

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: 27. September 2021

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis	5
1 Hintergrund.....	6
2 Fragestellung.....	7
3 Liste der verwendeten Quellen.....	7
4 Ergänzende Angaben zum indirekten Vergleich mit der Studie TIGET-NHx	7
5 Endpunkte und statistische Methoden	8
5.1 Ergänzende Angaben zu den Endpunkten „Neuropsychologische Tests“ und „Entwicklungsquotient“	8
5.2 Statistische Methoden	9
5.2.1 Analysepopulationen.....	9
5.2.2 Sensitivitätsanalysen.....	9
5.2.3 Einschätzung der statistischen Auswertungen	9
6 Ergebnisse.....	13
6.1 Ergänzende Patientencharakteristika der Studie TIGET-NHx.....	13
6.2 Mortalität	13
6.3 Morbidität	16
7 Bewertung des indirekten Vergleichs mit der Studie TIGET-NHx	24
Referenzen	25

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Prognostische Faktoren im IDS und in der Studie TIGET-NHx; ITT- und TIGET-NHx-Population	8
Tabelle 2:	ARSA-Aktivität im IDS und in der Studie TIGET-NHx; ITT- und TIGET-NHx-Population	13
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; ITT- und TIGET-NHx-Population	14
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; ITT- und TIGET-NHx-Population	17
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; ITT- und TIGET-NHx-Population	20
Tabelle 6:	Ergebnisse für „GMFM-Gesamtwert“ 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; MAS-Population	22

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zu „Alter zum Zeitpunkt des Todes“ im IDS und in der Studie TIGET-NHx; ITT- und TIGET-NHx-Population	15
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zu „Alter zum Zeitpunkt des Todes oder der schweren motorischen Beeinträchtigung“ im IDS und in der Studie TIGET-NHx; ITT- und TIGET-NHx-Population	18
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zu „Alter bis zum Zeitpunkt GMFC-MLD-Level ≥ 5 “ im IDS und in der Studie TIGET-NHx; ITT- und TIGET-NHx-Population	21

Abkürzungsverzeichnis

ARSA	Arylsulfatase A
AUC	Area Under the Curve
BSC	Best Supportive Care
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
HR	Hazard Ratio
IDS	Integrierter Datensatz
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
LI	Late Infantile
LS	Least Squares
MAS	Matched Analysis Set
MD	Mean Difference
MLD	Metachromatische Leukodystrophie
MSAS	Matched Sibling Analysis Set
n. b.	nicht berechenbar
pU	pharmazeutischer Unternehmer
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.

Mit dem Stellungnahmeverfahren legte der pU unter anderem einen Vergleich zwischen dem IDS und der Studie TIGET-NHx hinsichtlich drei prognostischer Faktoren vor sowie ergänzende Auswertungen für die Endpunkte „Gesamtüberleben“, „Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung“, „GMFC-MLD“ (Gross Motor Function Classification in MLD) und „GMFM“ (Gross Motor Function Measure).

Der Unterausschuss Arzneimittel bat um eine Bewertung der vom pU nachgereichten Unterlagen und um eine Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs ohne einen Brückenkompator zwischen OTL-200 (IDS) und Best Supportive Care (BSC) (Studie TIGET-NHx).

2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die am 23.08.2021 durch den pU im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung nachgereichten Unterlagen, die am 10.09.2021 seitens des pU im Nachgang an die mündliche Anhörung präsentierten Daten und die im Herstellerdossier eingereichten Analysen zum indirekten Vergleich von OTL-200 und BSC ohne Brückenkomparator bewertet.

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 [18] und die mit der Stellungnahme eingereichten Zusatzanalysen (Addendum I [10] und Addendum II [11])
- Studienprotokolle der Studie TIGET-NHx [2,3,4,5,6,7,8,9]
- Nachgereichte Unterlagen des pU vom 10.09.2021 [13]
- Herstellerdossier zu Atidarsagen autotemcel/OTL-200 [12]
- Nutzenbewertung zu Atidarsagen autotemcel/OTL-200 [1]
- Studienbericht, inklusive statistischem Analyseplan (SAP), für den IDS [15,16]
- Studienbericht der Studie 201222 [17]
- Studienbericht der Studien CUP 206258 und HE 205029 [14]

4 Ergänzende Angaben zum indirekten Vergleich mit der Studie TIGET-NHx

Mit der Stellungnahme wurden vom pU weitere Informationen zum indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator zwischen OTL-200 (IDS) und BSC (Studie TIGET-NHx) eingereicht. Allgemeine Angaben und Charakteristika der Studienpopulationen im IDS und in der historischen Kontrolle (Studie TIGET-NHx) sind in der Nutzenbewertung von OTL-200 aufgeführt. Für die Studie TIGET-NHx wurden im Stellungnahmeverfahren insgesamt 8 Versionen eines Studienprotokolls in italienischer Sprache (Version 1.0 vom 19.04.2004) und eine Version in englischer Sprache (Version 8.0 vom 11.02.2019) vorgelegt. In die Studie TIGET-NHx zum natürlichen Verlauf wurden, gemäß Stellungnahme, vom 03.10.2004 bis 18.02.2017 Patientinnen und Patienten mit einer im späten Säuglingsalter (LI) oder im frühen Kindesalter (EJ) auftretenden MLD eingeschlossen. Der pU hat in seiner Stellungnahme klargestellt, dass 9 von 31 Patientinnen und Patienten (29 %) vor Beginn der Studien 201222 (09.04.2010), CUP 207394 (23.04.2013), CUP 206258 (16.01.2017) und HE 205029 (29.12.2015) (\cong IDS) in die Studie TIGET-NHx eingeschlossen wurden, 22 (71 %) hingegen nach Beginn der im IDS zusammengeführten Studien.

Der pU begründet eine Vergleichbarkeit der untersuchten Patientenpopulationen zu OTL-200 und BSC damit, dass sich zwischen den Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich potentieller prognostischer Faktoren (Genotyp ($p = 0,9095$), Krankheitstyp ($p = 0,8272$) und Alter bei (geschätztem) Symptombeginn ($p = 0,1885$)) in der ITT-Population zeigten.

Tabelle 1: Prognostische Faktoren im IDS und in der Studie TIGET-NHx; ITT- und TIGET-NHx-Population

IDS / Studie TIGET-NHx Prognostische Faktoren	OTL-200 N = 29	TIGET-NHx N = 31
Genotyp, n (%)		
0/0	14 (48)	19 (61)
0/R	9 (31)	7 (23)
R/0	3 (10)	3 (10)
R/R	1 (3)	1 (3)
nicht bekannt/0	1 (3)	0 (0)
nicht bekannt/R	1 (3)	1 (3)
Krankheitstyp, n (%)		
LI	16 (55)	19 (61)
EJ	13 (45)	12 (39)
Alter bei (geschätztem) Symptombeginn (in Monaten) ¹⁾		
Mittelwert (SD)	36,9 (23,5)	30,7 (20,1)
Median (min; max)	24 (15; 83)	24 (12; 75)

¹⁾ Der Zeitpunkt des Auftretens erster Symptome wurde bei präsymptomatischen Patientinnen und Patienten, die mit OTL-200 behandelt wurden, anhand des Alters des älteren Geschwisterkinds bei Symptombeginn geschätzt.

Abkürzungen: EJ: Early Juvenile; IDS: Integrierter Datensatz; ITT: Intention-to-Treat; LI: Late Infantile; SD: Standardabweichung; TIGET-NHx: Telethon Institute for Gene Therapy Natural History.

5 Endpunkte und statistische Methoden

5.1 Ergänzende Angaben zu den Endpunkten „Neuropsychologische Tests“ und „Entwicklungsquotient“

Es wird auf eine Darstellung von Ergebnissen zu den Endpunkten „Neuropsychologische Tests“ und „Entwicklungsquotient“ verzichtet, da keine Angaben zur Validität der vom pU zusammengeführten Indizes vorliegen. Zu den einzelnen neuropsychologischen Testverfahren konnten in den durch den pU eingereichten Unterlagen keine separaten Auswertungen identifiziert werden. Zudem liegen für die beiden Indizes Handlungs-IQ und Verbal-IQ für keinen Auswertungszeitpunkt nach Gabe der OTL-200-Infusion Werte für mindestens 70 % der mit OTL-200 behandelten Kinder vor.

