

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Atidarsagen autotemcel (Libmeldy®)

Orchard Therapeutics

Addendum zu Modul 4 A

*Behandlung von früheinsetzender
metachromatischer
Leukodystrophie (MLD)*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 29.07.2026

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).

Die nachfolgenden Tabellen 4-32 und 4-33 beinhalten ergänzend zu den identischen Tabellen des Modul 4 A vom 30.06.2026 zusätzlich die Informationen für die Studie 205756 und sind als Ersatz für diese Tabellen zu verstehen.

Tabelle **Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.**-32: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
IDS*						
Studie 201222 ¹	Nicht randomisierte, offene, prospektiv vergleichende monozentrische Studie	Kinder mit LI- oder EJ-MLD	OTL-200 Behandlung in Studie 201222 (n = 20 gesamt; n = 11 MSAS) Natürliche Verlaufskohorte TIGET-NHx (n = 31 gesamt; n = 10 MSAS)	Screening-Phase: Überprüfung der Anforderungen des CSP anhand der Ein- /Ausschlusskriterien Baseline-Phase: Ende der Screening-Phase bis zum Tag -5. Durchführung klinischer und instrumenteller Bewertungen vor Behandlung zur späteren Beurteilung der Wirksamkeit. Behandlungsphase: Von Tag -35 bis Tag 0: - Aufreinigung der Stammzellen des Patienten, - Entnahme von Knochenmark, - Konditionierung mit Busulfan (Tag -4 bis Tag -1), - Verabreichung des	Mailand, Italien 09.04.2010 – 30.06.2025 (DBL)	Ko-primäre Wirksamkeitsendpunkte: - Verbesserung von 10 % des GMFM Scores bei den behandelten Patienten im Vergleich zu den GMFM Scores in der historischen Kontrollpopulation mit MLD, bewertet im Jahr 2 nach der Behandlung - Signifikanter (≥ 2 SD) Anstieg der ARSA- Restaktivität im Vergleich zu den Werten vor der Behandlung, gemessen in PBMCs im Jahr 2 nach der Behandlung Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte: - Gesamtmortalität - GMFC-MLD - IQ/DQ Sicherheit: - UE

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				Arzneimittels (Tag 0). Follow-Up-Phase: Mindestens 8 Jahre Nachbeobachtung nach der Behandlung ² Finaler Datenschnitt: 30.06.2025 (DBL)		
CUP 207394	EAP	Kinder mit EJ-MLD	OTL-200 Behandlung in CUP 207394 (n = 1)	<u>Screening-Phase:</u> Überprüfung der Eignung anhand der im CSP genannten Kriterien <u>Baseline-Phase:</u> Durchführung klinischer und instrumenteller Bewertungen vor Behandlung zur späteren Beurteilung der Wirksamkeit <u>Behandlungsphase:</u> - Aufreinigung der Stammzellen des Patienten, - Entnahme von Knochenmark (Tag -4),	Mailand, Italien 23.04.2013 – 30.06.2025 (DBL)	Wirksamkeitsendpunkte: - ARSA-Restaktivität, gemessen in PBMCs, BM, MNCs - GMFM und GMFC-MLD Scores - Gesamtüberleben - IQ/DQ Sicherheitsendpunkte: - UE

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				- Konditionierung mit Busulfan (Tag -4 bis Tag -1), - Verabreichung des Arzneimittels (Tag 0). <u>Follow-Up-Phase:</u> Mindestens 8 Jahre Nachbeobachtung nach der Behandlung ² Finaler Datenschnitt: 30.06.2025 (DBL)		
CUP 206258 & HE 205029	EAP	Kinder mit LI- oder EJ-MLD	OTL-200 Behandlung in CUP 206258 & HE 205029 (n = 8)	<u>Screening-Phase:</u> Überprüfung der Anforderungen des CSP anhand der Ein-/Ausschlusskriterien <u>Baseline-Phase:</u> Ende der Screening-Phase bis zum Tag -5. Durchführung klinischer und instrumenteller Bewertungen vor Behandlung zur späteren Beurteilung der Wirksamkeit <u>Behandlungsphase:</u> Von Tag -35 bis Tag 0: - Aufreinigung der	Mailand, Italien CUP 206258: 16.01.2017 – 26.05.2025 (DBL) HE 205029: 29.12.2015 – 26.05.2025 (DBL)	<u>Wirksamkeitsendpunkte:</u> - ARSA-Restaktivität, gemessen in PBMCs, BM MNCs - GMFM und GMFC-MLD Scores - Gesamtüberleben - IQ/DQ - MRT-Score - NCV-Index - Lansky Performance Status - Entwicklungsmeilensteine/ elternberichtete Beobachtungen - Vektorkopienzahl in PBMCs, PB und BM Zellpopulationen <u>Sicherheitsendpunkte:</u> - UE

