, 2, 1–71.
 15. Wang, R. Y., Bodamer, O. A., Watson, M. S. & Wilcox, W. R. 2011. Lysosomal storage diseases: diagnostic confirmation and management of presymptomatic individuals. *Genet. Med.*, 13, 457.
 16. Fumagalli, F., Zambon, A. A., Rancoita, P. M., Baldoli, C., Canale, S., Spiga, I., Medaglini, S., Penati, R., Facchini, M. & Ciotti, F. 2021. Metachromatic

- leukodystrophy: a single-center longitudinal study of 45 patients. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 44, 1151–64.
17. Fahim, S. M., Lin, G., Suh, K., Carlson, J. J., Richardson, M., Herce-Hagiwara, B., Dickerson, R., Pearson, S. D., Rind, D. M. & Agboola, F. 2024. Atidarsagene autotemcel for metachromatic leukodystrophy: A summary from the Institute for Clinical and Economic Review's California Technology Assessment Forum. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*, 30, 201–5.
 18. Mahmood, A., Berry, J., Wenger, D. A., Escolar, M., Sobeih, M., Raymond, G. & Eichler, F. S. 2010. Metachromatic leukodystrophy: a case of triplets with the late infantile variant and a systematic review of the literature. *J. Child Neurol.*, 25, 572–80.
 19. Kehrer, C., Blumenstock, G., Gieselmann, V., Krägeloh-Mann, I. & Leukonet, G. 2011. The natural course of gross motor deterioration in metachromatic leukodystrophy. *Dev. Med. Child Neurol.*, 53, 850–5.
 20. Sevin, C., Barth, M., Wilds, A., Afriyie, A., Walz, M., Dillon, A., Howie, K. & Pang, F. 2022. An international study of caregiver-reported burden and quality of life in metachromatic leukodystrophy. *Orphanet J. Rare Dis.*, 17, 329.
 21. European Medicines Agency (EMA) 2025. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Libmeldy - Stand: 16.12.2025.
 22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2026. Neugeborenencreening auf metachromatische Leukodystrophie - VORBERICHT (VORLÄUFIGE NUTZENBEWERTUNG) - Projekt: S25-01 - Version: 1.0 - Stand: 24.03.2026.
 23. Spacil, Z., Babu Kumar, A., Liao, H. C., Auray-Blais, C., Stark, S., Suhr, T. R., Scott, C. R., Turecek, F. & Gelb, M. H. 2016. Sulfatide Analysis by Mass Spectrometry for Screening of Metachromatic Leukodystrophy in Dried Blood and Urine Samples. *Clin. Chem.*, 62, 279–86.
 24. Suhr, D. 2017. Measuring sulfatide in blood enables newborn screening for metachromatic leukodystrophy (MLD). *Molecular Genetics and Metabolism*, 1, S128.
 25. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) 2026. *Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme - 10. Revision - German Modification - Version 2026* [Online]. Verfügbar unter: <https://klassifikationen.bfarm.de/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2026/index.htm> [Zugriff am 24.06.2026].
 26. Brady, R. O. 1978. Sphingolipidoses. *Annu. Rev. Biochem.*, 47, 687–713.
 27. Adang, L. A., Bonkowsky, J. L., Boelens, J. J., Mallack, E., Ahrens-Nicklas, R., Bernat, J. A., Bley, A., Burton, B., Darling, A. & Eichler, F. 2024. Consensus guidelines for the monitoring and management of metachromatic leukodystrophy in the United States. *Cytotherapy*, 26, 739–48.

28. Laugwitz, L., Schoenmakers, D. H., Adang, L. A., Beck-Woodl, S., Bergner, C., Bernard, G., Bley, A., Boyer, A., Calbi, V. & Dekker, H. 2024. Newborn screening in metachromatic leukodystrophy–European consensus-based recommendations on clinical management. *Eur. J. Paediatr. Neurol.*, 49, 141–54.
29. Fumagalli, F., Calbi, V., Gallo, V., Zambon, A. A., Recupero, S., Ciotti, F., Sarzana, M., Fraschini, M., Scarparo, S. & De Mattia, F. 2025. Long-term effects of atidarsagene autotemcel for metachromatic leukodystrophy. *New England Journal of Medicine*, 392, 1609–20.
30. Van Haren, K., Bonkowsky, J. L., Bernard, G., Murphy, J. L., Pizzino, A., Helman, G., Suhr, D., Waggoner, J., Hobson, D. & Vanderver, A. 2015. Consensus statement on preventive and symptomatic care of leukodystrophy patients. *Molecular genetics and metabolism*, 114, 516–26.
31. Eichler, F. S., Cox, T. M., Crombez, E., Dali, C. í. & Kohlschütter, A. 2016. Metachromatic Leukodystrophy: an assessment of disease burden. *J. Child Neurol.*, 31, 1457–63.
32. Beschle, J., Döring, M., Kehrer, C., Raabe, C., Bayha, U., Strölin, M., Böhringer, J., Bevon, A., Kaiser, N., Bender, B., Grimm, A., Lang, P., Müller, I., Krägeloh-Mann, I. & Groeschel, S. 2020. Early clinical course after hematopoietic stem cell transplantation in children with juvenile metachromatic leukodystrophy. *Molecular and cellular pediatrics*, 7, 12.
33. Beerepoot, S., Nierkens, S., Boelens, J. J., Lindemans, C., Bugiani, M. & Wolf, N. I. 2019. Peripheral neuropathy in metachromatic leukodystrophy: current status and future perspective. *Orphanet J. Rare Dis.*, 14, 240–.
34. Boelens, J. J., Prasad, V. K., Tolar, J., Wynn, R. F. & Peters, C. 2010. Current international perspectives on hematopoietic stem cell transplantation for inherited metabolic disorders. *Pediatr. Clin. North Am.*, 57, 123–45.
35. Cable, C., Finkel, R. S., Lehky, T. J., Biassou, N. M., Wiggs, E. A., Bunin, N. & Pierson, T. M. 2011. Unrelated umbilical cord blood transplant for juvenile metachromatic leukodystrophy: a 5-year follow-up in three affected siblings. *Mol Genet Metab*, 102, 207–9.
36. Martin, H. R., Poe, M. D., Provenzale, J. M., Kurtzberg, J., Mendizabal, A. & Escolar, M. L. 2013. Neurodevelopmental outcomes of umbilical cord blood transplantation in metachromatic leukodystrophy. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 19, 616–24.
37. van Rappard, D. F., Boelens, J. J., van Egmond, M. E., Kuball, J., van Hasselt, P. M., Oostrom, K. J., Pouwels, P. J., van der Knaap, M. S., Hollak, C. E. & Wolf, N. I. 2016. Efficacy of hematopoietic cell transplantation in metachromatic leukodystrophy: the Dutch experience. *Blood*, 127, 3098–101.
38. Bredius, R. G., Laan, L. A., Lankester, A. C., Poorthuis, B. J., van Tol, M. J., Egeler, R. M. & Arts, W. F. 2007. Early marrow transplantation in a pre-symptomatic neonate with

- late infantile metachromatic leukodystrophy does not halt disease progression. *Bone Marrow Transplant.*, 39, 309–10.
39. Tan, E. Y., Boelens, J. J., Jones, S. A. & Wynn, R. F. 2019. Hematopoietic stem cell transplantation in inborn errors of metabolism. *Frontiers in pediatrics*, 7, 433.
40. Boucher, A. A., Miller, W., Shanley, R., Ziegler, R., Lund, T., Raymond, G. & Orchard, P. J. 2015. Long-term outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for metachromatic leukodystrophy: the largest single-institution cohort report. *Orphanet J. Rare Dis.*, 10, 94.
41. Solders, M., Martin, D. A., Andersson, C., Remberger, M., Andersson, T., Ringden, O. & Solders, G. 2014. Hematopoietic SCT: a useful treatment for late metachromatic leukodystrophy. *Bone Marrow Transplant.*, 49, 1046–51.
42. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) 2024. S1-Leitlinie: Leukodystrophien und hereditäre Leukencephalopathien im Erwachsenenalter.
43. Biffi, A., Montini, E., Lorioli, L., Cesani, M., Fumagalli, F., Plati, T., Baldoli, C., Martino, S., Calabria, A., Canale, S., Benedicenti, F., Vallanti, G., Biasco, L., Leo, S., Kabbara, N., Zanetti, G., Rizzo, W. B., Mehta, N. A. L., Cicalese, M. P., Casiraghi, M., Boelens, J. J., Del Carro, U., Dow, D. J., Schmidt, M., Assanelli, A., Neduva, V., Di Serio, C., Stupka, E., Gardner, J., von Kalle, C., Bordignon, C., Cicceri, F., Rovelli, A., Roncarolo, M. G., Aiuti, A., Sessa, M. & Naldini, L. 2013. Lentiviral Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy Benefits Metachromatic Leukodystrophy. *Science*, 341, 1233158.
44. Groeschel, S., Beerepoot, S., Amedick, L. B., Krägeloh-Mann, I., Li, J., Whiteman, D. A., Wolf, N. I. & Port, J. D. 2024. The effect of intrathecal recombinant arylsulfatase A therapy on structural brain magnetic resonance imaging in children with metachromatic leukodystrophy. *Journal of inherited metabolic disease*, 47, 778–91.
45. í Dali, C., Sevin, C., Krägeloh-Mann, I., Giugliani, R., Sakai, N., Wu, J. & Wasilewski, M. 2020. Safety of intrathecal delivery of recombinant human arylsulfatase A in children with metachromatic leukodystrophy: results from a phase 1/2 clinical trial. *Molecular genetics and metabolism*, 131, 235–44.
46. European Medicines Agency (EMA) 2025. EU Risk Management Plan for Libmeldy 2 – 10 x 10⁶ cells /mL dispersion for infusion (atidarsagene autotemcel - a CD34+ cell enriched population that contains haematopoietic stem and progenitor cells (HSPC) transduced ex vivo using a lentiviral vector encoding the human arylsulfatase A (ARSA) gene).
47. Europäische Kommission 2014. *Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC 2014*. [Online]. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2014_536/reg_2014_536_en.pdf [Zugriff am 15.02.2021].

48. Orphanet 2025. Orphanet Berichtsreihe - Prävalenzen und Inzidenzen seltener Krankheiten: Bibliographische Angaben - Nummer 1, Juli 2025.
49. Heim, P., Claussen, M., Hoffmann, B., Conzelmann, E., Gartner, J., Harzer, K., Hunneman, D. H., Kohler, W., Kurlemann, G. & Kohlschutter, A. 1997. Leukodystrophy incidence in Germany. *Am. J. Med. Genet.*, 71, 475–8.
50. Orchard Therapeutics 2026. Berechnung der Patientenzahl.
51. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2026. Lebendgeborene: Deutschland, Jahre, Geschlecht.
52. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2026. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2025.
53. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2025. 16. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland. Variante 2: Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderungssaldo (G2L2W2).
54. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atidarsagen autotemcel (Metachromatische Leukodystrophie mit biallelischer Mutation im ARSA-Gen) vom 4. November 2021.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-12 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen versus 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-6: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Atidarsagen autotemcel/OTL-200 (Libmeldy)	Alle Patienten im Anwendungsgebiet	Eine einmalige patientenindividuelle Infusion. Es werden ein oder mehr Infusionsbeutel zu je 10 bis 20 ml und einer Konzentration von $2 - 10 \times 10^6$ CD34 ⁺ -Zellen/ml verabreicht. Die empfohlene Mindestdosis beträgt 3×10^6 CD34 ⁺ -Zellen/kg Körpergewicht.	1	1	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nicht zutreffend ¹					
¹ Der Zusatznutzen von OTL-200 gilt durch die Zulassung und die Einordnung als Orphan Drug gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 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. <i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i>					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Atidarsagen autotemcel/OTL-200

Das Anwendungsgebiet von OTL-200 ist die Behandlung von MLD, die durch Mutationen in beiden Allelen des *ARSA*-Gens gekennzeichnet ist, welche zu einer Verringerung der enzymatischen Aktivität von ARSA führt. Indiziert ist OTL-200 bei:

- „Kindern mit im präsymptomatischen späten Säuglings- (pre-symptomatic late infantile, PSLI) oder präsymptomatischen frühen Kindesalter (pre-symptomatic early juvenile, PSEJ) auftretenden Formen,
- 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.“ [1].

