

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Atidarsagen autotemcel/OTL-200 (Libmeldy)

Orchard Therapeutics

Modul 3 A

*Behandlung metachromatischer Leukodystrophie
(MLD) bei Kindern*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 01.05.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	19
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	21
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	24
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	27
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	27
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	30
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	34
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	34
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	37
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	39
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	41
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	49
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	51
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	52
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	53
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	55
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	55
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	71
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	71
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	75
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	83
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	83
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	84
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	85
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	88

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Übersicht epidemiologischer Kennzahlen zur MLD in Deutschland	21
Tabelle 3-2: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	24
Tabelle 3-3: Berechnung der Zielpopulation auf Basis der Geburtsprävalenz	25
Tabelle 3-4: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	27
Tabelle 3-5: Suchstrategie der systematischen Literaturrecherche zur Epidemiologie der MLD in Deutschland	28
Tabelle 3-6: Im Volltext gesichtete Quellen zur Epidemiologie der MLD.....	29
Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	35
Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	37
Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	38
Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	40
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	42
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	47
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	48
Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	50
Tabelle 3-15: Einzelkomponenten der Jahrestherapiekosten für die GKV für BSC bei MLD (pro Patient).....	51
Tabelle 3-16: Anzahl der für die Herstellung von Libmeldy erforderlichen CD34 ⁺ -Zellen je nach Herkunft der Zellen (angegeben als 10 ⁶ CD34 ⁺ -Zellen/kg)	56
Tabelle 3-17: Unerwünschte Wirkungen, die Libmeldy zugeschrieben werden.	65
Tabelle 3-18: Unerwünschte Wirkungen, die möglicherweise der myeloablativen Konditionierung zuzuschreiben sind*	65
Tabelle 3-19: Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung	74
Tabelle 3-20: Liste wichtiger identifizierte und potenzieller Risiken, sowie fehlender Informationen	76
Tabelle 3-21: Pharmakovigilanzplan	76
Tabelle 3-22: Maßnahmen zur Risikominimierung	79

Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 85

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Zeitlicher Verlauf des Verlusts der grobmotorischen Funktion (gemäß Gross Motor Function Classification [GMFC]-MLD-Level) (modifiziert nach [11]).....	16
Abbildung 3-2: Anzahl der Kinder in einer Familie und Wahrscheinlichkeit, einen älteren Bruder oder eine ältere Schwester mit MLD zu haben	23
Abbildung 3-3: Herleitung der Zielpopulation von OTL-200	26
Abbildung 3-4: Flussdiagramm der Literaturrecherche zur Epidemiologie der MLD	29
Abbildung 3-5: Richtlinie bezüglich des DMSO-Sicherheitsgrenzwerts: Die maximale zu infundierende Menge von Libmeldy sollte < 20 % des geschätzten Plasmavolumens des Patienten betragen.	68

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAA	Anti-Arylsulfatase A (ARSA)-Antikörper
alloHSZT	Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
ANC	Absolute Neutrophilenzahl
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
ARSA	Arylsulfatase A
AUC	Area Under the Curve
BM	Bone Marrow (Knochenmark)
BSC	Best Supportive Care
CC	Komplikationen oder Komorbiditäten
DMSO	Dimethylsulfoxid
DRG	Diagnosis Related Group (diagnosebezogene Fallgruppe)
EAP	Early Access Programm
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EJ	Early Juvenile (frühjuvenil)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EPAR	European Public Assessment Report
ERT	Enzyme Replacement Therapy (Enzymersatztherapie)
EU	Europäische Union
EVA	Ethylenvinylacetat
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulation Factor (Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GMFC	Gross Motor Function Classification
GvHD	Graft versus Host Disease
HBV	Hepatitis B Virus
HCV	Hepatitis C Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HSPC	Hematopoietic Stem and Progenitor Cell (hämatopoetische Stamm- und Vorläuferzelle)
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation

Abkürzung	Bedeutung
HTLV	Humanes T-lymphotropes Virus
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme in der 10. Revision der German Modification
IDS	Integrated Data Set
IE	Internationale Einheit
IQ	Intelligenzquotient
k. A.	Keine Angabe
KHEntgG	Krankenhausentgeltgesetz
LI	Late Infantile (spätinfantil)
LJ	Late Juvenile (spätjuvenil)
LOVD	Leiden Online Variation Database
LVV	Lentiviraler Vektor
MAC	Myeloablative Conditioning
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MLD	Metachromatische Leukodystrophie
mPB	Mobilized Peripheral Blood (mobilisiertes peripheres Blut)
MRT	Magnetresonanztomographie
n. z.	Nicht zutreffend
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PCR	Polymerasekettenreaktionstest
PL	Package leaflet (Packungsbeilage)
PNS	Peripheres Nervensystem
RMP	Risikomanagement-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)
VerfO	Verfahrensordnung
ZE	Zusatzentgelt
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVK	Zentraler Venenkatheter
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Das Anwendungsgebiet von Atidarsagen autotemcel (Handelsname: Libmeldy), nachfolgend OTL-200 genannt, ist die 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 führen. OTL-200 ist bei Kindern mit im späten Säuglings- (late infantile, LI) oder frühen Kindesalter (early juvenile, EJ) auftretenden Formen ohne klinische Manifestation der Erkrankung und bei Kindern mit der im frühen Kindesalter auftretenden Form mit frühzeitiger klinischer Manifestation der Erkrankung, die jedoch noch selbständig gehen können, vor dem Einsetzen einer kognitiven Verschlechterung (siehe Abschnitt 5.1) indiziert [1].