Für den Handlungs-IQ liegen Werte für 16 (55,2 %) und 19 (65,5 %) von insgesamt 29 Kindern vor, für den Verbal-IQ für 15 (51,7 %) und 18 (62,1 %). Es bleibt für die drei weiteren Indizes (Gesamt-IQ, Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index, Arbeitsgedächtnis-Index) unklar, für wie viele Kinder Werte vorliegen könnten, da diese altersbedingt nicht für alle Patientinnen und Patienten ermittelt werden können. Für den Gesamt-IQ wurden zu einem Zeitpunkt für maximal 14 Kinder Werte berichtet, für den Verarbeitungsgeschwindigkeits-Index für 12 Kinder und für den Arbeitsgedächtnis-Index für 7 Kinder. Es kann folglich nicht mit einer hinreichenden Sicherheit darauf geschlossen werden, dass für die drei Indizes eine Rücklaufquote von mindestens 70 % erreicht wurde.

Für den Entwicklungsquotienten liegen in der natürlichen Verlaufskohorte TIGET-NHx für 55 % der Kinder Werte zu den verschiedenen Auswertungszeitpunkten vor.

5.2 Statistische Methoden

5.2.1 Analysepopulationen

Folgende Analysepopulationen wurden vom pU definiert und sind für das vorliegende Amendment relevant:

Intention-to-Treat (ITT)-Population: Alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, die die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien 201222, CUP 207394, CUP 206258 und HE 205209 erfüllten, für die eine unterzeichnete Einwilligungserklärung vorlag und die OTL-200 erhielten.

Matched Analysis Set (MAS): Alle Patientinnen und Patienten der ITT-Population und jede unbehandelte Vergleichsperson aus der Studie TIGET-NHx (matched auf Basis der MLD-Form sowie des Lebensalters, das zum Zeitpunkt einer beliebigen Studienvisite innerhalb der jeweiligen Altersspanne der behandelten EJ- oder LI-Gruppe 2 und/oder 3 Jahre nach der intravenösen OTL-200-Infusion liegen musste).

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

TIGET-NHx-Population: Alle in die Studie TIGET-NHx eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, die nicht in die Studie 201222 eingeschlossen wurden.

5.2.2 Sensitivitätsanalysen

Sensitivitätsanalyse ohne Off-Label-Patienten: Umfasst sämtliche Patientinnen und Patienten aus der ITT-Population, die vom Anwendungsgebiet von OTL-200 umfasst waren, und die TIGET-NHx-Population. 4 Kinder (14 %), die OTL-200 erhalten haben, wurden von der Analyse ausgeschlossen, darunter 1 symptomatisches Kind mit LI-MLD, 2 Kinder mit EJ-MLD und einem IQ von < 85 Punkten und 1 Kind mit EJ-MLD in der schnell fortschreitenden Phase der Erkrankung.

Geschwisterkinder-Analyse: Umfasst 12 Patientinnen und Patienten, die mit OTL-200 behandelt wurden und ein Geschwisterkind in der Studie TIGET-NHx zum natürlichen Verlauf hatten, und 11 Geschwisterkinder der Studie TIGET-NHx (siehe 5.2.1 MSAS).

Sensitivitätsanalyse mit Personen, die das freie Gehen niemals erreicht haben: Umfasst 26 mit OTL-200 behandelte Patientinnen und Patienten und 26 Kinder aus der Studie TIGET-NHx, die das freie Gehen (GMFC-MLD-Level 0) explizit erreicht haben. Die Analyse wurde für die Endpunkte „Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung“ und „GMFC-MLD“ ergänzend durchgeführt.

5.2.3 Einschätzung der statistischen Auswertungen

Mortalität

Die im Stellungnahmeverfahren durch den pU vorgelegten binären Analysen des Überlebens nach Lebensalter (Überleben bis zum 5., 10. und 15. Lebensjahr) werden im vorliegenden Amendment nicht berücksichtigt.

Die 29 mit OTL-200 behandelten Patientinnen und Patienten waren zum Zeitpunkt der Infusion im Median 16,8 Monate alt (min; max: 7,6; 139,9). Aus den seitens des pU im Dossier eingereichten Unterlagen geht hervor, dass die mediane Beobachtungsdauer ab der OTL-200-Infusion 3,2 Jahre betrug (min; max: 0,6; 7,5). Zu den Datenschnitten in den Studien 201222 (30.03.2018), CUP 207394

(05.01.2018), CUP 206258 (05.12.2018) und HE 205029 (05.12.2018) (\cong IDS) war das jüngste Kind demzufolge mindestens 1,2 Jahre alt, das älteste Kind maximal 19,2 Jahre. Mit seiner Stellungnahme gibt der pU an, dass von den 29 mit OTL-200 behandelten Patientinnen und Patienten 28 (97 %) bis zum 5. Lebensjahr überlebt haben und dass 1 Kind (3 %) verstorben ist. Aus den Studienunterlagen des pU lässt sich ableiten, dass es sich um einen Patienten aus der Studie CUP 206258 handelt, der zum Zeitpunkt der Gabe der OTL-200-Infusion 11,4 Monate alt war und 1 Jahr später aufgrund eines ischämischen Schlaganfalls verstarb. Die mediane Zeit ab Geburt bis zur Zensierung beträgt für diesen Endpunkt 84,7 Monate (\cong 7,1 Jahre). Daraus lässt sich ableiten, dass mindestens die Hälfte der Patientinnen und Patienten zum 10. und 15. Lebensjahr nicht mehr beobachtet wurden. Infolgedessen müssen jene Kinder, die das 5., 10. und 15. Lebensjahr bis zu den jeweiligen Datenschnitten noch nicht vollendet haben, in die binären Analysen als Überlebende eingeflossen sein. Dieses Vorgehen wird als nicht adäquat eingeschätzt.

Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung

Die im Stellungnahmeverfahren durch den pU vorgelegten binären Analysen des Überlebens nach Lebensalter („Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung“ bis zum 5., 10. und 15. Lebensjahr) werden im vorliegenden Amendment nicht berücksichtigt.

Die 29 mit OTL-200 behandelten Patientinnen und Patienten waren zum Zeitpunkt der Infusion im Median 16,8 Monate alt (min; max: 7,6; 139,9). Aus den seitens des pU im Dossier eingereichten Unterlagen geht hervor, dass die mediane Beobachtungsdauer ab OTL-200-Infusion 3,2 Jahre betrug (min; max: 0,6; 7,5). Zu den Datenschnitten in den Studien 201222 (30.03.2018), CUP 207394 (05.01.2018), CUP 206258 (05.12.2018) und HE 205029 (05.12.2018) (\cong IDS) war das jüngste Kind demzufolge mindestens 1,2 Jahre alt und das älteste maximal 19,2 Jahre. Aus den vorgelegten Analysen lässt sich, analog zu den Ausführungen zum Endpunkt „Gesamtüberleben“, schließen, dass Patientinnen und Patienten, die das 5., 10. oder 15. Lebensjahr bis zu den jeweiligen Datenschnitten noch nicht vollendet haben oder aus den Studien ausgeschieden sind, durch den pU als Responder gewertet worden sein müssen. Dieses Vorgehen wird als nicht adäquat eingeschätzt.

In der durch den pU vorgelegten Ereigniszeitanalyse zum Alter bis zum Zeitpunkt des GMFC-MLD-Level ≥ 5 zeigte sich, dass 14 von 29 (48 %) mit OTL-200 behandelten Patientinnen und Patienten im Alter von rund 2 Jahren zensiert wurden (siehe Kapitel 6.3). Die mediane Zeit bis zur Zensierung betrug 43,7 Monate (min; max: 20,3; 68,5) (\cong 3,6 Jahre). Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ nennt der pU eine mediane Zeit ab Geburt bis zur Zensierung von 84,7 Monaten (95%-KI: [46,3; 101,0]) (\cong 7,1 Jahre). 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 3,4 Jahren (95%-KI: [2,7; 6,3]). Für knapp 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 zum Alter zum Zeitpunkt des Todes traten die Zensierungen beim GMFC-MLD-Level, wie bereits in der Nutzenbewertung zu OTL-200 adressiert, zu einem früheren Zeitpunkt und in einem stärkeren Ausmaß auf. Im Gegensatz dazu lag in der natürlichen Verlaufskohorte TIGET-NHx bei der Auswertung zum Alter bis zum Zeitpunkt GMFC-MLD-Level ≥ 5 nur 1 Zensierung (3 %) bis zu einem Alter von rund 2 Jahren vor. In die Auswertungen des kombinierten Endpunkts „Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung“ gingen somit für rund 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 ($\hat{=}$ GMFC-MLD-Level ≥ 5), die vor dem Versterben einsetzte, als Ereignis eingegangen.