Bei OTL-200 handelt es sich um eine Gentherapie, welche eine autologe CD34⁺ angereicherte Zellfraktion aus hämatopoetischen Stamm- und Vorläuferzellen (Hematopoietic Stem and Progenitor Cell, HSPC) enthält, die *ex vivo* unter Verwendung eines lentiviralen Vektors (LVV), der für das humane *ARSA*-Gen kodiert, hergestellt wird. Die Verabreichung von OTL-200 erfolgt als eine einmalige patientenindividuelle Infusion. Es werden ein oder mehr Infusionsbeutel zu je 10 bis 20 ml und einer Konzentration von 2 – 10 x 10⁶ CD34⁺-Zellen/ml verabreicht. Die minimale empfohlene Dosierung beträgt 3 x 10⁶ CD34⁺-Zellen/kg Körpergewicht.

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Atidarsagen autotemcel/OTL-200 (Libmeldy)	Alle Patienten im Anwendungsgebiet	1	1 oder mehr Infusionsbeutel zu je 10 bis 20 ml und einer Konzentration von $2 - 10 \times 10^6$ Zellen/ml. Die empfohlene Mindestdosis beträgt 3×10^6 CD34 ⁺ -Zellen/kg Körpergewicht.	1 oder mehr Infusionsbeutel zu je 10 bis 20 ml und einer Konzentration von $2 - 10 \times 10^6$ Zellen/ml. Die minimale empfohlene Dosierung beträgt 3×10^6 CD34 ⁺ -Zellen/kg Körpergewicht.
Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend ¹				
¹ Der Zusatznutzen von OTL-200 gilt durch die Zulassung und die Einordnung als Orphan Drug gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 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.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Atidarsagen autotemcel/OTL-200

Der Verbrauch von OTL-200 wurde der SmPC entnommen. Da es sich um eine Einmalgabe handelt, ist der Jahresverbrauch pro Patient identisch zum Verbrauch pro Gabe. Die empfohlene Mindestdosis beträgt 3×10^6 CD34⁺-Zellen/kg Körpergewicht [1].

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-8 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-8: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Atidarsagen autotemcel/OTL-200 (Libmeldy)	2.125.000 € (ohne Mehrwertsteuer) ¹	2.125.000 € (ohne Mehrwertsteuer) ^{1,2}
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Nicht zutreffend ³		
¹ Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) gemäß der Lauer-Taxe Stand 15.06.2026 ohne MwSt. ² Es fällt kein gesetzlich vorgeschriebener Rabatt an. ³ Der Zusatznutzen von OTL-200 gilt durch die Zulassung und die Einordnung als Orphan Drug gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 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. ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Atidarsagen autotemcel/OTL-200

Die Kosten des Arzneimittels betragen auf Basis des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers 2.125.000 €. Durch die patientenindividuelle Herstellung des Arzneimittels und den darauffolgenden Direktvertrieb an die qualifizierten Behandlungszentren, bei denen es sich in Deutschland ausschließlich um Krankenhäuser handelt, fallen keine weiteren Kosten oder Handelsmargen an.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß SmPC (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Atidarsagen autotemcel/OTL-200 (Libmeldy)	Alle Patienten im Anwendungsgebiet	Vorgeschaltete stationäre Untersuchungen ¹		
		DRG B85C	1	1
		Stammzellentnahme mittels stationärer Apherese und vorherige Mobilisierung ²		
		DRG A42B	1	1
		Stationäre myeloablative Konditionierung, Verabreichung von OTL-200 und Nachbeobachtung		
		DRG A15B ³ und ZE2020-150 (Busulfan ⁴)	1	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend ⁵				
¹ Unter den vorgeschalteten Untersuchungen werden vorliegend alle Leistungen subsumiert, die vor der Stammzellentnahme durchgeführt werden. Die Leistungen sind untenstehend detailliert beschrieben. ² Die Apherese ist die Primärmethode der Stammzellgewinnung, die mit diesen Leistungen assoziierten Kosten, die dem qualifizierten Behandlungszentrum für das jeweils erforderliche Verfahren entstehen, werden durch Orchard Therapeutics getragen. Hiermit wird der Rechtsauffassung des G-BA Rechnung getragen, dass die Zellgewinnung Teil der Herstellung des Arzneimittels gemäß § 4 Absatz 14 AMG ist und somit bereits Bestandteil des Herstellungsprozesses. ³ Vorliegend wird von einem nahezu ausschließlichen Einsatz bei unter 16-jährigen ausgegangen. Ab 16 Jahren würde die DRG A15C gruppiert werden. ⁴ Busulfan ist das empfohlene Arzneimittel zur myeloablativen Konditionierung. Davon unberührt können auch andere Arzneimittel angewendet werden [1]. ⁵ Der Zusatznutzen von OTL-200 gilt durch die Zulassung und die Einordnung als Orphan Drug gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 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. Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Behandlung mit OTL-200 unterteilt sich in mehrere Prozessschritte. Diese umfassen vorgeschaltete stationäre Untersuchungen, die Stammzellentnahme mittels Apherese und vorherige Mobilisierung sowie die stationäre myeloablative Konditionierung, die Verabreichung von OTL-200 und anschließende Nachbeobachtung. Die zu erbringenden Leistungen sind der SmPC entnommen [1]. Die Behandlung mit OTL-200 darf gemäß SmPC ausschließlich in qualifizierten Behandlungszentren mit Erfahrung in der Stammzelltransplantation stattfinden. Durch den ausschließlich stationären Einsatz werden nachfolgend für jeden Prozessschritt die Leistungen anhand des DRG-Systems ermittelt, um im zweiten Schritt die zugehörigen Kosten zu bestimmen. Als Grundlage hierfür dienen der DRG-Fallpauschalenkatalog 2026, die Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme in der 10. Revision der German Modification (ICD-10-GM) des Jahres 2026 [2] zur Kodierung der relevanten Diagnosen sowie der Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) des Jahres 2026 [3] zur Kodierung der Prozeduren. Zum abschließenden Gruppieren der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wird der DRG-Grouper der DRG-Research-Group Münster verwendet [4]. Im Falle von zwingend notwendigen Behandlungen mit weiteren Arzneimitteln, wurden die Behandlungsmodi der klinischen Studien mit OTL-200 sowie, falls notwendig, aus der SmPC entnommen. Als Hauptdiagnose wird in allen nachfolgenden Fällen die E75.2 „Sonstige Sphingolipidosen“ angenommen.

Vorgeschaltete stationäre Untersuchungen

Zur Feststellung der Indikationsstellung ist zunächst der *ARSA*-Genstatus zu bestimmen, da OTL-200 nur für Patienten mit einer MLD indiziert ist, die durch eine biallelische Mutation im *ARSA*-Gen mit einer verminderten enzymatischen *ARSA*-Aktivität gekennzeichnet ist. Darüber hinaus kommt OTL-200 nur für Kinder ohne klinische Manifestation der MLD sowie für Kinder mit frühzeitiger klinischer Manifestation in Frage. Für letztere sollte für die Behandlung in Betracht gezogen werden, dass der Patient noch in der Lage sein muss, selbständig zu gehen (GMFC-MLD-Score ≤ 1), und der kognitive Rückgang darf noch nicht eingesetzt haben (d. h. der IQ muss ≥ 85 sein). Die Patienten sollten außerdem auf eine eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion überprüft werden und es sollten Tests auf Humanes Immundefizienz-Virus (HIV)-1/2, Humanes T-lymphotropes Virus (HTLV-1/2), Hepatitis B Virus (HBV), Hepatitis C Virus (HCV) und Mykoplasmen durchgeführt werden, bevor bei dem Patienten die Stammzellentnahme erfolgen kann. Keine der vorgenannten Leistungen ist spezifisch über den OPS-Katalog abgebildet. Somit ergibt sich bei einer angenommenen Verweildauer von einem Tag und der Angabe der Hauptdiagnose unabhängig vom Alter die DRG B85C (Degenerative Krankheiten des Nervensystems ohne hochkomplexe Diagnose, ohne äußerst schwere oder schwere CC oder ein Belegungstag, mit komplexer Diagnose, zerebrale Lähmungen oder Delirium, Alter > 1 Jahr).

Stammzellentnahme mittels stationärer Apherese und vorherige Mobilisierung

Die Gewinnung der autologen CD34⁺ HSPCs erfolgt aus mobilisiertem peripherem Blut (mobilized Peripheral Blood, mPB) des Patienten. Für die Apherese aus dem mPB erfolgt vorab über mehrere Tage eine medikamentöse Mobilisierung mit einem G-CSF mit oder ohne Plerixafor bis ein ausreichender Spiegel an CD34⁺-Zellen erreicht worden ist. Sollte bei der Herstellung des Arzneimittels die notwendige Zellzahl von 3×10^6 CD34⁺-Zellen/kg Körpergewicht nicht erreicht werden, können weitere Apheresen durchgeführt werden. Es wird angenommen, dass es sich um einen von den Voruntersuchungen getrennten stationären Aufenthalt handelt. Bei dieser stationären Apherese kann exemplarisch die DRG A42B (Stammzellentnahme bei Eigenspender, Alter < 16 Jahre oder ohne schwerste CC) herangezogen werden. Die mit diesen Leistungen assoziierten Kosten, die dem qualifizierten Behandlungszentrum für das jeweils erforderliche Verfahren entstehen, werden durch Orchard Therapeutics getragen. Hiermit wird der Rechtsauffassung des G-BA Rechnung getragen, dass die Zellgewinnung Teil der Herstellung des Arzneimittels gemäß § 4 Absatz 14 AMG ist und somit bereits Bestandteil des Herstellungsprozesses.

Stationäre myeloablative Konditionierung, Verabreichung von OTL-200 und anschließende Nachbeobachtung

Bevor OTL-200 verabreicht wird, ist eine myeloablative Konditionierung vorgesehen, die bevorzugt mit Busulfan durchgeführt werden soll. Vor der Konditionierung wird empfohlen, den Patienten auf die meistverbreiteten Viren zu monitorieren. Außerdem sollte eine Prophylaxe mit Arzneimitteln gegen Infektionen (bakteriell, mykotisch, viral) sowie, abhängig vom Konditionierungsregime, eine Krampfanfallsprophylaxe in Betracht gezogen werden. Die Entscheidung für das Regime der myeloablativen Konditionierung liegt im Ermessen des Arztes. Vorliegend werden die Kosten für Busulfan exemplarisch gemäß dem „myeloablative conditioning“ (MAC)-Regime aufgeführt. An den vier Tagen vor der Verabreichung von OTL-200 wird Busulfan mit einer Dosierung von täglich 80 mg/m² für Patienten ≤ 1 Jahr und 120 mg/m² für Patienten > 1 Jahr eingesetzt. Es wird eine kumulative Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve, AUC) Busulfan-Plasmakonzentration von 85 000 µg*h/l angestrebt. Während der Konditionierung und bis zum Ende des metabolischen Stresses sollte der Säure-Basen-Status des Patienten überwacht werden. Vor der Verabreichung von OTL-200 sollte der Patient auf das Vorliegen einer renalen tubulären Azidose untersucht sowie die Schilddrüsenfunktion und -struktur überprüft werden. Während der klinischen Entwicklung war außerdem eine Prophylaxe mit Defibrotid und/oder Ursodesoxycholsäure erforderlich. 15 bis 30 Minuten vor der OTL-200-Infusion wird empfohlen Chlorpheniramin als Prämedikation in einer Dosis von 0,25 mg/kg Körpergewicht (höchstens 10 mg) zu verabreichen. Nachdem OTL-200 infundiert worden ist, sind die Standardverfahren des Patientenmanagements nach einer Stammzelltransplantation zu befolgen und das Immunglobulin G sollte über einem Wert von 5 g/l gehalten werden, um potenzielle späte Infektionen zu verhindern. Die Schilddrüsenfunktion und -struktur sollte in der Zeit direkt nach der Infusion und darüber hinaus nach Bedarf weiter überwacht werden. Bis mindestens 6 Wochen nach der Infusion sollte der Patient auf Zytopenien überwacht werden und insbesondere Erythrozyten und Thrombozyten sollten nach medizinischem Ermessen überwacht werden, bis ein Engraftment erreicht worden ist. Nachdem OTL-200 infundiert worden ist, bleibt der Patient zur weiteren