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				Stammzellen des Patienten, - Entnahme von Knochenmark, - Konditionierung mit Busulfan (Tag -4 bis Tag -1), - Verabreichung des Arzneimittels (Tag 0 [HE] und Tag 1 [CUP]). <u>Follow-Up-Phase:</u> Mindestens 8 Jahre Nachbeobachtung nach der Behandlung ² Finaler Datenschnitt: 26.05.2025 (DBL)		
Cryo-Studie						
Studie 205756	Nicht randomisierte, offene, monozentrische Studie	Kinder mit LI- oder EJ-MLD	OTL-200 Behandlung in Studie 205756 n = 4 LI n = 6 EJ (n = 10 gesamt)	Screening-Phase: Überprüfung der Anforderungen des CSP anhand der Ein-/Ausschlusskriterien Baseline-Phase: Ende der Screening-Phase bis zum Tag -5. Durchführung klinischer und	Mailand, Italien 25.01.2018 – 10.03.2026 ³ (DBL)	Primärer Wirksamkeitsendpunkt: - GMFM-Score 24 Monate nach Behandlung mit OTL-200 Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte: - Gesamtmortalität - GMFM-Score zu mehreren Zeitpunkten - GMFC-MLD - IO/DO

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				instrumenteller Bewertungen vor Behandlung zur späteren Beurteilung der Wirksamkeit. Behandlungsphase: Von Tag -5 bis Tag 1: - Konditionierung mit Busulfan (Tag -5 bis Tag -2), - Verabreichung des Arzneimittels (Tag 1). Follow-Up-Phase: Mindestens 5 Jahre Nachbeobachtung nach der Behandlung ³ Finaler Datenschnitt: 10.03.2026 (DBL)		- MRT-Score - NCV-Index - Lansky Performance Status - Hirn-MRT Sicherheit: - UE
1: Die Studie 201222 ist die pivotale Studie. 2: Die mit OTL-200 behandelten Patienten gingen am Ende ihrer Nachbeobachtung in der Studie 201222 und den EAPs in die Langzeit-Follow-Up-Studie LongTERM-MLD (Studie OTL-200-10) über. 3: Die mit OTL-200 behandelten Patienten gingen am Ende ihrer Nachbeobachtung in der Studie 205756 in die Langzeit-Follow-Up-Studie LongTERM-MLD (Studie OTL-200-10) über. Das Protokoll der Studie 205756 sah ursprünglich eine Nachbeobachtung von 8 Jahren vor. Durch eine Protokolländerung wurde die Nachbeobachtung auf 5 Jahre verkürzt, da die Langzeit-Follow-Up-Studie OTL-200-10 für den Übergang der Patienten zur Verfügung stand. Der finale Datenschnitt (10.03.2026) entspricht dem Datum der finalen Visite innerhalb der Studie 205756 vor dem Übergang der Patienten in die Studie OTL-200-10. *: Die Verwendung des IDS wurde von der Zulassungsbehörde befürwortet, da sich durch die Zusammenführung der Daten die Patientenzahl und damit die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen. Auch der G-BA hat das IDS im Rahmen des ersten Nutzenbewertungsverfahrens für die Quantifizierung des Zusatznutzens						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
herangezogen [3]. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation, der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien [7]. Die Bewertung wurde vom gleichen klinischen Team am gleichen Standort (Ospedale San Raffaele in Mailand) durchgeführt. Als supportive Evidenz wird ergänzend zu den o. g. Daten ebenfalls eine kombinierte Geschwisterkinder-Analyse des IDS + Cryo in Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden. vorgelegt. Diese Analyse ergänzt die primäre Evidenz der Geschwisterkinder-Analyse des IDS um Daten von weiteren 10 präsymptomatischen Patienten mit LI- oder EJ-MLD und ihrer jeweiligen Geschwisterkinder. Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.						