GMFC-MLD

Die im Stellungnahmeverfahren durch den pU nachgereichten binären Analysen nach Lebensalter (GMFC-MLD-Level < 5 bis zum 5., 10. und 15. Lebensjahr) werden im vorliegenden Amendment nicht berücksichtigt.

Die 29 mit OTL-200 behandelten Patientinnen und Patienten waren zum Zeitpunkt der Infusion im Median 16,8 Monate alt (min; max: 7,6; 139,9). Aus den seitens des pU im Dossier eingereichten Unterlagen geht hervor, dass die mediane Beobachtungsdauer ab der OTL-200-Infusion 3,2 Jahre betrug (min; max: 0,6; 7,5). Zu den Datenschnitten in den Studien 201222 (30.03.2018), CUP 207394 (05.01.2018), CUP 206258 (05.12.2018) und HE 205029 (05.12.2018) ($\hat{=}$ IDS) war das jüngste Kind demzufolge mindestens 1,2 Jahre alt und das älteste maximal 19,2 Jahre. Aus den vorgelegten Analysen lässt sich, analog zu den Ausführungen zum Endpunkt „Gesamtüberleben“, schließen, dass Patientinnen und Patienten, die das 5., 10. oder 15. Lebensjahr bis zu den jeweiligen Datenschnitten noch nicht vollendet haben, vom pU als Responder gewertet worden sein müssen.

Der pU legt mit seiner Stellungnahme vor, dass sich bei 27 Patientinnen und Patienten (93 %), die mit OTL-200 behandelt wurden, zum 15. Lebensjahr ein GMFC-MLD-Level < 5 zeigte, bei 2 (7 %) ein GMFC-MLD-Level ≥ 5 . Da 3 von 29 Kindern (10 %) vor Vollendung des 15. Lebensjahrs verstorben sind, ist davon auszugehen, dass Kinder die verstarben als Responder in die Analysen eingingen, insofern sie vor ihrem Tod kein GMFC-MLD-Level < 5 zeigten.

Für den Endpunkt „GMFC-MLD“ wurden durch den pU ergänzende Mittelwertvergleiche nach Lebensalter (Lebensjahre 2, 3 und 4) eingereicht, die im vorliegenden Amendment nicht herangezogen werden. Für keinen der drei Auswertungszeitpunkte liegen Werte im IDS und in der Studie TIGET-NHx für mindestens 70 % der Kinder vor.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pU für den Endpunkt „GMFC-MLD“ mediane Beobachtungsdauern und Zensierungsgründe vorgelegt. Der pU hat im Nachgang zur mündlichen Anhörung klargestellt, dass die Beobachtungsdauer als Zeit ab Geburt bis zur Zensierung definiert ist. Die Beobachtungsdauer für mit OTL-200 behandelte Patientinnen und Patienten ($\hat{=}$ IDS) betrug im Median 43,7 Monate (95%-KI: [20,3; 68,5]). In der natürlichen Verlaufsstudie TIGET-NHx zeigte sich bis zum Datenschnitt vom 01.09.2017 bei 28 Kindern (90 %) ein GMFC-MLD-Level ≥ 5 . Da lediglich 3 Kinder (10 %) zensiert wurden, kann die mediane Beobachtungsdauer, laut den Ausführungen des pU, nicht geschätzt werden. Entgegen Beobachtungsdauern, die die Zeit ab der Geburt bis zum Ereignis oder zur Zensierung umfassen, erlauben die Angaben vom pU in der Stellungnahme keine vergleichende Gegenüberstellung der Beobachtungsdauern im IDS und in der Studie TIGET-NHx.

In der Studie TIGET-NHx zeigte sich ein Verlust der Fähigkeit, sich selbstständig fortbewegen und sitzen zu können, in einem Alter von im Median 3,4 Jahren (95%-KI: [2,7; 6,3]). Im IDS wurden bis zu einem Alter von 2 Jahren bereits 14 Kinder (48 %) zensiert und die Zeit ab Geburt bis zur Zensierung betrug im Median 43,7 Monate (95%-KI: [20,3; 68,5]) ($\hat{=}$ 3,6 Jahre). Für knapp die Hälfte der Kinder, die mit OTL-200 behandelt wurden, wurden in einem Alter, in dem Kinder der natürlichen Verlaufscohorte TIGET-NHx einen Verlust motorischer Funktionen zeigten, keine GMFC-MLD-Level mehr ermittelt.

GMFM

Es wurden mit dem Stellungnahmeverfahren durch den pU Mittelwertvergleiche nach Lebensalter (Lebensjahr 2, 3 und 4) für den Endpunkt „GMFM“ eingereicht, die im vorliegenden Amendment nicht herangezogen werden. Weder im IDS noch in der Studie TIGET-NHx liegen für einen der drei Auswertungszeitpunkte Werte für mindestens 70 % der Kinder vor.

Die mit dem Dossier vorgelegten Mittelwertvergleiche im GMFM-Gesamtwert zu Jahr 2 und Jahr 3 nach Verabreichung von OTL-200 wurden auf Basis der MAS-Population durchgeführt. Im MAS konnten 2 von 31 Kindern aus der Studie TIGET-NHx nicht berücksichtigt werden, sodass 29 Kinder des historischen Kontrollarms in die Analyse eingehen.

Mit seiner Stellungnahme reichte der pU p-Werte aus Tests auf Unabhängigkeit zwischen Kindern, die OTL-200 erhalten haben, und Kindern der Studie TIGET-NHx für die MAS-Population für die Variablen Genotyp, Krankheitstyp und Alter bei (geschätztem) Symptombeginn und Alter zur Visite zu den Zeitpunkten Baseline (als Messung zum Studienstart im IDS und erste vorhandene (auch retrospektive) Messung in TIGET-NHx), Visite im Jahr 2 und Jahr 3 ein. Ebenfalls wurde eine deskriptive Darstellung der Variablen selbst nachgeliefert. Insgesamt zeigen sich keine Hinweise auf strukturelle Unterschiede zwischen den Gruppen in diesen prognostischen Faktoren.

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 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.

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.

6 Ergebnisse

6.1 Ergänzende Patientencharakteristika der Studie TIGET-NHx

Der pU legte nach der mündlichen Anhörung Werte der ARSA-Aktivität zu Baseline für Patientinnen und Patienten der Studie TIGET-NHx vor. Der pU macht keine Angaben, wie „Baseline“ für die Studie TIGET-NHx definiert ist.

Tabelle 2: ARSA-Aktivität im IDS und in der Studie TIGET-NHx; ITT- und TIGET-NHx-Population

IDS / Studie TIGET-NHx ARSA-Aktivität	OTL-200 N = 29	TIGET-NHx N = 31
ARSA-Aktivität _{PBMC} (nmol/mg/h)		
n	28	31
Mittelwert (SD)	26,9 (5,2) ¹⁾²⁾	7,0 (7,0)
Median (min; max)	25,8 (25,8; 53,1)	5,0 (0,0; 34,6)

¹⁾ Angaben aus Modul 4.

²⁾ In den statistischen Outputs zum IDS ist für n = 28 ein Mittelwert von 26,6 ohne Angabe einer SD berichtet.

Abkürzungen: ARSA: Arylsulfatase A; IDS: Integrierter Datensatz; ITT: Intention-to-Treat; PBMC: Mononukleäre Zellen des peripheren Blutes; SD: Standardabweichung; TIGET-NHx: Telethon Institute for Gene Therapy Natural History.