OTL-200 wurde für die Indikation MLD am 03.03.2015 als Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden („Orphan Drug“) durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) ausgewiesen [2]. Dieser Status wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens bestätigt [3].

Der Zusatznutzen von OTL-200 gilt durch die Zulassung und die Einordnung als Orphan Drug gemäß § 35a Abs 1 Satz 10 Sozialgesetzbuch (SGB) V und § 12 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen nicht erbracht werden. Daher ist keine zVT festgelegt. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist laut G-BA für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen (vgl. 5. Kapitel § 12 Nummer 1 Satz 2 der VerfO) [4].

Da es sich um ein Orphan Drug handelt, erfolgt die Bewertung anhand der Zulassungsstudien. Der erbrachte Nachweis in den Zulassungsstudien erfolgte gegenüber Best Supportive Care (BSC) im Rahmen einer Studie zum natürlichen Verlauf. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA hat am 17.02.2020 (Beratungsanforderung 2019-B-297) stattgefunden [5]. Da es sich bei OTL-200 um ein Orphan Drug handelt, erfolgt die Bewertung anhand des Evidenzkörpers, der aus der Zulassungsstudie 201222 sowie drei Early Access Programmen (EAPs) besteht. Zur Quantifizierung des Zusatznutzens von OTL-200 werden die Ergebnisse des Evidenzkörpers anhand einer integrierten Analyse (Integrated Data Set, IDS) im Modul 4 A präsentiert. Die Verwendung des IDS wurde von der Zulassungsbehörde befürwortet, da sich durch die Zusammenführung der Daten die Patientenzahl und damit die Aussagekraft erhöhen. Ermöglicht wird die Durchführung der integrierten Analyse durch die Vergleichbarkeit der EAPs mit der Studie 201222 hinsichtlich der Studienpopulation (Kinder in der frühen Phase der im späten Säuglings- oder frühen Kindesalter auftretenden MLD), der Studienmedikation und der Erhebungszeitpunkte sowie der primären und sekundären Zielkriterien [6].

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

Im Beratungsgespräch wurde folgende zVT vom G-BA festgelegt, wenn es sich um kein Orphan Drug Verfahren handeln würde:

- Best Supportive Care (BSC)

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

In der Regel erhalten die Patienten eine symptomatische Behandlung mit dem Schwerpunkt auf dem Management von Schmerzen und Symptomen sowie Unterstützung in der Pflege. Diese ist kontinuierlich erforderlich und kann in der Indikation MLD verschiedene Maßnahmen unter anderem aus den Bereichen Heilmittel, Hilfsmittel, Psychotherapie, operative und supportive Maßnahmen bis hin zur Hospizversorgung, abhängig von der patientenindividuellen Symptomatik, enthalten [7].

Die Empfehlungen hinsichtlich nicht-medikamentöser Behandlungen basieren auf der aktuellen Leitlinie zur Behandlung von MLD [8]. Der Einsatz, die Kombination und die Anzahl der einzelnen Behandlungen und Anwendungen wird je nach Schweregrad und körperlicher Verfassung individuell auf jeden einzelnen Patienten zugeschnitten.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Es wurden das SGB V, die VerfO des G-BA, die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics, SmPC), die Orphan Designation und der Assessment Report der EMA sowie die aktuelle Leitlinie als Quellen verwendet.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA) 2021. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Libmeldy - Stand: 09.03.2021.
2. European Medicines Agency (EMA) 2015. Public summary of opinion on orphan designation: Autologous CD34⁺ cells transfected with lentiviral vector containing the human arylsulfatase A cDNA for the treatment of metachromatic leukodystrophy
3. European Medicines Agency (EMA) 2020. Orphan Maintenance Assessment Report: Libmeldy (Autologous CD34⁺ cells transfected with lentiviral vector containing the human arylsulfatase A cDNA).
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 20. November 2020, in Kraft getreten am 25. Februar 2021. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2409/VerfO_2020-11-20_iK-2021-02-25.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Niederschrift zum Beratungsgespräch Beratungsanforderung 2019-B-297.
6. European Medicines Agency (EMA) 2020. European Assessment Report Libmeldy.
7. Van Haren, K., Bonkowsky, J. L., Bernard, G., Murphy, J. L., Pizzino, A., Helman, G., Suhr, D., Waggoner, J., Hobson, D. & Vanderver, A. 2015. Consensus statement on preventive and symptomatic care of leukodystrophy patients. *Mol. Genet. Metab.*, 114, 516-26.

8. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) 2017. S1-Leitlinie: Leukodystrophien und hereditäre Leukencephalopathien im Erwachsenenalter.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

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

Das ARSA Enzym ist zuständig für den Abbau von Cerebrosid 3-Sulfat (Sulfatid), einer Hauptkomponente der Myelinscheide von Oligodendrozyten und Schwannzellen im zentralen (ZNS) und peripheren Nervensystem (PNS). Ein ARSA-Mangel führt zu einer Akkumulation von unzersetztem Substrat in den Lysosomen von Oligodendrozyten, Mikroglia, bestimmten Neuronen des ZNS, Schwannzellen und Makrophagen des PNS sowie weiteren nicht-neuronalen Geweben (z. B. Gallenblase, Leber, Pankreas, Nieren), sodass eine fortschreitende Demyelinisierung und Neurodegeneration eintreten.

Die oben aufgeführten pathophysiologischen Vorgänge führen zu Gangstörungen bis hin zum Verlust der Gehfähigkeit, einer verzögerten geistigen Entwicklung bzw. dem Verschwinden bereits erlernter Fähigkeiten und ultimativ, zu schwerster Behinderung und zum Tod der Patienten [1].

Genetische Grundlage der MLD

Bei der MLD handelt es sich um eine Erkrankung mit genetischer Ursache. Wie eingangs beschrieben, sind Mutationen des ARSA-Gens der Auslöser. Das menschliche ARSA-Gen ist auf dem langen Arm des Chromosoms 22 lokalisiert und besteht aus acht Exons. Gemäß der Leiden Online Variation Database (LOVD) wurden bisher mindestens 200 mit MLD im Zusammenhang stehende ARSA-Mutationen beschrieben. Die meisten dieser Mutationen sind Punktmutationen (Missense-, Nonsense- oder Splice-Site Mutationen) und finden sich vermehrt im Bereich um Exon 2 und 3 des ARSA-Gens [2]. Im Allgemeinen können MLD-Mutationen funktionell in zwei große Gruppen unterteilt werden: Null (0) Allel-assoziierte Mutationen mit keiner enzymatischen Aktivität und R Allel-assoziierte Mutationen, welche ARSA mit einer gewissen residuellen enzymatischen Aktivität kodieren. Aufgrund dieser Varianz zwischen einer vollständig nicht vorhandenen Expression von ARSA und zumindest einer residuellen

enzymatischen Aktivität repräsentiert die MLD ein Spektrum an Dysfunktionen aufgrund der verschiedenen Grade an ARSA-Mangel – unabhängig vom Geschlecht [3].

Klinische Charakteristika und Prognose der MLD

Die MLD kann in ihren frühen Ausprägungen bereits bei Kindern im späten Säuglingsalter (Alter bei Erkrankungsbeginn < 30 Monate), im Folgenden bezeichnet als *Late infantile* (LI-) MLD, oder frühen Kindesalter (*Early juvenile*, EJ), d. h. in Alter von 30 Monaten bis 6 Jahren auftreten [4-6]. Letztere wird in der Literatur häufig mit der später einsetzenden juvenilen MLD (bis ≤ 16 Jahre; *Late juvenile*; LJ) unter dem Überbegriff „juvenile MLD“ zusammengefasst [1; 4; 6-8]. Das mittlere Todesalter dieser Patienten liegt in Abhängigkeit vom Alter zum Zeitpunkt des Erkrankungsbeginns für LI-Patienten bei 4,2 und für juvenile MLD-Patienten bei 17,4 Jahren [9]. Seltener setzt die MLD mit dem Ende der Pubertät (> 16 Jahre) ein [1; 8].

Der Krankheitsverlauf von LI-Patienten ist vorhersagbar und schnell fortschreitend. Die Kinder weisen zunächst eine scheinbar normale Entwicklung auf und lernen üblicherweise auch zu laufen, obwohl auch hier schon eine gewisse Verzögerung im Vergleich zu gesunden Kindern möglich ist [1; 3]. Als initiale Anzeichen der MLD zeigen diese Patienten häufig abnormale Bewegungsmuster, die sich z. B. in einer gewissen vermeintlichen Tollpatschigkeit oder in häufigem Fallen durch Gangstörungen und einen Rückgang ihrer schon erreichten motorischen Entwicklung äußern können [1; 3]. Seltener treten Krämpfe als erstes neurologisches Anzeichen auf [3]. Dies wird auch durch eine retrospektive Analyse von Mahmood *et al.* von MLD-Fällen seit 1921 bestätigt, in welcher festgestellt wurde, dass rund 61 % der LI-Patienten motorische oder Gangstörungen zeigen und nur etwa 39 % der Patienten auch Krämpfe [9].

