

Amendment



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m.**

5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo

Wirkstoff: Atidarsagen autotemcel/OTL-200

Dossierbewertung vom 2. August 2021

Datum des Amendments: 14. Oktober 2021

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis	5
1 Hintergrund.....	6
2 Fragestellung.....	7
3 Liste der verwendeten Quellen.....	7
4 Statistische Methoden	7
4.1 Analysepopulationen	7
4.2 Einschätzung der statistischen Auswertungen	7
5 Ergebnisse.....	9
5.1 Charakterisierung der Studienpopulation.....	9
5.2 Mortalität	11
5.3 Morbidität	13
Referenzen	18

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Allgemeine Angaben zur MSAS-Population	9
Tabelle 2:	Charakterisierung der MSAS-Population	9
Tabelle 3:	Ergebnisse für „Alter zum Zeitpunkt des Todes“ im IDS zu den Datenschnitten 30.03.2018 (Studie 201222), 05.01.2018 (CUP 207394) und 05.12.2018 (CUP 206258 und HE 205029) und in der Studie TIGET-NHx zum Datenschnitt 01.09.2017; MSAS-Population	11
Tabelle 4:	Ergebnisse für „Alter zum Zeitpunkt des Todes oder der schweren motorischen Beeinträchtigung“ im IDS zu den Datenschnitten 30.03.2018 (Studie 201222), 05.01.2018 (CUP 207394) und 05.12.2018 (CUP 206258 und HE 205029) und in der Studie TIGET-NHx zum Datenschnitt 01.09.2017; MSAS-Population	13
Tabelle 5:	Ergebnisse für „Alter bis zum Zeitpunkt GMFC-MLD-Level \geq 5“ im IDS zu den Datenschnitten 30.03.2018 (Studie 201222), 05.01.2018 (CUP 207394) und 05.12.2018 (CUP 206258 und HE 205029) und in der Studie TIGET-NHx zum Datenschnitt 01.09.2017; MSAS-Population	15
Tabelle 6:	Ergebnisse für GMFM-Gesamtwert zu den Datenschnitten 30.03.2018 (Studie 201222), 05.01.2018 (CUP 207394) und 05.12.2018 (CUP 206258 und HE 205029) und in der Studie TIGET-NHx zum Datenschnitt 01.09.2017; MSAS-Population	17

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum „Alter zum Zeitpunkt des Todes“ für die MSAS-Population	12
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Alter bis zum Zeitpunkt des Todes oder der schweren motorischen Beeinträchtigung“ für die MSAS-Population.....	14
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Alter bis zum Zeitpunkt GMFC-MLD-Level ≥ 5 “ für die MSAS-Population.....	16

Abkürzungsverzeichnis

ARSA	Arylsulfatase A
CUP	Compassionate Use Program
EJ	Early Juvenile
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GMFC-MLD	Gross Motor Function Classification in MLD
GMFM	Gross Motor Function Measure
HE	Hospital Exemption
IDS	Integrierter Datensatz
KI	Konfidenzintervall
LI	Late Infantile
MSAS	Matched Sibling Analysis Set
n. b.	nicht berechenbar
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
TIGET-NHx	Telethon Institute for Gene Therapy Natural History
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

1 Hintergrund

Atidarsagen autotemcel/OTL-200 ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

In die Bewertung werden, gemäß Zulassungsstatus, Patientinnen und Patienten in folgender Indikation eingeschlossen:

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:

- a) Bei Kindern mit im späten Säuglingsalter (Late Infantile (LI)) oder frühen Kindesalter (Early Juvenile (EJ)) auftretenden Formen, ohne klinische Manifestation der Erkrankung.
- b) Bei Kindern mit der EJ-Form mit frühzeitiger klinischer Manifestation der Erkrankung, die jedoch noch selbstständig gehen können, vor dem Einsetzen einer kognitiven Verschlechterung.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 1. Mai 2021 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht.

Die Nutzenbewertung von Atidarsagen autotemcel/OTL-200 basiert auf den Studien 201222, CUP 207394, CUP 206258 und HE 205029. Die 4 Studien wurden gemeinsam in Form eines integrierten Datensatzes (IDS) ausgewertet. Es handelt sich bei Studie 201222 um eine nicht-randomisierte, einarmige Studie, bei Studie CUP 207394 um einen Fallbericht und bei den 2 Studien CUP 206258 und HE 205029 jeweils um eine Fallserie.

Die Nutzenbewertung wurde am 2. August 2021 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden, fand am 6. September 2021 statt.

Aufgrund offengebliebener Fragestellungen beauftragt der Unterausschuss Arzneimittel die Nachbewertung der Geschwisterkinder-Analysen mit Darstellung der Patientencharakteristika und der Ergebnisse dieser Analysepopulation.

2 Fragestellung

In diesem Amendment werden die Patientencharakteristika der Geschwisterkinder im IDS und in der Studie TIGET-NHx sowie die Ergebnisse der Geschwisterkinder-Analysen dargestellt.

3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Atidarsagen autotemcel/OTL-200 wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 23.08.2021 [10] und die mit der Stellungnahme eingereichten Zusatzanalysen (Addendum I [3] und Addendum II [4])
- Herstellerdossier zu Atidarsagen autotemcel/OTL-200 [5]
- Nutzenbewertung zu Atidarsagen autotemcel/OTL-200 [2]
- Amendment zur Nutzenbewertung zu Atidarsagen autotemcel/OTL-200 vom 27.09.2021 [1]
- Studienbericht, inklusive statistischem Analyseplan (SAP), für den IDS [7,8]
- Studienbericht der Studie 201222 [9]
- Studienbericht der Studien CUP 206258 und HE 205029 [6]

4 Statistische Methoden

4.1 Analysepopulationen

Folgende Analysepopulation wurde vom pU definiert und ist für das vorliegende Amendment relevant:

Matched Sibling Analysis Set (MSAS): Alle Patientinnen und Patienten des IDS mit einem Geschwisterkind in der Studie TIGET-NHx und alle zugehörigen Geschwisterkinder der Studie TIGET-NHx.