6.2 Mortalität

Gesamtüberleben

Es zeigte sich zu den jeweiligen Datenschnitten in den Studien 201222 (30.03.2018), CUP 207394 (05.01.2018), CUP 206258 (05.12.2018) und HE 205029 (05.12.2018) (\triangleq IDS), dass 3 von 29 (10 %) mit OTL-200 behandelte Patientinnen und Patienten zu den Monaten 8, 14 und 15 nach Gabe der Infusion verstorben sind. Die mediane Überlebensdauer kann demgemäß nicht geschätzt werden. In der Studie TIGET-NHx sind bis zum Datenschnitt vom 01.09.2017 15 von insgesamt 31 Patientinnen und Patienten (48 %) verstorben. Die Überlebensdauer lag im Median bei 13,3 Jahren (95%-KI: [10,50; n. b.]). Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen OTL-200 (IDS) und BSC (Studie TIGET-NHx) gezeigt werden ($p = 0,17$ (Log-Rank-Test)). Das Hazard Ratio (HR) aus der Cox-Regression beträgt 0,42 (95%-KI: [0,12; 1,51]).

Neben Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt der jeweiligen Datenschnitte nicht verstorben sind, wurden in der Studie TIGET-NHx zum natürlichen Verlauf 5 Kinder (16 %) aufgrund fehlender Nachbeobachtungen (Lost to Follow-up) und 2 (6 %) aufgrund von Protokollverletzungen zensiert. Aus den Unterlagen von Studie 201222 geht hervor, dass die 2 Patientinnen und Patienten mit einer Protokollverletzung experimentelle Behandlungen erhielten. Der pU gibt nicht an, um welche Therapiemaßnahmen es sich dabei gehandelt hat.

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; ITT- und TIGET-NHx-Population

IDS / Studie TIGET-NHx Alter zum Zeitpunkt des Todes	OTL-200 N = 29	TIGET-NHx N = 31
Tod, n (%)	3 (10)	15 (48)
Zensierungen, n (%)	26 (90)	16 (52)
Lebend	26 (90)	9 (29)
Lost to Follow-up	0 (0)	5 (16)
Protokollverletzung	0 (0)	2 (6)
Zeit bis zur Zensierung (in Monaten), Median [95%-KI]	84,72 [46,32; 101,04]	178,08 [123,24; 203,64]
Überlebensdauer (in Jahren), Median [95%-KI]	n. b. [n. b.; n. b.]	13,30 [10,50; n. b.] ¹⁾
Hazard Ratio [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾⁴⁾		0,42 [0,12; 1,51]; 0,17

¹⁾ Für einen verstorbenen Patienten lag kein Todesdatum vor, sodass das Datum des letzten Kontakts als Todesdatum gewählt wurde.

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; HE: Hospital Exemption; IDS: Integrierter Datensatz; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; TIGET-NHx: Telethon Institute for Gene Therapy Natural History.

In Abbildung 1 sind Kaplan-Meier-Kurven für das Alter zum Zeitpunkt des Todes im IDS (OTL-200) und in der Studie TIGET-NHx (BSC) abgebildet, die zwischen einem Alter von 3 und 4 Jahren einen sich kreuzenden Verlauf aufweisen. Seitens des pU wird mit der Stellungnahme eine Überprüfung der Proportional-Hazards vorgelegt ($p = 0,7633$).

IDS: Kaplan Meier Plot for Age at Death ITT

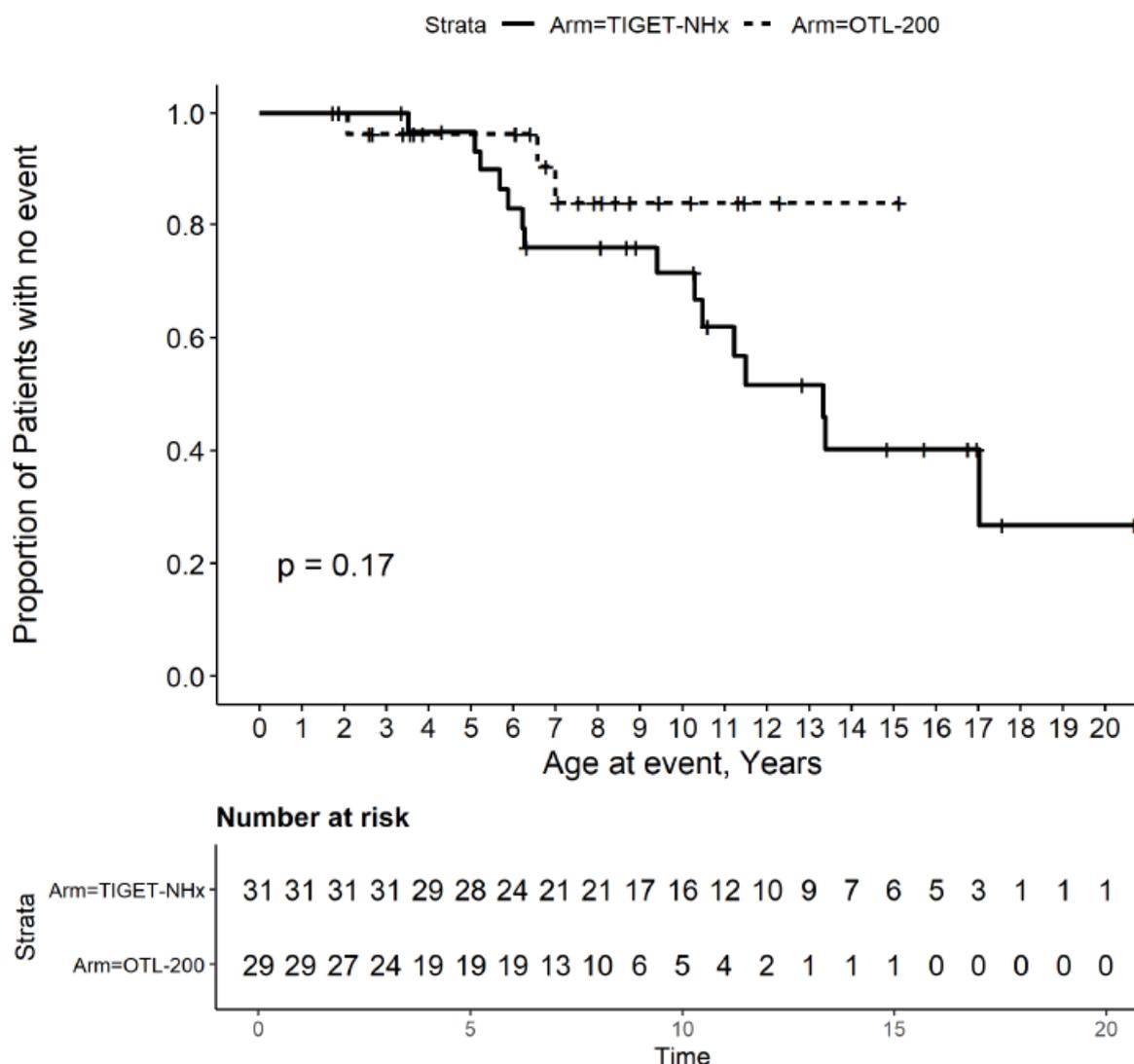


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zu „Alter zum Zeitpunkt des Todes“ im IDS und in der Studie TIGET-NHx; ITT- und TIGET-NHx-Population

Sensitivitätsanalysen

Im Stellungnahmeverfahren legt der pJ Sensitivitätsanalysen mit Ausschluss von 4 Patientinnen und Patienten aus dem IDS vor, die aufgrund ihres Symptomstatus nicht vom Anwendungsgebiet von OTL-200 umfasst waren (Off-Label-Patienten). Ein statistisch nicht signifikanter Unterschied zwischen OTL-200 und BSC erwies sich in der durchgeführten Sensitivitätsanalyse als robust (HR: 0,18 (95%-KI: [0,02; 1,37]), $p = 0,0967$ (vermutlich aus Cox-Regression)).

In der Geschwisterkinder-Analyse traten 0 Ereignisse (0 %) bei Patientinnen und Patienten, die mit OTL-200 behandelt wurden, und 4 Ereignisse (36 %) in der natürlichen Verlaufsstudie TIGET-NHx auf. Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen OTL-200 und BSC ($p = 0,024$ (Log-Rank-Test)) gezeigt werden.

Subgruppenanalysen

Für das Merkmal „Geschlecht“ zeigte sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p = 0,7731$). Die a priori geplanten Subgruppenanalysen zu Symptomstatus, Busulfan-Konditionierungsschema und AUC-Schwellenwert wurden aufgrund einer unzureichenden Subgruppengröße (< 10 Patientinnen und Patienten) und Anzahl an Ereignissen (< 10 Ereignisse) nicht durchgeführt.

Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ zeigte sich eine statistisch signifikante Interaktion ($p = 0,0203$) zwischen der Behandlung und dem Merkmal „Krankheitstyp“. Für Patientinnen und Patienten mit LI-MLD, die mit OTL-200 behandelt wurden, wurden 0 Ereignisse (0 %) berichtet, für Kinder mit einer LI-MLD der natürlichen Verlaufsstudie TIGET-NHx 12 Ereignisse (63 %). Der p-Wert aus dem Log-Rank-Test beträgt 0,06. Es zeigten sich bei Kindern mit EJ-MLD sowohl im IDS (23 %) als auch in der Studie TIGET-NHx (25 %) 3 Ereignisse. Der p-Wert aus dem Log-Rank-Test beträgt 0,48, das HR wurde auf 1,90 (95%-KI: [0,31; 11,49]) zuungunsten von OTL-200 geschätzt.

LI-MLD: OTL-200 ($n = 16$) mit 0 Ereignissen (0 %) vs. BSC (Studie TIGET-NHx) ($n = 19$) mit 12 Ereignissen (63 %); $p = 0,06$ (Log-Rank-Test).

EJ-MLD: OTL-200 ($n = 13$) mit 3 Ereignissen (23 %) vs. BSC (Studie TIGET-NHx) ($n = 12$) mit 3 Ereignissen (25 %); HR: 1,90 (95%-KI: [0,31; 11,49]), $p = 0,48$ (Log-Rank-Test).

6.3 Morbidität

Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung

In Anbetracht der in Kapitel 5.2.3 aufgeführten Limitationen werden die Ergebnisse zum Endpunkt „Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung“ ausschließlich im Rahmen des beauftragten Amendments dargestellt.

Bis zum jeweiligen Datenschnitt in den Studien 201222 (30.03.2018), CUP 207394 (05.01.2018), CUP 206258 (05.12.2018) und HE 205029 (05.12.2018) (\triangleq IDS) sind 3 von 29 (10 %) der mit OTL-200 behandelten Kinder verstorben und 2 (7 %) zeigten eine schwere motorische Beeinträchtigung (\triangleq GMFC-MLD-Level ≥ 5). Es konnte demzufolge kein medianes Alter bis zum Zeitpunkt des Todes oder der schweren motorischen Beeinträchtigung geschätzt werden. In der Studie TIGET-NHx zum natürlichen Verlauf zeigte sich bis zum Datenschnitt vom 01.09.2017 bei 28 von 31 Kindern (90 %) eine schwere motorische Beeinträchtigung. Das Alter bis zum Tod oder bis zum GMFC-MLD-Level ≥ 5 lag im Median bei 3,40 Jahren (95%-KI: [2,70; 6,30]). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($p < 0,0001$ (Log-Rank-Test)). Das HR aus der Cox-Regression beträgt 0,11 (95%-KI: [0,04; 0,30]).

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; ITT- und TIGET-NHx-Population

IDS / Studie TIGET-NHx Alter zum Zeitpunkt des Todes oder der schweren motorischen Beeinträchtigung	OTL-200 N = 29	TIGET-NHx N = 31
Schwere motorische Beeinträchtigung oder Tod, n (%)	5 (17)	28 (90)
Schwere motorische Beeinträchtigung	2 (7)	28 (90)
Tod	3 (10)	0 (0)
Zensierungen, n (%)	24 (83)	3 (10)
Kein Ereignis bei letzter GMFC-MLD-Erhebung	24 (83)	0 (0)
Lost to Follow-up	0 (0)	2 (6)
Protokollverletzung	0 (0)	1 (3)
Zeit bis zur Zensierung (in Monaten), Median [95%-KI]	89,16 [46,20; 101,04]	n. b. [60,60; n. b.]
Alter (in Jahren), Median [95%-KI]	n. b. [n. b.; n. b.]	3,40 [2,70; 6,30] ¹⁾
Hazard Ratio [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾⁴⁾	0,11 [0,04; 0,30]; < 0,0001	

¹⁾ Für einen verstorbenen Patienten lag kein Todesdatum vor, sodass das Datum des letzten Kontakts als Todesdatum gewählt wurde.

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; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; TIGET-NHx: Telethon Institute for Gene Therapy Natural History.

In Abbildung 2 sind Kaplan-Meier-Kurven für das Alter zum Zeitpunkt des Todes oder der schweren motorischen Beeinträchtigung im IDS (OTL-200) und in der Studie TIGET-NHx (BSC) skizziert, die sich etwa zu einem Alter von 2 Jahren kreuzen. Im Stellungnahmeverfahren wurde seitens des pU eine Überprüfung der Proportional-Hazards nachgereicht ($p = 0,5138$).

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

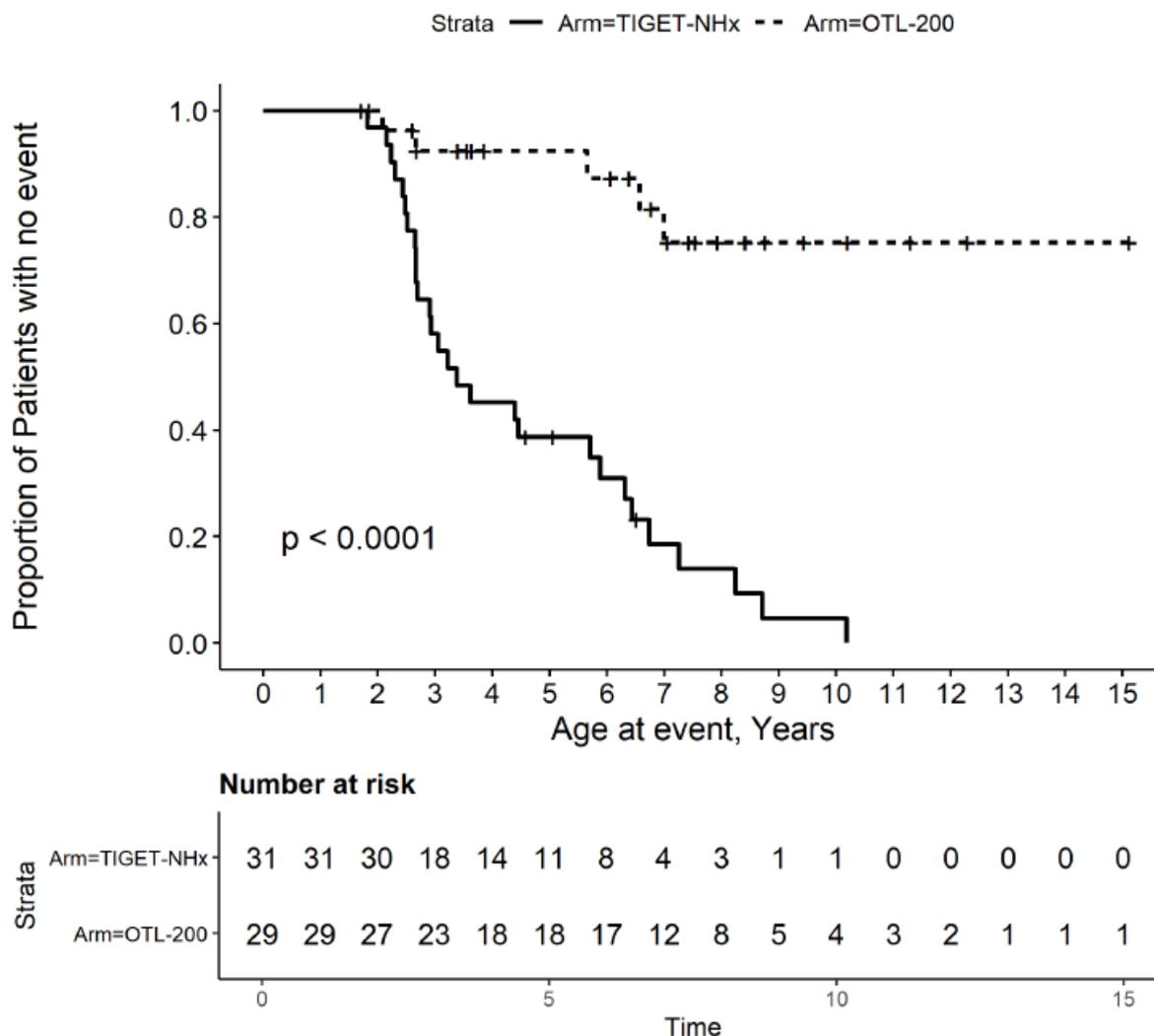


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zu „Alter zum Zeitpunkt des Todes oder der schweren motorischen Beeinträchtigung“ im IDS und in der Studie TIGET-NHx; ITT- und TIGET-NHx-Population

Sensitivitätsanalysen

Der pU berücksichtigt in einer Sensitivitätsanalyse nur die Patientinnen und Patienten aus den Studien 201222, CUP 207394, CUP 206258 und HE 205029, die vom Anwendungsgebiet umfasst waren (ohne Off-Label-Patienten). Der statistisch signifikante Unterschied zugunsten von OTL-200 gegenüber BSC wurde anhand dieser Sensitivitätsanalyse bestätigt (HR: 0,03 (95%-KI: [0,00; 0,19]), $p = 0,0003$ (vermutlich aus Cox-Regression)).

In der Geschwisterkinder-Analyse erwies sich der statistisch signifikante Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auch als robust (HR: 0,06 (95%-KI: [0,01; 0,43]), $p = 0,0002$ (Log-Rank-Test)).

In der Sensitivitätsanalyse unter Berücksichtigung von Kindern, die die Fähigkeit des freien Gehens explizit erreicht haben, zeigte sich gleichermaßen ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied (HR: 0,14 (95%-KI: [0,05; 0,37]), $p = 0,0001$ (vermutlich aus Cox-Regression)).

Subgruppenanalysen

Die a priori geplanten Subgruppenanalysen zu Symptomstatus, Busulfan-Konditionierungsschema und AUC-Schwellenwert wurden in Anbetracht der geringen Subgruppengröße (< 10 Patientinnen und Patienten) und Anzahl an Ereignissen (< 10 Ereignisse) nicht durchgeführt.

Für den Endpunkt „Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung“ zeigte sich sowohl eine statistisch signifikante Interaktion für das Merkmal „Geschlecht“ ($p = 0,0460$) als auch für das Merkmal „Krankheitstyp“ ($p = 0,0014$) für die Auswertung „Alter zum Zeitpunkt des Todes oder der schweren motorischen Beeinträchtigung“.

Für das Merkmal „Geschlecht“ konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von OTL-200 im Vergleich zu BSC für weibliche und männliche Patienten gezeigt werden.

Weiblich: OTL-200 ($n = 13$) mit 4 Ereignissen (31 %) vs. BSC (Studie TIGET-NHx) ($n = 18$) mit 18 Ereignissen (100 %); HR: 0,20 (95%-KI: [0,07; 0,60]), $p = 0,0015$ (Log-Rank-Test).

Männlich: OTL-200 ($n = 16$) mit einem Ereignis (6 %) vs. BSC (Studie TIGET-NHx) ($n = 13$) mit 10 Ereignissen (77 %); HR: 0,05 (95%-KI: [0,01; 0,43]), $p = 0,0003$ (Log-Rank-Test).

Für das Merkmal „Krankheitstyp“ zeigten sich für Patientinnen und Patienten mit LI- und mit EJ-Form der MLD statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von OTL-200 im Vergleich zu BSC.

LI-MLD: OTL-200 ($n = 16$) mit einem Ereignis (6 %) vs. BSC (Studie TIGET-NHx) ($n = 19$) mit 19 Ereignissen (100 %); HR: 0,03 (95%-KI: [0,00; 0,24]), $p < 0,0001$ (Log-Rank-Test).

EJ-MLD: OTL-200 ($n = 13$) mit 4 Ereignissen (31 %) vs. BSC (Studie TIGET-NHx) ($n = 12$) mit 9 Ereignissen (75 %); HR: 0,25 (95%-KI: [0,08; 0,84]), $p = 0,016$ (Log-Rank-Test).

GMFC-MLD

Die Ergebnisse zum Endpunkt „GMFC-MLD“ werden in Anbetracht der in Kapitel 5.2.3 aufgeführten Limitationen ausschließlich im Rahmen des beauftragten Amendments dargestellt.

Der pU legte mit seiner Stellungnahme vor, dass 63 % der Datenerhebungen in der Studie TIGET-NHx zum Endpunkt „GMFC-MLD“ retrospektiv und 37 % prospektiv erfolgten.

Bis zum Zeitpunkt der jeweiligen Datenschnitte in den Studien 201222 (30.03.2018), CUP 207394 (05.01.2018), CUP 206258 (05.12.2018) und HE 205029 (05.12.2018) (\cong IDS) erreichten 2 mit der OTL-200-Infusion behandelte Patientinnen und Patienten (7 %) ein GMFC-MLD-Level ≥ 5 . Es konnte somit kein medianes Alter bis zum Verlust der Fähigkeiten, sich selbstständig fortbewegen und selbstständig sitzen zu können, geschätzt werden. In der Studie TIGET-NHx zum natürlichen Verlauf zeigte sich bei 28 Patientinnen und Patienten (90 %) bis zum Datenschnitt vom 01.09.2017 ein GMFC-MLD-Level ≥ 5 . Das mediane Alter bis zu einem GMFC-MLD-Level ≥ 5 lag bei 3,40 Jahren (95%-KI: [2,70; 6,30]). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,0001$ (Log-Rank-Test)). Das HR aus der Cox-Regression beträgt 0,09 (95%-KI: [0,02; 0,36]).

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; ITT- und TIGET-NHx-Population

IDS / Studie TIGET-NHx Alter bis zum Zeitpunkt GMFC-MLD-Level ≥ 5	OTL-200 N = 29	TIGET-NHx N = 31
GMFC-MLD-Level ≥ 5 , n (%)	2 (7)	28 (90)
Zensierungen, n (%)	27 (93)	3 (10)
Kein Ereignis, Teil der laufenden Studie	24 (83)	0 (0)
Lost to Follow-up	0 (0)	2 (6)
Protokollverletzung	0 (0)	1 (3)
Tod	3 (10)	0 (0)
Zeit bis zur Zensierung (in Monaten), Median [95%-KI]	43,70 [20,30; 68,53]	n. b. [60,55; n. b.]
Alter (in Jahren), Median [95%-KI]	n. b. [n. b.; n. b.]	3,40 [2,70; 6,30]
Hazard Ratio [95%-KI] ¹⁾ ; p-Wert ²⁾³⁾	0,09 [0,02; 0,36]; < 0,0001	

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; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; TIGET-NHx: Telethon Institute for Gene Therapy Natural History.

In Abbildung 3 sind Kaplan-Meier-Kurven für das Alter zum Zeitpunkt GMFC-MLD-Level ≥ 5 im IDS (OTL-200) und in der Studie TIGET-NHx (BSC) abgebildet. Es wurde durch den pU mit der Stellungnahme eine Überprüfung der Proportional-Hazards vorgelegt ($p = 0,6351$).