Überwachung etwa 4 – 12 Wochen im Behandlungszentrum. In klinische Studien betrug dieser sich anschließende Zeitraum 37 bis 57 Tage und somit um unteren bis mittleren Bereich der Spanne. Für die Feststellung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wird von den verpflichtenden und nicht routinemäßig erbrachten Leistungen, vorliegend die myeloablative Konditionierung mit Busulfan sowie die Verabreichung von OTL-200, ausgegangen, da die übrigen Leistungen in der Regel nur erbracht werden *sollten* oder es sich um Empfehlungen handelt. Die myeloablative Konditionierung und darauffolgende Infusion von OTL-200 benötigt 5 Behandlungstage. Mit einer zusätzlichen stationären Nachbeobachtungszeit von 4 – 12 Wochen, ergibt sich eine Spanne von 33 bis 89 Behandlungstagen. Unter Kodierung der Hauptdiagnose sowie den OPS-Codes für Busulfan (OPS: 6-002.d ff.) und einer nicht komplexen Chemotherapie (4 Tage und 1 Medikament, OPS: 8-543.41) sowie den OPS-Codes für die autogene Transfusion von peripher gewonnenen hämatopoetischen Stammzellen nach *In-vitro*-Aufbereitung (OPS: 8-805.03), der Positivanreicherung als Art der *In-vitro*-Aufbereitung der transplantierten oder transfundierten hämatopoetischen Stammzellen (OPS: 5-411.70) sowie der Verwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien mit internationaler Zulassung (OPS: 5-936.1), die zur Zeit die Verabreichung von OTL-200 am besten abbilden, resultiert die DRG A15B (Knochenmarktransplantation / Stammzelltransfusion, autogen, außer bei Plasmozytom, Alter < 18 Jahre oder bestimmte Entnahme oder intensivmedizinische Komplexbehandlung > 588/552/552 Aufwandspunkte) für Patienten < 18 Jahre. Für Busulfan fällt darüber hinaus das unbewertete ZE2026-150 an.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-6 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
DRG A15B	53.997,37 € – 140.751,86 € ¹
DRG A42B ²	10.190,10 € ³
DRG B85C	1.314,57 € ⁴
ZE2026-150 (Busulfan)	Krankenhausindividuelles ZE
ZE2026-175 (Filgrastim) ²	Krankenhausindividuelles ZE
ZE2026-209 (Plerixafor) ²	Krankenhausindividuelles ZE
¹ Basierend auf 33 bis 89 Tagen Verweildauer gemäß dem klinischen Studienprogramm ² Die mit diesen Leistungen assoziierten Kosten, die dem qualifizierten Behandlungszentrum für das jeweils erforderliche Verfahren entstehen, werden durch Orchard Therapeutics getragen. Hiermit wird der Rechtsauffassung des G-BA Rechnung getragen, dass die Zellgewinnung Teil der Herstellung des Arzneimittels gemäß § 4 Absatz 14 AMG ist und somit bereits Bestandteil des Herstellungsprozesses. ³ Basierend auf der mittleren Verweildauer von 6,2 Tagen ⁴ Basierend auf 1 Tag Verweildauer Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Um die Kosten für die unter Tabelle 3-9 hergeleiteten DRGs zu ermitteln, wurde ein Bundesbasisfallwert 2026 in Höhe von 4.570,64 € und ein Pflegeentgeltwert (§ 15 Krankenhausentgeltgesetz [KHEntgG]) in Höhe von 250 € herangezogen [5; 6]. Zur Bestimmung der DRG-Vergütung wurden die jeweiligen Bewertungsrelationen mit dem Bundesbasisfallwert multipliziert und zu dem Pflegeerlös, berechnet aus dem Pflegeentgeltwert multipliziert mit der Pflegeerlös-Bewertungsrelation und der Anzahl der Tage [Mittlere Verweildauer bzw. angemessene Spanne], hinzuaddiert. Die DRG-Bewertungsrelationen entstammen dem DRG-Fallpauschalenkatalog 2026 [7]. Die unbewerteten ZE werden krankenhausindividuell verhandelt und sind daher nicht zu beziffern.

Geben Sie in Tabelle 3-11 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-9 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-10 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Atidarsagen autotemcel/OTL-200 (Libmeldy)	Alle Patienten im Anwendungsgebiet	B85C ¹	1.314,57 €
		A15B ^{1,2}	53.997,37 € – 140.751,86 €
		A42B ¹	10.190,10 €
		Gesamtspanne	65.502,04 - 152.256,53 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nicht zutreffend ³			
¹ Die Berechnungsweisen der DRGs sind in Tabelle 3-10 dargestellt.			
² Die Zellgewinnung ist Teil der Herstellung des Arzneimittels gemäß § 4 Absatz 14 AMG ist und somit bereits Bestandteil des Herstellungsprozesses.			
³ Der Zusatznutzen von OTL-200 gilt durch die Zulassung und die Einordnung als Orphan Drug gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 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.			
Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-12 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-12: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Atidarsagen autotemcel/OTL-200 (Libmeldy)	Alle Patienten im Anwendungsgebiet	2.125.000 € (ohne Mehrwertsteuer)	65.502,04 - 152.256,53 € ¹	0 €	2.190.502,04 € - 2.277.256,53 € (ohne Mehrwertsteuer)
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nicht zutreffend ²					
¹ Die Zellgewinnung ist Teil der Herstellung des Arzneimittels gemäß § 4 Absatz 14 AMG ist und somit bereits Bestandteil des Herstellungsprozesses. ² Der Zusatznutzen von OTL-200 gilt durch die Zulassung und die Einordnung als Orphan Drug gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V und § 12 des 5. Kapitels der VerO 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. Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.					

Atidarsagen autotemcel/OTL-200

Die Kosten für OTL-200 ergeben sich aus den Produktkosten (ohne Mehrwertsteuer) sowie den in Abschnitt 3.3.4 hergeleiteten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen [8].

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es liegen keine Daten zu den erwarteten Versorgungsanteilen vor. Grundsätzlich kommen alle Patienten im Anwendungsgebiet für eine Therapie mit OTL-200 infrage, die keine Kontraindikation gegenüber OTL-200 aufweisen. Aufgrund der Verabreichung in einem spezialisierten Behandlungszentrum wird ein ausschließlich stationärer Einsatz angenommen. Therapieabbrecher sind durch die einmalige Infusion nicht anzunehmen.

Kontraindikationen

Ausgenommen von der Therapie mit OTL-200 sind Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe (Dimethylsulfoxid, Natriumchlorid oder menschliches Albumin) sowie einer Kontraindikation gegenüber einem der Arzneimittel zur Mobilisierung oder zur myeloablativen Konditionierung. Darüber hinaus sind Patienten mit einer vorherigen Behandlung mit einer Gentherapie mit hämatopoetischen Stammzellen von der Behandlung mit OTL-200 ausgeschlossen.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es ergeben sich keine Änderungen der beschriebenen Jahrestherapiekosten.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zur Behandlung und für die zu erbringenden GKV-Leistungen sind der SmPC entnommen [1].

Als Grundlage für DRG-Fallpauschalen und ZE wurde der DRG-Fallpauschalenkatalog 2026 verwendet [7].

Die Diagnoseklassifizierung wurde anhand der ICD-10-GM des Jahres 2026 vorgenommen [2].

Zur Verschlüsselung der Prozeduren wurde der OPS des Jahres 2026 verwendet [3].

Das abschließende Gruppieren der DRGs erfolgte mithilfe des DRG-Groupers der DRG-Research-Group Münster [4].

Angaben zu den Arzneimitteln Filgrastim und Plerixafor wurden exemplarisch ausgewählten Fachinformationen entnommen [9; 10].

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA) 2025. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Libmeldy - Stand: 16.12.2025.
2. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) 2026. ICD-10-GM Version 2026 - Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme - 10. Revision - German Modification.
3. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) 2026. OPS Version 2026 - Operationen- und Prozedurenschlüssel.

4. DRG Research Group 2026. DRG-Webgrouper. https://www.drg-research-group.de/index.php?option=com_webgrouper&Itemid=112&view=webgrouper.
5. Bundesministerium der Justiz und Verbraucherschutz (BMJV) 2026. Gesetz über die Entgelte für voll- und teilstationäre Krankenhausleistungen (Krankenhausentgeltgesetz - KHEntgG) § 15 Laufzeit.
6. GKV-Spitzenverband, Verband der Privaten Krankenversicherung e. V. & Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V. 2026. Vereinbarung gemäß § 10 Abs. 9 KHEntgG für den Vereinbarungszeitraum 2026 vom 27.03.2026
7. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK) 2026. aG-DRG-Version 2026 und Pflegeerlöskatalog 2026 - Fallpauschalen-Katalog gem. § 17b Abs. 1 S. 4 KHG, Katalog ergänzender Zusatzentgelte gem. § 17b Abs. 1 S. 7 KHG, Pflegeerlöskatalog gem. § 17b Abs. 4 S. 5 KHG.
8. Orchard Therapeutics 2026. Excel-Datei zum Nachweis der Berechnungen im Abschnitt 3.3.
9. Hexal AG 2024. Fachinformation Filgrastim HEXAL[®], Stand August 2024.
10. Sanofi Genzyme 2024. Fachinformation Mozobil[®] 20 mg/ml Injektionslösung, Stand: Oktober 2024.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des Weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben für die qualitätsgesicherte Anwendung sind der aktuellen SmPC von Atidarsagen autotemcel (Handelsname: Libmeldy), nachfolgend OTL-200 genannt, entnommen (Verweise auf Abschnitte beziehen sich jeweils auf Abschnitte der SmPC).

Dosierung und Art der Anwendung

Libmeldy muss in einem qualifizierten Behandlungszentrum von einem Arzt angewendet werden, der über Erfahrung in der Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (Hematopoietic Stem Cell Transplantation, HSZT) verfügt und in der Anwendung und im Management von mit dem Arzneimittel behandelten Patienten geschult ist.

Dosierung

Libmeldy ist für die autologe Anwendung bestimmt (siehe Abschnitt 4.4) und darf nur einmal verabreicht werden.

Die Dosis von Libmeldy muss auf der Grundlage des Körpergewichts des Patienten zum Zeitpunkt der Infusion festgelegt werden.

Die Behandlung besteht aus einer einzelnen Dosis zur Infusion, die eine Dispersion von lebensfähigen CD34⁺-Zellen in einem oder mehreren Infusionsbeuteln enthält.

Die empfohlene Mindestdosis von Libmeldy beträgt 3×10^6 CD34⁺-Zellen/kg Körpergewicht. In klinischen Studien wurden Dosen von bis zu 30×10^6 CD34⁺-Zellen/kg verabreicht. Weitere Informationen zur Dosis sind dem beigegeführten Chargeninformationsblatt (LIS) zu entnehmen.

Mobilisation von peripheren Blutstammzellen und Apherese

Die autologen CD34⁺-Zellen werden aus mobilisierten Blutstammzellen (mobilised peripheral blood, mPB) isoliert. Dies erfolgt mittels Aphereseverfahren im Anschluss an die Mobilisation aus dem peripheren Blut.

Für die Herstellung von Libmeldy müssen dem Patienten mindestens 8×10^6 CD34⁺-Zellen/kg entnommen werden, denn der optimale Bereich liegt bei $20 - 30 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg. Die Mindestanzahl an CD34⁺-Zellen kann im Rahmen von einem oder mehreren Apheresetagen gewonnen werden.

Wenn nach der Herstellung des Arzneimittels die Libmeldy-Mindestdosis von 3×10^6 CD34⁺-Zellen/kg nicht erreicht wird, muss dem Patienten möglicherweise ein weiteres Mobilisationsprotokoll mit einem oder mehreren Apheresezyklen durchgeführt werden, um mehr Zellen für die zusätzliche Herstellung zu erhalten (siehe Mobilisation und Apherese in Abschnitt 5.1).

Es ist außerdem eine zusätzliche Gewinnung von HSPC mit mindestens 2×10^6 CD34⁺-Zellen/kg zur Anwendung als Backup erforderlich, falls die Qualität von Libmeldy nach Beginn der myeloablativen Konditionierung und vor der Libmeldy-Infusion beeinträchtigt ist oder es zu einem Scheitern des primären Engraftments oder zu einer länger anhaltenden Knochenmarkaplasie nach der Behandlung mit Libmeldy kommt (siehe Abschnitt 4.4).