4.2 Einschätzung der statistischen Auswertungen

Mortalität

Angaben zur Beobachtungsdauer in den jeweiligen Vergleichsarmen und zu Zensierungsgründen wurden für die MSAS-Population nicht identifiziert.

Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung

In der durch den pU vorgelegten Ereigniszeitanalyse „Alter bis zum Zeitpunkt GMFC-MLD-Level ≥ 5 “ zeigte sich, dass 7 (58 %) der 12 mit OTL-200 behandelten Geschwisterkinder bis zu einem Alter von rund 2 Jahren zensiert wurden (siehe Kapitel 5.3). In der natürlichen Verlaufskohorte TIGET-NHx zeigte sich ein Verlust der Fähigkeit, sich selbstständig fortbewegen und sitzen zu können, in einem Alter von im Median 3,6 Jahren (95 %-KI: [2,9; n. b.]). Angaben zur Beobachtungsdauer in den jeweiligen Vergleichsarmen wurden für die MSAS-Population nicht identifiziert. Für mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten des IDS wurden in einem Alter, in dem Kinder der Studie TIGET-NHx zum natürlichen Verlauf einen Verlust der motorischen Funktion zeigten, keine GMFC-MLD-Werte mehr ermittelt.

Im Vergleich mit der Auswertung zu „Alter bis zum Zeitpunkt des Todes“ traten die Zensierungen beim GMFC-MLD-Level, wie bereits in der Nutzenbewertung zu OTL-200 adressiert, zu einem

deutlich früheren Zeitpunkt auf. Im Gegensatz dazu lag in der natürlichen Verlaufskohorte TIGET-NHx bei der Auswertung zu „Alter bis zum Zeitpunkt GMFC-MLD-Level ≥ 5 “ keine Zensierung vor. In die Auswertungen des kombinierten Endpunkts „Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung“ gingen somit für mehr als die Hälfte der Kinder aus dem IDS ab einem Alter von 2 Jahren lediglich Todesfälle als Ereignisse ein. Für Kinder der Studie TIGET-NHx ist dahingegen ausschließlich eine Verschlechterung der grobmotorischen Funktion (\triangleq GMFC-MLD-Level ≥ 5), die vor dem Versterben einsetzte, als Ereignis eingegangen.

In die Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt „Alter zum Zeitpunkt des Todes oder der schweren motorischen Beeinträchtigung“ sind identische Ereignisse eingegangen wie in die Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt „Alter bis zum Zeitpunkt GMFC-MLD-Level ≥ 5 “ (1 Person im OTL-200-Arm wurde aufgrund eines GMFC-MLD-Level ≥ 5 als Ereignis gewertet und 11 Personen der Studie TIGET-NHx wurden aufgrund eines GMFC-MLD-Level ≥ 5 als Ereignisse gewertet). Die Effektschätzer unterscheiden sich jedoch für die beiden Endpunkte. Dies ist wahrscheinlich darin begründet, dass Kinder für den Endpunkt „GMFC-MLD“ nach kürzerer Beobachtungsdauer zensiert wurden als für den kombinierten Endpunkt „Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung“. Somit gehen Kinder in die Analyse des kombinierten Endpunkts „Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung“ im Vergleich zur Analyse des Endpunkts „GMFC-MLD“ mit einer längeren ereignisfreien Zeit ein. Für Kinder der Studie TIGET-NHx ist die ereignisfreie Zeit für beide Endpunkte identisch, da alle Kinder dieser Studie das Ereignis „GMFC-MLD-Level ≥ 5 “ erlitten haben.

GMFC-MLD

In der Studie TIGET-NHx zeigte sich ein Verlust der Fähigkeit, sich selbstständig fortbewegen und sitzen zu können, in einem Alter von im Median 3,6 Jahren (95 %-KI: [2,9; n. b.]). Im IDS wurden bis zu einem Alter von 2 Jahren bereits 7 Kinder (58 %) zensiert. Angaben zur Beobachtungsdauer in den jeweiligen Vergleichsarmen wurden für die MSAS-Population nicht identifiziert. Für mehr als die Hälfte der Kinder, die mit OTL-200 behandelt wurden, wurden somit in einem Alter, in dem Kinder der natürlichen Verlaufskohorte TIGET-NHx einen Verlust motorischer Funktionen zeigten, keine GMFC-MLD-Level mehr ermittelt.

GMFM

Für den Endpunkt bestanden in der Nutzenbewertung angesichts der Art der Datenerhebung und der Datenqualität relevante Limitationen. Mit seiner Stellungnahme berichtet der pU, dass der Anteil der retrospektiven Datenerhebung in der Studie TIGET-NHx bei 44 % bzw. der Anteil der prospektiven Datenerhebung bei 56 % lag. Unklar bleibt, auch unter Berücksichtigung der mit der Stellungnahme des pU nachgelieferten Informationen und den weiteren im Stellungnahmeverfahren eingegangenen Informationen, wie dem pU eine retrospektive Erhebung des GMFM (Gross Motor Function Measure) möglich war, mit dem auf Basis direkter Beobachtungen die Fähigkeit eines Kindes 88 Testaufgaben zu bewältigen bewertet wird. In Anbetracht des hohen Anteils an retrospektiven Daten limitiert dies die Vertrauenswürdigkeit der Ergebnisse in hohem Maße. Der Anteil der retrospektiven Datenerhebung in der Studie TIGET-NHx ist für die MSAS-Population nicht bekannt.

