



IQWiG-Berichte – Nr. 1162

**Atidarsagen autotemcel /  
OTL-200**

**(metachromatische  
Leukodystrophie) –**

**Bewertung gemäß  
§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: G21-16  
Version: 1.0  
Stand: 28.07.2021

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

Atidarsagen autotemcel / OTL-200 (metachromatische Leukodystrophie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

03.05.2021

## Interne Auftragsnummer

G21-16

## Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung**

- Anibh Martin Das, Medizinische Hochschule Hannover

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Carolin Weigel
- Nadia Abu Rajab
- Anja Schwalm
- Corinna ten Thoren

**Schlagwörter:** OTL-200, Hämatopoetische Stammzellen, Leukodystrophie – metachromatische, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

**Keywords:** OTL-200, Hematopoietic Stem Cells, Leukodystrophy – Metachromatic, Health Care Costs, Epidemiology

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>iv</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b> .....	<b>4</b>
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)</b> .....	<b>4</b>
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	5
<b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)</b> .....	<b>7</b>
3.2.1 Behandlungsdauer .....	7
3.2.2 Verbrauch .....	7
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	7
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	8
3.2.6 Versorgungsanteile .....	8
<b>4 Zusammenfassung der Dossierbewertung</b> .....	<b>9</b>
<b>4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete</b> .....	<b>9</b>
<b>4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....	<b>9</b>
<b>4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	<b>9</b>
<b>4.4 Kosten der Therapie für die GKV</b> .....	<b>10</b>
<b>4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....	<b>11</b>
<b>5 Literatur</b> .....	<b>12</b>
<b>Anhang A – Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen</b> .....	<b>13</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung).....	4
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	9
Tabelle 3: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	10

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARSA	Arylsulfatase A
EJ	Early juvenile (frühjuvenil)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LI	Late infantil (spätinfantil)
MLD	metachromatische Leukodystrophie
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch

## 1 Hintergrund

Atidarsagen autotemcel / OTL-200 ist ein Arzneimittel zur Behandlung von metachromatischer Leukodystrophie (MLD), die durch Mutationen in beiden Allelen des Gens für die Arylsulfatase A (ARSA) gekennzeichnet ist, welche zu einer Verringerung der enzymatischen Aktivität von ARSA führt:

- bei Kindern mit im späten Säuglings- oder frühen Kindesalter auftretenden Formen, ohne klinische Manifestation der Erkrankung,
- bei Kindern mit der im frühen Kindesalter auftretenden Form mit frühzeitiger klinischer Manifestation der Erkrankung, die jedoch noch selbstständig gehen können, vor dem Einsetzen einer kognitiven Verschlechterung [1].

Atidarsagen autotemcel / OTL-200 ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen<sup>1</sup> ist. Für Orphan Drugs gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) binnen 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten.

### 1.1 Verlauf des Projekts

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung umfasst die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine

---

<sup>1</sup> nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden

Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Alle Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

## **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier (Module 1 bis 4) des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

## **2 Nutzenbewertung**

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund ist die Bewertung des Zusatznutzens nicht Gegenstand dieses Berichts.

### 3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

#### 3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### 3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung der metachromatischen Leukodystrophie (MLD), nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation [1]. Demnach wird Atidarsagen autotemcel / OTL-200 zur Behandlung von metachromatischer Leukodystrophie (MLD) angewendet, die durch Mutationen in beiden Allelen des Gens für die Arylsulfatase A (ARSA) gekennzeichnet ist, welche zu einer Verringerung der enzymatischen Aktivität von ARSA führt:

- bei Kindern mit im späten Säuglings- oder frühen Kindesalter auftretenden Formen, ohne klinische Manifestation der Erkrankung,
- bei Kindern mit der im frühen Kindesalter auftretenden Form mit frühzeitiger klinischer Manifestation der Erkrankung, die jedoch noch selbstständig gehen können, vor dem Einsetzen einer kognitiven Verschlechterung.