Diese Zellen müssen dem Patienten entnommen und im Einklang mit den in der jeweiligen Einrichtung üblichen Verfahren vor der myeloablativen Konditionierung kryokonserviert werden. Die Back-up-Zellen können entweder mittels mPB-Apherese oder Knochenmarkentnahme gewonnen werden.

Mobilisation von Stammzellen aus dem peripheren Blut

Bei den Patienten ist eine HSPC-Mobilisation mit Granulozytenkolonie-stimulierendem Faktor (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) mit oder ohne Plerixafor und anschließender Apherese durchzuführen, um CD34⁺-Stammzellen für die Herstellung des Arzneimittels zu erhalten (siehe Abschnitt 5.1 bzgl. einer Beschreibung des in klinischen Studien verwendeten Mobilisationsschemas).

Vorbehandlung Konditionierung

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 (siehe Abschnitt 4.4).

Vor der Infusion von Libmeldy ist eine myeloablativ Konditionierung erforderlich, um ein effizientes Engraftment der genetisch veränderten autologen CD34⁺-Zellen zu begünstigen (Abschnitt 5.1 enthält eine Beschreibung des in klinischen Studien verwendeten Myeloablationsregimes). Als Arzneimittel zur Konditionierung wird Busulfan empfohlen.

Mit der myeloablativen Konditionierung sollte erst begonnen werden, wenn das vollständige Set an Infusionsbeuteln, aus denen sich die Libmeldy-Dosis zusammensetzt, bei dem qualifizierten Behandlungszentrum eingegangen ist und dort gelagert wurde und die Verfügbarkeit der zusätzlich entnommenen Backup-Zellen bestätigt ist.

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.

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 äquivalenten Arzneimitteln zu verabreichen, um die Möglichkeit einer Infusionsreaktion zu verringern.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Libmeldy wurde bei Patienten über 65 Jahre nicht untersucht.

Nierenfunktionsstörung

Es wurden für Libmeldy keine Studien bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung durchgeführt. Die Patienten sollten auf Nierenfunktionsstörungen untersucht werden, um sicherzustellen, dass die Anwendung einer autologen HSPC-Gentherapie vertretbar ist. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberfunktionsstörung

Es wurden für Libmeldy keine Studien bei Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt. Die Patienten sollten auf Leberfunktionsstörungen untersucht werden, um sicherzustellen, dass die Anwendung einer autologen HSPC-Gentherapie angemessen ist. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Libmeldy wurden bei Patienten mit der im späten Kindesalter auftretenden Form der Krankheit (d. h. mit typischem Beginn jenseits des Alters von 7 Jahren) noch nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Libmeldy ist nur für die intravenöse Infusion bestimmt.

Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels

Dieses Arzneimittel enthält genetisch veränderte menschliche Zellen. Angehörige von Gesundheitsberufen sollten daher angemessene Vorsichtsmaßnahmen treffen (Handschuhe und Schutzbrille tragen), um eine mögliche Übertragung von Infektionskrankheiten beim Umgang mit dem Produkt zu vermeiden.

Vorbereitung der Infusion

Vor der Anwendung ist zu bestätigen, dass die Identität des Patienten mit den eindeutigen Patienteninformationen auf den Libmeldy-Infusionsbeuteln und den Begleitunterlagen übereinstimmt. Ferner ist die Gesamtzahl der zu verwendenden Infusionsbeutel anhand der patientenspezifischen Informationen auf dem Chargeninformationsblatt (Lot Information Sheet, LIS) zu bestätigen (siehe Abschnitt 4.4).

Der Zeitpunkt des Auftauens und der Infusion von Libmeldy sollte zeitlich entsprechend abgestimmt werden. Der Zeitpunkt des Beginns der Infusion sollte vorab bestätigt und auf das Auftauen abgestimmt werden, damit Libmeldy für die Infusion verfügbar ist, wenn der Patient bereit ist. Zur Erhaltung der Viabilität des Produkts wird empfohlen, Libmeldy sofort nach dem Auftauen zu infundieren. Die Infusion muss innerhalb von 2 Stunden nach dem Zeitpunkt des Auftauens durchgeführt werden.

Anwendung

Das Produkt sollte als intravenöse Infusion über einen zentralen Venenkatheter verabreicht. Wenn mehr als ein Beutel Libmeldy benötigt wird, sollte pro Stunde nur ein Beutel Arzneimittel infundiert werden. Jeder Beutel sollte innerhalb von ca. 30 Minuten mit einer Infusionsrate von maximal 5 ml/kg/h infundiert werden. Das empfohlene Infusionsset besteht aus einem Bluttransfusionsset, das mit einem 200-µm-Filter ausgestattet ist (siehe Abschnitt 6.6).

Ausführliche Anweisungen zu Zubereitung, Anwendung, Maßnahmen im Falle einer versehentlichen Exposition und Beseitigung von Libmeldy, siehe Abschnitt 6.6

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Vorhergehende Behandlung mit einer Gentherapie mit hämatopoetischen Stammzellen.

Es sind Gegenanzeigen gegen die Mobilisation und die Arzneimittel zur Myeloablation zu berücksichtigen.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die AnwendungRückverfolgbarkeit

Es müssen die Anforderungen an die Rückverfolgbarkeit zellbasierter Arzneimittel für neuartige Therapien eingehalten werden. Um die Rückverfolgbarkeit zu gewährleisten, sind die Bezeichnung des angewendeten Arzneimittels, die Chargenbezeichnung und der Name des behandelten Patienten für einen Zeitraum von 30 Jahren nach dem Verfallsdatum des Arzneimittels aufzubewahren.

Autologe Anwendung

Libmeldy ist ausschließlich für die autologe Anwendung bestimmt und darf unter keinen Umständen an andere Patienten verabreicht werden. Libmeldy darf nicht angewendet werden, wenn die Angaben auf den Produktetiketten und dem Chargeninformationsblatt (Lot Information Sheet, LIS) und die Identität des Patienten nicht übereinstimmen.

Schnell fortschreitende Phase der Erkrankung

Die Behandlung mit Libmeldy sollte durchgeführt werden, bevor die Erkrankung in ihre schnell fortschreitende Phase gelangt. Die Eignung für die Behandlung mit Libmeldy sollte zunächst vom behandelnden Arzt durch eine vollständige neurologische Untersuchung, eine Beurteilung der motorischen Funktion und eine auf das Alter des Patienten abgestimmte neurokognitive Untersuchung abgeklärt werden. Vor Beginn der Zellenentnahme und vor Beginn der Konditionierung sollte der behandelnde Arzt überprüfen, ob die Gabe der autologen HSPC-Gentherapie nach wie vor bei dem Patienten klinisch angemessen und die Behandlung mit Libmeldy weiterhin indiziert ist.

Mobilisation und myeloablative Konditionierung von Arzneimitteln

Es sind die Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei der Mobilisation und myeloablativen Konditionierung von Arzneimitteln zu berücksichtigen.

Komplikationen im Zusammenhang mit einem zentralen Venenkatheter (ZVK), einschließlich Infektionen und Thrombosen

In klinischen Studien wurde über Infektionen im Zusammenhang mit der Verwendung von ZVKs berichtet, und es besteht ein ZVK-assoziiertes Thromboserisiko. Die Patienten sollten engmaschig auf mögliche Infektionen und katheterbedingte Ereignisse überwacht werden.

Übertragung eines Infektionserregers

Obwohl Libmeldy auf Sterilität und Mykoplasmen getestet wurde, besteht ein Risiko für die Übertragung von Infektionserregern. Angehörige von Gesundheitsberufen, die Libmeldy anwenden, müssen daher die Patienten nach der Behandlung auf Anzeichen und Symptome von Infektionen überwachen und bei Bedarf entsprechend behandeln.

Interferenz mit virologischen Tests

Aufgrund begrenzter und kurzer Abschnitte identischer genetischer Informationen zwischen dem zur Herstellung von Libmeldy verwendeten lentiviralen Vektor und HIV kann das Ergebnis in einigen HIV-Nukleinsäuretests (Nucleic Acid Test, NAT) falschpositiv ausfallen. Daher sollten Patienten, die Libmeldy erhalten haben, nicht mit einem PCR-basierten Assay hinsichtlich einer HIV-Infektion gescreent werden.

Spende von Blut, Organen, Geweben und Zellen

Patienten, die mit Libmeldy behandelt werden, dürfen kein Blut, keine Organe, kein Gewebe und keine Zellen für eine Transplantation spenden. Diese Informationen sind im Patientenpass enthalten, der den Patienten nach der Behandlung ausgehändigt werden muss.

Überempfindlichkeit und infusionsbedingte Reaktionen

Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, können auf Dimethylsulfoxid (DMSO) in Libmeldy zurückzuführen sein. Patienten, die bislang kein DMSO erhalten haben, sollten unter genauer Beobachtung bleiben. Vor Beginn der Infusion, während der Infusion und nach der Infusion jedes Beutels Libmeldy gemäß Standards der Einrichtung sind die Vitalzeichen (Blutdruck, Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung) und das Auftreten von Symptomen zu überwachen.

Wenn mehr als ein Beutel Libmeldy benötigt wird, sollte außerdem pro Stunde nur ein Beutel Arzneimittel infundiert werden und vor Beginn der Infusion des nächsten Beutels sollte sichergestellt werden, dass keine allergische Reaktion vom Soforttyp auftritt.

Scheitern der Rekonstitution nach der Transplantation (fehlendes Engraftment)

In klinischen Studien blieb die Rekonstitution des Knochenmarks nach der Transplantation (Engraftment) bei keinem Patienten aus, wie durch die Anzahl der Neutrophilen im peripheren Blut gemessen wurde. Das Scheitern des Neutrophilen-Engraftments ist ein kurzfristiges, aber potenziell bedeutendes Risiko. Es ist definiert als Nichterreichen einer absoluten Neutrophilenzahl (ANC) > 500 Zellen/ μl ohne Anzeichen für eine Rekonstitution des Knochenmarks (d. h. hypozelluläres Knochenmark) an Tag 60 nach der Libmeldy-Infusion. Im Falle eines fehlenden Engraftments sollten die nicht transduzierten Backup-Stammzellen im Einklang mit den lokalen Standards infundiert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Länger anhaltende Zytopenie

Die Patienten können nach der myeloablativen Konditionierung und der Libmeldy-Infusion mehrere Wochen lang schwere Zytopenien aufweisen, beispielsweise eine schwere Neutropenie [definiert als absolute Neutrophilenzahl (ANC) < 500 Zellen/ μl] und eine verlängerte Thrombozytopenie. In klinischen Studien betrug die mediane Anzahl der Tage mit absoluter Aplasie 6 (Bereich 2 – 29 Tage, d. h. bis zu 4 Wochen) und die mediane Anzahl der Tage von der Behandlung mit Libmeldy bis zum Engraftment der Neutrophilen 38 (Bereich 18 – 50 Tage, d. h. bis zu 7 Wochen). Die Patienten sollten daher nach der Infusion mindestens 7 Wochen lang auf Anzeichen und Symptome einer Zytopenie überwacht werden.

Die Erythrozyten sind nach medizinischem Ermessen zu überwachen, bis ein Engraftment dieser Zellen und eine Rekonstitution erreicht sind. Der medizinischen Einschätzung und den Gepflogenheiten in der jeweiligen Einrichtung entsprechend sollte eine unterstützende Transfusion von Erythrozyten und Blutplättchen erfolgen. Beim Auftreten klinischer Symptome, die auf eine Anämie hinweisen, sollten unverzüglich die Bestimmung der Anzahl der Blutzellen und andere geeignete Tests in Betracht gezogen werden.

Wenn die Zytopenie trotz der Anwendung von Granulozyten-mobilisierenden Arzneimitteln länger als sieben bis acht Wochen anhält, sollten die nicht-transduzierten Backup-Stammzellen infundiert werden. Wenn die Zytopenie trotz der Infusion der nicht-transduzierten Backup-Stammzellen persistiert, sollten alternative Behandlungen in Betracht gezogen werden.