Die Auswertung des Endpunkts wurde vermutlich einseitig mit einem linearen Modell, adjustiert für Alter, durchgeführt. Aufgrund unterschiedlicher Beschreibungen innerhalb des Modul 4 sowie in der Stellungnahme des pU und im EPAR (European Public Assessment Report) verbleiben jedoch Unsicherheiten zum angewendeten Modell. Es wurden keine Angaben identifiziert, inwiefern Modellannahmen erfüllt waren.

5 Ergebnisse

5.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Allgemeine Angaben und Charakteristika der MSAS-Population im IDS und in der Studie TIGET-NHx

Die allgemeinen Angaben und Charakteristika der MSAS-Population im IDS und in der Studie TIGET-NHx sind in den Tabellen 1 und 2 dargestellt.

Tabelle 1: Allgemeine Angaben zur MSAS-Population

IDS / Studie TIGET-NHx Allgemeine Angaben	OTL-200	TIGET-NHx
Patientinnen und Patienten im MSAS, n (%)	12	11 ¹⁾
Studie 201222	11	0
Studie CUP 206258	1	0
Studie CUP 207394	0	0
Studie HE 205029	0	0
Studie TIGET-NHx	0	11
<i>Erhalt der Studienmedikation, n (%)</i>		
ja	12 (100)	0 (0)
nein	0 (0)	11 (100)
<i>Studienabbruch, n (%)</i>		
Tod	0 (0)	4 (36,4)
Protokollabweichung	0 (0)	k. A.
Lost to Follow-up	k. A.	k. A.
<i>Beobachtungsdauer (Jahre)</i>		
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Median (min; max)	k. A.	k. A.

¹⁾ Ein Kind, das in die Studie TIGET-NHx eingeschlossen wurde, verfügt über zwei Geschwister in Studie 201222.

Abkürzungen: CUP: Compassionate Use Program; HE: Hospital Exemption; IDS: Integrierter Datensatz; k. A.: keine Angabe; MSAS: Matched Sibling Analysis Set; SD: Standardabweichung; TIGET-NHx: Telethon Institute for Gene Therapy Natural History.

Tabelle 2: Charakterisierung der MSAS-Population

IDS / Studie TIGET-NHx Charakterisierung der Studienpopulationen ¹⁾	OTL-200 N = 12	TIGET-NHx N = 11
<i>Alter zu Diagnosestellung (in Monaten)</i>		
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Median (min; max)	k. A.	k. A.
<i>Alter zu Studieneinschluss (in Monaten)</i>		
Mittelwert (SD)	k. A.	70,9 (43,5)
Median (min; max)	k. A.	53,5 (35; 176,7)
<i>Alter zur Baseline-Visite (in Monaten)²⁾</i>		
Mittelwert (SD)	k. A.	66,5 (44,6)
Median (min; max)	k. A.	43,6 (30,6; 176,8)
<i>Alter zum Zeitpunkt der Gentherapie (in Monaten)</i>		
Mittelwert (SD)	32,0 (37,9)	-
Median (min; max)	16,0 (7; 139)	-

IDS / Studie TIGET-NHx Charakterisierung der Studienpopulationen¹⁾	OTL-200 N = 12	TIGET-NHx N = 11
<i>Alter bei (geschätztem) Symptombeginn (in Monaten)³⁾</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	32,7 (21,3) 25,5 (15; 75)	34,5 (22,1) 26,0 (15; 75)
<i>Geschlecht, n (%)</i> männlich weiblich	6 (50,0) 6 (50,0)	4 (36,4) 7 (63,6)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i> kaukasisch/weiß ⁴⁾	12 (100)	11 (100)
<i>Symptomstatus zu Studieneinschluss, n (%)</i> präsymptomatisch (früh-)symptomatisch ⁵⁾	10 (83,3) 2 (16,7)	0 (0) 11 (100)
<i>MLD-Form, n (%)</i> LI EJ ⁶⁾	8 (66,7) 4 (33,3)	7 (63,6) 4 (36,4)
<i>Genotyp, n (%)</i> O/O O/R R/O R/R nicht bekannt/O nicht bekannt/R	8 (66,7) 2 (16,7) 0 (0) 1 (8,3) 0 (0) 1 (8,3)	7 (63,6) 2 (18,2) 0 (0) 1 (9,1) 0 (0) 1 (9,1)
<i>GMFM-Score²⁾ in %</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	71,5 (19,9) 75,3 (27,3; 98,6)	14,5 (19,4) 5,9 (1,2; 61,2)
<i>GMFC-MLD²⁾, n (%)</i> Level 0 Level 1 Level 2 Level 3 Level 4 Level 5 Level 6 Keine Angabe	3 (25,0) 2 (16,7) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 7 (58,3)	0 (0) 0 (0) 2 (18,2) 0 (0) 0 (0) 3 (27,3) 6 (54,6) 0 (0)
<i>ARSA-Aktivität_{FBMC} (nmol/mg/h)⁷⁾</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	9,7 (7,7) 7,5 (0,7; 25,8)	k. A. k. A.
<i>MRT-Score²⁾</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	1,2 (1,8) 0,0 (0; 4,25)	17,5 (6,6) 16,9 (10,3; 28,5)
<i>NCV-Index²⁾</i> n Mittelwert (SD) Median (min; max)	12 -4,7 (3,6) -3,3 (-10,25; -0,16)	7 -13,2 (1,0) -13,6 (-14,3; -11,7)
Vorherige (nicht-)medikamentöse Therapie, n (%)	k. A.	k. A.