Tabelle **Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument.-33:**

Charakterisierung der Interventionen – nicht randomisierte vergleichende

Interventionsstudien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	OTL-200	Busulfan-Konditionierungsschema	TIGET-NHx
IDS*			
Studie 201222 ¹	Autologe CD34 ⁺ -angereicherte Zellfraktion, die transduzierte CD34 ⁺ -Zellen enthält, die für das Enzym ARSA kodieren. Die Studienmedikation besteht aus den in Kochsalzlösung resuspendierten Zellen, wobei jeder Patient eine separate Charge erhält ² . Die minimale Dosis der Studienmedikation, verabreicht an Tag 0, betrug 2×10^6 CD34 ⁺ HSPC/kg, mit einem Ziel von 5×10^6 bis 10×10^6 CD34 ⁺ HSPC/kg und einer maximalen Dosis von 20×10^6 CD34 ⁺ HSPC/kg, abhängig von der Ausbeute der Zellen nach der Herstellung. Die Verabreichung der Studienmedikation erfolgte über eine i. v. Infusion über etwa 10 bis 20 Minuten.	Patienten, die vor Januar 2014 behandelt wurden, erhielten eine SMAC bestehend aus 14 Dosen Busulfan (verabreicht i. v. alle 6 Stunden) von Tag -4 bis Tag -1. Die erste Dosis wurde auf der Grundlage des Körpergewichts des Patienten verabreicht, wobei Dosisanpassungen vorgenommen wurden, um eine AUC von $4\,800 \mu\text{g} \cdot \text{h/l}$ (Bereich $4\,200$ bis $5\,600 \mu\text{g} \cdot \text{h/l}$) zu erreichen, was einer erwarteten kumulativen AUC von $67\,200 \mu\text{g} \cdot \text{h/l}$ (Bereich $58\,800$ bis $78\,400 \mu\text{g} \cdot \text{h/l}$) entsprach. Ab Januar 2014 wurde das Busulfan-Konditionierungsschema modifiziert. Unter dem modifizierten MAC erhielten die Patienten von Tag -4 bis Tag -1 insgesamt 4 Dosen Busulfan (gegeben als 3-stündige i. v. Infusion, die alle 20 bis 24 Stunden verabreicht wurde). Die erste Dosis wurde auf der Grundlage der Körperoberfläche der Testperson und je nach Alter verabreicht. Die nachfolgenden Dosen wurden so angepasst, dass die kumulative Ziel-AUC von $85\,000 \mu\text{g} \cdot \text{h/l}$ (Bereich von $76\,500$ bis $93\,500 \mu\text{g} \cdot \text{h/l}$) erreicht wurde.	Keine Intervention, BSC
CUP 207394	Autologe CD34 ⁺ -angereicherte Zellfraktion, die transduzierte CD34 ⁺ -Zellen enthält, die für das Enzym ARSA kodieren. Die Studienmedikation besteht aus den in Kochsalzlösung resuspendierten Zellen, wobei jeder Patient eine separate Charge erhält. Die Zieldosis betrug 2×10^6 bis 25×10^6 CD34 ⁺ HSPC/kg, es wurden $6,7 \times 10^6$ CD34 ⁺ HSPC/kg verabreicht. Die Verabreichung der Studienmedikation erfolgte über	Der Patient erhielt eine SMAC bestehend aus 14 Dosen Busulfan (verabreicht i. v. alle 6 Stunden) von Tag -4 bis Tag -1. Die initiale Dosis war $0,95 \text{ mg/kg}$. Dosisanpassungen wurden vorgenommen, um eine AUC von $4\,800 \mu\text{g} \cdot \text{h/l}$ (Bereich $4\,200$ bis $5\,600 \mu\text{g} \cdot \text{h/l}$) zu erreichen, was einer erwarteten kumulativen AUC von $67\,200 \mu\text{g} \cdot \text{h/l}$ (Bereich $58\,800$ bis $78\,400 \mu\text{g} \cdot \text{h/l}$) entsprach.	Keine Intervention, BSC

Studie	OTL-200	Busulfan-Konditionierungsschema	TIGET-NHx
	eine i. v. Infusion über etwa 10 bis 20 Minuten.		
CUP 206258 & HE 205029	Autologe CD34⁺-angereicherte Zellfraktion, die transduzierte CD34⁺-Zellen enthält, die für das Enzym ARSA kodieren. Die Studienmedikation besteht aus den in Kochsalzlösung resuspendierten Zellen, wobei jeder Patient eine separate Charge erhält. Die minimale Dosis der Studienmedikation, verabreicht an Tag 0 (HE 205029) bzw. Tag 1 (CUP 206258), betrug 2×10^6 CD34⁺ HSPC/kg, mit einem Ziel von 5×10^6 bis 10×10^6 CD34⁺ HSPC/kg und einer maximalen Dosis von 20×10^6 CD34⁺ HSPC/kg, abhängig von der Ausbeute der Zellen nach der Herstellung. Die Verabreichung der Studienmedikation erfolgte über eine i. v. Infusion über etwa 10 bis 20 Minuten.	Patienten erhielten eine SMAC bestehend aus 14 Dosen Busulfan (verabreicht i. v. alle 6 Stunden) von Tag -4 bis Tag -1. Die erste Dosis wurde auf der Grundlage des Körpergewichts des Patienten verabreicht, wobei Dosisanpassungen vorgenommen wurden, um eine AUC von $4\,800 \mu\text{g} \cdot \text{h/l}$ (Bereich $4\,200$ bis $5\,600 \mu\text{g} \cdot \text{h/l}$) zu erreichen, was einer erwarteten kumulativen AUC von $67\,200 \mu\text{g} \cdot \text{h/l}$ (Bereich $58\,800$ bis $78\,400 \mu\text{g} \cdot \text{h/l}$) entsprach. Unter dem modifizierten MAC erhielten die Patienten von Tag -4 bis Tag -1 insgesamt 4 Dosen Busulfan (gegeben als 3-stündige i. v. Infusion, die alle 20 bis 24 Stunden verabreicht wurde). Die erste Dosis wurde auf der Grundlage der Körperoberfläche der Testperson und je nach Alter verabreicht. Die nachfolgenden Dosen wurden so angepasst, dass die kumulative Ziel-AUC von $85\,000 \mu\text{g} \cdot \text{h/l}$ (Bereich von $76\,500$ bis $93\,500 \mu\text{g} \cdot \text{h/l}$) erreicht wurde.	Keine Intervention, BSC
Cryo-Studie			
Studie 205756	Autologe CD34⁺-angereicherte Zellfraktion, die transduzierte CD34⁺-Zellen enthält, die für das Enzym ARSA kodieren. Die Studienmedikation besteht aus den in Kryokonservierungsmedium mit 5 % DMSO resuspendierten Zellen, wobei jeder Patient eine separate Charge erhält³. Die minimale Dosis der Studienmedikation, verabreicht an Tag 1, betrug $10,45 \times 10^6$ CD34⁺ HSPC/kg und die maximale Dosis 30×10^6 CD34⁺ HSPC/kg, mit einem Ziel von 3×10^6 bis 30×10^6 CD34⁺ HSPC/kg abhängig von der Ausbeute der Zellen nach der Herstellung. Die Verabreichung der Studienmedikation erfolgte über eine i. v. Infusion mit einer Infusionsrate von maximal	Die Patienten erhielten eine MAC von Tag -5 bis Tag -2 aus insgesamt 4 Dosen Busulfan (gegeben als 3-stündige i. v. Infusion, die alle 20 bis 24 Stunden verabreicht wurde). Die erste Dosis wurde auf der Grundlage der Körperoberfläche und dem Alter des Patienten verabreicht. Die nachfolgenden Dosen wurden so angepasst, dass die kumulative Ziel-AUC von $85\,000 \mu\text{g} \cdot \text{h/l}$ (Bereich von $76\,500$ bis $93\,500 \mu\text{g} \cdot \text{h/l}$) erreicht wurde.	Keine Intervention, BSC

Studie	OTL-200	Busulfan- Konditionierungsschema	TIGET-NHx
5 ml/kg/h.			
1: Die Studie 201222 ist die pivotale Studie. 2: Eine separate Charge wurde für jeden Patienten hergestellt. Es erhielten drei Patienten OTL-200 aus zwei Chargen: Zwei Patienten erhielten OTL-200, das aus Stammzellen aus frischem Knochenmark und aus dem eingefrorenen Backup hergestellt wurde. Bei einem Patienten war die Ausbeute der CD34⁺-HSPC aus der therapeutischen Knochenmark-Entnahme zu gering. Die PBMCs wurden 2 Wochen später entnommen und zusammen mit den aufgetauten Zellen der therapeutischen Entnahme zu 2 Chargen verarbeitet. 3: Eine separate Charge wurde für jeden Patienten hergestellt. Drei Patienten erhielten OTL-200 aus Stammzellen aus Knochenmark und sieben Patienten erhielten OTL-200 aus mobilisiertem peripherem Blut. *: Die Verwendung des IDS wurde von der Zulassungsbehörde befürwortet, da sich durch die Zusammenführung der Daten die Patientenzahl und damit die Aussagekraft der Ergebnisse erhöhen. Auch der G-BA hat das IDS im Rahmen des ersten Nutzenbewertungsverfahrens für die Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen [3]. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation, der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien [7]. Die Bewertung wurde vom gleichen klinischen Team am gleichen Standort (Ospedale San Raffaele in Mailand) durchgeführt. Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.			