Verzögertes Thrombozyten-Engraftment

Ein Thrombozyten-Engraftment ist definiert als der erste von drei aufeinanderfolgenden Tagen mit Thrombozytenwerten $\geq 20 \times 10^9 /l$, die nach der Libmeldy-Infusion erhalten wurden, wobei 7 Tage unmittelbar vor dem sowie während des Beurteilungszeitraums (bis zu 60 Tage nach der Gentherapie) keine Thrombozytentransfusion stattgefunden haben darf. In klinischen Studien betrug die mediane Anzahl der Tage von der Behandlung mit Libmeldy bis zum Thrombozyten-Engraftment 35 (Bereich 11 – 109 Tage). Bei vier von 49 Patienten (8 %) war das Thrombozyten-Engraftment verzögert (Median: 85,5 Tage, Bereich 67 – 109 Tage), jedoch nicht verbunden mit einer erhöhten Inzidenz von Blutungen. Alle Patienten (N = 49) erhielten im Rahmen der Standardbehandlung/Prophylaxe eine unterstützende Thrombozytentransfusion. Die Thrombozytenzahl sollte nach medizinischem Ermessen überwacht werden, bis ein Engraftment dieser Zellen und eine Rekonstitution erreicht sind. Eine unterstützende Thrombozytentransfusion sollte der medizinischen Einschätzung und den Gepflogenheiten in der jeweiligen Einrichtung entsprechend erfolgen.

Metabolische Azidose

Vor einer Behandlung mit Libmeldy sollten das Vorhandensein einer renalen tubulären Azidose sowie die Risiken in Verbindung mit dem Konditionierungsarzneimittel und die Risiken des Gentherapieverfahrens, die zur Entwicklung einer metabolischen Azidose beitragen können, abgeklärt werden. Der Säure-Base-Status sollte während der gesamten Konditionierung überwacht werden, bis der Patient keinem metabolischen Stress mehr ausgesetzt ist. Der behandelnde Arzt sollte zusätzlich zu etwaigen anderen erforderlichen Behandlungen die Gabe von Natriumbicarbonat in Betracht ziehen und versuchen, alle gleichzeitig vorliegenden Nebenwirkungen, die zu einer metabolischen Azidose beitragen könnten, zu korrigieren.

Überwachung der Schilddrüsenfunktion

Bei manchen Patienten wurde in klinischen Studien ein vorübergehender Anstieg von Thyreotropin (TSH), freiem T4 (FT4; Thyroxin) und freiem T3 (FT3; Triiodthyronin) beobachtet. In Anbetracht der Tatsache, dass Schilddrüsenerkrankungen möglicherweise durch eine kritische Erkrankung überdeckt oder durch Begleitmedikamente hervorgerufen werden können, sollten Patienten vor der Behandlung mit Libmeldy, wie auch für kurze Zeit nach der Behandlung und danach bei Bedarf hinsichtlich der Funktion und Struktur ihrer Schilddrüse untersucht werden.

Risiko einer Insertionsonkogenese

Nach der Behandlung mit Libmeldy besteht ein theoretisches Risiko zur Ausbildung einer Leukämie oder eines Lymphoms. Falls bei einem Patienten, der Libmeldy erhalten hat, eine Leukämie oder ein Lymphom festgestellt wird, sollten Blutproben für die Integrationsstellenanalyse entnommen werden.

Anti-ARSA-Antikörper

Alle Patienten (N = 39) in den klinischen Studien wurden auf Anti-ARSA-Antikörper (AAA) getestet und 15 % hatten ein positives Ergebnis. Ein ähnlicher Prozentsatz der Patienten, die entweder im Rahmen eines Härtefall-Programms (Compassionate Use) oder im kommerziellen Umfeld behandelt wurden, wiesen positive AAA-Ergebnisse auf. Die Titer waren im Allgemeinen niedrig und die meisten Fälle waren spontan oder nach Behandlung mit Rituximab reversibel (siehe Abschnitt 4.8). Die Überwachung auf AAA wird vor der Behandlung sowie 1 bis 2 Monate lang nach der Gentherapie und dann 6 Monate, 1 Jahr, 3 Jahre, 5 Jahre, 7 Jahre, 9 Jahre, 12 Jahre und 15 Jahre nach der Behandlung empfohlen.

Bei Krankheitsbeginn oder bedeutsamer Krankheitsprogression wird eine zusätzliche AAA-Überwachung empfohlen.

Serologische Untersuchungen

Libmeldy wurde nicht bei Patienten mit HIV-1-, HIV-2-, HTLV-1-, HTLV-2-, HBV-, HCV- oder Mykoplasmainfektion untersucht.

Alle Patienten sollten vor der Mobilisation auf HIV-1/2, HTLV-1/2, HBV, HCV und Mykoplasmen getestet werden, um die Annahme des zellulären Ausgangsmaterials für die Herstellung von Libmeldy zu gewährleisten.

Anwendung von antiretroviralen Medikamenten

Patienten sollten ab mindestens einen Monat vor der Mobilisation bis mindestens 7 Tage nach der Libmeldy-Infusion keine antiretroviralen Medikamente einnehmen (siehe Abschnitt 4.5). Wenn ein Patient nach Exposition gegenüber HIV/HTLV antiretrovirale Medikamente benötigt, sollte die Einleitung der Behandlung mit Libmeldy verschoben werden, bis 6 Monate nach der Exposition ein HIV/HTLV-Western-Blot und ein Test der Viruslast durchgeführt worden sind.

Nach der Infusion von Libmeldy

Nach der Infusion sind die Standardverfahren für das Patientenmanagement nach HSPC-Transplantation zu befolgen.

Der Immunglobulin G-Spiegel sollte bei über 5 g/l gehalten werden, um mögliche Spätinfektionen (die später als 100 Tage nach der Therapie auftreten) in Verbindung mit einer schweren Hypogammaglobulinämie infolge der Apherese/Knochenmarkentnahme und Konditionierung zu verhindern.

Alle Blutprodukte, die innerhalb der ersten 3 Monate nach der Libmeldy-Infusion benötigt werden, müssen bestrahlt werden.

Langzeitnachbeobachtung

Die Patienten werden voraussichtlich an einer Langzeitnachbeobachtung teilnehmen, um die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Libmeldy genauer zu beschreiben.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält 35 – 560 mg Natrium pro Dosis, entsprechend 2 bis 28 % der von der WHO empfohlenen maximalen täglichen Aufnahme von 2 g Natrium für Erwachsene.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Bei Libmeldy werden aufgrund der Art des Medikaments keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln erwartet.

Antiretrovirale Medikamente

Patienten sollten ab mindestens einem Monat vor der Mobilisation bis mindestens 7 Tage nach der Libmeldy-Infusion keine antiretroviralen Medikamente einnehmen (siehe Abschnitt 4.4).

Lebendimpfstoffe

Die Sicherheit einer Immunisierung mit Lebendvirusimpfstoffen während oder nach der Behandlung mit Libmeldy wurde nicht untersucht. Als Vorsichtsmaßnahme wird für mindestens 6 Wochen vor Beginn des Konditionierungsschemas, während der Behandlung mit Libmeldy und bis zur hämatologischen Regeneration nach der Behandlung eine Impfung mit Lebendimpfstoffen nicht empfohlen.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Da Libmeldy nicht für die Anwendung bei Erwachsenen bestimmt ist, liegen keine Daten zur Anwendung während der Schwangerschaft oder Stillzeit beim Menschen vor und es wurden keine tierexperimentellen Reproduktionsstudien durchgeführt.

Was die Fertilität anbelangt, ist die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für das Arzneimittel zur myeloablativen Konditionierung zu konsultieren. Es ist zu beachten, dass der behandelnde Arzt die Eltern/Betreuer des Patienten über die Optionen zur Kryokonservierung von Spermatogonien oder Ovarialgewebe informieren sollte.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Libmeldy wurde bei 49 Patienten mit MLD evaluiert.

Die mediane Dauer der Nachbeobachtung im integrierten Sicherheitsdatensatz betrug 5,6 Jahre (Bereich: 0,5 bis 13,2 Jahre). Drei Patienten verstarben, und insgesamt 46 Patienten blieben in der Nachbeobachtungsphase.

In Anbetracht des kleinen Patientenkollektivs ermöglichen die Nebenwirkungen in der folgenden Tabelle keinen vollständigen Überblick über Art und Häufigkeit dieser Ereignisse.

Der Behandlung mit Libmeldy gehen medizinische Eingriffe voraus, d. h. die Gewinnung hämatopoetischer Stammzellen durch Mobilisation des peripheren Blutes mit G-CSF mit oder ohne Plerixafor, gefolgt von Apherese und myeloablativer Konditionierung (vorzugsweise unter Verwendung von Busulfan), die jeweils mit eigenen Risiken einhergehen. Bei der Beurteilung der Sicherheit einer Behandlung mit Libmeldy sollten zusätzlich zu den mit der Gentherapie verbundenen Risiken das Sicherheitsprofil und die Produktinformationen der Arzneimittel berücksichtigt werden, die zur Stammzellmobilisation aus dem peripheren Blut und zur myeloablativen Konditionierung verwendet werden.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind folgendermaßen definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$) und häufig ($\geq 1/100$ und $< 1/10$)

Tabelle 3-13: Nebenwirkungen, die Libmeldy zugeschrieben werden.

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Antikörpertest positiv (Anti-ARSA-Antikörper)	

Tabelle 3-14: Nebenwirkungen, die möglicherweise der myeloablativen Konditionierung zuzuschreiben sind*

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Infektion durch Zytomegalie-Virus, Pneumonie, Rhinitis, Sepsis, Staphylokokkeninfektion, Harnwegsinfektion, Virusinfektion
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Febrile Neutropenie, Neutropenie	Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Metabolische Azidose, Hypervolämie
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Epistaxis, Schmerzen im Oropharynx
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Stomatitis, Erbrechen	Aszites, Obstipation, Diarrhö, Dyspepsie, gastrointestinale Hämorrhagie, Übelkeit
Leber- und Gallenerkrankungen	Hepatomegalie	Hypertransaminasämie, Hypoalbuminämie, Lebervenen-Verschlusskrankheit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Exfoliation der Haut, Windeldermatitis, Pruritus, Ausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Arthralgie, Rückenschmerzen, Knochenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Oligurie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Nachlassen der ovariellen Funktion	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Fieber, Schleimhautentzündung
Untersuchungen		Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Aspergillus-Test positiv, Leberenzym erhöht, Transaminasen erhöht
* Auf der Grundlage von 49 Patienten im integrierten Sicherheitskollektiv, bei denen eine myeloablativ Konditionierung mit Busulfan durchgeführt wurde.		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Vorhandensein von Anti-ARSA-Antikörpern

Alle Patienten (N = 39) in den klinischen Studien wurden auf Anti-ARSA-Antikörper (AAA) getestet und 15 % hatten ein positives Ergebnis. Ein ähnlicher Prozentsatz der Patienten, die entweder im Rahmen eines Härtefall-Programms (Compassionate Use) oder im kommerziellen Umfeld behandelt wurden, wiesen positive AAA-Ergebnisse auf.

Die Antikörpertiter waren im Allgemeinen niedrig und die meisten Fälle waren entweder spontan oder nach einer Behandlung mit Rituximab reversibel.

Mit Libmeldy behandelte Patienten sollten regelmäßig auf AAA kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Mobilisation von peripheren Blutstammzellen und Apherese

Während der klinischen Studien wurden hämatopoetische Stammzellen entweder mittels Knochenmarkentnahme oder Mobilisation aus dem peripheren Blut gewonnen. Das Sicherheitsprofil der Knochenmarkentnahme und der Mobilisation/Apherese korrelierten mit der bekannten Sicherheit und Verträglichkeit beider Verfahren und den Angaben in der SmPC (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) der Arzneimittel zur Mobilisation (G-CSF und Plerixafor). Es wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse gemeldet, die möglicherweise auf Mobilisation und Apherese zurückzuführen waren, und bei keinem der Patienten, bei denen eine Mobilisation durchgeführt wurde, traten in der Vorbehandlungsphase unerwünschte Ereignisse auf, die auf die Arzneimittel zur Mobilisation zurückzuführen sein könnten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

Es liegen keine Daten aus klinischen Studien in Bezug auf eine Überdosierung von Libmeldy vor.

Sonstige Bestandteile

Dimethylsulfoxid

Natriumchlorid

Humanalbumin

Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Dauer der Haltbarkeit

6 Monate

Nach dem Auftauen: maximal 2 Stunden bei Raumtemperatur (20°C – 25°C).

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Der/die Infusionsbeutel ist/sind in der Metallkassette/den Metallkassetten aufzubewahren.