¹⁾ Eigene Berechnungen der aggregierten Werte.

²⁾ Insofern für Patientinnen und Patienten kein Baseline-Wert vorhanden war, wurden Werte zum Zeitpunkt der jüngsten Erhebung herangezogen, die retrospektiv erfasst werden konnte.

³⁾ Der Zeitpunkt des Auftretens erster Symptome wurde bei präsymptomatischen Patientinnen und Patienten, die mit OTL-200 behandelt wurden, anhand des Alters des älteren Geschwisterkinds oder der älteren Geschwisterkinder bei Symptombeginn geschätzt. Für 5 Kinder, die mit OTL-200 behandelt wurden, wurde eine Altersspanne für das geschätzte Alter bei Symptom-

beginn angegeben. Für die Berechnung der Lage- und Streuungsparameter wurde der jeweilige Mittelwert der angegebenen Altersspanne verwendet.

- ⁴⁾ 2 Personen der Studie 201222 und 1 Person der Studie TIGET-NHx wurden fälschlicherweise als kaukasisch/weiß, anstelle von arabisch/nord-afrikanisch, kodiert.
- ⁵⁾ Kinder, die mit OTL-200 behandelt wurden, wurden als frühsymptomatisch eingestuft. Kinder der Studie TIGET-NHx wurden als symptomatisch eingestuft.
- ⁶⁾ Für die Analysen wurde 1 Person der Studie 201222 mit einer intermediären Form der frühjuvenilen Form (EJ) zugeordnet.
- ⁷⁾ In Modul 4 des Dossiers wird für die 12 mit OTL-200 behandelten Kinder der MSAS-Population ein Mittelwert (SD) von 25,79 (0,0) und ein Median (min; max) von 25,79 (25,79; 25,79) angegeben. Diese Lage- und Streuungsparameter lassen sich anhand der Angaben in den Studienberichten der Studie 201222 sowie der Studien CUP 206258 und HE 205029 nicht bestätigen.

Abkürzungen: ARSA: Arylsulfatase A; CUP: Compassionate Use Program; EJ: Early Juvenile; GMFC-MLD: Gross Motor Function Classification in MLD; GMFM: Gross Motor Function Measure; HE: Hospital Exemption; IDS: Integrierter Datensatz; k. A.: keine Angabe; LI: Late Infantile; MLD: Metachromatische Leukodystrophie; MRT: Magnetresonanztomographie; MSAS: Matched Sibling Analysis Set; NCV: Nerve Conduction Velocity; PBMC: Mononukleäre Zellen des peripheren Blutes; SD: Standardabweichung; TIGET-NHx: Telethon Institute for Gene Therapy Natural History.

5.2 Mortalität

Gesamtüberleben

Die Ergebnisse zum Endpunkt „Alter zum Zeitpunkt des Todes“ finden sich in Tabelle 3 und in Abbildung 1.

Tabelle 3: Ergebnisse für „Alter zum Zeitpunkt des Todes“ im IDS zu den Datenschnitten 30.03.2018 (Studie 201222), 05.01.2018 (CUP 207394) und 05.12.2018 (CUP 206258 und HE 205029) und in der Studie TIGET-NHx zum Datenschnitt 01.09.2017; MSAS-Population

IDS / Studie TIGET-NHx Alter zum Zeitpunkt des Todes	OTL-200 N = 12	TIGET-NHx N = 11
Tod, n (%)	0 (0)	4 (36)
Zensierungen, n (%)	12 (100)	7 (64)
Lebend	k. A.	k. A.
Lost to Follow-up	k. A.	k. A.
Protokollverletzung	k. A.	k. A.
Beobachtungsdauer (in Monaten), Median [95%-KI]	k. A.	k. A.
Überlebensdauer (in Jahren), Median [95%-KI]	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b. [5,7; n. b.]
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert ¹⁾²⁾		⁻³⁾ ; 0,024

¹⁾ P-Wert aus Log-Rank-Test.

²⁾ Post hoc berechnet.

³⁾ Im Interventionsarm des Vergleichs (OTL-200) ist während der Beobachtungszeit kein Ereignis aufgetreten. Daher lässt sich kein adäquates Hazard Ratio ermitteln.

Abkürzungen: CUP: Compassionate Use Program; HE: Hospital Exemption; IDS: Integrierter Datensatz; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MSAS: Matched Sibling Analysis Set; n. b.: nicht berechenbar; TIGET-NHx: Telethon Institute for Gene Therapy Natural History.