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

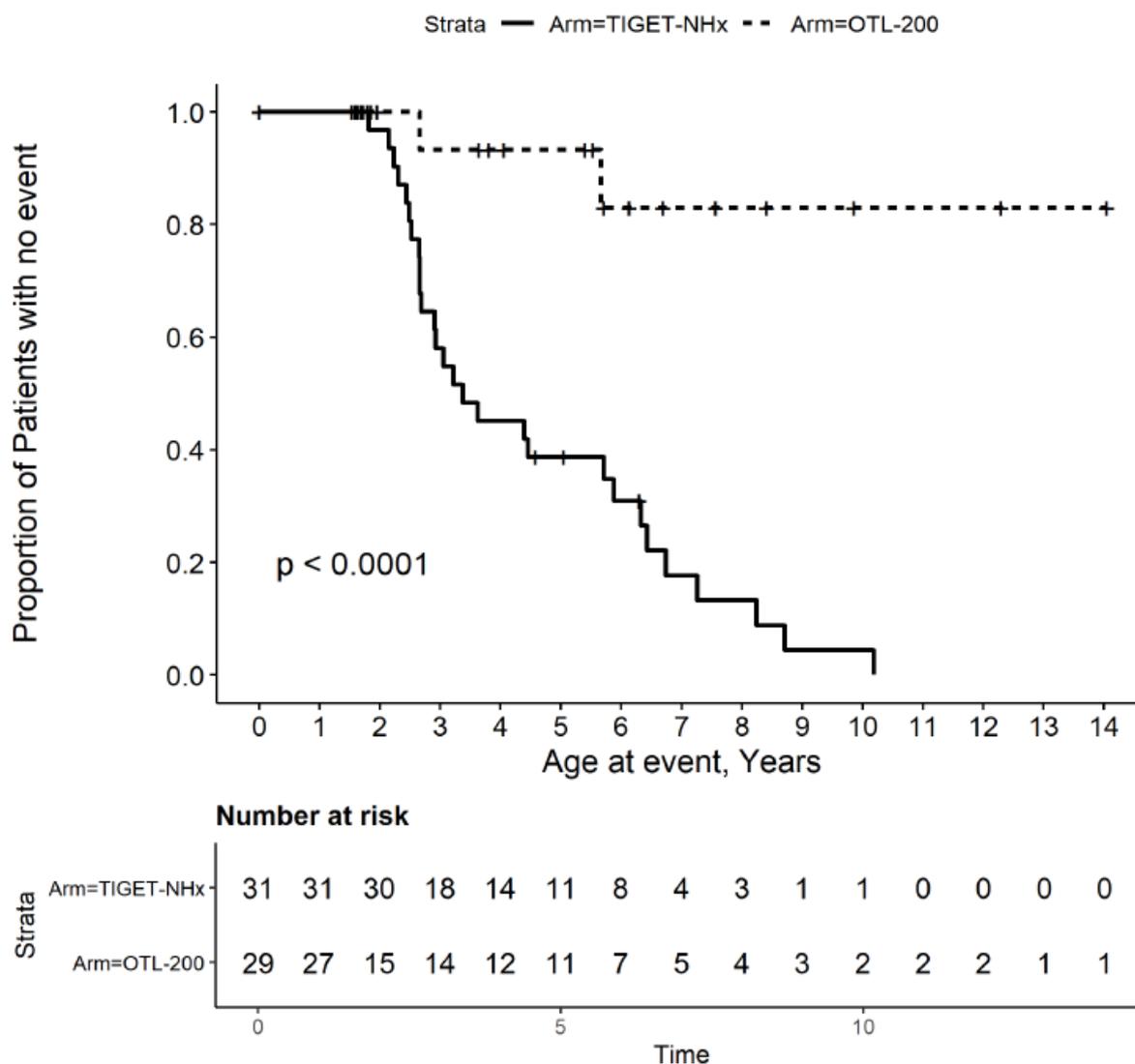


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zu „Alter bis zum Zeitpunkt GMFC-MLD-Level ≥ 5 “ im IDS und in der Studie TIGET-NHx; ITT- und TIGET-NHx-Population

Sensitivitätsanalysen

Im Stellungnahmeverfahren legt der pU Sensitivitätsanalysen mit Ausschluss von 4 Patientinnen und Patienten vor, die aufgrund ihres Symptomstatus nicht vom Anwendungsgebiet von OTL-200 umfasst waren (Off-Label-Patienten). Es zeigten sich in der Sensitivitätsanalyse 0 Ereignisse (0 %) bei Patientinnen und Patienten, die mit der OTL-200-Infusion behandelt wurden, und 28 Ereignisse (90 %) in der Studie TIGET-NHx zum natürlichen Verlauf. In den vom pU eingereichten Unterlagen wurde kein p-Wert aus dem Log-Rank-Test identifiziert.

In der Geschwisterkinder-Analyse trat 1 Ereignis (8 %) bei mit OTL-200 behandelten Patientinnen und Patienten auf, wohingegen für die Studie TIGET-NHx 11 Ereignisse (100 %) berichtet wurden.

Für den Endpunkt „GMFC-MLD“ zeigte sich, berechnet mit dem Log-Rank-Test, ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen OTL-200 und BSC ($p = 0,035$). Das HR aus der Cox-Regression beträgt 0,15 (95%-KI: [0,02; 1,15]).

In der Sensitivitätsanalyse unter Berücksichtigung von Kindern, die die Fähigkeit des freien Gehens explizit erreicht haben, zeigte sich ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied (HR: 0,10 (95%-KI: [0,02; 0,42]), $p = 0,0018$ (vermutlich aus Cox-Regression)).

Subgruppenanalysen

Die a priori geplanten Subgruppenanalysen zu Symptomstatus, Busulfan-Konditionierungsschema und AUC-Schwellenwert wurden aufgrund einer geringen Subgruppengröße (< 10 Patientinnen und Patienten) und Anzahl an Ereignissen (< 10 Ereignisse) nicht durchgeführt.

Für den Endpunkt „GMFC-MLD“ zeigte sich für die Auswertung „Alter bis zum Zeitpunkt GMFC-MLD-Level ≥ 5 “ eine statistisch signifikante Interaktion für das Merkmal „Geschlecht“ ($p = 0,0292$).

Weiblich: OTL-200 (n = 13) mit 2 Ereignissen (15 %) vs. BSC (Studie TIGET-NHx) (n = 18) mit 18 Ereignissen (100 %); HR: 0,22 (95%-KI: [0,05; 0,94]), $p = 0,025$ (Log-Rank-Test).

Männlich: OTL-200 (n = 16) mit 0 Ereignissen (0 %) vs. BSC (Studie TIGET-NHx) (n = 13) mit 10 Ereignissen (77 %); $p = 0,0022$ (Log-Rank-Test).

GMFM

In Anbetracht der in Kapitel 5.2.3 aufgeführten Limitationen werden die Ergebnisse zum Endpunkt „GMFM“ ausschließlich im Rahmen des beauftragten Amendments dargestellt.

Zu Baseline zeigten sich mit 66,9 % im Mittelwert und 73,9 % im Median im OTL-200-Arm deutlich bessere Werte als im TIGET-NHx-Arm mit 12,0 % im Mittelwert und 3,0 % im Median.

Zu Jahr 2 und zu Jahr 3 zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von OTL-200 von 52,4 und 63,0 % gegenüber der natürlichen Verlaufskohorte (siehe Tabelle 6). Diese statistisch signifikanten Gruppenunterschiede werden durch eine ebenfalls verfügbare Auswertung mittels nicht-parametrischem Kruskal-Wallis-Test bestätigt. Diese Ergebnisse müssen vor dem Hintergrund des hohen Anteils fehlender Werte in beiden Studienarmen betrachtet werden, wobei sich zu Jahr 3 zudem die Anteile der fehlenden Werte zwischen den Studienarmen deutlich unterscheiden.

Tabelle 6: Ergebnisse für „GMFM-Gesamtwert“ 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; MAS-Population

IDS / Studie TIGET-NHx GMFM-Gesamtwert	OTL-200 N = 29	TIGET-NHx N = 29
Gesamtwert zu Baseline ¹⁾ in %, n (%)	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	66,9 (25,38)	12,0 (19,08)
Median (min; max)	73,91 (13,41; 98,70)	2,95 (0,78; 61,15)
Gesamtwert zu Jahr 2 ²⁾ in %, n (%)	21 (72)	20 (69)
Mittelwert (SD)	74,90 (25,79)	24,47 (28,78)
LS Mean [95%-KI] ³⁾⁴⁾	75,86 [64,46; 87,26]	23,47 [11,79; 35,15]
LS MD [95%-KI]; p-Wert ³⁾⁴⁾	52,39 [36,03; 68,75]; < 0,0001	

IDS / Studie TIGET-NHx GMFM-Gesamtwert	OTL-200 N = 29	TIGET-NHx N = 29
Gesamtwert zu Jahr 3 ²⁾ in %, n (%)	20 (69)	24 (83)
Mittelwert (SD)	73,03 (28,76)	10,03 (14,91)
LS Mean [95%-KI] ³⁾⁴⁾	73,01 [63,08; 82,94]	10,05 [0,99; 19,12]
LS MD [95%-KI]; p-Wert ³⁾⁴⁾	62,95 [49,51; 76,40]; < 0,0001	

¹⁾ Baseline bezieht sich im OTL-200-Arm auf die Messung zu Studienbeginn, in der Studie TIGET-NHx auf die erste vorhandene (auch retrospektive) Messung.