Libmeldy ist in der Dampfphase von Flüssigstickstoff bei $< -130^{\circ}\text{C}$ zu lagern und muss im gefrorenen Zustand bleiben, bis der Patient für die Behandlung bereit ist, um sicherzustellen, dass lebensfähige Zellen für die Gabe an den Patienten zur Verfügung stehen. Aufgetautes Arzneimittel darf nicht wieder eingefroren werden.

Bezüglich der Aufbewahrungsbedingungen nach dem Auftauen des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

Art und Inhalt des Behältnisses

50-ml-Infusionsbeutel aus Ethylenvinylacetat (EVA) mit zwei verfügbaren Stechdorn-Ports in einem EVA-Außenbeutel in einer Metallkassette.

Libmeldy wird in einem Kryoversandbehälter, der mehrere Metallkassetten enthalten kann, die für jeweils einen Patienten bestimmt sind, vom Herstellungsort zum Lager des Behandlungszentrums verschickt. Jede Metallkassette enthält einen Infusionsbeutel Libmeldy.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels

- Dieses Arzneimittel enthält menschliche Blutzellen. Angehörige von Gesundheitsberufen müssen daher bei der Handhabung von Libmeldy angemessene Vorsichtsmaßnahmen treffen (Handschuhe, Schutzkleidung und Schutzbrille tragen), um eine mögliche Übertragung von Infektionskrankheiten zu vermeiden.
- Libmeldy muss durchgehend bei $< -130^{\circ}\text{C}$ aufbewahrt werden, bis der Inhalt des Beutels für die Infusion aufgetaut wird.

Definition der anzuwendenden Dosis

- Unter Berücksichtigung der Angaben zur Dosierung in Abschnitt 4.2 sollten die zu infundierende Dosis und die Anzahl der zu verwendenden Infusionsbeutel (d. h. die „zugeführte Dosis“, berechnet auf Basis des Körpergewichts des Patienten zum Zeitpunkt der Zellentnahme) auf der Grundlage der Gesamtzahl der bereitgestellten CD34⁺-Zellen, die auf dem Chargeninformationsblatt angegeben ist, festgelegt werden. Im Zusammenhang mit der zu verabreichenden Libmeldy-Dosis sollten auch das Gewicht des Patienten zum Behandlungszeitpunkt und die Tatsache berücksichtigt werden, dass jeder verwendete Beutel vollständig infundiert werden sollte.

Vorbereitung vor der Anwendung

- Ein Patient kann mehrere Infusionsbeutel erhalten. Jeder Infusionsbeutel befindet sich in einem Außenbeutel, der sich wiederum in einer Metallkassette befindet.
- Die Infusionsbeutel sind in der Metallkassette/den Metallkassetten in der Dampfphase von Flüssigstickstoff bei < -130 °C aufzubewahren, bis sie aufgetaut und für die Infusion verwendet werden.
- Es sind alle Infusionsbeutel zu dokumentieren, und anhand des beiliegenden Chargeninformationsblatts ist zu bestätigen, dass das Verfallsdatum der Infusionsbeutel nicht abgelaufen ist.
- Zum Spülen des Schlauchs vor der Infusion und zum Spülen des Infusionsbeutels und des Schlauchs nach der Infusion sollte eine sterile Lösung mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid für Injektionszwecke bereitstehen.

Vor dem Auftauen durchzuführende Überprüfungen

- Die Metallkassette erst dann aus der kryogenen Aufbewahrung nehmen bzw. Libmeldy erst dann auftauen, wenn der Patient für die Infusion bereit ist. Der Zeitpunkt des Auftauens des/der Infusionsbeutel mit Libmeldy und der Zeitpunkt der Infusion sind entsprechend aufeinander abzustimmen. Der Zeitpunkt der Infusion ist vorab zu bestätigen. Die Startzeit für das Auftauen ist so abzustimmen, dass die Behandlung für die Infusion verfügbar ist, wenn der Patient bereit ist.
- Die Metallkassette öffnen und den Außenbeutel und den Infusionsbeutel vor dem Auftauen auf Anzeichen von Beschädigungen überprüfen. Wenn ein Infusionsbeutel beschädigt ist, sind die vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Abfällen von Humanmaterial zu befolgen, und Orchard Therapeutics ist unverzüglich zu benachrichtigen.

- Vor dem Auftauen von Libmeldy ist zu prüfen, ob die Identität des Patienten mit den individuellen Patienteninformationen übereinstimmt, die auf den Verpackungsetiketten und auf dem zugehörigen Chargeninformationsblatt angegeben sind. Libmeldy ist ausschließlich für die autologe Anwendung bestimmt. Libmeldy darf nicht aufgetaut bzw. infundiert werden, wenn die Angaben auf dem patientenspezifischen Etikett auf dem Infusionsbeutel und die Identität des zu behandelnden Patienten nicht übereinstimmen.

Auftauen

- Nach vorsichtiger Entnahme aus der Metallkassette wird der Infusionsbeutel in seinem versiegelten Außenbeutel bei 37°C in einer kontrollierten Auftauvorrichtung aufgetaut, bis sich kein sichtbares Eis mehr im Infusionsbeutel befindet.
- Sobald der Auftauvorgang abgeschlossen ist, ist der Beutel sofort aus der Auftauvorrichtung zu nehmen.
- Den Außenbeutel vorsichtig öffnen, um den Infusionsbeutel zu entnehmen. Diesen bis zur Infusion bei Raumtemperatur (20°C – 25°C) aufbewahren.
- Den Infusionsbeutel vorsichtig massieren, um die Zellen zu resuspendieren. Der Inhalt des Infusionsbeutels sollte auf Vorhandensein etwaiger verbliebener sichtbarer Zellklumpen geprüft werden. Kleine Klumpen von zellulärem Material sollten durch vorsichtiges manuelles Mischen dispergiert werden. Den Beutel nicht schütteln.
- Der Infusionsbeutel darf vor der Infusion nicht gewaschen, zentrifugiert und/oder in einem anderen Medium resuspendiert werden, und es darf auch nichts aus dem Infusionsbeutel entnommen werden.
- Libmeldy darf nicht bestrahlt werden, da eine Bestrahlung zu einer Inaktivierung des Produkts führen könnte.
- Wenn mehr als ein Infusionsbeutel für die Behandlungsdosis des Patienten vorgesehen ist, sollte der nächste Beutel erst dann aufgetaut werden, wenn der Inhalt des vorhergehenden Beutels vollständig infundiert worden ist.

Anwendung

- Libmeldy sollte nach den in der die Behandlung durchführenden Einrichtung üblichen Vorgehensweisen für Zelltherapieprodukte als intravenöse Infusion über einen zentralen Venenkatheter verabreicht werden.
- Das empfohlene Infusionsset besteht aus einem Bluttransfusionsset, das mit einem 200-µm-Filter ausgestattet ist.

- Jeder Beutel sollte innerhalb von 2 Stunden nach dem Auftauen, einschließlich etwaiger Unterbrechungen der Infusion, durch Einwirkung der Schwerkraft infundiert werden, um eine maximale Viabilität des Produkts zu gewährleisten.
- Die Infusionsrate beträgt maximal 5 ml/kg/h, und der Inhalt jedes Beutels sollte innerhalb von ungefähr 30 Minuten infundiert werden.
- Wenn mehr als ein Beutel Libmeldy benötigt wird, sollte pro Stunde nur ein Beutel infundiert werden.
- Patienten, die bislang kein DMSO erhalten haben, sollten unter genauer Beobachtung bleiben. Vor Beginn der Infusion, während der Infusion und nach der Infusion jedes Libmeldy-Beutels sollte eine Überwachung der Vitalzeichen (Blutdruck, Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung) und des Auftretens jeglicher Symptome gemäß Standards der Einrichtung stattfinden.
- Am Ende der Infusion sind alle im Infusionsbeutel und in daran angeschlossenen Schläuchen verbliebenen Restmengen von Libmeldy mit 9 mg/ml Natriumchloridlösung (0,9 %) für Injektionszwecke herauszuspülen, um sicherzustellen, dass dem Patienten so viele Zellen wie möglich infundiert werden. Es ist sorgfältig darauf zu achten, das Infusionsvolumen auf das Alter und das Körpergewicht des Patienten abzustimmen.

Im Falle einer versehentlichen Exposition zu ergreifende Maßnahmen

- Im Falle einer versehentlichen Exposition sind die vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Material menschlicher Herkunft zu befolgen. Arbeitsflächen und Materialien, die möglicherweise mit Libmeldy in Kontakt gekommen sind, müssen mit einem geeigneten Desinfektionsmittel dekontaminiert werden.

Vorsichtsmaßnahmen bei der Entsorgung des Arzneimittels

- Nicht verwendetes Arzneimittel und sämtliches Material, das mit Libmeldy in Kontakt gekommen ist (feste und flüssige Abfälle), ist nach den vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Humanmaterial als potenziell infektiöser Abfall zu behandeln und zu entsorgen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des EPAR des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Angaben zu den Bedingungen für das Inverkehrbringen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Es handelt sich bei OTL-200 (Handelsname: Libmeldy) um ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt [1].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Angaben zu den Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Für Atidarsagen autotemcel/OTL-200 (Handelsname: Libmeldy) liegt kein Annex IV vor. Es finden sich jedoch entsprechende Angaben in Annex II [1]. Das Schulungsmaterial ist auf der Seite des Paul-Ehrlich-Instituts verfügbar [2-5].

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die EMA;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor der Markteinführung von Libmeldy in jedem Mitgliedstaat stimmt der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Inhalt und Format des Informationsprogramms und Programms zur kontrollierten Abgabe mit der nationalen zuständigen Behörde ab.

Das Informationsprogramm und Programm zur kontrollierten Abgabe zielt darauf ab, Auskünfte über die sichere Anwendung von Libmeldy bereitzustellen.

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 Insertionsonkogenese 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 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.
- 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 HIV-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.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Libmeldy in den Verkehr gebracht wird, ein System vorhanden ist, das darauf abzielt, die Abgabe des Arzneimittels über das normale Kontrollmaß hinaus, das durch Routinemaßnahmen zur Risikominimierung gewährleistet ist, zu kontrollieren. Die folgenden Anforderungen müssen erfüllt sein, bevor das Produkt verschrieben, hergestellt, abgegeben und angewendet wird:

Libmeldy wird nur über vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen qualifizierte Behandlungszentren erhältlich sein, um die Rückverfolgbarkeit der Zellen des Patienten und des hergestellten Arzneimittels zwischen dem behandelnden Krankenhaus und dem Herstellungsstandort sicherzustellen. Die Auswahl der Behandlungszentren erfolgt gegebenenfalls in Absprache mit den nationalen Gesundheitsbehörden. Die Angehörigen der Gesundheitsberufe werden im Rahmen des Qualifizierungsprozesses des Zentrums in den Schulungsmaterialien für Ärzte geschult.

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Tabelle 3-15: Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Beschreibung	Fälligkeitsdatum
Zur weiteren Charakterisierung der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit von Libmeldy bei Kindern mit im späten Säuglings- oder frühen Kindesalter auftretenden Formen von MLD führt der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine prospektive Studie auf der Grundlage von Daten aus einem Register gemäß einem vereinbarten Prüfplan durch und legt deren Ergebnisse vor.	Gemäß dem RMP sind Zwischenberichte vorzulegen. Studienabschlussbericht: März 2046
MLD: Metachromatische Leukodystrophie; RMP: Risikomanagement-Plan	

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Informationen zum Risk-Management-Plan im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die folgenden Informationen entstammen dem RMP Version 4.0, wobei der Status und die Fälligkeitsdaten von einigen Studien aktualisiert wurden [6]. Eine aktualisierte Fassung des RMP wurde bei der EMA eingereicht und ist derzeit noch nicht genehmigt. Dementsprechend können die in diesem Abschnitt vorliegenden Informationen vom aktuellsten Stand abweichen.