IDS: Kaplan Meier Plot for Age at Death MSAS

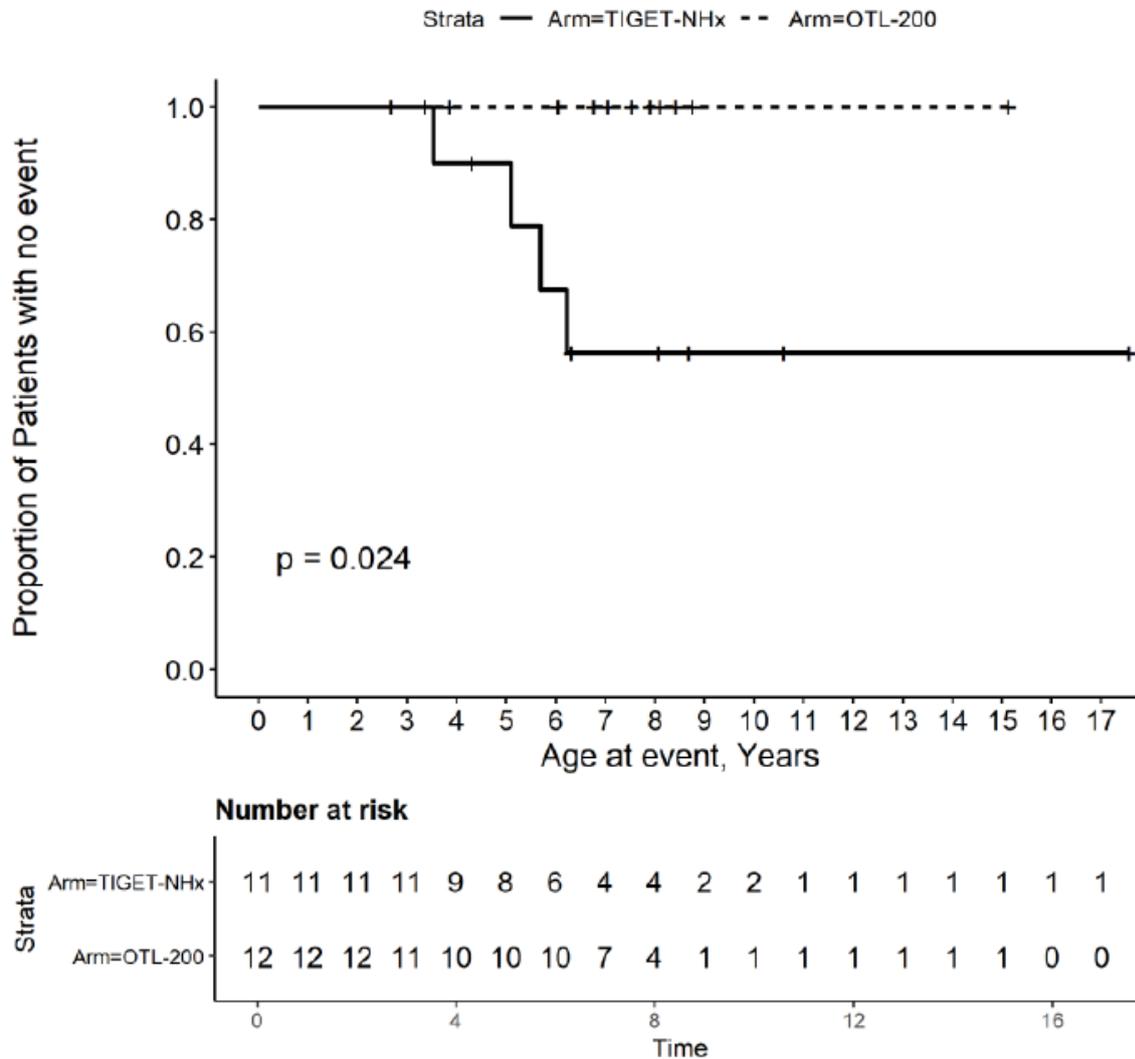


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum „Alter zum Zeitpunkt des Todes“ für die MSAS-Population

5.3 Morbidität

Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung

In Anbetracht der in Kapitel 4.2 aufgeführten Limitationen werden die Ergebnisse zum Endpunkt „Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung“ ausschließlich im Rahmen des beauftragten Amendments dargestellt.

Die Ergebnisse zum Endpunkt „Alter zum Zeitpunkt des Todes oder der schweren motorischen Beeinträchtigung“ finden sich in Tabelle 4 und in Abbildung 2.

Tabelle 4: Ergebnisse für „Alter zum Zeitpunkt des Todes oder der schweren motorischen Beeinträchtigung“ im IDS zu den Datenschnitten 30.03.2018 (Studie 201222), 05.01.2018 (CUP 207394) und 05.12.2018 (CUP 206258 und HE 205029) und in der Studie TIGET-NHx zum Datenschnitt 01.09.2017; MSAS-Population

IDS / Studie TIGET-NHx Alter zum Zeitpunkt des Todes oder der schweren motorischen Beeinträchtigung	OTL-200 N = 12	TIGET-NHx N = 11
Schwere motorische Beeinträchtigung oder Tod, n (%)	1 (8)	11 (100)
Schwere motorische Beeinträchtigung ¹⁾	1 (8)	11 (100)
Tod	0	0
Zensierungen, n (%)	11 (92)	0 (0)
Kein Ereignis bei letzter GMFC-MLD-Erhebung	11 (92)	0 (0)
Lost to Follow-up	0 (0)	0 (0)
Protokollverletzung	0 (0)	0 (0)
Beobachtungsdauer (in Monaten), Median [95%-KI]	k. A.	k. A.
Alter (in Jahren), Median [95%-KI]	n. b. [n. b.; n. b.]	3,6 [2,9.; n. b.]
Hazard Ratio [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾⁴⁾	0,06 [0,007; 0,431]; 0,00015	

¹⁾ Zur Anzahl an jeweiligen Ereignissen (schwere motorische Beeinträchtigung oder Tod) liegen keine expliziten Angaben vor. Da die Anzahl an Ereignissen für diesen kombinierten Endpunkt (Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung) jedoch mit der Anzahl an Ereignissen für den Endpunkt „GMFC-MLD“ übereinstimmt, müssen Personen, die als Ereignis gewertet wurden, eine schwere motorische Beeinträchtigung erlitten haben, da das Auftreten einer schweren motorischen Beeinträchtigung nach dem Versterben nicht möglich ist.