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte. Das Vorgehen des pU wird zusammenfassend in Tabelle 1 dargestellt und im Anschluss näher erläutert.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Anzahl der Lebendgeburten/Jahr (entsprechend Durchschnitt der Jahre 2015 bis 2019)		776 046
2	MLD-Patientinnen und -Patienten bezogen auf die durchschnittlichen Lebendgeburten	0,0006–0,002	5–16
3	MLD-Patientinnen und -Patienten mit den Krankheitsformen LI (60 %) und EJ (12,5 %)	72,5	4–12
4	MLD-Patientinnen und -Patienten mit den Krankheitsformen LI und EJ in den relevanten Stadien (Symptomstatus)	13–25	1–3
5	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	87,84	1–3

EJ: Early juvenile; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; LI: Late infantil; MLD: metachromatische Leukodystrophie; pU: pharmazeutischer Unternehmer

### 3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

#### Schritt 1 und 2: Häufigkeit für MLD bei Neugeborenen

Zunächst bestimmt der pU die Häufigkeit der MLD bei Neugeborenen. Hierzu bildet er eine Spanne. Die Untergrenze von 0,6 Fällen pro 100 000 Geburten entnimmt er einer Studie von Heim et al. (1997) mit Daten aus Deutschland [3], die der pU nach eigenen Angaben im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche identifiziert hat. Dabei handelt es sich um eine klinikübergreifende registerbasierte Erhebung („Leukodystrophie-Register“) aus dem Jahr 1994 mit zusätzlicher Befragung von 439 Abteilungen für Pädiatrie, 463 neurologischen Abteilungen und 41 neuropathologische Abteilungen in Deutschland. Die Obergrenze von 2 Fällen pro 100 000 Geburten stammt aus dem Internetportal für seltene Krankheiten Orphanet [4]. Bezogen auf die mittlere Anzahl an Lebendgeburten in Deutschland der Jahre 2015 bis 2019 (776 046) [5], schätzt der pU, dass in Deutschland pro Jahr 5 bis 16 Kinder mit MLD geboren werden.

#### Schritt 3: Kinder mit den Krankheitsformen LI-MLD und EJ-MLD

Das vorliegende Anwendungsgebiet ist auf 2 Unterformen der MLD beschränkt:

- Kinder im späten Säuglingsalter – vom pU mit Late infantile (LI) bezeichnet; Altersgrenze laut pU: < 30 Monate
- Kinder im frühen Kindesalter – vom pU mit Early juvenile (EJ) bezeichnet; Altersgrenze laut pU: 30 Monate bis 6 Jahre

Darüber hinaus wird klinisch die späte juvenile Form der MLD abgegrenzt (bis  $\leq$  16 Jahre). Diese Form ist nicht Teil des Anwendungsgebiets.

In Schritt 3 schränkt der pU die Zielpopulation auf die Formen LI-MLD und EJ-MLD ein. Für LI-MLD weist er einen Anteil von 60 % aus [4,6]. Da für die EJ-MLD in der Literatur kein gesonderter Anteilswert bezogen auf alle Erkrankten mit MLD ausgewiesen wird, sondern lediglich für die gesamte juvenile Altersgruppe (20 bis 30 %, Mittelwert 25 % [4,6]), berechnet der pU diesen Wert selbst. Aus einer Publikation von Kehrer et al. (2011) [7] leitet der pU ab, dass bei 50 % der juvenilen Patientinnen und Patienten erste Krankheitssymptome bereits bis zum Erreichen eines Alters von 6 Jahren auftreten. Aufgrund der oben beschriebenen Altersabgrenzung nimmt der pU daher an, dass 50 % der betroffenen Kindern bis zum Alter von 6 Jahren in die Gruppe der EJ-MLD fallen. Übertragen auf den Mittelwert von 25 % für die gesamte juvenile Form, ermittelt der pU einen Anteilswert von 12,5 % für Kinder mit einer EJ-MLD.

Der pU summiert diese beiden Anteile (60 % für LI-MLD und 12,5 % für EJ-MLD) zu 72,5 % und wendet diesen Anteilswert auf das Ergebnis aus Schritt 2 an. Daraus ergibt sich eine Spanne von 4 bis 12 Kindern mit den beiden genannten Ausprägungen (LI-MLD und EJ-MLD).

#### **Schritt 4: Kinder mit den Krankheitsformen LI-MLD und EJ-MLD in den relevanten Stadien (Symptomstatus)**

Eine zusätzliche Einschränkung des Anwendungsgebietes bezieht sich auf das Krankheitsstadium. Mit dem Wirkstoff Atidarsagen autotemcel / OTL-200 dürfen ausschließlich Kinder im präsymptomatischen Stadium und Kinder, die sich im präsymptomatischen Stadium oder im frühen klinischen Manifestationsstadium befinden, behandelt werden. Der pU geht davon aus, dass Kinder im präsymptomatischen Stadium nur dann diagnostiziert werden, sofern ein älteres Geschwisterkind ebenfalls an MLD erkrankt ist. Aus Angaben zur Anzahl der Kinder pro Familie [8] ermittelt der pU zunächst die Wahrscheinlichkeit ein älteres Geschwisterkind zu haben und beziffert diese mit 39 %. Ergänzend zieht der pU die Wahrscheinlichkeit ein pathologisches Allel von beiden Elternteilen zu erben (25 %) heran, da MLD rezessiv vererbt wird. Diese beiden Anteilswerte führt der pU zu einer Wahrscheinlichkeit von 13 % für eine präsymptomatische Diagnose bei Kindern mit LI-MLD und EJ-MLD auf Basis eines betroffenen älteren Geschwisterkindes zusammen. Dieser Anteilswert bildet die Untergrenze der Spanne in Schritt 4.