Tabelle 3-16: Liste wichtiger identifizierte und potenzieller Risiken, sowie fehlender Informationen

Wichtige identifizierte Risiken	Verzögerte Regeneration (Engraftment) von Thrombozyten
Wichtige potenzielle Risiken	Malignitäten aufgrund einer Insertionsonkogenese Anti-ARSA Antikörper Scheitern des Engraftment Off-label Verwendung bei anderen MLD-Subgruppen
Fehlende Informationen	Langzeitwirksamkeit- und Sicherheitsdaten

Pharmakovigilanzplan

Tabelle 3-17: Pharmakovigilanzplan

Studie/Status	Zusammenfassung der Studienziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Fälligkeitsdaten
Kategorie 1 – Einführung von verpflichtenden zusätzlichen Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen sind				
LongTERM-MLD Studie (OTL-200-10): Langzeit Wirksamkeit- und Sicherheits-Follow up von MLD-Patienten behandelt mit einer <i>ex vivo</i> Gentherapie unter Verwendung von hämatopoetischer Stammzellen transduziert mit einem lentiviralen Vektor, der das Gen für humane ARSA codiert (Libmeldy) Laufend	Monitorierung von Langzeitwirksamkeit- und Sicherheitsdaten von Patienten, die mit Libmeldy behandelt werden von bis zu 15 Jahre nach Behandlung	• Verzögerte Regeneration (Engraftment) von Thrombozyten • Malignitäten aufgrund einer Insertionsonkogenese • Anti-ARSA Antikörper • Scheitern des Engraftment • Off-label Verwendung bei anderen MLD-Subgruppen • Langzeitwirksamkeit- und Sicherheitsdaten	Informationen über den Fortschritt zur Identifikation eines geeigneten Registers FPFV: Interims-Berichte: Zwischenbericht #1 Zwischenbericht #2 Zwischenbericht #3 Zwischenbericht #4 Finaler Studienbericht Zusätzlich werden Sicherheitsanalysen mit jedem PSUR zwischen dem ersten und zweiten Zwischenbericht bereitgestellt.	Mit jedem PSUR 23.12.2022 Dezember 2025 Q1 2034 Q1 2039 Q1 2044 Q1 2046 Bis Q1 2034
Kategorie 2 – Einführung von verpflichtenden zusätzlichen Pharmakovigilanz-Aktivitäten, bei denen es sich um besondere Verpflichtungen im Zusammenhang mit einer bedingten Zulassung oder einer Genehmigung für das Inverkehrbringen unter außergewöhnlichen Umständen handelt				
Keine				
Kategorie 3 – Erforderliche zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten				
Studie 201222: Phase I/II Studie einer hämatopoetischen Stammzell-Gentherapie zur Behandlung der MLD Abgeschlossen	Wirksamkeits- und Sicherheitsbewertung einer frischen OTL-200 Formulierung bei 20 Patienten, mit früheinsetzender MLD und einem Follow-Up von 8 Jahren nach Behandlung mit OTL-200	• Verzögerte Regeneration (Engraftment) von Thrombozyten • Malignitäten aufgrund einer Insertionsonkogenese • Anti-ARSA Antikörper • Scheitern des Engraftment • Off-label Verwendung bei anderen MLD-Subgruppen • Langzeitwirksamkeit- und Sicherheitsdaten	FPFV Interims-Berichte Nr. 1 Nr. 2 Nr. 2.1 Nr. 2.2 Nr. 3 Nr. 4 Finaler Studienbericht	09.04.2010 06.12.2017 19.02.2019 28.03.2019 30.09.2019 24.05.2023 24.01.2025 02.02.2026

Studie/Status	Zusammenfassung der Studienziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Fälligkeitsdaten
Studie 205756: Offene, Phase II, einarmige, klinische Studie von kryokonservierten autologen CD34 ⁺ -Zellen transduziert mit einem lentiviralen Vektor, der für die humane ARSA cDNA OTL-200 kodiert zur Behandlung der fröheinsetzenden MLD Laufend	Wirksamkeits- und Sicherheitsbewertung einer kryokonservierten OTL-200 (OTL-200-c) Formulierung bei 10 präsymptomatischen fröheinsetzenden MLD-Patienten und einem Follow-Up von 8 Jahren nach Behandlung mit OTL-200-c	• Verzögerte Regeneration (Engraftment) von Thrombozyten • Malignitäten aufgrund einer Insertionsonkogenese • Anti-ARSA Antikörper • Scheitern des Engraftment • Off-label Verwendung bei anderen MLD-Subgruppen • Langzeitwirksamkeit- und Sicherheitsdaten	FPFV Interims-Berichte Nr. 1 Nr. 2 Finaler Studienbericht	25.01.2018 04.10.2019 26.05.2023 Q4 2026
Studie OTL-200-07: Offene, nicht-randomisierte Studie zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit einer Einmalinfusion von OTL-200 bei Patienten mit spätjuvener MLD Laufend	Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit einer Einmalinfusion von OTL-200 bei Patienten mit spätjuvener MLD	• Verzögerte Regeneration (Engraftment) von Thrombozyten • Malignitäten aufgrund einer Insertionsonkogenese • Anti-ARSA Antikörper • Scheitern des Engraftment • Off-label Verwendung bei anderen MLD-Subgruppen • Langzeitwirksamkeit- und Sicherheitsdaten	FPFV Interims-Bericht Finaler Studienbericht	17.01.2022 Q4 2026 Juli 2035
CUP 206258: Compassionate Use Programm für die Anwendung von OTL-200 bei Patienten mit präsymptomatischer fröheinsetzender MLD Abgeschlossen	Behandlungsmöglichkeit für MLD-Patienten mit hohem therapeutischem Bedarf bevor OTL-200 kommerziell verfügbar ist	• Verzögerte Regeneration (Engraftment) von Thrombozyten • Malignitäten aufgrund einer Insertionsonkogenese • Anti-ARSA Antikörper • Scheitern des Engraftment • Off-label Verwendung bei anderen MLD-Subgruppen • Langzeitwirksamkeit- und Sicherheitsdaten	FPFV Interims-Bericht Finaler Studienbericht	10.01.2017 05.12.2018 (Datenschnitt) 19.12.2025

Studie/Status	Zusammenfassung der Studienziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Fälligkeitsdaten
CUP 207394: Gentherapie-programm mit autologen hämatopoetischen Stammzellen für einen Patienten mit MLD Abgeschlossen	Möglichkeit der Therapie mit OTL-200 im Rahmen des Compassionate Use Programm für einen symptomatischen EJ-MLD-Patienten	• Verzögerte Regeneration (Engraftment) von Thrombozyten • Malignitäten aufgrund einer Insertionsonkogenese • Anti-ARSA Antikörper • Scheitern des Engraftment • Off-label Verwendung bei anderen MLD-Subgruppen • Langzeitwirksamkeit- und Sicherheitsdaten	FPFV Interims-Berichte Nr. 1 Nr. 2 Finaler Studienbericht	23.04.2013 05.01.2018 (Datenschnitt) Q1 2025 27.01.2026
HE 205029: Gentherapie-programm mit autologen hämatopoetischen Stammzellen für präsymptomatische früheinsetzende MLD Abgeschlossen	Behandlungsmöglichkeit für MLD-Patienten mit hohem therapeutischem Bedarf bevor OTL-200 kommerziell verfügbar ist	• Verzögerte Regeneration (Engraftment) von Thrombozyten • Malignitäten aufgrund einer Insertionsonkogenese • Anti-ARSA Antikörper • Scheitern des Engraftment • Off-label Verwendung bei anderen MLD-Subgruppen • Langzeitwirksamkeit- und Sicherheitsdaten	FPFV Interims-Bericht Finaler Studienbericht	29.12.2015 05.12.2018 (Datenschnitt) Q4 2026
Hinweis: Die folgenden Informationen entstammen dem RMP Version 4.0, wobei der Status und die Fälligkeitsdaten von einigen Studien aktualisiert wurden. Eine aktualisierte Fassung des RMP wurde bei der EMA eingereicht und ist derzeit noch nicht genehmigt. Dementsprechend können die in diesem Abschnitt vorliegenden Informationen vom aktuellsten Stand abweichen. Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.				

Maßnahmen zur Risikominimierung

Tabelle 3-18: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Verzögerte Regeneration (Engraftment) von Thrombozyten (Wichtig identifiziertes Risiko)	Routinemäßige Risikominimierungskommunikation: - Information darüber, dass Fälle von verzögerter Thrombozyten-Engraftment in klinischen Studien aufgetreten sind, in SmPC Abschnitt 4.4 - Information darüber, dass Fälle von verzögerter Thrombozyten-Engraftment in klinischen Studien aufgetreten sind, in PL Abschnitt 2 Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen mit spezifischen klinischen Empfehlungen zur Risikobewältigung: - Warnhinweis, dass OTL-200 eine verzögerte Thrombozyten-Engraftment verursachen kann, in SmPC Abschnitt 4.4 Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: - Unterrichtungsmaterialien für medizinisches Fachpersonal - Unterrichtungsmaterialien für Patienten Weitere routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen außerhalb der Produktinformation: - Rechtsstatus: Arzneimittel, das einer ärztlichen Verschreibungspflicht mit besonderen Verschreibevoraussetzungen unterliegt	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: - Review von aggregierten Sicherheitsdaten Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten - Studie 201222 - Studie 205756 - Studie OTL-200-07 - CUP 206258 - CUP 207394 - HE 205029 - LongTERM-MLD Studie (OTL-200-10)
Maligntäten aufgrund einer Insertionsonkogenese (Wichtig potenzielles Risiko)	Routinerisikominimierungsmaßnahmen: - Information darüber, dass keine Fälle von Leukämie oder Lymphom aufgetreten sind, in SmPC Abschnitt 4.4 - Information darüber, dass bei keinem Patienten eine Leukämie oder ein Lymphom aufgetreten ist, in PL Abschnitt 2 - Information darüber, dass in einer Studie an Mäusen keine abnormale oder maligne Wachstum der transplantierten Zellen oder hämatopoetische Tumore festgestellt wurden, in SmPC Abschnitt 5.3 - Warnhinweis, dass Libmeldy	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten - Studie 201222 - Studie 205756 - Studie OTL-200-07 - CUP 206258 - CUP 207394 - HE 205029 - LongTERM-MLD Studie (OTL-

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	theoretisch Leukämie verursachen kann oder Lymphom mit Anweisungen zur Blutprobenentnahme bei Auftreten einer Malignität, in SmPC Abschnitt 4.4 • Warnhinweis, dass der Patient gebeten wird, sich für eine Nachbeobachtungsstudie für bis zu 15 Jahre anzumelden und auf Anzeichen von Blutkrebs überwacht wird wegen des theoretischen Krebsrisikos, in PL Abschnitt 2 • Ärztliche Verschreibungspflicht mit besonderen Verschreibevoraussetzungen Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: • Unterrichtungsmaterialien für medizinisches Fachpersonal • Informationspaket für Patienten und Eltern/Begleitpersonen	200-10)
AAA (Wichtig potenzielles Risiko)	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen: • Information darüber, dass Fälle von AAA während der klinischen Entwicklung berichtet wurden, in SmPC Abschnitt 4.4 • Warnhinweis, dass eine Überwachung auf das Vorhandensein von AAA vor der Behandlung und regelmäßig während der Nachbehandlung empfohlen wird, in SmPC Abschnitt 4.4 • Anleitung zur kurzfristigen Behandlung mit Rituximab in SmPC Abschnitt 4.4 • Ärztliche Verschreibungspflicht mit besonderen Verschreibevoraussetzungen Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: • Unterrichtungsmaterialien für medizinisches Fachpersonal • Informationspaket für Patienten und Eltern/Begleitpersonen	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten • Studie 201222 • Studie 205756 • Studie OTL-200-07 • CUP 206258 • CUP 207394 • HE 205029 • LongTERM-MLD Studie (OTL-200-10)