²⁾ Hazard Ratio und 95%-KI: Cox-Regression mit kategorialer Kovariate Behandlung (OTL-200 und BSC).

³⁾ P-Wert aus Log-Rank-Test.

⁴⁾ Hazard Ratio, 95%-KI und p-Wert: Post hoc berechnet.

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; CUP: Compassionate Use Program; GMFC-MLD: Gross Motor Function Classification in MLD; HE: Hospital Exemption; IDS: Integrierter Datensatz; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MSAS: Matched Sibling Analysis Set; n. b.: nicht berechenbar; TIGET-NHx: Telethon Institute for Gene Therapy Natural History

IDS: Kaplan Meier Plot for Age at Severe Motor Impairment or Death MSAS

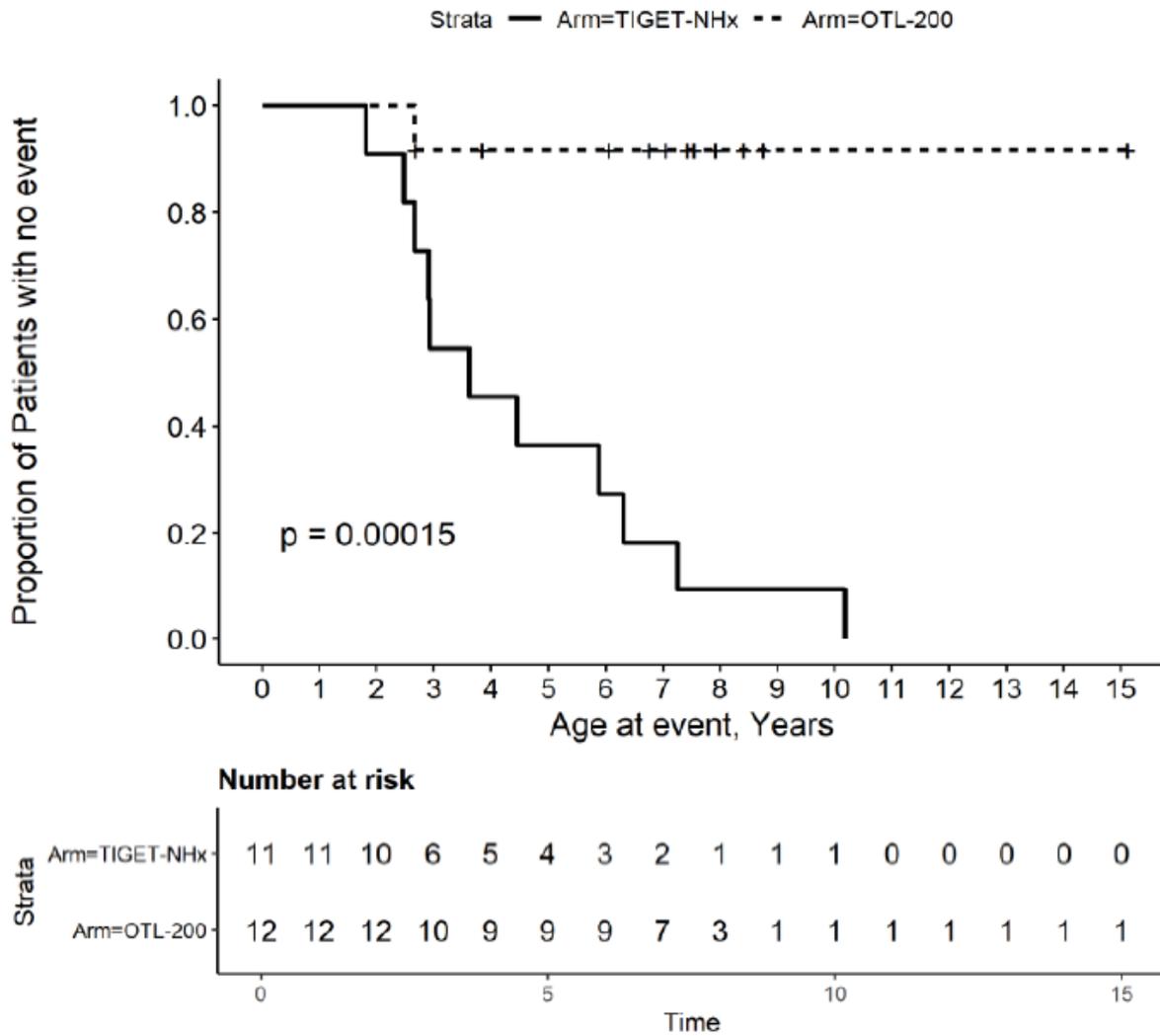


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Alter bis zum Zeitpunkt des Todes oder der schweren motorischen Beeinträchtigung“ für die MSAS-Population

GMFC-MLD

In Anbetracht der in Kapitel 4.2 aufgeführten Limitationen werden die Ergebnisse zum Endpunkt „GMFC-MLD“ ausschließlich im Rahmen des beauftragten Amendments dargestellt.

Die Ergebnisse zum Endpunkt „Alter bis zum Zeitpunkt GMFC-MLD-Level ≥ 5 “ finden sich in Tabelle 5 und in Abbildung 3.

Tabelle 5: Ergebnisse für „Alter bis zum Zeitpunkt GMFC-MLD-Level ≥ 5 “ im IDS zu den Datenschnitten 30.03.2018 (Studie 201222), 05.01.2018 (CUP 207394) und 05.12.2018 (CUP 206258 und HE 205029) und in der Studie TIGET-NHx zum Datenschnitt 01.09.2017; MSAS-Population

IDS / Studie TIGET-NHx Alter bis zum Zeitpunkt GMFC-MLD-Level ≥ 5	OTL-200 N = 12	TIGET-NHx N = 11
GMFC-MLD-Level ≥ 5 , n (%)	1 (8)	11 (100)
Zensierungen, n (%)	11 (92)	0 (0)
Kein Ereignis, Teil der laufenden Studie	11 (92)	0 (0)
Lost to Follow-up	0 (0)	0 (0)
Protokollverletzung	0 (0)	0 (0)
Tod	0 (0)	0 (0)
Beobachtungsdauer (in Monaten), Median [95%-KI]	k. A.	k. A.
Alter (in Jahren), Median [95%-KI]	n. b. [n. b.; n. b.]	3,60 [2,90; n. b.]
Hazard Ratio [95%-KI] ¹⁾ ; p-Wert ²⁾³⁾	0,15 [0,019; 1,152]; 0,035	

¹⁾ Hazard Ratio und 95%-KI: Cox-Regression mit kategorialer Kovariate Behandlung (OTL-200 und BSC).

²⁾ P-Wert aus Log-Rank-Test.

³⁾ Hazard Ratio, 95%-KI und p-Wert: Post hoc berechnet.

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; CUP: Compassionate Use Program; GMFC-MLD: Gross Motor Function Classification in MLD; HE: Hospital Exemption; IDS: Integrierter Datensatz; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MSAS: Matched Sibling Analysis Set; n. b.: nicht berechenbar; TIGET-NHx: Telethon Institute for Gene Therapy Natural History.

IDS: Kaplan Meier Plot for Age at GMFC Level 5 MSAS

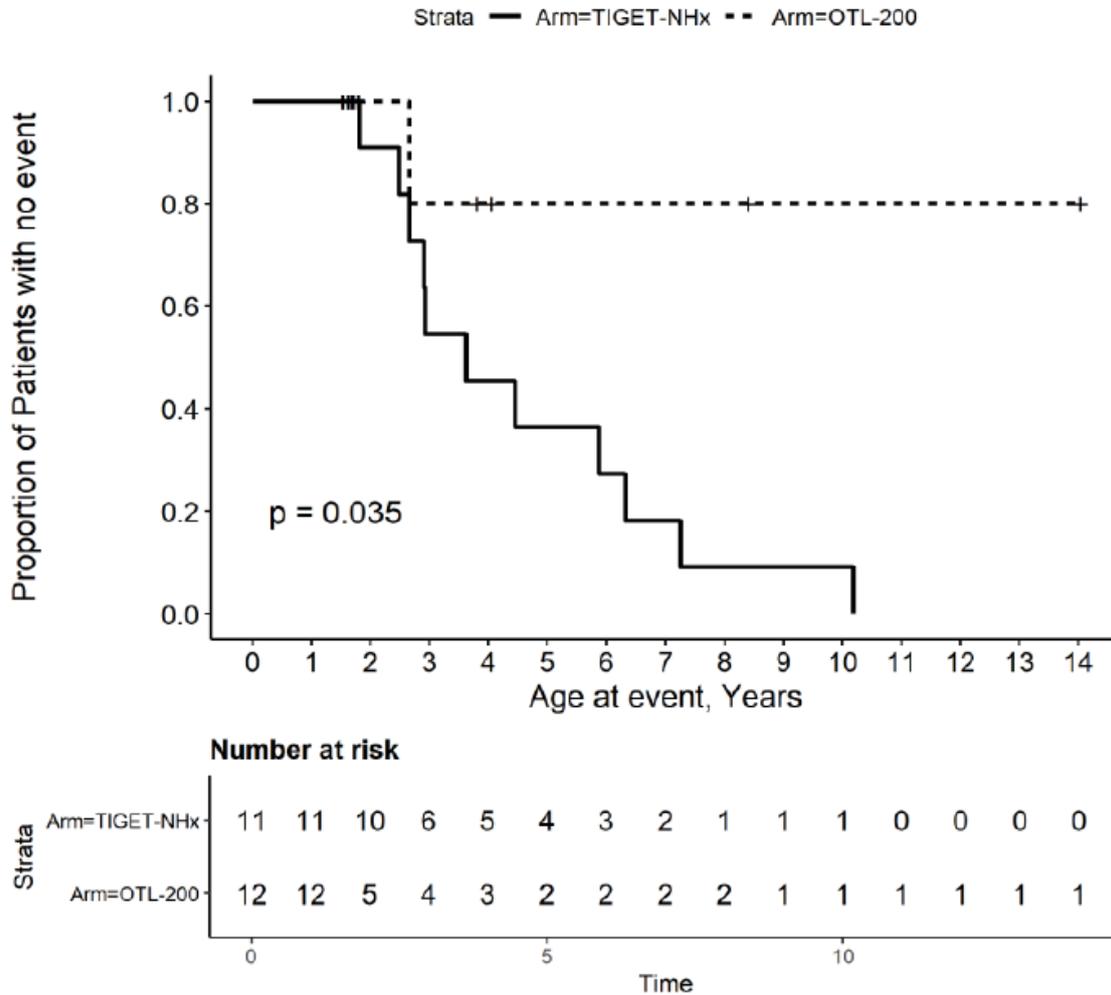


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Alter bis zum Zeitpunkt GMFC-MLD-Level ≥ 5 “ für die MSAS-Population

GMFM

In Anbetracht der in Kapitel 4.2 aufgeführten Limitationen werden die Ergebnisse zum Endpunkt GMFM ausschließlich im Rahmen des beauftragten Amendments dargestellt.

