

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Atidarsagen autotemcel (Metachromatische Leukodystrophie
mit biallelischer Mutation im ARSA-Gen)

Vom 4. November 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. November 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 9. November 2021 (BAnz AT 01.12.2021 B5), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Atidarsagen autotemcel wie folgt ergänzt:

Atidarsagen autotemcel

Beschluss vom: 4. November 2021
In Kraft getreten am: 4. November 2021
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 17. Dezember 2020):

Behandlung von metachromatischer Leukodystrophie (MLD), die durch Mutationen in beiden Allelen des Gens für die Arylsulfatase A (ARSA) gekennzeichnet ist, welche zu einer Verringerung der enzymatischen Aktivität von ARSA führt: bei Kindern mit im späten Säuglings- oder frühen Kindesalter auftretenden Formen, ohne klinische Manifestation der Erkrankung; bei Kindern mit der im frühen Kindesalter auftretenden Form mit frühzeitiger klinischer Manifestation der Erkrankung, die jedoch noch selbständig gehen können, vor dem Einsetzen einer kognitiven Verschlechterung.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 4. November 2021):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

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. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

- a) Kinder mit im späten Säuglingsalter (Late Infantile (LI)) oder frühen Kindesalter (Early Juvenile (EJ)) auftretenden Formen der metachromatischen Leukodystrophie (MLD) ohne klinische Manifestation der Erkrankung

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Atidarsagen autotemcel:

Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen

- b) Kinder mit der EJ-Form der metachromatischen Leukodystrophie mit frühzeitiger klinischer Manifestation der Erkrankung, die jedoch noch selbstständig gehen können, vor dem Einsetzen einer kognitiven Verschlechterung

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Atidarsagen autotemcel:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a) Kinder mit im späten Säuglingsalter (Late Infantile (LI)) oder frühen Kindesalter (Early Juvenile (EJ)) auftretenden Formen der metachromatischen Leukodystrophie (MLD) ohne klinische Manifestation der Erkrankung

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkt

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Morbidität	↑	Vorteile in motorischer Entwicklung (GMFM)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor
Nebenwirkungen	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar
<p>Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar</p>		

Studienergebnisse der Geschwisterkinder-Analyse des integrierten Datensatzes (IDS), der die Zulassungsstudien umfasst, und deren historische Kontrolle der natürlichen Verlaufskohorte (TIGET-NHx Studie).

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 2. August 2021) sowie der Amendments (veröffentlicht am 4. November 2021)

Mortalität

	Intervention (OTL-200) N = 12	natürliche Verlaufskohorte (TIGET-NHx) N = 11
Geschwisterkinder-Analyseⁱ⁾		
Tod, n (%)	0 (0)	4 (36)
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.] ^{a)}
Hazard Ratio [95%-KI], p-Wert ^{a)b)}	- ^{c)} , 0,024	

Morbidität

	Intervention (OTL-200) N = 12	natürliche Verlaufskohorte (TIGET-NHx) N = 11
Geschwisterkinder-Analyseⁱ⁾		
Motorische Entwicklung: GMFM (Gross Motor Function Measure)		
Gesamtwert zu Baseline ^{f)} 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 ^{g)} in %, n (%)	10 (83)	9 (82)
Mittelwert (SD)	80,30 (26,999)	28,49 (32,165)
LS Mean [95%-KI] ^{h)b)}	80,03 [64,47; 95,588]	28,79 [12,39; 45,184]
LS MD [95%-KI], p-Wert ^{h)b)}	51,25 [28,644; 73,846], 0,0002	
Gesamtwert zu Jahr 3 ^{g)} in %, n (%)	11 (92)	10 (91)
Mittelwert (SD)	80,77 (27,483)	9,49 (14,567)
LS Mean [95%-KI] ^{h)g)}	81,31 [67,798; 94,831]	8,89 [-5,287; 23,070]
LS MD [95%-KI], p-Wert ^{h)b)}	72,42 [52,808; 92,038], < 0,0001	

	Intervention (OTL-200) N = 12	natürliche Verlaufskohorte (TIGET-NHx) N = 11
Geschwisterkinder-Analyseⁱ⁾		
Ergänzend dargestellt: Grobmotorische Funktionen: GMFC (Gross Motor Function Classification)-MLD Level		
GMFC-MLD Level ≥ 5 , n (%)	1 (8)	11 (100)
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] ^{d)} , p-Wert ^{a)e)}	0,15 [0,019; 1,152], 0,035	
<p>a) p-Wert aus Log-Rank-Test</p> <p>b) post hoc berechnet</p> <p>c) Im Interventionsarm des Vergleichs (OTL-200) ist während der Beobachtungszeit kein Ereignis aufgetreten. Daher lässt sich kein adäquates Hazard Ratio ermitteln.</p> <p>d) Hazard Ratio und 95%-KI: Cox-Regression mit kategorialer Kovariate Behandlung.</p> <p>e) Hazard Ratio, 95%-KI und p-Wert: post hoc berechnet.</p> <p>f) 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.</p> <p>g) 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.</p> <p>h) Vom pharmazeutischen Unternehmer bezeichnet als lineares Modell, adjustiert für Alter. Im 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.</p> <p>i) Matched Sibling Analysis Set (MSAS): umfasst alle Patientinnen und Patienten der ITT-Population mit einem Geschwisterkind in der Studie TIGET-NHx und alle Geschwisterkinder der Studie TIGET-NHx.</p> <p>Abkürzungen: CUP: Compassionate Use Program; GMFC-MLD: Gross Motor Function Classification in MLD; GMFM: Gross Motor Function Measure; HE: Hospital Exemption; IDS: Integrierter Datensatz; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; max: Maximalwert; MD: Mittelwertdifferenz; min: Minimalwert; MLD: Metachromatische Leukodystrophie; MSAS: Matched Sibling Analysis Set; n. b.: nicht berechenbar; SD: Standardabweichung; TIGET-NHx: Telethon Institute for Gene Therapy Natural History</p>		