Die Obergrenze der Spanne in Schritt 4 in Höhe von 25 % ermittelt der pU auf Basis einer Publikation von Beschle et al. (2020) [9]. In der Publikation wird der klinische Verlauf von 47 Kindern mit juveniler MLD mit (n = 12) und ohne (n = 35) hämatopoetische Stammzelltransplantation verglichen. Aufgrund der motorischen Fähigkeit der 12 Kinder mit juveniler MLD, die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation erhielten, geht der pU davon aus, dass diese vor ihrer Transplantation präsymptomatisch bzw. in einem frühen klinischen Stadium waren und somit in das Anwendungsgebiet fallen.

Der pU wendet die Spanne von 13 % bis 25 % auf das Ergebnis aus Schritt 4 an und berechnet hieraus eine Spanne von 1 bis 3 Patientinnen und Patienten mit LI-MLD bzw. mit EJ-MLD, die präsymptomatisch oder im frühen klinischen Stadium sind.

#### **Schritt 5: GKV-Zielpopulation**

Im letzten Schritt berechnet der pU mithilfe des GKV-Anteils (87,84 %) [10,11] die GKV-Zielpopulation mit einer Spanne von 1 bis 3 Patientinnen und Patienten.

#### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Die Methode und die Rechenschritte des pU zur Ermittlung der GKV-Zielpopulation sind weitgehend nachvollziehbar. Die Berechnung der Obergrenze in Schritt 4 (25 %) kann jedoch methodisch nicht nachvollzogen werden. In der Publikation, die der pU für diesen Anteilswert heranzieht, wird nicht beschrieben, nach welchen Kriterien die Kinder mit juveniler MLD eine hämatopoetische Stammzelltransplantation erhielten bzw. nicht erhielten. Daher kann aus der Verteilung der Kinder in den beiden Gruppen nicht auf den Anteilswert für diesen Schritt geschlossen werden.

Durch die terminologischen und diagnostischen Unschärfen hinsichtlich der Übergänge der Formen der MLD bzw. der Krankheitsverläufe entsprechend dem in der Fachinformation beschriebenen Anwendungsgebiet ergibt sich eine Unsicherheit, insbesondere für Schritt 3 und 4.

### ***Gesamtbewertung***

Die Berechnung der GKV-Zielpopulation bezieht sich ausschließlich auf die Kinder mit MLD, die pro Jahr geboren werden und somit neu in die GKV-Zielpopulation fallen. Unter dieser Annahme ist die angegebene Spanne der GKV-Zielpopulation trotz der benannten Kritikpunkte in der Größenordnung plausibel.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU geht davon aus, dass in den nächsten 5 Jahren keine wesentlichen Änderungen hinsichtlich der epidemiologischen Kennzahlen zu erwarten sind. Er weist jedoch darauf hin, dass sich durch den Einsatz pränataler Diagnostik und / oder eines Neugeborenen Screenings auf MLD die Anzahl der GKV-Zielpopulation verändern könnte.

### **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

#### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Der pU veranschlagt – in Übereinstimmung mit der Fachinformation – eine 1-malige Gabe des Wirkstoffs [1].

#### **3.2.2 Verbrauch**

Der pU gibt an, dass 1 oder mehr Infusionsbeutel des Wirkstoffs zu je 10 bis 20 ml und einer Konzentration von 2 bis  $10 \times 10^6$  Zellen/ml verabreicht werden. Die empfohlene Mindestdosis beträgt  $3 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-Zellen/kg Körpergewicht. Ergänzend ist der Fachinformation zu entnehmen, dass das maximal zu verabreichende Volumen des Wirkstoffs stets < 20 % des geschätzten Plasmavolumens der Patientinnen und Patienten betragen sollte [1].

#### **3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels**

Die Angaben des pU geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe zum 01.05.2021 wieder. Der Wirkstoff ist von der Umsatzsteuerpflicht befreit. Der Wirkstoff wird an qualifizierte Behandlungszentren direkt vertrieben und unterliegt nicht der Arzneimittelpreisverordnung.

#### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU gibt an, dass die autologe Behandlung mit Atidarsagen autotemcel / OTL-200 folgende Schritte umfasst:

- stationäre Voruntersuchungen,
- Zellgewinnung (Mobilisierung),
- Stammzellentnahme (mittels Knochenmarkspunktion oder Aphaese),
- myeloablative Konditionierung und Verabreichung von Atidarsagen autotemcel / OTL-200,
- stationäre Nachbeobachtung.

Aufgrund der Komplexität und der Seltenheit der Behandlung mit Atidarsagen autotemcel / OTL-200, geht der pU von einer ausschließlich stationären Behandlung aus. Dies ist nachvollziehbar.

Im Rahmen der Zellgewinnung (Mobilisierung) entstehen zusätzliche Kosten u. a für das Arzneimittel Filgrastim. Nach Angaben des pU werden diese Kosten durch den Hersteller getragen, da es sich dabei um einen Bestandteil des Herstellungsprozesses handelt.

Darüber hinaus fallen laut pU im Rahmen der myeloablativen Konditionierung Arzneimittelkosten für Busulfan sowie Kosten für den zugehörigen Krankenhausaufenthalt an.

Die vom pU ausgewiesenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen enthalten somit Kosten für die anfallenden stationären Aufenthalte und zusätzliche Arzneimittel, die jedoch teilweise vom pU laut seinen Angaben im Rahmen des Herstellungsprozesses übernommen werden. Neben den Kosten für die stationären Aufenthalte verbleiben als zusätzlich notwendige Kosten die Arzneimittelkosten für die myeloablative Konditionierung. Die Fachinformation für Atidarsagen autotemcel / OTL-200 empfiehlt hierzu den Wirkstoff Busulfan [1]. Die Kosten für Busulfan werden bei stationären Aufenthalten gemäß aktuellem Fallpauschalenkatalog [12] in Form von krankenhausindividuellen Zusatzentgelten vergütet (siehe auch § 6 Absatz 1 Krankenhausentgeltgesetz).

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU ermittelt für Atidarsagen autotemcel / OTL-200 Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 2 929 284,33 bis 3 012 581,53 € ohne Mehrwertsteuer. Die vom pU ausgewiesenen Jahrestherapiekosten beinhalten sowohl die Arzneimittelkosten für Atidarsagen autotemcel / OTL-200 (2 875 000 €) als auch Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Darunter fallen Kosten für die anfallenden stationären Aufenthalte und Kosten für zusätzliche Arzneimittel, die jedoch teilweise vom pU im Rahmen des Herstellungsprozesses übernommen werden.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU macht keine quantitativen Angaben zu den erwarteten Versorgungsanteilen.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Atidarsagen autotemcel / OTL-200 wird angewendet zur Behandlung von metachromatischer Leukodystrophie (MLD), die durch Mutationen in beiden Allelen des Gens für die Arylsulfatase A (ARSA) gekennzeichnet ist, welche zu einer Verringerung der enzymatischen Aktivität von ARSA führt:

- bei Kindern mit im späten Säuglings- oder frühen Kindesalter auftretenden Formen, ohne klinische Manifestation der Erkrankung,
- bei Kindern mit der im frühen Kindesalter auftretenden Form mit frühzeitiger klinischer Manifestation der Erkrankung, die jedoch noch selbstständig gehen können, vor dem Einsetzen einer kognitiven Verschlechterung.

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

### 4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Atidarsagen autotemcel / OTL-200	Behandlung von MLD, die durch Mutationen in beiden Allelen des Gens für die ARSA gekennzeichnet ist, welche zu einer Verringerung der enzymatischen Aktivität von ARSA führt: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bei Kindern mit im späten Säuglings- oder frühen Kindesalter auftretenden Formen, ohne klinische Manifestation der Erkrankung,</li> <li>▪ bei Kindern mit der im frühen Kindesalter auftretenden Form mit frühzeitiger klinischer Manifestation der Erkrankung, die jedoch noch selbstständig gehen können, vor dem Einsetzen einer kognitiven Verschlechterung.</li> </ul>	1-3	Die Berechnung der GKV-Zielpopulation bezieht sich ausschließlich auf die Kinder mit MLD, die pro Jahr geboren werden und somit neu in die GKV-Zielpopulation fallen. Unter dieser Annahme ist die angegebene Spanne der GKV-Zielpopulation trotz der Unsicherheit in Schritt 4 (Anteil der MLD-Patientinnen und -Patienten mit den Krankheitsformen LI-MLD und EJ-MLD in den relevanten Stadien (Symptomstatus) entsprechend des Anwendungsgebietes) in der Größenordnung plausibel.
a. Angabe des pU ARSA: Arylsulfatase A; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MLD: metachromatische Leukodystrophie; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