Die Ergebnisse zum Endpunkt „GMFM“ finden sich in Tabelle 6.

Tabelle 6: Ergebnisse für GMFM-Gesamtwert zu den Datenschnitten 30.03.2018 (Studie 201222), 05.01.2018 (CUP 207394) und 05.12.2018 (CUP 206258 und HE 205029) und in der Studie TIGET-NHx zum Datenschnitt 01.09.2017; MSAS-Population

IDS / Studie TIGET-NHx GMFM-Gesamtwert	OTL-200 N = 12	TIGET-NHx N = 11
Gesamtwert zu Baseline ¹⁾ in %, n (%)	12 (100)	11 (100)
Mittelwert (SD)	71,5 (19,9)	14,5 (19,4)
Median (min; max)	75,3 (27,3; 98,6)	5,9 (1,2; 61,2)
Gesamtwert zu Jahr 2 ²⁾ in %, n (%)	10 (83)	9 (82)
Mittelwert (SD)	80,30 (26,999)	28,49 (32,165)
LS Mean [95%-KI] ³⁾⁴⁾	80,03 [64,479; 95,588]	28,79 [12,393; 45,184]
LS MD [95%-KI]; p-Wert ³⁾⁴⁾	51,25 [28,644; 73,846]; 0,0002	
Gesamtwert zu Jahr 3 ²⁾ in %, n (%)	11 (92)	10 (91)
Mittelwert (SD)	80,77 (27,483)	9,49 (14,567)
LS Mean [95%-KI] ³⁾⁴⁾	81,31 [67,798; 94,831]	8,89 [-5,287; 23,070]
LS MD [95%-KI]; p-Wert ³⁾⁴⁾	72,42 [52,808; 92,038]; < 0,0001	

¹⁾ Baseline bezieht sich im OTL-200-Arm auf den Zeitpunkt der ersten Messung zu Studienbeginn, in der Studie TIGET-NHx auf den Zeitpunkt der Baseline-Visite. Insofern für Patientinnen und Patienten der Studie TIGET-NHx kein Baseline-Wert für den Zeitpunkt ihres Studieneinschlusses vorhanden war, wurden Werte zum Zeitpunkt der jüngsten Erhebung herangezogen, die retrospektiv erfasst werden konnte.

²⁾ Umfasst im OTL-200-Arm die Messung zum Zeitpunkt der Visite 2 bzw. 3 Jahre nach Gabe von OTL-200 und im TIGET-NHx-Arm die Messung aus Visiten von „gematchten“ Kindern.

³⁾ Vom pU bezeichnet als lineares Modell, adjustiert für Alter. In Modul 4 wird eine einseitige Testung mittels ANCOVA und ein lineares Modell genannt. In der Stellungnahme wird ein lineares Modell mit analogem Modellaufbau der ANCOVA im EPAR beschrieben. Im EPAR wird eine zweiseitige Testung genannt.

⁴⁾ Post hoc berechnet.

Abkürzungen: ANCOVA: Analysis of Covariance; CUP: Compassionate Use Program; EPAR: European Public Assessment Report; GMFM: Gross Motor Function Measure; HE: Hospital Exemption; IDS: Integrierter Datensatz; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MSAS: Matched Sibling Analysis Set; MD: Mean Difference; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SD: Standardabweichung; TIGET-NHx: Telethon Institute for Gene Therapy Natural History.

Referenzen

1. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Amendment zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO: Wirkstoff: Atidarsagen autotemcel/OTL-200 [unveröffentlicht]. 27.09.2021.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO: Wirkstoff: Atidarsagen autotemcel/OTL-200 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2021. [Zugriff: 16.09.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4677/2021-08-01_Nutzenbewertung_G-BA_D-678.pdf.
3. **Orchard Therapeutics.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Atidarsagen autotemcel/OTL-200 (Libmeldy) Behandlung der metachromatischen Leukodystrophie (MLD) bei Kindern; Addendum I zu Modul 4 A [unveröffentlicht]. 23.08.2021.
4. **Orchard Therapeutics.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Atidarsagen autotemcel/OTL-200 (Libmeldy) Behandlung der metachromatischen Leukodystrophie (MLD) bei Kindern; Addendum II zu Modul 4 A [unveröffentlicht]. 23.08.2021.
5. **Orchard Therapeutics.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Atidarsagen autotemcel/OTL-200 (Libmeldy) Behandlung der metachromatischen Leukodystrophie (MLD) bei Kindern; Modul 4 A: Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. Berlin (GER): Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA); 01.05.2021. [Zugriff: 16.09.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4674/2021_05_01_Modul4A_Atidarsagen_autotemcel_OTL200.pdf.
6. **Orchard Therapeutics.** Expanded access programs (EAPs) for hematopoietic stem cell gene therapy OTL-200-F (formerly known as GSK2696274) in early onset metachromatic leukodystrophy (mild) patients (HE 205029 and CUP 206258): clinical study report [unveröffentlicht]. 2019.
7. **Orchard Therapeutics.** IDS (integrated data set, additional analysis of studies 201222, 207394, 205029, 206258): clinical study report [unveröffentlicht]. 2021.
8. **Orchard Therapeutics.** IDS (integrated data set, additional analysis of studies 201222, 207394, 205029, 206258): integrated statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2019.
9. **Orchard Therapeutics.** A phase I/II clinical trial of haematopoietic stem cell gene therapy for the treatment of metachromatic leukodystrophy (study 201222): interim study report no. 2 [unveröffentlicht]. 2019.
10. **Orchard Therapeutics.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Atidarsagen autotemcel OTL-200 [unveröffentlicht]. 23.08.2021.