Die motorischen Ausfallerscheinungen beruhen auf einer aus der Demyelinisierung und Neurodegeneration im ZNS und PNS resultierenden Schwäche der Muskulatur, Muskelhypotonie und Reflexverlusten, die später teilweise zunächst zu einer schlaffen Parese oder direkt zu Muskelspastik führen [1; 3]. Beides resultiert in einer entsprechenden Einschränkung der Kinder in ihrem täglichen Leben und erfordert mit zunehmender Krankheitsprogression supportive Maßnahmen, deren Fokus zunächst die möglichst lange Aufrechterhaltung der motorischen Funktionen der Kinder ist und später in eine palliative Pflegesituation übergeht, da die Kinder die Fähigkeit zu sitzen verlieren und immer mehr die Kontrolle über Kopf und Rumpf einbüßen [3]. Ab einem bestimmten Krankheitsstadium erfordert dies Maßnahmen wie z. B. eine künstliche Beatmung der Kinder oder auch die Ernährung mittels Magensonde [3; 6].

Im weiteren Krankheitsverlauf kommt es neben den motorischen Funktionsverlusten auch zu einer Rückentwicklung mit Verlust bereits erworbener sprachlicher Fähigkeiten und schließlich auch zu einer Einschränkung der weiteren geistigen Entwicklung [1]. Die Sprache der Kinder verlangsamt sich genau wie deren Bewegungen [1]. Die feinmotorischen Fähigkeiten verschlechtern sich nach und nach aufgrund einer Mischung aus der ebenfalls häufig auftretenden peripheren Neuropathie, die anhand verminderter Nervenleitgeschwindigkeiten nachweisbar ist, sowie durch Spastizität und auch Ataxie [1; 3]. Die periphere Neuropathie kann ebenfalls zu Schmerzen in den Armen und Beinen führen [3].

In späteren Krankheitsstadien verschlechtern sich auch die Seh- und Hörfähigkeit der Kinder, als weitere neurologische Ausfallerscheinungen kommt es zu Krämpfen oder auch schwerer Demenz, wodurch die Kommunikation und soziale Interaktion mit der Familie oder dem Pflegepersonal immer schwieriger wird [1; 3; 6]. Die zunehmenden motorischen und neurologischen Ausfallerscheinungen führen letztendlich dazu, dass die Kinder bettlägerig und vollständig pflegebedürftig sind [3]. Als finales Stadium ist schlussendlich das Gehirn so weit geschädigt, dass es zu einem vegetativen Stadium mit Hirnversagen kommt und die Patienten versterben, falls sie nicht zuvor aufgrund anderer Krankheitskomplikationen wie z. B. eines status epilepticus mit Versagen der Atemtätigkeit oder ähnlichem bereits gestorben sind [1; 3]. Der Tod tritt üblicherweise innerhalb von wenigen Jahren nach Einsetzen der Symptome ein [3; 6].

Die Zulassung von OTL-200 ist auf jene LI-Patienten beschränkt, welche noch keine klinischen Anzeichen der Erkrankung aufweisen (d. h. präsymptomatische Patienten). Unter klinischen Anzeichen sind hierbei Symptome zu verstehen, die mittels körperlicher Untersuchung bzw. Beobachtung der Patienten erfassbar sind. Die Kinder dürfen jedoch bereits krankheitsbedingte Veränderungen z. B. des Gehirns aufweisen, die mittels instrumenteller Verfahren wie beispielsweise mittels Magnetresonanztomographie (MRT) feststellbar sind, jedoch noch nicht zu klinischen Anzeichen führen [10]. Da der Krankheitsverlauf mit dem Auftreten erster klinischer Symptome schnell fortschreitend ist, ist für diese Patienten die Erfolgswahrscheinlichkeit der Therapie mit OTL-200 dann am größten, wenn diese vor dem Eintritt in den symptomatischen Status erfolgt. Derzeit haben LI-Patienten die beste Chance, rechtzeitig diagnostiziert zu werden, wenn bereits ein älteres Geschwisterkind an MLD erkrankt ist und somit eine genetische Testung der Familienangehörigen bei einem Familienscreening durchgeführt wird. Dies ist auch der Weg, auf dem LI-Patienten in die pivotale Studie zu OTL-200 eingeschlossen wurden. Zukünftig wäre eine entsprechende Aufnahme der MLD in das Neugeborenen-Screening der beste Weg, um betroffene Kinder rechtzeitig identifizieren und behandeln zu können.

Die ersten Anzeichen und Symptome von Kindern mit einem Erkrankungsbeginn im frühen oder späten Kindesalter (EJ und LJ) stellen zunächst Veränderungen der Feinmotorik und auch Konzentrationsschwierigkeiten dar. Verhaltensauffälligkeiten sind häufiger Teil der Symptomatik zu Krankheitsbeginn, wobei EJ-Patienten eher zunächst motorisch auffällig werden und LJ-Patienten eher durch Veränderungen des Verhaltens [1; 3; 6]. Die meisten Patienten mit juveniler MLD zeigen im weiteren Krankheitsverlauf eine leichte Einschränkung der Grobmotorik mit Koordinationsproblemen und weiterführenden neurologischen Anzeichen wie verminderte Reflexe, die auf periphere Neuropathien hindeuten, jedoch ohne starke Ausprägungen einer Spastik [1]. In diesem Stadium können die Patienten für einige Monate (EJ) oder auch wenige Jahre (LJ) relativ stabil verbleiben [1]. Sobald im weiteren Krankheitsverlauf die neurologischen Anzeichen jedoch klarer hervortreten z. B. in Form von Spastiken und Muskelhypertonie, tritt ein rascher Abfall der grobmotorischen Funktionen wie der Gehfähigkeit oder der Kontrolle über Kopf und Rumpf ein [1; 6]. Ultimativ ist ab diesem Punkt der Krankheitsverlauf identisch mit demjenigen von LI-Patienten, lediglich das Alter, ab

welchem es zum schnellen Fortschreiten der Erkrankung kommt, und somit die Dauer des medianen Überlebens, unterscheiden sich hier.

Abbildung 3-1 zeigt diesen raschen Verlust der grobmotorischen Funktion, gemessen anhand des Gross Motor Function Classification (GMFC)-MLD-Levels, innerhalb von 12 Monaten unabhängig vom Alter bei Erkrankungsbeginn. Während die Phasen zwischen einem GMFC-MLD-Level von 1 und 2 bzw. 5 und 6 für Kinder mit juveniler MLD gegenüber LI-Patienten signifikant länger waren, konnten keine Unterschiede in der Krankheitsprogression von einem GMFC-MLD-Level von 2 zu 5 gezeigt werden, was auf einen ähnlich raschen Verlust der grobmotorischen Funktion mit Eintritt in die schnell fortschreitende Phase hindeutet (Abbildung 3-1, modifiziert nach [11]).

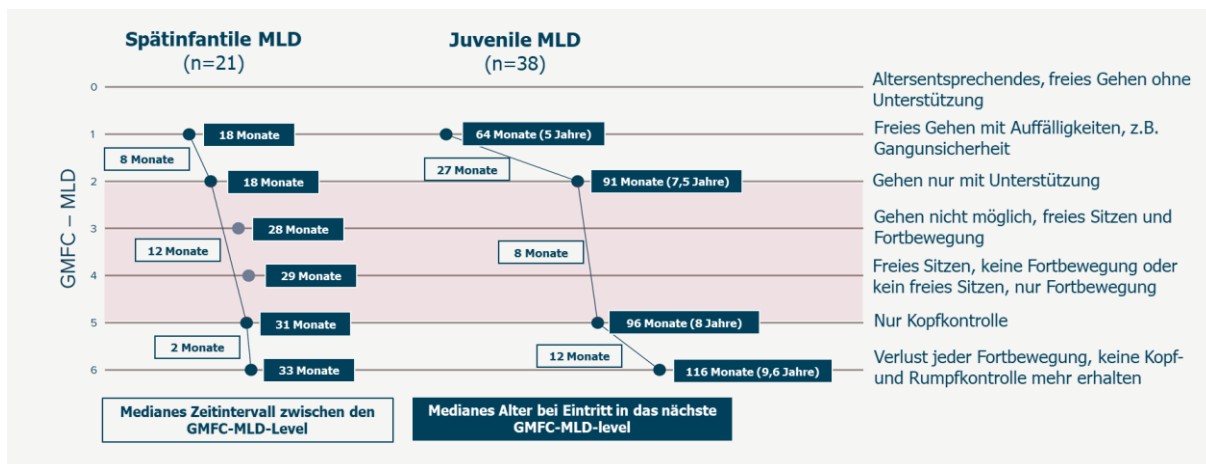


Abbildung 3-1: Zeitlicher Verlauf des Verlusts der grobmotorischen Funktion (gemäß Gross Motor Function Classification [GMFC]-MLD-Level) (modifiziert nach [11])

Die Erkrankung führt somit – unabhängig vom Alter bei Erkrankungsbeginn und dem damit verbundenen zeitlichen Verlauf – mit Eintritt in die schnell fortschreitende Phase unweigerlich zu einem Verlust der Hirnfunktion und schließlich zum Tod [6].

Diagnose der MLD

Die Diagnostik der MLD wird aktuell in Abwesenheit eines Neugeborenen-Screenings zumeist aufgrund von aufgetretenen motorischen oder kognitiven Symptomen oder der möglichen Diagnose eines älteren Geschwisterkindes initiiert und mit instrumentellen Tests zu Motorik und Kognition, Bildgebung sowie Labortests validiert.

Dazu gehören die Bestimmung der ARSA-Enzymaktivität in den Leukozyten, die Messung von nicht metabolisierten Sulfatiden im Urin und die genetische Testung auf das Vorliegen von Mutationen im ARSA-Gen. Das Vorliegen von zwei 0 Allelen ist gleichbedeutend damit, dass überhaupt kein ARSA-Enzym durch den Körper produziert wird und somit ein Auftreten der Erkrankung spätestens im Säuglingsalter nahezu sicher ist, da bereits ab der Geburt kein Abbau von Cerebrosid 3-Sulfat (Sulfatid) möglich ist und sich das unzersetzte Substrat ungehindert im ZNS und PNS ablagern kann. Bei Patienten mit MLD findet sich häufig eine reduzierte

Nervenleitgeschwindigkeit, und es können die für Leukodystrophien typischen Anomalien in der weißen Hirnsubstanz der Patienten im MRT dargestellt werden [3].

Derzeit werden Möglichkeiten der Massenspektrometrie untersucht, um ein MLD-Neugeborenen-Screening basierend auf der ARSA-Aktivität oder Sulfatiden aus getrockneten Blutproben zu ermöglichen. Im Falle einer Familiengeschichte mit MLD kann auch eine pränatale Diagnostik auf die Erkrankung durchgeführt werden [12; 13].

Die MLD wird zusammen mit weiteren Erkrankungen (Fabry- [Anderson-]Krankheit, Farber-Krankheit, Gaucher-Krankheit, Krabbe-Krankheit, Niemann-Pick-Krankheit, Sulfatasemangel) in der ICD E75.2 „Sonstige Sphingolipidosen“ zusammengefasst [14]. Die unspezifische Codierung erlaubt somit keine eindeutige Klassifikation der MLD. Die Erkrankungen innerhalb der ICD unterscheiden sich hinsichtlich ihres zugrundeliegenden lysosomalen Enzymdefekts bzw. -mangels und daraus resultierender spezifischer Symptome für den Patienten [15].

Behandlung

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

Bestehende Möglichkeiten umfassen Physiotherapie, Antispastika und Spasmolytika, um die Mobilität zu erhalten und Komplikationen aufgrund der Bettlägerigkeit im Griff zu behalten. Der Schwerpunkt der Behandlung liegt jedoch in der umfassenden Förderung der Patienten, in der Bereitstellung von Hilfsmitteln und Ernährungssonden, in der Prävention von Komplikationen wie Lungenentzündung, Druckstellen und Unterernährung. Auch Medikamente gegen Schmerzen, Spastiken, Epilepsie, Obstipation und Unruhe spielen eine Rolle [16].

Unabhängig davon, ob das Ziel der Behandlung darin besteht, das Leben zu verlängern, z. B. durch (par-)enterale Ernährung und Beatmung, oder die Krankheit ihren natürlichen Verlauf nehmen zu lassen, ist in jedem Fall eine längere Pflegezeit mit sich erhöhenden Bedürfnissen zu erwarten [3]. Nach Ansicht von Pflegenden und Ärzten werden Therapien, die den Rückgang der Mobilität bzw. der motorischen Funktionalität, der kognitiven Fähigkeiten und der Kommunikation sowie der Nahrungsaufnahme beeinflussen, als vorteilhaft angesehen [17].

In wenigen Einzelfällen wurde eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (alloHSZT) zur Behandlung der MLD angewendet. Jedoch sind die berichteten Ergebnisse im Hinblick auf eine Beeinflussung des motorischen und kognitiven Rückgangs für Patienten mit früh einsetzender MLD (LI und EJ) nach einer alloHSZT nicht eindeutig, was möglicherweise darauf zurückzuführen ist, dass der Krankheitsverlauf zu rasch progredient ist und der Therapieeffekt zu langsam eintritt [1; 3; 6]. In einzelnen Fällen wurde eine Beschleunigung im Fortschreiten der Erkrankung nach der alloHSZT beobachtet [18]. Es gibt Hinweise darauf, dass der Vorteil einer Gentherapie gegenüber einer herkömmlichen HSZT darin besteht, dass

die Expression des funktionellen Enzyms in hämatopoetischen Stammzellen und deren Progenitorzellen weit über dem von herkömmlichen Spenderzellen liegt und supraphysiologische ARSA-Enzymlevel ermöglicht, was eine frühere Beeinflussung und damit eine Verzögerung der Krankheitsprogression zulässt [19]. Die alloHSZT zeigt einen Therapieeffekt mit einer geschätzten Verzögerung von 12 – 24 Monaten und ist somit zu träge gegenüber dem schnellen Fortschreiten der Erkrankung bei Patienten mit früh einsetzender MLD – insbesondere erscheint sie ungeeignet für die Behandlung von Patienten bei denen die Symptomatik bereits fortgeschritten ist [1; 3; 6; 18; 20-24]. Konkret zeigt sich, dass der potenzielle Nutzen einer alloHSZT bei LI-Patienten äußerst begrenzt ist, selbst bei Behandlung im präsymptomatischen Stadium [23-25], wobei die wahrscheinliche Erklärung darin besteht, dass ausreichende Enzym Spiegel nur verzögert erreicht werden und die Kinder in der Zwischenzeit bereits in die schnelle fortschreitende Phase eintreten. Bei der Mehrzahl dieser Patienten war der Verlauf bezüglich kognitiver Funktion, grob- und feinmotorischer Fähigkeiten sowie sprachlicher Fähigkeiten auch nach einer alloHSZT progredient [6; 23-26]. Der verzögerte Therapieeffekt einer alloHSZT wird zudem dadurch verstärkt, dass nach einem geeigneten Spender gesucht werden muss, was oft mehrere Monate dauert und die Behandlung weiter verzögert und somit die Chance auf ein positives Ergebnis aufgrund der Progression der Erkrankung schmälert. Ergänzend kommt hinzu, dass diese Behandlungsoption mit dem Risiko für schwerwiegende Komplikationen wie z. B. Transplantatabstoßung oder Graft versus Host Disease (GvHD) verbunden ist [23; 26]. Die Behandlungseffekte einer alloHSCT auf die periphere Neuropathie waren enttäuschend und zeigten in der Regel eine Verschlechterung im weiteren Verlauf nach Transplantation [18; 26]. Somit ist die alloHSZT in der klinischen Praxis derzeit beschränkt auf Patienten mit später einsetzender und langsamer progredienter MLD und auch hier nur, wenn diese prä- oder frühsymptomatisch sind, d. h. keine oder nur leichte Symptome zeigen [1; 3; 6; 18; 20; 21; 24; 27; 28].

Bei einer Behandlung mit OTL-200 kommt es zu einer supraphysiologischen ARSA-Expression und dem Erreichen physiologischer ARSA-Spiegel innerhalb von 3 Monaten [10], sodass der Wirkeintritt deutlich rascher ist, was bei Patienten mit MLD einer deutlichen höheren Wahrscheinlichkeit entspricht, dass eine weitere Krankheitsprogression dauerhaft verhindert werden kann. Die bisherigen Daten zu OTL-200 zeigen stabile oder verbesserte Daten für die Nervenleitgeschwindigkeit in Verbindung mit Anzeichen einer Remyelinisierung im PNS bei einigen Patienten, wahrscheinlich bedingt durch höhere Enzym Spiegel und dadurch erhöhte Penetration in das PNS [5; 29].

Charakterisierung der Zielpopulation

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

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

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

Derzeit gibt es keine zugelassenen medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten für MLD und die verfügbaren Optionen sind beschränkt auf eine supportive Behandlung, welche ausschließlich unterstützend wirkt, die Krankheitsprogression dieser schwerwiegenden Erkrankung jedoch nicht beeinflusst [6]. Die Patienten erhalten in der Regel eine symptomatische Behandlung mit dem Schwerpunkt auf dem Management von Schmerzen und Symptomen sowie Unterstützung in der Pflege. Es befinden sich derzeit nur sehr wenige Substanzen in der klinischen Entwicklung für diese Erkrankung. Investigative Ansätze wie intrathekale Enzymersatztherapie (Enzyme Replacement Therapy, ERT) und intrazerebrale Gentherapie mit einem adeno-assoziierten Virus abgeleiteten Vektor werden in klinischen Studien untersucht. Neben dem Schmerz- und Symptommanagement standen Patienten somit nur noch die Teilnahme an klinischen Studien als Therapieoption zur Verfügung, die bisher aber, abgesehen von OTL-200, zu keinem zugelassenen Arzneimittel geführt haben und auch nicht regelhaft in Frage kommen.

Wie in Abschnitt 3.2.1 ausgeführt, wurde bereits die alloHSZT für die experimentelle Behandlung der MLD angewendet, erwies sich jedoch als ungeeignet für die Behandlung von Patienten mit früheinsetzender MLD.

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

Mit OTL-200 steht erstmals eine kausale Behandlung für Patienten mit der besonders aggressiven früheinsetzenden MLD (LI und EJ) zur Verfügung. Mit Hilfe von OTL-200 wird durch die Wiederherstellung der ARSA-Aktivität durch Einschleusung der dafür notwendigen genetischen Information mittels gentechnisch veränderter körpereigener Zellen ursächlich ins Krankheitsgeschehen eingegriffen. So können die motorischen und kognitiven Beeinträchtigungen der Patienten aufgehoben bzw. verhindert werden. Die Symptome der MLD, die letztendlich zu Schwerstbehinderung, Bettlägerigkeit sowie damit einhergehenden Komplikationen und schließlich zum Tode führen, können mit der Behandlung mit OTL-200

verhindert bzw. aufgehalten werden. Somit bietet OTL-200 für die betroffenen Patienten im Anwendungsgebiet einen bisher unerreichten Nutzen. Dies ist insbesondere dann der Fall, wenn die Behandlung begonnen wird, bevor der zentrale pathologische Prozess irreversibel wird und die Erkrankung bereits ein fortgeschrittenes Stadium erreicht hat.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz, jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Die MLD ist eine sehr seltene Erkrankung. Ihre Prävalenz wird nach Angaben von Orphanet auf 1 : 625 000 geschätzt und gilt nach EU-Kriterien mit nicht mehr als einer betroffenen Person unter 50 000 als „ultra-rare disease“ [30; 31].