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; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MAS: Matched Analysis Set; MD: Mean Difference; n. b.: nicht berechenbar; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SD: Standardabweichung; TIGET-NHx: Telethon Institute for Gene Therapy Natural History.

Sensitivitätsanalysen

Der pU berücksichtigt in einer Sensitivitätsanalyse nur die Patientinnen und Patienten aus den Studien 201222, CUP 207394, CUP 206258 und HE 205029, die vom Anwendungsgebiet umfasst waren (ohne Off-Label-Patienten). Der statistisch signifikante Unterschied zugunsten von OTL-200 gegenüber BSC wurde durch die Sensitivitätsanalysen zu Jahr 2 (LS MD: 58,8 (95%-KI: [44,7; 72,9]), $p \leq 0,0001$) und Jahr 3 (LS MD: 69,9 (95%-KI: [59,1; 80,6]), $p \leq 0,0001$) bestätigt.

In der Geschwisterkinder-Analyse erwies sich der statistisch signifikante Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen sowohl zu Jahr 2 (LS MD: 51,3 (95%-KI: [28,6; 73,8]), $p = 0,0002$) als auch zu Jahr 3 als robust (LS MD: 72,4 (95%-KI: [52,8; 92,0]), $p \leq 0,0001$).

Subgruppenanalysen

Für den Endpunkt „GMFM“ konnten zu Jahr 2 und Jahr 3 keine statistisch signifikanten Interaktionen für die Merkmale „Geschlecht“ und „Krankheitstyp“ gezeigt werden ($p > 0,05$).

Die a priori geplanten Subgruppenanalysen zu Symptomstatus, Busulfan-Konditionierungsschema und AUC-Schwellenwert wurden angesichts einer geringen Subgruppengröße (< 10 Patientinnen und Patienten) und Anzahl an Ereignissen (< 10 Ereignisse) nicht durchgeführt.

7 Bewertung des indirekten Vergleichs mit der Studie TIGET-NHx

In die natürliche Verlaufskohorte TIGET-NHx wurden vom 03.10.2004 bis 18.02.2017 Patientinnen und Patienten mit einer im späten Säuglingsalter (LI) oder im frühen Kindesalter (EJ) auftretenden MLD eingeschlossen. Der pU hat in seiner Stellungnahme klargestellt, dass 9 von 31 Patientinnen und Patienten (29 %) in die Studie TIGET-NHx vor Beginn der Studien 201222 (09.04.2010), CUP 207394 (23.04.2013), CUP 206258 (16.01.2017) und HE 205029 (29.12.2015) (\cong IDS) eingeschlossen wurden, 22 (71 %) hingegen nach Beginn der im IDS zusammengeführten Studien. Laut Modul 4 wurden solche Patientinnen und Patienten in die Studie TIGET-NHx eingeschlossen, die für eine Teilnahme an den Studien 201222, CUP 207394, CUP 206258 und HE 205029 nicht geeignet waren, aber im selben Zentrum in Mailand (Italien) betreut wurden. Infolgedessen umfasst das IDS, verglichen mit der Studie TIGET-NHx, zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses Kinder mit leichteren kognitiven und motorischen Beeinträchtigungen.

Der pU hat mit der schriftlichen Stellungnahme einen Vergleich von drei prognostischen Faktoren (Genotyp, Krankheitstyp sowie Lebensalter beim (geschätzten) Symptombeginn) zwischen OTL-200 (IDS) und BSC (Studie TIGET-NHx) für die ITT- und MAS-Population vorgelegt. Die deskriptive Darstellung zum Merkmal Alter bei (geschätztem) Symptombeginn, das sich, auf Grundlage der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen, als prädiktiv für das Fortschreiten der Erkrankung erwiesen hat, und die ähnlich hohen Anteile an Patientinnen und Patienten mit LI- und EJ-MLD im IDS und in der natürlichen Verlaufskohorte TIGET-NHx lassen im vorliegenden Amendment auf einen hinreichend ähnlichen Krankheitsverlauf der Patientengruppen bis zum Zeitpunkt der Gabe von OTL-200 schließen. Gleichwohl sind die dem indirekten Vergleich ohne Brückenkompator zugrundeliegenden und in der Nutzenbewertung genannten Limitationen zu berücksichtigen. Das Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene wird infolgedessen als hoch eingeschätzt.

Der pU hat mit dem Dossier Geschwisterkinder-Analysen für alle Endpunkte eingereicht, für die vergleichende Daten vorlagen. Das MSAS umfasst insgesamt 12 Patientinnen und Patienten, die mit OTL-200 behandelt wurden und die ein Geschwisterkind in der natürlichen Verlaufskohorte TIGET-NHx hatten, und 11 Geschwisterkinder der Studie TIGET-NHx (siehe Kapitel 5.2.1). 10 (83 %) von 12 mit OTL-200 behandelten Patientinnen und Patienten waren zu dem Zeitpunkt der intravenösen OTL-200-Infusion präsymptomatisch, 2 (17 %) waren (früh-)symptomatisch. Darunter befand sich, laut den Unterlagen von Studie 201222, ein Kind in der schnell fortschreitenden Phase und war somit nicht vom Anwendungsgebiet von OTL-200 umfasst. In den Studien 201222, CUP 207394, CUP 206258 und HE 205029 (\cong IDS) waren zum Zeitpunkt der Verabreichung der OTL-200-Infusion 20 von 29 Kindern (69 %) präsymptomatisch und 9 (31 %) (früh-)symptomatisch. Demzufolge wurden frühsymptomatische Patientinnen und Patienten in den primären Analysen zu einem höheren Anteil berücksichtigt als in den Geschwisterkinder-Analysen. Es ist aufgrund dessen möglich, dass sich der Therapieeffekt in der Teilpopulation von dem geschätzten Therapieeffekt in der Gesamtgruppe unterscheiden kann.

Referenzen

1. **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.
2. **HSR-Tiget.** Studio clinico della leucodistrofia metacromatica (LDM) (TIGET-NHx): clinical study protocol, Version 1 [unveröffentlicht]. 19.04.2004.
3. **HSR-Tiget.** Studio clinico della leucodistrofia metacromatica (LDM) (TIGET-NHx): clinical study protocol, Version 2 [unveröffentlicht]. 06.07.2007.
4. **HSR-Tiget.** Studio clinico della leucodistrofia metacromatica (LDM) (TIGET-NHx): clinical study protocol, Version 3 [unveröffentlicht]. 07.05.2009.
5. **HSR-Tiget.** Studio clinico della leucodistrofia metacromatica (LDM) (TIGET-NHx): clinical study protocol, Version 3.1 [unveröffentlicht]. 20.09.2011.
6. **HSR-Tiget.** Studio clinico della leucodistrofia metacromatica (LDM) (TIGET-NHx): clinical study protocol, Version 4 [unveröffentlicht]. 19.01.2012.
7. **HSR-Tiget.** Studio clinico della leucodistrofia metacromatica (LDM) (TIGET-NHx): clinical study protocol, Version 5 [unveröffentlicht]. 10.06.2013.
8. **HSR-Tiget.** Studio clinico della leucodistrofia metacromatica (LDM) (TIGET-NHx): clinical study protocol, Version 6 [unveröffentlicht]. 07.01.2016.
9. **HSR-Tiget.** Studio clinico della leucodistrofia metacromatica (LDM) (TIGET-NHx): clinical study protocol, Version 7 [unveröffentlicht]. 20.07.2016.
10. **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.
11. **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.
12. **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.
13. **Orchard Therapeutics.** Erläuterung zur mdl. Anhörung am 06.09.2021 zur Nutzenbewertung Orchard Therapeutics (Libmeldy - Atidarsagen autotemcel / OTL-200) [unveröffentlicht]. 10.09.2021.

14. **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.
15. **Orchard Therapeutics.** IDS (integrated data set, additional analysis of studies 201222, 207394, 205029, 206258): clinical study report [unveröffentlicht]. 2021.
16. **Orchard Therapeutics.** IDS (integrated data set, additional analysis of studies 201222, 207394, 205029, 206258): integrated statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2019.
17. **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.
18. **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.