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Scheitern des Engraftment (Wichtig potenzielles Risiko)	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen: • Information darüber, dass bei keinem Patienten ein Versagen des Knochenmark-Engraftments auftrat, in SmPC Abschnitten 4.4 und 5.1 • Information darüber, dass nach erfolgreichem und stabilem Engraftment die Wirkungen von Libmeldy als persistent zu erwarten sind, in SmPC Abschnitt 5.1 • Information in PL Abschnitt 3, dass die aus dem Blut entnommenen Stammzellen in eine Behandlungsprobe (zur Herstellung von Libmeldy) und eine Backup-Probe aufgeteilt werden, die als Ersatzstammzellen verabreicht wird, falls Libmeldy nicht gegeben werden kann. Die Backup-Probe kann auch aus dem Knochenmark entnommen werden • Anweisung, eine CD34+-Stammzellen-Backup-Entnahme entweder durch mPB-Apherese oder Knochenmarkentnahme als Rettungsbehandlung zu gewinnen, in SmPC Abschnitt 4.2 • Anleitung, dass eine myeloablative Konditionierung vor der Infusion von OTL-200 erforderlich ist, um das Engraftment zu fördern, in SmPC Abschnitt 4.2 • Warnhinweis, dass bei Symptomen einer Zytopenie die Erythrozyten- und Thrombozytenzahlen bis zum Engraftment dieser Zellen und zur Erholung überwacht werden sollten, in SmPC Abschnitt 4.4 • Anleitung, nicht-transduzierte Backup-Zellen zu infundieren, wenn die Zytopenie über 6–7 Wochen anhält, in SmPC Abschnitt 4.4 • Anleitung, dass bei Engraftment-Versagen die nicht-transduzierten Backup-Zellen infundiert werden sollten, in SmPC Abschnitt 4.4 • Anleitung, dass bei ausbleibendem Engraftment der modifizierten Stammzellen der	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten • Studie 201222 • Studie 205756 • Studie OTL-200-07 • CUP 206258 • CUP 207394 • HE 205029 • LongTERM-MLD Studie (OTL-200-10)

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	Arzt eine Infusion der ursprünglich als Backup gelagerten Stammzellen verabreichen kann, in PL Abschnitt 2 • Ärztliche Verschreibungspflicht mit besonderen Verschreibungsvoraussetzungen Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: • Unterrichtungsmaterialien für medizinisches Fachpersonal • Informationspaket für Patienten und Eltern/Begleitpersonen	
Off-label Verwendung bei anderen MLD-Subgruppen (Wichtig potenzielles Risiko)	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen: • Therapeutische Indikation in SmPC Abschnitt 4.1 und PL Abschnitt 1 • Warnhinweis, dass die Behandlungseignetheit durch den behandelnden Arzt festgestellt werden sollte, in SmPC Abschnitt 4.4 • Ärztliche Verschreibungspflicht mit besonderen Verschreibungsvoraussetzungen Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: • Unterrichtungsmaterialien für medizinisches Fachpersonal • Informationspaket für Patienten und Eltern/Begleitpersonen • Kontrollierte Verteilung	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten • Studie 201222 • Studie 205756 • Studie OTL-200-07 • CUP 206258 • CUP 207394 • HE 205029 • LongTERM-MLD Studie (OTL-200-10)
Langzeitwirksamkeit- und Sicherheitsdaten (Fehlende Information)	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen: • Information über die Dauer der Patientennachbeobachtung in den klinischen Studien in SmPC Abschnitt 5.1 • Anleitung, dass Patienten gebeten werden, sich für eine Nachbeobachtungsstudie für bis zu 15 Jahre anzumelden, in SmPC Abschnitt 4.2 und PL Abschnitt 2 • Ärztliche Verschreibungspflicht mit besonderen Verschreibevoraussetzungen Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: • Unterrichtungsmaterialien für medizinisches Fachpersonal • Informationspaket für Patienten	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten • Studie 201222 • Studie 205756 • Studie OTL-200-07 • CUP 206258 • CUP 207394 • HE 205029 • LongTERM-MLD Studie (OTL-200-10)

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	und Eltern/Begleitpersonen Kontrollierte Verteilung	
Hinweis: Die folgenden Informationen entstammen dem RMP Version 4.0. Eine aktualisierte Fassung des RMP wurde bei der EMA eingereicht und ist derzeit noch nicht genehmigt. Dementsprechend können die in diesem Abschnitt vorliegenden Informationen vom aktuellsten Stand abweichen. Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Informationen zu weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Derzeit sind keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die SmPC sowie den EU-RMP von OTL-200 benannten hinausgehen, bekannt [1; 7].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.4.2 bis 3.4.5 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Es wurde die SmPC, der Assessment Report der EMA sowie der RMP herangezogen [1; 6; 7].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in den Abschnitten 3.4.2 bis 3.4.5 Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. European Medicines Agency (EMA) 2025. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Libmeldy - Stand: 16.12.2025.
2. Paul-Ehrlich-Institut (PEI) 2026. Libmeldy (Gentherapeutikum) Schulungsmaterial: Leitfaden für Patienten und Eltern/Betreuer.
3. Paul-Ehrlich-Institut (PEI) 2026. Libmeldy (Gentherapeutikum) Schulungsmaterial: Patientenpass.
4. Paul-Ehrlich-Institut (PEI) 2026. Libmeldy (Gentherapeutikum) Schulungsmaterial: Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – Angehörige der Heilberufe – Handhabung und Art der Anwendung.
5. Paul-Ehrlich-Institut (PEI) 2026. Libmeldy (Gentherapeutikum) Schulungsmaterial: Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – Angehörige der Heilberufe.
6. European Medicines Agency (EMA) 2025. EU Risk Management Plan for Libmeldy 2 – 10 x 10⁶ cells /mL dispersion for infusion (atidarsagene autotemcel - a CD34⁺ cell enriched population that contains haematopoietic stem and progenitor cells (HSPC) transduced ex vivo using a lentiviral vector encoding the human arylsulfatase A (ARSA) gene).
7. European Medicines Agency (EMA) 2020. European Assessment Report Libmeldy.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-19 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger SmPC des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der SmPC mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1.	Untersuchung des Arylsulfatase A-Gens	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 [...]. (4.1, Seite 2)	ja
2.	Nierenstatus	Die Patienten sollten auf Nierenfunktionsstörungen untersucht werden, um sicherzustellen, dass die Anwendung einer autologen HSPC- Gentherapie vertretbar ist. (4.2, Seite 5)	ja
3.	Leberstatus	Die Patienten sollten auf Leberfunktionsstörungen untersucht werden, um sicherzustellen, dass die Anwendung einer autologen HSPC- Gentherapie angemessen ist Es ist keine Dosisanpassung erforderlich. (4.2, Seite 5)	ja

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der SmPC mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
4.	Neurologische Untersuchung	Die Eignung für die Behandlung mit Libmeldy sollte zunächst vom behandelnden Arzt durch eine vollständige neurologische Untersuchung, eine Beurteilung der motorischen Funktion und eine auf das Alter des Patienten abgestimmte neurokognitive Untersuchung abgeklärt werden. (4.4, Seite 6)	ja
5.	Untersuchung der motorischen Funktion		ja
6.	Neurokognitive Untersuchung		ja
7.	Überwachung auf potenzielle Infektionen und katheterbedingte Ereignisse	Die Patienten sollten engmaschig auf mögliche Infektionen und katheterbedingte Ereignisse überwacht werden. (4.4, Seite 6)	ja
8.	Erfassung der Vitalzeichen	Vor Beginn der Infusion, etwa alle zehn Minuten während der Infusion und stündlich während der 3 Stunden nach der Infusion sind die Vitalzeichen (Blutdruck, Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung) und das Auftreten von Symptomen zu überwachen. (4.4, Seite 7)	ja
9.	Blutstatus /Zytopenie- Monitoring: • Neutrophile • Erythrozyten • Thrombozyten	Die Patienten sollten daher nach der Infusion mindestens 7 Wochen lang auf Anzeichen und Symptome einer Zytopenie überwacht werden. (4.4, Seite 7) Die Erythrozyten sind nach medizinischem Ermessen zu überwachen, bis ein Engraftment dieser Zellen und eine Rekonstitution erreicht sind. (4.4, Seite 7) Die Thrombozytenzahl sollte nach medizinischem Ermessen überwacht werden, bis ein Engraftment dieser Zellen und eine Rekonstitution erreicht sind. (4.4, Seite 8)	ja
10.	PH-Wert im Urin	Der Säure-Base-Status sollte während der gesamten Konditionierung überwacht werden, bis der Patient keinem metabolischen Stress mehr ausgesetzt ist. (4.4, Seite 8)	ja

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der SmPC mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
11.	Bestimmung der Schilddrüsenfunktion und -struktur	In Anbetracht der Tatsache, dass Schilddrüsenerkrankungen möglicherweise durch eine kritische Erkrankung überdeckt oder durch Begleitmedikamente hervorgerufen werden können, sollten Patienten vor der Behandlung mit Libmeldy, wie auch für kurze Zeit nach der Behandlung und danach bei Bedarf hinsichtlich der Funktion und Struktur ihrer Schilddrüse untersucht werden. (4.4, Seite 8)	ja
12.	Bestimmung der Anti- ARSA Antikörper (AAA)	Die Überwachung auf AAA wird vor der Behandlung sowie 1 bis 2 Monate lang nach der Gentherapie und dann 6 Monate, 1 Jahr, 3 Jahre, 5 Jahre, 7 Jahre, 9 Jahre, 12 Jahre und 15 Jahre nach der Behandlung empfohlen. (4.4, Seite 8)	ja
13.	Serologische Tests: • HIV-1/2 • HTLV-1/2 • HBV • HCV • Mykoplasmen	Alle Patienten sollten vor der Mobilisation bzw. vor der Entnahme von Knochenmark auf HIV-1/2, HTLV-1/2, HBV, HCV und Mykoplasmen getestet werden, um die Annahme des zellulären Ausgangsmaterials für die Herstellung von Libmeldy zu gewährleisten. (4.4, Seite 9)	ja
14.	Bestimmung des Immunglobulin G	Der Immunglobulin G-Spiegel sollte bei über 5 g/l gehalten werden, um mögliche Spätinfektionen (die später als 100 Tage nach der Therapie auftreten) in Verbindung mit einer schweren Hypogammaglobinämie infolge der Apherese/Knochenmarkentnahme und Konditionierung zu verhindern. (4.4, Seite 9)	ja
15.	IQ-Test	Wenn dieser Patient in der Lage ist, unabhängig zu gehen, was bedeutet, dass der GMFC-MLD-Score des Patienten ≤ 1 ist, und wenn die kognitive Funktion des Patienten sich noch nicht verschlechtert hat, was bedeutet, dass der IQ des Patienten bei ≥ 85 liegt. (5.1, Seite 15)	ja
16.	GMFC-MLD-Score		ja

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der SmPC mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
Zitate sind der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels entnommen [1]. Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

16.12.2025

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-19, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-19 bei.

Alle Leistungen sind abgebildet.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

2. Quartal 2026 [2]

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. European Medicines Agency (EMA) 2025. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Libmeldy - Stand: 16.12.2025.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2026. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand 2. Quartal 2026.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen Studien aufzuführen, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden.

Bezüglich der Zulassungsstudien sind alle Studien anzugeben, welche der Zulassungsbehörde in Abschnitt 2.7.3 (Summary of Clinical Efficacy) und 2.7.4 (Summary of Clinical Safety) des Zulassungsdossiers in dem zur Zulassung beantragten Anwendungsgebiet übermittelt wurden, bei denen der pharmazeutische Unternehmer Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist. Darüber hinaus sind zusätzlich solche Studien anzugeben, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden und bei denen der pharmazeutische Unternehmer Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist. Sofern im Common Technical Document (CTD) des Zulassungsdossiers Studien enthalten sind, die nicht in die Berechnung einbezogen werden sollen, da der pharmazeutische Unternehmer nicht der Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist, sind entsprechende Begründungen mit Belegen beizufügen.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, S. 1) definiert werden.

Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Als Bezugspopulation für die Berechnung ist sowohl bei randomisierten als auch nichtrandomisierten Studien die Intention-to-treat (ITT)-Population beziehungsweise alle in die Studie eingeschlossenen Patienten heranzuziehen. Zudem sind nur klinische Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden

sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Open-Label-Extension-Studien (OLE) sind nicht zusätzlich einzubeziehen, wenn in die OLE ausschließlich Patienten eingehen, die bereits an einer für die Berechnung herangezogenen klinischen Prüfung teilgenommen haben und in die Berechnung einbezogen wurden.

In Bezug auf Multi-Kohorten-Studien sind alle Kohorten, die in Abschnitt 2.7.3 beziehungsweise Abschnitt 2.7.4 des Zulassungsdossiers an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden, grundsätzlich relevant für die Berechnung. In die Berechnung einzubeziehen sind diejenigen Kohorten, bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmenden abgeschlossen ist.

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Da das erstmalige Inverkehrbringen vor dem 01.01.2025 erfolgte, sind die Angaben zu den Prüfungsteilnehmern nicht erforderlich.

3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend.