

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Atidarsagen autotemcel/OTL-200 (Libmeldy)

Orchard Therapeutics

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 01.05.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	34
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	38
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	40

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse des IDS (Mortalität und Morbidität)	16
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse des IDS (Sicherheit).....	27
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	36
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	37
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	38
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	39

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1-1: IDS – Ergebnisse für „Mittelwertveränderung ARSA-Aktivität über die Zeit (bis Jahr 7)“, nicht randomisierte vergleichende Studien	25

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAA	Anti-Arylsulfatase A (ARSA)-Antikörper
alloHSZT	Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
ARR	Absolute Risikoreduktion
ARSA	Arylsulfatase A
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BM	Bone Marrow (Knochenmark)
BSC	Best Supportive Care
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CUP	Compassionate Use Program
DQ	Developmental Quotient (Entwicklungsquotient)
EAP	Early Access Program
EJ	Early Juvenile (frühjuvenil)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulation Factor (Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GMFC-MLD	Gross Motor Function Classification in MLD
GMFM	Gross Motor Function Measure
HE	Hospital Exemption
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
HSPC	Hematopoietic Stem and Progenitor Cell (hämatopoetische Stamm- und Vorläuferzelle)
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme in der 10. Revision der German Modification
IDS	Integrated Data Set (integrierte Analyse)
IQ	Intelligenzquotient
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LI	Late infantile (spätinfantil)
LJ	Late juvenile (spätjuvenil)
LLOQ	Lower limit of quantification (untere Nachweisgrenze)
LVV	Lentiviraler Vektor
MAS	Matched Analysis Set
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MLD	Metachromatische Leukodystrophie
mPB	Mobilized Peripheral Blood (mobilisiertes peripheres Blut)
NA	Not available
NHx	Natural History (Natürlicher Verlauf)
OR	Odds Ratio
PNS	Peripheres Nervensystem
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
RR	Relatives Risiko
sMFS	severe motor-impairment-free-survival (Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung)
SmPC	Summary of Product Characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)
SMQ	Standardised MedDRA Query
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
TIGET	Telethon Institute for Gene Therapy
UE	Unerwünschtes Ereignis
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Orchard Therapeutics (Netherlands) B.V.
Anschrift:	Prins Bernhardplein 200 1097 JB Amsterdam Niederlande

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme in der 10. Revision der German Modification; NA: Not available; PZN: Pharmazentralnummer

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Behandlung von metachromatischer Leukodystrophie (MLD), die durch Mutationen in beiden Allelen des Gens für die Arylsulfatase A (ARSA) gekennzeichnet ist, welche zu einer Verringerung der enzymatischen Aktivität von ARSA führt: bei Kindern mit im späten Säuglings- oder frühen Kindesalter auftretenden Formen, ohne klinische Manifestation der Erkrankung; bei Kindern mit der im frühen Kindesalter auftretenden Form mit frühzeitiger klinischer Manifestation der Erkrankung, die jedoch noch selbständig gehen können, vor dem Einsetzen einer kognitiven Verschlechterung (siehe Abschnitt 5.1).	17.12.2020	A
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“. Wortlaut des Verweises auf Abschnitt 5.1: Abschnitt 5.1: [...] Auf der Grundlage der Analyse klinisch relevanter Vorteile für die motorischen und kognitiven Funktionen wurde die Wirksamkeit nur bei Patienten aufgezeigt, die vor dem Einsetzen einer kognitiven Verschlechterung zu einem Zeitpunkt behandelt wurden, als sie noch in der Lage waren, ohne äußere Hilfe zu gehen. Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse sollte die Behandlung eines Patienten mit einer frühsymptomatischen EJ-Form der Erkrankung mit Libmeldy in Betracht gezogen werden: Wenn dieser Patient in der Lage ist, unabhängig zu gehen, was bedeutet, dass der GMFC-MLD Score des Patienten ≤ 1 ist, und wenn die kognitive Funktion des Patienten sich noch nicht verschlechtert hat, was bedeutet, dass der IQ des Patienten bei ≥ 85 liegt. [...] EJ: Early juvenile (frühjuvenil); GMFC-MLD: Gross Motor Function Classification in MLD; IQ: Intelligenzquotient; MLD: Metachromatische Leukodystrophie;</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von Kindern mit metachromatischer Leukodystrophie	Best Supportive Care

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichnung zu markieren.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat am 17.02.2020 (Beratungsanforderung 2019-B-297) stattgefunden. Da es sich bei Atidarsagen autotemcel (Handelsname: Libmeldy), nachfolgend OTL-200 genannt, um ein Orphan Drug handelt, erfolgt die Bewertung anhand des Evidenzkörpers, der aus der Zulassungsstudie 201222 sowie drei Early Access Programmen (EAPs) besteht. Zur Quantifizierung des Zusatznutzens von OTL-200 werden die Ergebnisse des Evidenzkörpers anhand einer integrierten Analyse (Integrated Data Set, IDS) im Modul 4A präsentiert. 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. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation (Kinder in der frühen Phase der im späten Säuglings- oder frühen Kindesalter auftretenden metachromatischen Leukodystrophie [MLD]), der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien.

Es kommt hinzu, dass die Bewertung in der Studie 201222 und den EAPs vom gleichen klinischen Team am gleichen Standort (Ospedale San Raffaele in Mailand) durchgeführt wurde

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

und so die im Rahmen der EAPs erzeugten klinischen Daten hinsichtlich ihrer Evidenzstärke mit denen der Studie 201222 vergleichbar sind.

Im Beratungsgespräch wurde folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) vom G-BA festgelegt, wenn es sich nicht um ein Orphan Drug Verfahren handeln würde:

- Best Supportive Care (BSC)

Unter BSC ist „eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Symptomlinderung und Verbesserung der Lebensqualität“ zu verstehen.

In der Regel erhalten die Patienten eine symptomatische Behandlung mit dem Schwerpunkt auf dem Management von Schmerzen und Symptomen sowie Unterstützung in der Pflege. Diese ist kontinuierlich erforderlich und kann in der Indikation MLD verschiedene Maßnahmen unter anderem aus den Bereichen Heilmittel, Hilfsmittel, Psychotherapie, operative und supportive Maßnahmen bis hin zur Hospizversorgung, abhängig von der patientenindividuellen Symptomatik, enthalten.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Die MLD ist eine äußerst seltene, autosomal-rezessiv vererbte lysosomale Speicherkrankheit. Sie wird verursacht durch Mutationen des Arylsulfatase A (ARSA) Gens, was in der Folge der Gen-Fehlfunktion zu einem Mangel des korrespondierenden Enzyms ARSA führt. Ein ARSA-Mangel führt zu einer Akkumulation von unzersetztem Substrat in den Lysosomen von Oligodendrozyten, Mikroglia, bestimmten Neuronen des zentralen Nervensystems (ZNS), Schwannzellen und Makrophagen des peripheren Nervensystems (PNS) sowie weiteren nicht-neuronalen Geweben (z. B. Gallenblase, Leber, Pankreas, Nieren), sodass eine fortschreitende Demyelinisierung und Neurodegeneration eintreten.

Die aufgeführten pathophysiologischen Vorgänge führen zu Gangstörungen bis hin zum Verlust der Gehfähigkeit, einer verzögerten geistigen Entwicklung bzw. dem Verschwinden bereits erlernter Fähigkeiten und ultimativ, zu schwerster Behinderung und zum Tod der Patienten.

Das Krankheitsbild der MLD zeigt eine präsymptomatische Phase mit normaler motorischer und kognitiver Entwicklung, gefolgt von einer symptomatischen Phase mit dem Auftreten erster Symptome. Nach Auftreten der ersten Symptome folgt ein Entwicklungsplateau, das bei der früheinsetzenden MLD (LI und EJ) kurz und bei der späteinsetzenden MLD länger und variabler ist. Die sich daran anschließende schnell fortschreitende Phase ist gekennzeichnet durch eine progrediente Demyelinisierung und Neurodegeneration sowie den daraus resultierenden Verlust motorischer und kognitiver Funktionen. Sobald die Patienten in die schnell fortschreitende Phase der Erkrankung eintreten, folgt ein vollständiger Verlust der gesamten motorischen und kognitiven Funktionen. Dieser Verlust ist ausschlaggebend für die Lebensqualität der Patienten, da hiermit ein stetig zunehmender Grad der Behinderung auf körperlicher und geistiger Ebene sowie daraus resultierend entsprechende Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens verbunden sind. Die Erkrankung führt – unabhängig vom Alter bei Auftreten der ersten Symptome und dem damit verbundenen zeitlichen Verlauf – mit Eintritt in die schnell fortschreitende Phase unweigerlich zu einem Verlust der Hirnfunktion und schließlich zum Tod.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der Evidenzkörper von OTL-200 beruht auf einer klinischen Studie (Studie 201222) und drei EAPs und besteht aus

- der pivotalen Studie 201222: eine nicht-randomisierte, laufende, offene, prospektive, vergleichende (nicht-parallele Kontrolle), monozentrische Studie mit an früheinsetzender (d. h. im späten Säuglingsalter [late infantile, LI] oder frühen Kindesalter [early juvenile, EJ] auftretender) MLD erkrankten Kindern (n = 20),
- dem Compassionate Use Program (CUP) 207394 (n = 1),
- dem CUP 206258 (n = 5)
- und dem Hospital Exemption (HE) Program HE 205029 (n = 3).

Zur Quantifizierung des Zusatznutzens von OTL-200 für die untersuchte Gesamtpopulation der MLD-Patienten werden die Ergebnisse des Evidenzkörpers anhand einer integrierten Analyse (Integrated Data Set, IDS) im Modul 4A präsentiert. 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. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation (Kinder in der frühen Phase der im späten Säuglings- oder frühen Kindesalter auftretenden MLD), der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien.

Es kommt hinzu, dass die Bewertung in der Studie 201222 und den EAPs vom gleichen klinischen Team am gleichen Standort (Ospedale San Raffaele in Mailand) durchgeführt wurde und so die im Rahmen der EAPs erzeugten klinischen Daten hinsichtlich ihrer Evidenzstärke mit denen der Studie 201222 vergleichbar sind.

Die Ergebnisse des IDS werden für die Mortalitäts-Endpunkte und für die Morbiditäts-Endpunkte sMFS und GMFC-MLD Level (Responder-Analyse und Ereigniszeitanalyse) anhand von 29 Patienten im OTL-200-Studienarm und 31 Patienten des TIGET-NHx-Studienarm dargestellt. Dieses entspricht der intention to treat (ITT) Population mit einem Vergleich zum TIGET-NHx-Studienarm. Das sMFS kombiniert dabei die Analysen für das Auftreten einer schweren motorischen Beeinträchtigung (GMFC-MLD Level ≥ 5) oder Tod und dient somit als Indikator für die Lebensqualität-fokussierte Überlebenswahrscheinlichkeit. Der Vergleich berücksichtigt den gesamten Beobachtungszeitraum nach einer Behandlung mit OTL-200 bzw. Längsschnittdaten aus dem TIGET-NHx-Studienarm. Es liegen keine Vergleichsdaten zur ARSA-Aktivität oder den eingesetzten neuropsychologischen Tests vor und eine Darstellung erfolgt deskriptiv für Patienten, die mit OTL-200 behandelt wurden (siehe Modul 4A Abschnitt 4.3.2.2.2.1).

Eine Darstellung der Ergebnisse auf Basis des Matched Analysis Set (MAS) erfolgt für jene Wirksamkeitsendpunkte, für die ein Matching zum Zeitpunkt Jahr 2 und Jahr 3 nach Behandlung präspezifiziert wurde. Das MAS umfasst 29 mit OTL-200 behandelte Patienten und 29 unbehandelte Patienten aus dem TIGET-NHx-Studienarm. Dieser Ansatz wurde

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

gewählt, da für diese spezifischen Endpunkte (GMFM Score und DQ Performance) ein Vergleich zwischen behandelten Patienten und Patienten mit natürlichem Krankheitsverlauf – anders als für die im Rahmen der ITT-Population dargestellten bzw. ausgewerteten Endpunkte – basierend auf der Entwicklung des Patienten zu einem präspezifizierten Zeitpunkt (z. B. Jahr 2) vorgenommen wird. Um einen möglichen Bias durch Unterschiede in Alter und Krankheitstyp zu Studieneintritt zu minimieren, wurden Daten für Patienten des TIGET-NHx-Studienarms zusätzlich retrospektiv erhoben mit dem Ziel, die Krankheitsprogression des jeweiligen Patienten abzubilden.

Das Matching basierte auf dem Alter der Patienten sowie dem Alter bei Auftreten der Erkrankung – dazu wurde die jeweilige Altersspanne aller behandelten LI- bzw. EJ-Patienten zu Jahr 2 und Jahr 3 nach Behandlung definiert. Für einen Vergleich wurden diejenigen LI- bzw. EJ-Patienten mit natürlichem Verlauf der Erkrankung bestimmt, die zu einem beliebigen Untersuchungszeitpunkt (prospektiv oder retrospektiv) in einem Alter waren, das innerhalb der jeweiligen Altersspanne zu Jahr 2 und/oder Jahr 3 lag. Dabei war eine Abweichung um bis zu 3 Monate im Hinblick auf die Untergrenze der Altersspanne zulässig. Das bedeutet, dass für eine Altersspanne von beispielsweise 43 bis 55 Monaten für alle behandelten LI-Patienten zu Jahr 2 jeder LI-Patient des TIGET-NHx-Studienarms zum Zwecke eines Vergleichs eingeschlossen werden konnte, der zum Zeitpunkt seiner Untersuchung zwischen 40 und 55 Monate alt war. Lagen für einen unbehandelten Patienten mehrere in Frage kommende Untersuchungszeitpunkte vor, wurde der früheste vollständige Datensatz zum Vergleich herangezogen. Zwei Patienten des TIGET-NHx-Studienarms erfüllten diese Kriterien für das Matching nicht (das Alter der Patienten lag zum Zeitpunkt der Untersuchung über der ermittelten Altersspanne behandelter Patienten) und wurden für die Analysen auf Basis des MAS ausgeschlossen.

In der untersuchten Gesamtpopulation der MLD-Patienten des IDS gibt es einen hohen Anteil von älteren Geschwisterkindern, die in der natürlichen Verlaufsstudie (TIGET Natural History, TIGET-NHx) untersucht wurden, denn die MLD wird aufgrund eines fehlenden Neugeborenen-Screenings häufig erst durch bereits erkrankte Geschwisterkinder identifiziert. Die Geschwisterkinder können insbesondere deshalb ein weiterer hilfreicher Vergleich sein, da sie mit dem gleichen Genotyp und der gleichen familiären und sozialen Umgebung die geringste Variabilität in den Ausgangsbedingungen für den Krankheitsverlauf zeigen sollten. Daher wurde im Evidenzkörper eine Geschwisterkinderanalyse durchgeführt, um zusätzliche Evidenz für den Zulassungsprozess zu generieren.

Für die Ableitung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse der untersuchten Gesamtpopulation der MLD-Patienten des Evidenzkörpers anhand des IDS herangezogen, supportiv sind im Modul 4A die Ergebnisse der Gesamtpopulation der MLD-Patienten der pivotalen Studie 201222 sowie der Geschwisterkinderanalyse dargestellt.

Tabelle 1-7 und Tabelle 1-8 beschreiben die patientenrelevanten Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Sicherheit) der Gesamtpopulation der MLD-Patienten des IDS zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens einer OTL-200-Behandlung im Vergleich zur natürlichen Verlaufsstudie (TIGET-NHx-Studienarm).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse des IDS (Mortalität und Morbidität)

IDS Dimension Endpunkt	OTL-200 vs. TIGET-NHx Effektschätzer; [95 %-KI]; p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/ Schadens
Mortalität			
Überlebensrate	ITT TIGET-NHx (N = 31) vs. OTL-200 (N = 29) 16 (52) vs. 26 (90) [Anzahl der Überlebenden, n (%)] OTL-200 vs. TIGET-NHx: RR = 1,74; 95 %-KI [1,209; 2,496]; p = 0,0028	1,74-fach statistisch signifikant höhere Überlebensrate unter OTL-200	Erheblicher Zusatznutzen
Alter zum Zeitpunkt des Todes	ITT TIGET-NHx (N = 31) vs. OTL-200 (N = 29) 13,30 [10,500; NA] vs. NA [NA; NA] (Median [Jahre] [95 %-KI]) OTL-200 vs. TIGET-NHx: HR = 0,42; 95 %-KI [0,118; 1,510]; p = 0,1852	58 % geringeres Sterberisiko unter OTL-200, Signifikanzberechnung durch wenige Todesfälle im OTL-200-Arm nicht aussagekräftig	
Morbidität: Motorik			
sMFS	ITT TIGET-NHx (N = 31) vs. OTL-200 (N = 29) 3 (10) vs. 24 (83) [Anzahl der Patienten mit sMFS, n (%)] OTL-200 vs. TIGET-NHx: RR = 8,55; 95 %-KI [2,880; 25,389]; p = 0,0001	8,55-fach statistisch signifikant höhere Überlebensrate ohne schwere motorische Beeinträchtigung unter OTL-200	Erheblicher Zusatznutzen, dramatischer Effekt
	ITT TIGET-NHx (N = 31) vs. OTL-200 (N = 29) Alter zum Zeitpunkt des Todes oder schwere motorische Beeinträchtigung 3,40 [2,700; 6,300] vs. NA [NA; NA] (Median [Jahre] [95 %-KI]) HR: 0,11; 95 %-KI [0,043; 0,295]; p < 0,0001	89 % geringeres Risiko unter OTL-200 eine schwere motorische Beeinträchtigung zu erleiden oder zu versterben und statistisch signifikant höhere Chance beeinträchtigungsfrei zu überleben. Der Median wurde im OTL-200-Studienarm nicht erreicht.	
GMFC-MLD Level ¹	ITT TIGET-NHx (N = 31) vs. OTL-200 (N = 29) 3 (10) vs. 27 (93) [Anzahl der Patienten mit GMFC-MLD Level < 5, n (%)] OTL-200 vs. TIGET-NHx: RR = 9,62; 95 %-KI [3,267; 28,330]; p < 0,0001	9,62-fach statistisch signifikant höhere Chance unter OTL-200 ein GMFC-Level < 5 aufrecht zu erhalten	Erheblicher Zusatznutzen, dramatischer Effekt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

IDS Dimension Endpunkt	OTL-200 vs. TIGET-NHx Effektschätzer; [95 %-KI]; p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/ Schadens
	<p>ITT Alter bis zum GMFC-MLD Level \geq 5 3,40 [2,700; 6,300] vs. NA [NA; NA] (Median [Jahre] [95 %-KI]) HR: 0,09; 95 %-KI [0,020; 0,364]; p = 0,0009</p>	<p>91 % geringeres Risiko unter OTL-200 eine schwere motorische Beeinträchtigung zu erleiden (GMFC-Level \geq 5)</p>	
Gesamt GMFM Score (%)	<p>MAS TIGET-NHx (N = 29) vs. OTL-200 (N = 29) <u>Jahr 2:</u> 24,47 (28,778) vs. 74,90 (25,786) [MW (SD)] OTL-200 vs. TIGET-NHx Hedges'g = 1,81; 95 %-KI [1,074; 2,551]; p \leq 0,0001 <u>Jahr 3:</u> 10,03 (14,907) vs. 73,03 (28,757) [MW (SD)] OTL-200 vs. TIGET-NHx Hedges'g = 2,78; 95 %-KI [1,929; 3,628]; p \leq 0,0001</p>	<p>Klinisch relevante und statistisch signifikant geringere motorische Beeinträchtigung unter OTL-200 (KI des Hedges'g liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2)</p>	Erheblicher Zusatznutzen
Morbidität: Kognitive Fähigkeiten			
Neuropsychologische Tests	<p>ITT OTL-200 (N = 29) <u>Gesamt IQ:</u> [Responder IQ > 55, N/n (%)] Jahr 2: 9/9 (100) Jahr 3: 14/14 (100) <u>Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index IQ:</u> [Responder IQ > 55, N/n (%)] Jahr 2: 8/5 (62) Jahr 3: 12/9 (75) <u>Arbeitsgedächtnis-Index IQ:</u> [Responder IQ > 55, N/n (%)] Jahr 2: 7/7 (100) Jahr 3: 6/6 (100) <u>Verbaler IQ:</u> [Responder IQ > 55, N/n (%)] Jahr 2: 18/17 (94) Jahr 3: 15/13 (87)</p>	<p>Der Großteil der mit OTL-200 behandelten Patienten zeigt zu den Messzeitpunkten (Jahr 2 und Jahr 3) einen IQ > 55 in den neuropsychologischen Tests, d. h. keine schwere geistige Behinderung.</p>	Erheblicher Zusatznutzen, dramatischer Effekt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

IDS Dimension Endpunkt	OTL-200 vs. TIGET-NHx Effektschätzer; [95 %-KI]; p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/ Schadens
	Performance Score IQ: [Responder IQ > 55, N/n (%)] Jahr 2: 19/17 (89) Jahr 3: 16/14 (88)		
DQ Performance	<p>MAS TIGET-NHx (N = 29) vs. OTL-200 (N = 29) Jahr 2: 0 (0) vs. 15 (79) [Responder DQ/IQ ≥ 85, n (%)] OTL-200 vs. TIGET-NHx RR: 26,35; 95 %-KI [1,700; 408,463]; p = 0,0193 Jahr 3: 0 (0) vs. 12 (75) [Responder DQ/IQ ≥ 85, n (%)] OTL-200 vs. TIGET-NHx RR: 25,00; 95 %-KI [1,605; 389,347]; p = 0,0216</p> <p>MAS TIGET-NHx (N = 29) vs. OTL-200 (N = 29) Jahr 2: 22,74 (27,493) vs. 92,54 (34,850) [MW (SD)] OTL-200 vs. TIGET-NHx Hedges'g = 2,15, 95 %-KI [1,297; 3,004]; p ≤ 0,0001 Jahr 3: 12,05 (21,690) vs. 92,25 (37,962) [MW (SD)] OTL-200 vs. TIGET-NHx Hedges'g = 2,53, 95 %-KI [1,571; 3,487]; p ≤ 0,0001</p>	Statistisch signifikante und klinisch relevante normale kognitive Entwicklung (DQ/IQ ≥ 85) unter OTL-200 (KI des Hedges'g liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2)	Erheblicher Zusatznutzen, dramatischer Effekt
Morbidität: Indirekter Nachweis für ein erfolgreiches nachhaltiges Multiliniens-Engraftment			
ARSA-Aktivität	<p>ITT OTL-200 (N = 29) Jahr 2: Rate Ratio 10,91; 95 %-KI [5,576; 21,334]; p ≤ 0,0001 Jahr 3: Rate Ratio 23,92; 95 %-KI [12,046; 47,495]; p ≤ 0,0001</p>	Statistisch signifikante Rekonstitution der ARSA-Aktivität in den normalen Referenzbereich	Supportive Daten
¹ Ab einem GMFC-MLD Level von 5 ist eine schwere Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegeben, da die Patienten sich nicht mehr fortbewegen können und nicht ohne Unterstützung sitzen können. Nur die Kopfkontrolle ist im Level 5 weiterhin erhalten, wohingegen im Level 6 dann zusätzlich weder Kopf- noch Rumpfkontrolle möglich sind.			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

IDS Dimension Endpunkt	OTL-200 vs. TIGET-NHx Effektschätzer; [95 %-KI]; p-Wert	Ergebnis	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens/ Schadens
<p>Erläuterung der Analyse-Populationen:</p> <p>ITT: Die Mortalitäts-Endpunkte und die Morbiditäts-Endpunkte sMFS und GMFC-MLD Level (Responder-Analyse und Ereigniszeitanalyse) werden anhand von 29 Patienten im OTL-200-Studienarm und 31 Patienten des TIGET-NHx-Studienarm dargestellt. Dieses entspricht der intention to treat (ITT) Population mit einem Vergleich zum TIGET-NHx-Studienarm. Das sMFS kombiniert dabei die Analysen für das Auftreten einer schweren motorischen Beeinträchtigung (GMFC-MLD Level ≥ 5) oder Tod und dient somit als Indikator für die Lebensqualität-fokussierte Überlebenschancenwahrscheinlichkeit. Der Vergleich berücksichtigt den gesamten Beobachtungszeitraum nach einer Behandlung mit OTL-200 bzw. Längsschnittdaten aus dem TIGET-NHx-Studienarm. Die Morbiditätsendpunkte ARSA-Aktivität und neuropsychologische Tests sowie die Sicherheitsendpunkte werden für 29 Patienten des OTL-200-Studienarm dargestellt, da kein Vergleich zum TIGET-NHx-Studienarm vorlag (siehe Modul4A Abschnitt 4.3.2.2.2.1).</p> <p>MAS: Eine Darstellung der Ergebnisse auf Basis des Matched Analysis Set (MAS) erfolgt für jene Wirksamkeitsendpunkte, für die ein Matching zum Zeitpunkt Jahr 2 und Jahr 3 nach Behandlung präspezifiziert wurde. Das MAS umfasst 29 mit OTL-200 behandelte Patienten und 29 unbehandelte Patienten aus dem TIGET-NHx-Studienarm. Dieser Ansatz wurde gewählt, da für diese spezifischen Endpunkte (GMFM Score und DQ Performance) ein Vergleich zwischen behandelten Patienten und Patienten mit natürlichem Krankheitsverlauf – anders als für die im Rahmen der ITT-Population dargestellten bzw. ausgewerteten Endpunkte – basierend auf der Entwicklung der Patienten zu einem präspezifizierten Zeitpunkt (z. B. Jahr 2) vorgenommen wird. Um einen möglichen Bias durch Unterschiede in Alter und Krankheitstyp zu Studieneintritt zu minimieren, wurden Daten für Patienten des TIGET-NHx-Studienarms zusätzlich retrospektiv erhoben mit dem Ziel, die Krankheitsprogression des jeweiligen Patienten abzubilden.</p> <p>Das Matching basierte auf dem Alter der Patienten sowie dem Alter bei Auftreten der Erkrankung – dazu wurde die jeweilige Altersspanne aller behandelten LI- bzw. EJ-Patienten zu Jahr 2 und Jahr 3 nach Behandlung definiert. Für einen Vergleich wurden diejenigen LI- bzw. EJ-Patienten mit natürlichem Verlauf der Erkrankung bestimmt, die zu einem beliebigen Untersuchungszeitpunkt (prospektiv oder retrospektiv) in einem Alter waren, das innerhalb der jeweiligen Altersspanne zu Jahr 2 und/oder Jahr 3 lag. Dabei war eine Abweichung um bis zu 3 Monate im Hinblick auf die Untergrenze der Altersspanne zulässig. Das bedeutet, dass für eine Altersspanne von beispielsweise 43 bis 55 Monaten für alle behandelten LI-Patienten zu Jahr 2 jeder LI-Patient des TIGET-NHx-Studienarms zum Zwecke eines Vergleichs eingeschlossen werden konnte, der zum Zeitpunkt seiner Untersuchung zwischen 40 und 55 Monate alt war. Lagen für einen unbehandelten Patienten mehrere in Frage kommende Untersuchungszeitpunkte vor, wurde der früheste vollständige Datensatz zum Vergleich herangezogen. Zwei Patienten des TIGET-NHx-Studienarms erfüllten diese Kriterien für das Matching nicht (das Alter der Patienten lag zum Zeitpunkt der Untersuchung über der ermittelten Altersspanne behandelte Patienten). Diese beiden Patienten wurden daher für die Analysen auf Basis des MAS ausgeschlossen.</p> <p>ARSA: Arylsulfatase A; ARR: Absolute Risikoreduktion; DQ: Developmental Quotient (Entwicklungsquotient); GMFC-MLD: Gross Motor Function Classification bei Patienten mit metachromatischer Leukodystrophie (MLD); GMFM: Gross Motor Function Measure; IDS: Integrated Data Set (integrierte Analyse); ITT: Intention-to-treat; IQ: Intelligenzquotient; KI: Konfidenzintervall; MLD: Metachromatische Leukodystrophie; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NA: Not available; NHx: Natural History (Natürlicher Verlauf); OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; sMFS: severe motor impairment-free-survival (Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung); TIGET: Telethon Institute for Gene Therapy</p>			

Mortalität

Zum Zeitpunkt der integrierten Datenanalyse des Evidenzkörpers lebten in der untersuchten Gesamtpopulation 90 % der OTL-200 behandelten Patienten im Vergleich zu 52 % der unbehandelten Patienten im TIGET-NHx-Studienarm. Die Therapie mit OTL-200 führt zu einer statistisch signifikant höheren Überlebensrate unter den behandelten Patienten (RR = 1,74; 95 %-KI [1,209; 2,496]; p = 0,0028). Das mediane Alter zum Zeitpunkt des Todes wurde im OTL-200-Studienarm nicht erreicht, der Effekt ist zugunsten von OTL-200, aber nicht statistisch signifikant (HR = 0,42; 95 %-KI [0,118; 1,510]; p = 0,1852).

Zwei mit OTL-200 behandelte Patienten erreichten die schnell fortschreitende Phase der Erkrankung, bevor die Therapie mit OTL-200 durchgeführt wurde. Diese zwei Patienten verstarben an einer mit der Erkrankung verbundenen Dysphagie 8 bzw. 15 Monate nach erfolgter Behandlung. Beide Patienten erhielten auf Wunsch der Eltern keine weiteren supportiven Maßnahmen und somit auch keine perkutane endoskopische Gastrostomie zur Ernährung der Patienten; dies kann sich zur Best Supportive Care Behandlung im TIGET-NHx-Studienarm unterscheiden. Da die Therapie bei diesen Patienten erfolgte, nachdem die schnell fortschreitende Phase der Erkrankung begonnen hatte, wurde die Zulassung daher auf Patienten mit der im frühen Kindesalter auftretenden MLD und frühzeitiger klinischer Manifestation der Erkrankung beschränkt, die noch selbständig gehen können und noch kein Einsetzen einer kognitiven Verschlechterung zeigen (siehe Abschnitt 5.1 der SmPC).

Ein Patient verstarb aufgrund einer zerebralen Ischämie 13,8 Monate nach der Genterapie. Dieser Todesfallsteht wurde jedoch als nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation oder der Krankheitsprogression stehend bewertet.

Eine Studie zum natürlichen Verlauf der MLD von Mahmood *et al.* zeigt, dass die 5-Jahres-Überlebensrate für spätinfantile Patienten nach Symptombeginn bei 25 % liegt. Nach 10 Jahren lebte keiner dieser Patienten mehr. Bei Patienten mit juveniler MLD, deren mittleres Alter bei der Diagnose 10 Jahre beträgt, liegen die 5- bzw. 10-Jahres-Überlebensrate bei 70 % bzw. 44 %. Bisherige Verbesserungen der Therapie waren darauf ausgerichtet, dass Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium der Krankheit mit schweren motorischen und kognitiven Beeinträchtigungen besser und länger palliativ versorgt werden konnten. Letztendlich führt die Erkrankung zum frühzeitigen Tod, da bisher keine kausale kurative Therapieoption zur Verfügung stand.

Die im Dossier dargestellte Verlängerung des Überlebens unter OTL-200 muss gemäß des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) als ‚dramatischer Effekt‘ eingeordnet werden. Im Methodenpapier wird *„für die Einordnung als dramatischer Effekt die ausreichend sichere Dokumentation des schicksalhaften Verlaufs der Erkrankung in der Literatur und der Diagnosestellung bei den Patientinnen und Patienten in der zu bewertenden Studie“* angeführt, welche durch die Behandlung substantiell verbessert wird.

Für die Dimension Mortalität ist aus Sicht von Orchard Therapeutics ein **erheblicher Zusatznutzen** für OTL-200 abzuleiten. Die vorliegenden klinischen Daten lassen den Schluss

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zu, dass es sich bei OTL-200 um eine potenziell kurative Therapieoption handelt. Die europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) vertritt eine identische Auffassung.

Morbidität: Motorik*Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung (severe motor impairment-free survival, sMFS)*

Die Gross Motor Function Classification in MLD (GMFC-MLD) ist ein standardisiertes Bewertungssystem der grobmotorischen Funktion von MLD-Patienten. Ab einem GMFC-MLD Level von 5 ist eine schwere Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegeben, da die Patienten sich in diesem Stadium weder eigenständig fortbewegen noch ohne Unterstützung sitzen können. Nur die Kopfkontrolle ist im Level 5 weiterhin erhalten, wohingegen im Level 6 dann zusätzlich weder Kopf- noch Rumpfkontrolle möglich sind. Die Aufrechterhaltung des GMFC-MLD Level < 5 ist daher von sehr großer Bedeutung für die Patienten. Eine Analyse von Kehrer *et al.* zeigt, dass MLD-Patienten, die mit Best Supportive Care behandelt wurden, bereits sehr frühzeitig das GMFC-MLD Level ≥ 5 erreichen und somit eine schwere Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erleiden (LI-Patienten: mediane Zeit 1,15 Jahre, EJ-Patienten: mediane Zeit 2,47 Jahre).

In der Analyse des *Überlebens ohne schwere motorische Beeinträchtigung (severe motor impairment-free survival, sMFS)* wurde die Zeit von der Geburt bis zum Erreichen eines GMFC-MLD Level von 5 (definiert als Verlust der Fähigkeit zur eigenständigen Fortbewegung und Fähigkeit zum Sitzen ohne Unterstützung; lediglich Kontrolle des Kopfes möglich) oder höher oder Tod aus jeglichen Gründen erfasst.

Um den Erfolg der Genterapie bewerten zu können, muss berücksichtigt werden, dass die bisherige Palliativversorgung der Patienten durch die Eltern sehr unterschiedlich gehandhabt wird. Es handelt sich hierbei um einen individuellen Entscheidungsprozess der Eltern gemeinsam mit dem betreuenden Arzt: Während einige Eltern eine langfristige Palliativpflege wählen, lehnen andere jegliche palliative Therapie ab, um das Leiden ihres Kindes nicht zu verlängern. Der bewusste Entscheidungsprozess für oder gegen eine Palliativversorgung findet im Regelfall spätestens bei vollständigem Verlust der eigenständigen Fortbewegung und kompletter Bettlägerigkeit des Kindes statt. Im Fall von MLD kann dies messbar operationalisiert werden durch den GMFC-MLD und ist gleichzusetzen mit dem Level 5 auf der zugrundeliegenden Skala. Im Endpunkt sMFS wird daher das Erreichen eines GMFC-MLD Levels von 5 oder höher neben dem Tod als weiteres Ereignis berücksichtigt, da es einen Indikator für die Lebensqualität-fokussierte Überlebenswahrscheinlichkeit darstellt.

Es konnte eine statistisch signifikante beeinträchtigungsfreie Überlebensrate ohne schwere motorische Einschränkungen unter OTL-200 gezeigt werden (RR = 8,55; 95 %-KI [2,880; 25,389]; $p = 0,0001$). Es waren 83 % der OTL-200-Patienten ereignisfrei, sodass die Fähigkeit der Fortbewegung und/oder die autonome Sitzfähigkeit (GMFC-MLD Level < 5) aufrechterhalten werden konnte, wohingegen dies nur bei 10 % der Patienten im TIGET-NHx-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studienarm der Fall war. Dies ist eine statistisch signifikante und klinische relevante Verbesserung für MLD-Patienten.

Es besteht für mit OTL-200 behandelte Patienten ein 89 % geringeres Risiko, eine schwere motorische Einschränkung zu erleiden oder zu versterben (HR = 0,11; 95 %-KI [0,043; 0,295]; $p < 0,0001$). Dies demonstriert eine dramatische Verbesserung für MLD-Patienten, die mit OTL-200 behandelt werden, im Vergleich zu unbehandelten Patienten im TIGET-NHx-Studienarm. Die Kaplan-Meier-Kurve separiert sich ab einem Alter von 2 Jahren deutlich (siehe Abbildung 4-9 Modul 4A).

Daher ist analog zum IQWiG basierend auf der Publikation von Guyatt *et al.* ein dramatischer Effekt abzuleiten.

In der Gesamtschau ist für diesen Endpunkt ein **erheblicher Zusatznutzen** abzuleiten.

Gross Motor Function Classification MLD Level (GMFC-MLD Level)

In der Analyse des GMFC-MLD Levels wurde die Anzahl der Patienten mit GMFC-MLD Level < 5 erfasst sowie die Zeit bis zum Erreichen des GMFC-MLD Level ≥ 5 . Ab einem GMFC Level von 5 ist eine schwere Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegeben, da die Patienten sich weder eigenständig fortbewegen noch ohne Unterstützung sitzen können. Lediglich die Kopfkontrolle ist im Level 5 noch erhalten, im Level 6 sind diese Funktionen dann alle nicht mehr möglich. Die Aufrechterhaltung des GMFC-MLD Level < 5 ist daher von sehr großer Bedeutung für die Patienten.

Durch die Therapie mit OTL-200 besteht eine 9,62-fach statistisch signifikant höhere Chance, das GMFC-MLD Level < 5 beizubehalten und somit keine schwere Beeinträchtigung der Lebensqualität zu erfahren (RR = 9,62; 95 %-KI [3,267; 28,330]; $p < 0,0001$). Der Großteil der Patienten im TIGET-NHx-Studienarm verliert die Fähigkeit, sich selbständig fortzubewegen oder ohne Unterstützung zu sitzen, bereits im Alter von 2 – 3 Jahren (medianes Alter: 3,4 Jahre). Diese Ergebnisse sind konsistent mit der Literatur zum natürlichen Verlauf der Erkrankung, die berichtet, dass diese Fähigkeiten spätestens ab einem Alter von 3 Jahren verloren gehen.

Es besteht ein 91 % statistisch signifikant geringeres Risiko für mit OTL-200 behandelte Patienten eine schwere motorische Einschränkung (GMFC-MLD Level ≥ 5) zu erleiden (HR = 0,09; 95 %-KI [0,020; 0,364]; $p = 0,0009$).

Daher leitet Orchard Therapeutics analog zum IQWiG basierend auf der Publikation von Guyatt *et al.* einen dramatischen Effekt ab.

In der Gesamtschau ist für diesen Endpunkt ein **erheblicher Zusatznutzen** abzuleiten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*Gross Motor Function Measure (GMFM) Score*

Der GMFM wurde als ein Evaluationsinstrument zur Erfassung von Veränderungen motorischer Funktionen speziell bei Kindern mit spastischen Cerebralpareesen entwickelt. Es erfüllt die methodischen Voraussetzungen für eine valide Messung von Behandlungseffekten. Die hohe Testgüte des Instrumentes hat zu einer raschen internationalen Verbreitung und Anwendung in Klinik und Forschung geführt. Der Einsatz ist verbunden mit dem Anspruch, die Effizienz gängiger Therapieverfahren besser beurteilen zu können.

Die motorischen Fähigkeiten wurden zu Jahr 2 und Jahr 3 nach Behandlung mit OTL-200 klinisch relevant aufrechterhalten im Vergleich zu unbehandelten Patienten (Jahr 2: Hedges'g = 1,81; 95 %-KI [1,074; 2,551]; $p < 0,0001$; Jahr 3: Hedges'g = 2,78; 95 %-KI [1,929; 3,628]; $p < 0,0001$). Das Konfidenzintervall des Hedges'g liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Der statistisch signifikante und klinisch relevante Behandlungsunterschied zwischen alters-gematchten behandelten Patienten (OTL-200) und unbehandelten Patienten (TIGET-NHx-Studienarm) nach Jahr 2 und Jahr 3 zeigt sich ebenfalls in den jeweiligen Einzel-Domänen des GMFM.

Aus den vorliegenden Ergebnissen ist ein **erheblicher Zusatznutzen** abzuleiten.

*Morbidität: Kognitive Fähigkeiten**Neuropsychologische Tests*

Neben den Auswirkungen der MLD auf die motorischen Funktionen zeigen MLD-Patienten außerdem einen Verlust kognitiver Funktionen. Diese werden schrittweise mit fortlaufender Krankheitsprogression und der damit einhergehenden zunehmenden Demyelinisierung und Hirnatrophie immer weiter eingeschränkt. Neuropsychologische Tests wurden in Abhängigkeit des Alters und des kognitiven Status des Patienten angewendet, um die neuropsychologischen Scores (Gesamt-Intelligenzquotient (IQ), Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index, Arbeitsgedächtnis-Index, verbaler IQ, Performance IQ) zu ermitteln.

Ein IQ von ≤ 55 gilt als Schwelle für eine schwere geistige Behinderung, daher wurde diese Schwelle als Grenze für die Analyse gewählt.

Der Großteil der mit OTL-200 behandelten Patienten zeigt zu den Messzeitpunkten (Jahr 2 und Jahr 3) einen IQ > 55 in den neuropsychologischen Scores, d. h. keine schwere geistige Behinderung (Tabelle 1-7).

Entwicklungsquotient (Developmental Quotient, DQ) Performance

Zur Beschreibung der kognitiven Beeinträchtigung wurde zusätzlich der Entwicklungsquotient Performance (DQ/IQ) erhoben. IQ Werte der neuropsychologischen Scores (Gesamt-IQ, Verarbeitungsgeschwindigkeitsindex, Arbeitsgedächtnis-Index, verbaler IQ, Performance Score) erreichen einen Bodeneffekt bei einem IQ < 40 , wodurch die Reliabilität eingeschränkt ist. Daher berücksichtigt der DQ Performance das Lebensalter und gilt als numerischer

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Indikator für die kognitive Entwicklung eines Kindes. Eine normale kognitive Entwicklung ist definiert als ein DQ/IQ von ≥ 85 .

Der Entwicklungsquotient Performance zeigt, dass die mit der Progression der MLD einhergehende kognitive Einschränkung durch die Therapie mit OTL-200 statistisch signifikant aufgehalten werden kann (Jahr 2: RR = 26,35, 95 %-KI [1,700; 408,463]; $p = 0,0193$; Jahr 3: RR = 25,00; 95 %-KI [1,605; 389,347]; $p = 0,0216$). Insgesamt 79 % (Jahr 2) bzw. 75 % (Jahr 3) der Patienten, die mit OTL-200 behandelt wurden, hatten einen DQ/IQ ≥ 85 . Dieses entspricht einer normalen kognitiven Entwicklung und einem dramatischen Effekt. Alle 16 unbehandelten TIGET-NHx-Patienten, für die eine neuropsychologische Beurteilung vorlag, wiesen eine schwere kognitive Beeinträchtigung (d. h. IQ/DQ unter 55 und nahe 0) auf.

Zwei Jahre nach Behandlung mit OTL-200 zeigen die behandelten Patienten im IDS einen höheren Entwicklungsquotienten Performance, d.h. eine geringere kognitive Beeinträchtigung als die gematchten, unbehandelten Patienten im TIGET-NHx-Studienarm. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zwischen behandelten Patienten und altersgematchten unbehandelten Patienten im TIGET-NHx-Studienarm nach Jahr 2 und Jahr 3 (Jahr 2: Hedges'g = 2,15, 95 %-KI [1,297; 3,004]; $p \leq 0,0001$; Jahr 3: Hedges'g = 2,53, 95 %-KI [1,571; 3,487]; $p \leq 0,0001$), da das Hedges' g außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2] liegt.

Daher ist analog zum IQWiG basierend auf der Publikation von Guyatt *et al.* ein dramatischer Effekt abzuleiten.

In der Gesamtschau ist für diesen Endpunkt ein **erheblicher Zusatznutzen** abzuleiten.

Morbidität: Indirekter Nachweis für ein nachhaltiges Multiliniien-Engraftment*ARSA-Aktivität*

Die Erfassung der ARSA-Aktivität dient als Nachweis für die erfolgreiche Transduktion der genkorrigierten Zellen, was essentiell zum Nachweis eines nachhaltigen Multiliniien-Engraftments und einer damit assoziierten langanhaltenden ARSA-Produktion ist.

Bei allen mit OTL-200 behandelten Patienten wurde eine Rekonstitution der ARSA-Aktivität im hämatopoetischen System beobachtet. Die mittlere ARSA-Aktivität stieg nach der Therapie an und erreichte nach 3 Monaten den normalen Referenzbereich.

Der Anstieg der ARSA-Aktivität war statistisch signifikant im Vergleich zu Baseline für Jahr 2 (Rate Ratio: 10,91; 95 %-KI [5,576; 21,334]; $p < 0,0001$) als auch Jahr 3 (Ratio: 23,92; 95 %-KI [12,046; 47,495]; $p < 0,0001$).

Die Ergebnisse der Mittelwertveränderung der ARSA-Aktivität bis Jahr 7 im IDS zeigen, dass eine einmalige intravenöse Verabreichung von OTL-200 zu einer Rekonstitution der ARSA-Aktivität innerhalb des normalen Referenzbereichs führt und während der gesamten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dauer der Nachbeobachtung stabil im normalen Bereich oder darüber liegt (siehe Abbildung 1-1).

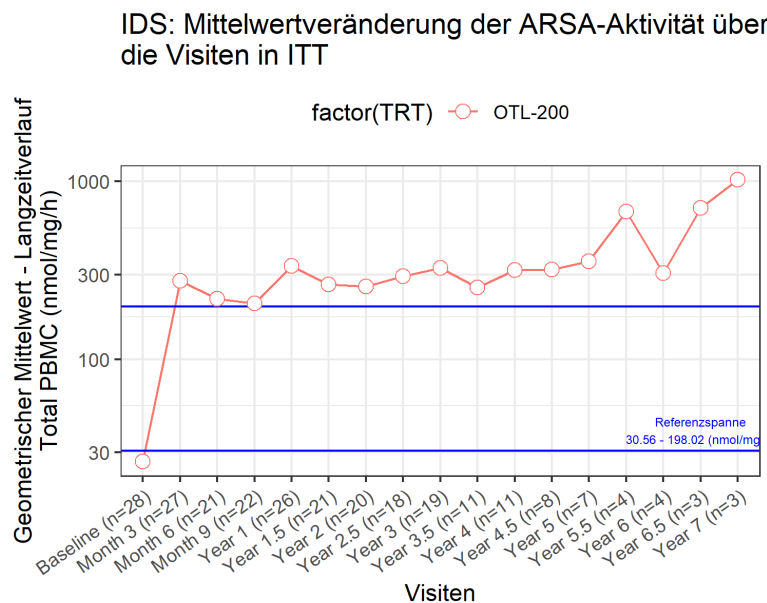


Abbildung 1-1: IDS – Ergebnisse für „Mittelwertveränderung ARSA-Aktivität über die Zeit (bis Jahr 7)“, nicht randomisierte vergleichende Studien

Die untere Nachweisgrenze (lower limit of quantification, LLOQ) liegt bei 25,79 nmol/mg/h. Der Referenzbereich von erwachsenen Spendern liegt zwischen 30,56 nmol/mg/h und 198,02 nmol/mg/h, dargestellt anhand der blauen Linien in der Abbildung.

Nach einem erfolgreichen und stabilen Engraftment bei dem Patienten wird davon ausgegangen, dass die Wirkung des Produkts dauerhaft bestehen bleibt. Diese Dauerhaftigkeit der Effekte lässt sich v. a. anhand der folgenden zwei Faktoren erklären: Zum einen wird OTL-200 durch einen lentiviralen Vektor (LVV) transduziert, der es ermöglicht, das korrigierte Gen direkt in das Genom der Zielzelle zu integrieren, sodass es bei jeder Teilung oder Differenzierung der Zelle repliziert wird. Somit wird das korrigierte Gen auch an die Tochtergeneration der hämatopoetischen Stammzellen weitergegeben. Zum anderen kann aufgrund der Fähigkeit zur Selbsterneuerung von hämatopoetischen Stamm- und Vorläuferzellen (Hematopoietic Stem and Progenitor Cell, HSPC) davon ausgegangen werden, dass mit dem erfolgreichen Engraftment genetisch veränderter HSPC im Gehirn ein stetiger Nachschub dieser genetisch veränderten HSPC und ihrer Nachkommen über die Lebensdauer erfolgt.

Nach Verabreichung von OTL-200 kommt es zu einer Neubesiedelung (Engraftment) des hämatopoetischen Kompartiments mit diesen Zellen und anschließender Regeneration der genetisch veränderten Zellen. Eine Subpopulation der infundierten HSPC und/oder der von ihnen abstammenden myeloischen Zellen kann über die Blut-Hirn-Schranke ins Gehirn wandern und sich im ZNS als Mikroglia oder perivaskuläre ZNS-Makrophagen und im PNS als endoneurale Makrophagen etablieren. Diese genetisch veränderten Zellen können das

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

funktionelle ARSA-Enzym produzieren und sezernieren, welches dann von den umgebenden Zellen aufgenommen werden kann. Dieser Prozess wird als „Cross Correction“ bezeichnet und ermöglicht den Abbau oder die Verhinderung der Einlagerung schädlicher Sulfatide auch in den nicht genkorrigierten Zellen. Nach einem erfolgreichen und stabilen Engraftment bei dem Patienten wird davon ausgegangen, dass die Wirkung des Produkts dauerhaft bestehen bleibt.

Die Erfassung der ARSA-Aktivität sind supportive pharmakodynamische Daten zum Nachweis der erfolgreicher Transduktion und des nachhaltigen Multilinie-Engraftments. Sie werden nicht zur Ableitung des Zusatznutzens verwendet.

Potenzielle Effektmodifikatoren

Der Behandlungseffekt von OTL-200 zeigt sich sowohl bei weiblichen als auch bei männlichen Patienten. Anhand des Endpunktes „Alter bis zum Zeitpunkt des Todes oder schwere motorische Beeinträchtigung“ kann für beide phänotypische Ausprägungen der Erkrankung eine dramatische Verbesserung erreicht werden im Vergleich zu unbehandelten Patienten im TIGET-NHx-Studienarm. Es zeigt sich eindeutig, dass die Patienten unabhängig vom Krankheitstyp von der Therapie mit OTL-200 profitieren. Der Endpunkt sMFS ist ein Indikator für das Überleben und somit für den Erfolg der Gentherapie. Sobald ein Patient das GMFC-MLD Level ≥ 5 erreicht oder stirbt, entspricht dies einem Therapieversagen. Bei den beiden Todesfällen, die auf eine Dysphagie zurückzuführen sind, erhielten die Patienten auf Wunsch der Eltern keine weiteren supportiven Maßnahmen und somit keine perkutane endoskopische Gastrostomie. Die Therapie wurde bei diesen Patienten im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung begonnen, daher sind in der SmPC die Bedingungen genannt, dass Kinder mit der im frühen Kindesalter auftretenden MLD mit frühzeitiger klinischer Manifestation der Erkrankung noch selbständig gehen können müssen sowie vor dem Einsetzen einer kognitiven Verschlechterung (siehe Abschnitt 5.1 der SmPC).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sicherheit

Die folgende Tabelle 1-8 zeigt die Gesamtraten beobachteter UE. Eine Einteilung nach Schweregrad wird auf Basis von Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Kriterien vorgenommen. Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads sowie milde UE (CTCAE-Grad ≤ 2), die bei mindestens 10% der Patienten auftraten werden gemäß System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) dargestellt. Darüber hinaus werden schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten gemäß SOC und PT dargestellt.

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse des IDS (Sicherheit)

IDS Endpunkt	OTL-200 N = 29 Anzahl n (%)
Patienten mit mindestens einem UE (jeglichen Grads)¹	29 (100)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	26 (90)
PT Infektion der oberen Atemwege	14 (48)
PT Gerätebezogene Infektion	9 (31)
PT Ohrinfektion	7 (24)
PT Konjunktivitis	6 (21)
PT Gastroenteritis	4 (14)
PT Pneumonie	4 (14)
PT Scharlach	3 (10)
PT Windpocken	3 (10)
PT Atemwegsinfektion	3 (10)
PT Clostridium difficile-Kolitis	3 (10)
PT Harnwegsinfektion	3 (10)
PT Virusinfektion	3 (10)
SOC Untersuchungen	23 (79)
PT Erhöhtes Immunglobulin E im Blut	13 (45)
PT Vitamin D erniedrigt	7 (24)
PT Erhöhtes Serum-Ferritin	6 (21)
PT Erniedrigter BMI	4 (14)
PT Positiver Antikörpertest	4 (14)
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	23 (79)
PT Stomatitis	12 (41)
PT Enteritis	6 (21)
PT Erbrechen	6 (21)
PT Dysphagie	4 (14)
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	23 (79)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

IDS Endpunkt	OTL-200 N = 29 Anzahl n (%)
PT Febrile Neutropenie	23 (79)
PT Neutropenie	5 (17)
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	22 (76)
PT Gangstörung	15 (52)
PT Schleimhautentzündung	10 (34)
PT Fieber	7 (24)
PT Grippeähnliche Erkrankung	3 (10)
SOC Leber- und Gallenerkrankungen	16 (55)
PT Gallenblasenpolyp	4 (14)
PT Hepatomegalie	4 (14)
PT Vergrößerung der Gallenblase	3 (10)
PT Venöse okklusive Leberkrankheit	3 (10)
SOC Erkrankungen des Nervensystems	15 (52)
PT Motorische Funktionsstörung	9 (31)
PT Spastik	9 (31)
PT Aphasie	6 (21)
PT Ataxie	5 (17)
PT Dysarthrie	5 (17)
PT Kognitive Störung	4 (14)
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	14 (48)
PT Erythematöser Hautausschlag	6 (21)
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	9 (31)
PT Kopfverletzung	4 (14)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (24)
PT Epistaxis	3 (10)
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	7 (24)
PT Osteoporose	3 (10)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	6 (21)
PT Metabolische Azidose	4 (14)
SOC Augenerkrankungen	5 (17)
SOC Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	5 (17)
PT Phimose	3 (10)
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	3 (10)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

IDS Endpunkt	OTL-200 N = 29 Anzahl n (%)
Patienten mit mindestens einem milden UE (CTCAE \leq 2) ¹	29 (100)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	25 (86)
PT Infektion der oberen Atemwege	14 (48)
PT Ohrinfektion	7 (24)
PT Konjunktivitis	6 (21)
PT Gastroenteritis	4 (14)
PT Gerätebezogene Infektion	4 (14)
PT Scharlach	3 (10)
PT Windpocken	3 (10)
PT Harnwegsinfektion	3 (10)
PT Virusinfektion	3 (10)
SOC Untersuchungen	23 (79)
PT Erhöhtes Immunglobulin E im Blut	13 (45)
PT Vitamin D erniedrigt	7 (24)
PT Erhöhtes Serum-Ferritin	6 (21)
PT Positiver Antikörpertest	4 (14)
PT Erniedrigter BMI	3 (10)
SOC Leber- und Gallenerkrankungen	14 (48)
PT Gallenblasenpolyp	4 (14)
PT Hepatomegalie	4 (14)
PT Vergrößerung der Gallenblase	3 (10)
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	13 (45)
PT Erythematöser Hautausschlag	4 (14)
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	11 (38)
PT Fieber	7 (24)
PT Grippeähnliche Erkrankung	3 (10)
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	9 (31)
PT Erbrechen	4 (14)
PT Enteritis	3 (10)
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	9 (31)
PT Kopfverletzung	4 (14)
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	7 (24)
PT Osteoporose	3 (10)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

IDS Endpunkt	OTL-200 N = 29 Anzahl n (%)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	6 (21)
SOC Augenerkrankungen	5 (17)
SOC Erkrankungen des Nervensystems	5 (17)
SOC Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	5 (17)
PT Phimose	3 (10)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	4 (14)
Patienten mit mindestens einem schweren UE (CTCAE ≥ 3)²	29 (100)
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	23 (79)
PT Febrile Neutropenie	23 (79)
PT Neutropenie	5 (17)
PT Atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom	2 (7)
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	21 (72)
PT Stomatitis	12 (41)
PT Dysphagie	4 (14)
PT Erbrechen	4 (14)
PT Enteritis	3 (10)
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	20 (69)
PT Gangstörung	15 (52)
PT Schleimhautentzündung	9 (31)
SOC Erkrankungen des Nervensystems	14 (48)
PT Motorische Funktionsstörung	9 (31)
PT Spastik	9 (31)
PT Aphasie	6 (21)
PT Ataxie	5 (17)
PT Dysarthrie	5 (17)
PT Kognitive Störung	4 (14)
PT Krampfanfall	2 (7)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	13 (45)
PT Gerätebezogene Infektion	5 (17)
PT Pneumonie	3 (10)
PT Clostridium difficile-Kolitis	2 (7)
SOC Untersuchungen	4 (14)
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	3 (10)
PT Erythematöser Hautausschlag	2 (7)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

IDS Endpunkt	OTL-200 N = 29 Anzahl n (%)
SOC Leber- und Gallenerkrankungen	3 (10)
PT Venöse okklusive Leberkrankheit	3 (10)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (10)
PT Metabolische Azidose	3 (10)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (7)
PT Epistaxis	2 (7)
Patienten mit mindestens einem SUE²	20 (69)
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	9 (31)
PT Dysphagie	4 (14)
PT Erbrechen	3 (10)
PT Enteritis	2 (7)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	8 (28)
PT Pneumonie	2 (7)
PT Atemwegsinfektion	2 (7)
PT Gerätebezogene Infektion	2 (7)
SOC Erkrankungen des Nervensystems	6 (21)
PT Motorische Funktionsstörung	4 (14)
PT Spastik	2 (7)
PT Krampfanfall	2 (7)
SOC Leber- und Gallenerkrankungen	3 (10)
PT Gallenblasenpolyp	2 (7)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (7)
PT Metabolische Azidose	2 (7)
Patienten mit mindestens einem UE von besonderem Interesse	
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	23 (79)
PT Febrile Neutropenie	23 (79)
PT Neutropenie	5 (17)
PT Thrombozytopenie	1 (3)
PT Anämie	1 (3)
SOC Untersuchungen	15 (52)
PT Erhöhtes Immunglobulin E im Blut	13 (45)
PT Positiver Antikörpertest	4 (14)
PT Anti-Komplement Antikörper	1 (3)
PT Anti-Plättchen Antikörper positiv	1 (3)
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	15 (52)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

IDS Endpunkt	OTL-200 N = 29 Anzahl n (%)
PT Stomatitis	12 (41)
PT Dysphagie	4 (14)
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	12 (41)
PT Erythematöser Hautausschlag	6 (21)
PT Papulöser Ausschlag	2 (7)
PT Medikamentenausschlag	2 (7)
PT Ausschlag	1 (3)
PT Dermatitis	1 (3)
PT Bullöse Dermatitis	1 (3)
PT Pruriginöser Ausschlag	1 (3)
PT Hautexfoliation	1 (3)
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	10 (34)
PT Schleimhautentzündung	10 (34)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (21)
PT Konjunktivitis	6 (21)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (14)
PT Bronchospasmus	2 (7)
PT Allergische Rhinitis	1 (3)
PT Asthma	1 (3)
SOC Augenerkrankungen	3 (10)
PT Okuläre Hyperämie	2 (7)
PT Konjunktivitis allergisch	1 (3)
SOC Gefäßerkrankungen	1 (3)
PT Kawasaki-Krankheit	1 (3)
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (3)
PT Allergische Reaktion auf Transfusion	1 (3)
Patienten mit mindestens einem zur Hospitalisierung führenden UE	13 (45)
<p>¹ Die Darstellung gemäß SOC/PT erfolgt für alle UE, die bei mindestens 10 % der Patienten auftraten</p> <p>² Die Darstellung gemäß SOC/PT erfolgt für alle UE, die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; IDS: Integrated Data Set (integrierte Analyse); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von Kindern mit metachromatischer Leukodystrophie	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

OTL-200 ist die erste zugelassene Behandlungsoption für Patienten mit MLD. Durch diese Therapie kann sowohl die motorische als auch die kognitive Funktion der Patienten im Bereich von gesunden Personen erhalten bleiben. Die Patienten können sich im Idealfall normal entwickeln und versterben nicht an der Krankheit. Hierbei handelt es sich um einen dramatischen Effekt. Bisher gab es keine kausale Therapiemöglichkeit in diesem Krankheitsbild, die möglichen Therapieoptionen waren lediglich symptomatisch, sodass die Erkrankungsprogression nicht verlangsamt werden konnte und somit der frühe tödliche Ausgang der Erkrankung letztendlich nicht aufgehalten werden konnte. Der potenziell kurative Therapieansatz von OTL-200 zeigt sich in den erzielten und teils dramatischen Effekten, insbesondere im Hinblick auf das Gesamtüberleben sowie die motorische und kognitive Entwicklung für die untersuchte Gesamtpopulation der MLD-Patienten. Nach einem erfolgreichen und stabilen Engraftment wird davon ausgegangen, dass die Wirkung des Produkts dauerhaft bestehen bleibt.

Durch OTL-200 steht den Patienten eine innovative Behandlungsmöglichkeit mit einer bisher nicht erreichten Überlebenswahrscheinlichkeit und Wirksamkeit zu Verfügung. Dies zeigen die dramatischen Ergebnisse für das Gesamtüberleben sowie die motorische und kognitive Entwicklung.

Zusammenfassend ist in der Gesamtschau der Ergebnisse somit ein **erheblicher Zusatznutzen** für OTL-200 für MLD-Patienten abzuleiten.

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

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

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

Die MLD ist eine äußerst seltene, autosomal-rezessiv vererbte lysosomale Speicherkrankheit. Sie wird verursacht durch Mutationen des ARSA-Gens, was in der Folge der Gen-Fehlfunktion zu einem Mangel des korrespondierenden Enzyms ARSA führt. Die MLD ist eine genetisch bedingte Erkrankung der weißen Hirnsubstanz, die Veränderungen von Gliazellen oder Myelinscheiden aufweist und neuropathologisch einen primären Befall von Oligodendrozyten, Astrozyten oder anderen nicht neuronalen Zelltypen zeigt.

Das ARSA-Enzym ist zuständig für den Abbau von Cerebrosid 3-Sulfat (Sulfatid), einer Hauptkomponente der Myelinscheide von Oligodendrozyten und Schwannzellen im zentralen (ZNS) und peripheren Nervensystem (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 Gangstörungen bis hin zum Verlust der Gehfähigkeit, einer verzögerten geistigen Entwicklung bzw. dem Verschwinden bereits erlernter Fähigkeiten und ultimativ zu schwerster Behinderung und zum Tod der Patienten.

Die MLD kann in ihren frühen Ausprägungen bereits bei Kindern im späten Säuglingsalter (Alter bei Erkrankungsbeginn < 30 Monate; *late infantile* oder LI-MLD) oder frühen Kindesalter (30 Monate bis 6 Jahre; *early juvenile* oder EJ-MLD) auftreten. Letztere wird häufig mit der später einsetzenden juvenilen MLD (bis ≤ 16 Jahre; *late juvenile* oder LJ-MLD) unter dem Überbegriff „juvenile MLD“ zusammengefasst. Das mittlere Todesalter dieser Patienten liegt in Abhängigkeit vom Alter zum Zeitpunkt des Erkrankungsbeginns für LI-Patienten bei 4,2 Jahren und für juvenile MLD-Patienten bei 17,4 Jahren. Das mittlere Todesalter der juvenilen Patienten umfasst EJ-Patienten sowie Patienten mit späteinsetzender juveniler MLD. Die späteinsetzende juvenile MLD ist weniger progredient und ist nicht Bestandteil der Zulassung von OTL-200.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Mit OTL-200 steht erstmals eine potenziell kurative Behandlungsoption für Kinder mit früheinsetzender MLD (LI und EJ) zur Verfügung. Derzeit erfolgt lediglich eine unterstützende Behandlung der Symptome der Erkrankung, welche individuell auf den jeweiligen Patienten zugeschnitten wird. Je weiter die Erkrankung fortschreitet, desto mehr steht hierbei der palliative Aspekt im Vordergrund.

Die Zielpopulation von OTL-200 umfasst die folgenden Populationen: Kinder mit im späten Säuglings (LI)- oder frühen Kindesalter (EJ) auftretender MLD ohne klinische Manifestation der Erkrankung und Kinder mit im frühen Kindesalter (EJ) auftretender MLD mit frühzeitiger klinischer Manifestation der Erkrankung, die jedoch noch selbständig gehen können, vor dem Einsetzen einer kognitiven Verschlechterung.

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

Bei der MLD handelt es sich um eine lebensbedrohliche Erkrankung mit einer schwerwiegenden und regelhaft fatalen Prognose und äußerst geringer Lebensqualität bei allen betroffenen Patienten, insbesondere bei jüngeren Kindern mit der früheinsetzenden bzw. aggressiveren MLD.

Derzeit gibt es keine zugelassenen medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten für MLD und die verfügbaren Optionen sind beschränkt auf eine supportive Behandlung, welche ausschließlich unterstützend wirkt, die Krankheitsprogression dieser schwerwiegenden Erkrankung jedoch nicht beeinflusst. Die Patienten erhalten in der Regel eine symptomatische Behandlung mit dem Schwerpunkt auf dem Management von Schmerzen und Symptomen sowie Unterstützung in der Pflege. Es befinden sich derzeit nur sehr wenige Substanzen in der klinischen Entwicklung für diese Erkrankung. Investigative Ansätze wie intrathekale Enzyersatztherapie und intrazerebrale Gentherapie mit einem adeno-assoziierten Virus abgeleiteten Vektor werden in klinischen Studien untersucht. Neben dem Schmerz- und Symptommanagement 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.

Die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (alloHSZT), die zur experimentellen Behandlung der MLD angewendet wurde, erwies sich als ungeeignet für die Behandlung von Patienten mit früheinsetzender MLD.

Das Fehlen effektiver kurativer Therapien führt zu einem hohen medizinischen Bedarf bei allen MLD-Patienten, insbesondere bei den jüngsten Patienten, die an den aggressivsten Varianten der Erkrankung leiden. Dies macht die Entwicklung, Zulassung und Bereitstellung innovativer therapeutischer Ansätze zum Nutzen der MLD-Patienten so schnell wie möglich notwendig.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Mit OTL-200 steht erstmals eine kausale Behandlung der MLD für Patienten mit der besonders aggressiven früheinsetzenden MLD (LI und EJ) zur Verfügung. Mit Hilfe von OTL-200 wird durch die Wiederherstellung der ARSA-Aktivität durch Einschleusung der dafür notwendigen genetischen Information mittels gentechnisch veränderter körpereigener Zellen ursächlich ins Krankheitsgeschehen eingegriffen. So können die motorischen und kognitiven Beeinträchtigungen der Patienten aufgehalten bzw. verhindert werden. Die Symptome der MLD, die letztendlich zu Schwerstbehinderung, Bettlägerigkeit sowie damit einhergehenden Komplikationen und schließlich zum Tode führen, können mit der Behandlung mit OTL-200 verhindert bzw. aufgehalten werden. Somit bietet OTL-200 für die betroffenen Patienten im Anwendungsgebiet einen bisher unerreichten Nutzen. Dies ist insbesondere dann der Fall, wenn die Behandlung begonnen wird, bevor der zentrale pathologische Prozess irreversibel wird und die Erkrankung bereits ein fortgeschrittenes Stadium erreicht hat.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von Kindern mit metachromatischer Leukodystrophie	1 – 3
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung von Kindern mit metachromatischer Leukodystrophie	Kinder mit im späten Säuglings- oder frühen Kindesalter auftretender MLD	Erheblich	1 – 3
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. MLD: Metachromatische Leukodystrophie				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von Kindern mit metachromatischer Leukodystrophie	2.929.284,33 – 3.012.581,53 € ^{1,2} (ohne Mehrwertsteuer)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

¹ Atidarsagen autotemcel ist in Deutschland von der Umsatzsteuerpflicht befreit.

² Die mit diesen Leistungen assoziierten Kosten, die dem qualifizierten Behandlungszentrum für das jeweils erforderliche Verfahren zur Zellgewinnung 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.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Best Supportive Care	Vergleichstherapie	Alle Patienten im Anwendungsgebiet	Patientenindividuell unterschiedlich
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die qualitätsgesicherte Anwendung von OTL-200 muss in einem qualifizierten Behandlungszentrum mit Erfahrung in der hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) verabreicht werden.

Von den Patienten wird erwartet, dass sie an einer Studie zur Langzeitnachbeobachtung teilnehmen, um die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Libmeldy besser erfassen zu können.

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

Knochenmarkentnahme oder Mobilisation des peripheren Bluts und Apherese

Die autologen CD34⁺-Zellen werden aus einer Knochenmark (Bone marrow, BM) Probe oder aus mobilisierten peripheren Blut (Mobilized Peripheral Blood, mPB) isoliert. Wenn CD34⁺-Zellen aus mPB isoliert werden, schließen sich an die Mobilisation des peripheren Blutes Aphereseverfahren an.

Mobilisation des peripheren Blutes

Wenn entschieden wird, mPB als Ausgangsmaterial zu verwenden, ist bei den Patienten eine HSPC Mobilisation mit Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (Granulocyte-Colony Stimulation Factor, G-CSF) mit oder ohne Plerixafor und anschließender Apherese durchzuführen, um CD34⁺-Stammzellen für die Herstellung des Arzneimittels zu erhalten.

Der behandelnde Arzt muss abklären, ob die Verabreichung einer autologen HSPC-Gentherapie bei dem Patienten klinisch angemessen ist, bevor mit der myeloablativen Konditionierung begonnen wird. Vor der Infusion von Libmeldy ist eine myeloablativ Konditionierung erforderlich, um ein effizientes Engraftement der genetisch veränderten autologen CD34⁺-Zellen zu begünstigen.

Als Arzneimittel zur Konditionierung wird Busulfan empfohlen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*Prämedikation*

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

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

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

- Warnung, dass theoretisch die Möglichkeit besteht, dass die Behandlung mit Libmeldy mit dem Risiko einer Insertionsmutagenese verbunden ist, die möglicherweise zur Entwicklung eines Malignoms führt. Alle Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer onkogenen Transformation, Leukämie oder eines Lymphoms überwacht werden. Sie über die Symptome und Anzeichen von Leukämie oder Lymphom zu informieren und anzuweisen, sofort einen Arzt aufsuchen, wenn eines der Symptome auftritt.
- Warnung vor einer verzögerten Regeneration (Engraftment) von Thrombozyten und Richtlinien zu deren Management.
- Warnung vor dem Auftreten von Anti-Arylsulfatase A (ARSA)-Antikörper (AAA) und Richtlinien zu deren Management.
- Warnung vor dem potenziellen Risiko eines Scheiterns des Engraftment und der Notwendigkeit einer Überwachung der Patienten.
- 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 Angehörigem 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Risikomanagement von Arzneimitteln für neuartige Therapien (EMA/149995/2008) sicherzustellen.

- Kontaktdaten des behandelnden Arztes.
- Informationen zur Möglichkeit einer falschen Positivität bestimmter kommerzieller Humanes Immundefizienz-Virus Tests aufgrund von Libmeldy.
- Erklärung, dass der Patient mit einer Gentherapie behandelt wurde und kein Blut, keine Organe, kein Gewebe und keine Zellen spenden sollte.
- Einzelheiten zur Meldung von Nebenwirkungen und zur zusätzlichen Überwachung von Libmeldy.
- Kontaktdaten, unter denen ein Angehöriger eines Gesundheitsberufs weitere Informationen erhalten kann.

Die weiteren Vorgaben sind der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) zu entnehmen.