#### 4.4 Kosten der Therapie für die GKV

Tabelle 3: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Atidarsagen autotemcel / OTL-200	<p>Behandlung von MLD, die durch Mutationen in beiden Allelen des Gens für die ARSA gekennzeichnet ist, welche zu einer Verringerung der enzymatischen Aktivität von ARSA führt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bei Kindern mit im späten Säuglings- oder frühen Kindesalter auftretenden Formen, ohne klinische Manifestation der Erkrankung,</li> <li>▪ bei Kindern mit der im frühen Kindesalter auftretenden Form mit frühzeitiger klinischer Manifestation der Erkrankung, die jedoch noch selbstständig gehen können, vor dem Einsetzen einer kognitiven Verschlechterung.</li> </ul>	2 875 000,00 <sup>b</sup>	54 284,33–137 581,53	0	2 929 284,33–3 012 581,53 <sup>b</sup>	<p>Die Arzneimittelkosten für Atidarsagen autotemcel / OTL-200 sind plausibel. Die vom pU ausgewiesenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen enthalten Kosten für die anfallenden stationären Aufenthalte und zusätzliche Arzneimittel, die jedoch teilweise vom pU im Rahmen des Herstellungsprozesses übernommen werden.</p> <p>Neben den Kosten für die stationären Aufenthalte verbleiben als zusätzlich notwendige Kosten die Arzneimittelkosten für die myeloablative Konditionierung. Die Fachinformation für Atidarsagen autotemcel / OTL-200 empfiehlt hierzu den Wirkstoff Busulfan [1]. Die Kosten für Busulfan werden bei stationären Aufenthalten gemäß aktuellem Fallpauschalenkatalog [12] in Form von krankenhausesindividuellen Zusatzentgelten vergütet.</p>
<p>a. Angaben des pU  b. ohne Mehrwertsteuer  ARSA: Arylsulfatase A; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MLD: metachromatische Leukodystrophie; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

#### **4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Der entsprechende Auftrag des G-BA an das IQWiG beschränkt sich darauf, das Dossier des pU allein im Hinblick auf die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und zu den Kosten der Therapie für die GKV zu bewerten. Die Angaben des pU zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bleiben daher in der vorliegenden Dossierbewertung unberücksichtigt.

## 5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. Orchard Therapeutics (Netherlands). Libmeldy 2–10 x 10<sup>6</sup> Zellen/ml Infusionsdispersion [online]. 2020 [Zugriff: 25.05.2021]. URL: <https://www.lauer-fischer.de/LF/default.aspx?p=12000>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Heim P, Claussen M, Hoffmann B et al. Leukodystrophy incidence in Germany. *Am J Med Genet* 1997; 71(4): 475-478.
4. Orphanet. Leukodystrophie, metachromatische [online]. 2021 [Zugriff: 15.02.2021]. URL: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=DE&data\\_id=112&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=MLD&Disease\\_Dise%80%A6](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=112&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=MLD&Disease_Dise%80%A6).
5. Statistisches Bundesamt. Daten der Lebendgeborenen, Totgeborenen, Gestorbenen und der Gestorbenen im 1. Lebensjahr. 2020.
6. Gomez-Ospina N. Arylsulfatase A Deficiency. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA et al (Ed). *GeneReviews*. 2020.
7. Kehrer C, Blumenstock G, Gieselmann V et al. The natural course of gross motor deterioration in metachromatic leukodystrophy. *Dev Med Child Neurol* 2011; 53(9): 850-855. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1469-8749.2011.04028.x>.
8. Institut Arbeit und Qualifikation der Universität Duisburg-Essen. Kinder nach Zahl ihrer ledigen Geschwister 1999 und 2019. 2019.
9. Beschle J, Döring M, Kehrer C et al. Early clinical course after hematopoietic stem cell transplantation in children with juvenile metachromatic leukodystrophy. *Mol Cell Pediatr* 2020; 7(1): 12. <https://dx.doi.org/10.1186/s40348-020-00103-7>.
10. Bundesministerium für Gesundheit. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand, Jahresdurchschnitt 2019. 2020.
11. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand zum 31.12.2019. 2020.
12. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. aG-DRG-Version 2021 und Pflegeerlöskatalog 2021 - Fallpauschalen-Katalog gem. § 17b Abs. 1 S. 4 KHG, Katalog ergänzender Zusatzentgelte gem. § 17b Abs. 1 S. 7 KHG, Pflegeerlöskatalog gem. § 17b Abs. 4 S. 5 KHG. 2020.

## Anhang A – Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen

### Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Das, Anibh Martin	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?