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es wurden keine Endpunkte der Kategorie Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen²

Zusammenfassung der UE	Intervention (OTL-200) Studienbeginn bis Konditionierung (Tag -5) ^{b)} N = 29	Intervention (OTL-200) Ab Beginn Konditionierung (Tag -4) bis Datenschnitt ^{c)} N = 29 ^{d)}
Integrierter Datensatz (IDS)		
Personen mit mindestens einem:		
UE, n (%)	29 (100)	29 (100)
UE CTCAE-Grad ≥ 3 , n (%)	7 (24)	29 (100)
SUE, n (%)	2 (7)	20 (69)
UE, das zum Therapieabbruch führte	k. A. ^{e)}	k. A. ^{e)}
<p>a) Alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, die OTL-200 erhalten haben.</p> <p>b) Zeitraum ab Tag der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zum Tag vor Beginn der Konditionierung mit Busulfan.</p> <p>c) Datenschnitte vom 30.03.2018 (Studie 201222), 05.01.2018 (CUP 207394) und 05.12.2018 (CUP 206258 und HE 205029).</p> <p>d) Angaben aus Modul 4.</p> <p>e) Dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers, das Auftreten eines Todesfalls mit einem UE, das zum Therapieabbruch führte, gleichzusetzen, wird nicht gefolgt. Das Auftreten von UE kann zur Folge haben, dass die Konditionierung nicht begonnen wird oder die OTL-200-Infusion nach der Konditionierung nicht verabreicht wird. Eine Darstellung ebendieser Therapieabbrüche wegen UE erfolgt seitens des pharmazeutischen Unternehmers nicht.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; IDS: Integrierter Datensatz; k. A.: keine Angabe; pU: pharmazeutischer Unternehmer; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis</p>		

² Für Kinder aus der historischen Kontrolle zum natürlichen Verlauf (TIGET-NHx) liegen keine Sicherheitsdaten vor.

- b) Kinder mit der EJ-Form der metachromatischen Leukodystrophie mit frühzeitiger klinischer Manifestation der Erkrankung, die jedoch noch selbstständig gehen können, vor dem Einsetzen einer kognitiven Verschlechterung

Die Daten sind nicht bewertbar.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkt

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar
Morbidität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor
Nebenwirkungen	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

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

ca. 1-3 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Libmeldy (Wirkstoff: Atidarsagen autotemcel) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 28. Oktober 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libmeldy-epar-product-information_de.pdf

Die Behandlung mit Atidarsagen autotemcel darf nur von ärztlichem Personal eingeleitet und überwacht werden, das über Erfahrung in der Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen verfügt.

Libmeldy muss in einem qualifizierten Behandlungszentrum mit Erfahrung in der Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (HSZT) verabreicht werden. Von den Patienten wird erwartet, dass sie an einer Studie zur Langzeitnachbeobachtung teilnehmen, um die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Libmeldy besser erfassen zu können.

4. Therapiekosten

Therapiekosten:

- a) Kinder mit im späten Säuglingsalter (Late Infantile (LI)) oder frühen Kindesalter (Early Juvenile (EJ)) auftretenden Formen der metachromatischen Leukodystrophie (MLD) ohne klinische Manifestation der Erkrankung

Bezeichnung der Therapie	Therapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Atidarsagen autotemcel ^{3,4,5}	2 875 000 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2021)

- b) Kinder mit der EJ-Form der metachromatischen Leukodystrophie mit frühzeitiger klinischer Manifestation der Erkrankung, die jedoch noch selbstständig gehen können, vor dem Einsetzen einer kognitiven Verschlechterung

Bezeichnung der Therapie	Therapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	

³ Einmalgabe

⁴ Es handelt sich ausschließlich um die Kosten für das Arzneimittel.

⁵ Da die Leukapherese Teil der Herstellung des Arzneimittels nach § 4 Absatz 14 AMG ist, fallen diesbezüglich keine weiteren Kosten für das zu bewertende Arzneimittel an.

Bezeichnung der Therapie	Therapiekosten/Patient
Atidarsagen autotemcel ^{6,7,8}	2 875 000 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2021)

II. Inkrafttreten

- 1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 4. November 2021 in Kraft.**
- 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 01. Juli 2024 befristet.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 4. November 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

⁶ Einmalgabe

⁷ Es handelt sich ausschließlich um die Kosten für das Arzneimittel.

⁸ Da die Leukapherese Teil der Herstellung des Arzneimittels nach § 4 Absatz 14 AMG ist, fallen diesbezüglich keine weiteren Kosten für das zu bewertende Arzneimittel an.