Zusätzlich zu den Angaben auf der Orphanet Webseite wurde eine systematische Literaturrecherche zur Ermittlung epidemiologischer Kenngrößen durchgeführt, um die Angaben spezifisch für Deutschland zu ergänzen. Hierbei wurden zwei Publikation als relevant identifiziert. Es handelt sich dabei um einen Orphanet Report von Januar 2020, dessen Daten sich auf Europa beziehen [32] und eine ältere Publikation von Heim *et al.* mit Daten aus Deutschland (Tabelle 3-1) [33]. Es lagen weitere Publikationen mit epidemiologischen Daten zur MLD vor, die sich jedoch explizit auf andere Länder oder Bevölkerungsgruppen bezogen und nicht direkt auf die Situation in Deutschland übertragen werden können und daher ausgeschlossen wurden (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-1: Übersicht epidemiologischer Kennzahlen zur MLD in Deutschland

Quelle	Land/ Region	Prävalenz MLD	Geburts- prävalenz MLD	Anteil LI-MLD	Anteil juvenile MLD	Bezugszeit- raum
Orphanet Report Jan 2020 [32]	Europa	0,1	1,47	k. A.	k. A.	k. A.
Orphanet Online [31]	k. A.	0,16 ^a	1 – 2	60 % ^b	20 – 30 % ^b	k. A.
Heim 1997 [33]	Deutsch- land	k. A.	0,6	39,2 % ^c	32 % ^c	1984 – 1990
^a Geschätzte Angabe 1 : 625 000 ^b Angaben beziehen sich auf die Verteilung der LI-MLD bzw. juvenilen MLD bei prävalenten Fällen ^c Kalkulierter Anteil aus allen in der Studie untersuchten MLD-Fällen Hinweis: Alle Angaben beziehen sich auf jeweils 100 000 Personen/Geburten. k. A.: keine Angabe; LI: Late Infantile (spätinfantil); MLD: metachromatische Leukodystrophie						

Die Orphanet Webseite gibt eine geschätzte Prävalenz bzw. Geburtsprävalenz für alle MLD-Formen von 0,16 pro 100 000 Personen bzw. 1 – 2 pro 100 000 Geburten an [31]. Dabei bleibt unklar, auf welche Region sich diese Angabe bezieht. Der Orphanet Report für Januar 2020 berichtet für die MLD eine Prävalenz von 0,1 pro 100 000 Personen in Europa [32]. Bei der Recherche wurde außerdem die Untersuchung von Heim *et al.* aus dem Jahr 1997 identifiziert, die sich explizit mit der Inzidenz von Leukodystrophien in Deutschland befasst [33]. Ausgehend von einem Register der Leukodystrophie-Patienten an der Universitäts-Kinderklinik in Hamburg wurden die Daten dieses Registers durch die Kontaktaufnahme mit spezialisierten medizinischen, biochemischen und genetischen Einrichtungen in Deutschland erweitert. Es wurden 26 Institutionen als Referenzzentren betrachtet und ein übergreifendes Leukodystrophie-Register eingerichtet. Darüber hinaus wurden Fragebögen an alle 439 Abteilungen für Pädiatrie, 463 neurologische Abteilungen und 41 neuropathologische Abteilungen in Deutschland versendet. Auf diese Weise wurden insgesamt 617 Leukodystrophie-Patienten in Deutschland ermittelt. Unter diesen Patienten lag bei 125 Patienten eine Form der MLD vor, die den typischen auch aktuell noch gültigen Diagnose-Kriterien der MLD entsprachen. Für 41 MLD-Patienten, die zwischen 1984 und 1990 geboren wurden, geben Heim *et al.* eine Inzidenz von 0,6 pro 100 000 Lebendgeburten an. Diese Zahl dient im Folgenden als Untergrenze für die Geburtsprävalenz. Der Orphanet Report berichtet für Europa eine Geburtsprävalenz von 1,47 Fällen pro 100 000 [32]. Damit wird die Rate gemäß der Orphanet Webseite (1 – 2 MLD-Fälle pro 100 000) in diesem Zusammenhang als obere Grenze definiert [31].

Die zuvor genannten Zahlen beziehen sich auf die MLD insgesamt. Im Anwendungsgebiet von OTL-200 sind Patienten mit spät-einsetzender MLD (LJ- und adulte MLD) jedoch ausgeschlossen und nur LI- oder EJ-Patienten erfasst. Nach Angaben der Orphanet Webseite liegt bei 60 % der Patienten eine LI-MLD und bei 20 – 30 % (im Mittel 25 %) eine juvenile MLD ohne Differenzierung zwischen EJ und LJ vor. Diese Verteilung deckt sich mit den Angaben aus aktueller Literatur aus welcher zusätzlich hervorgeht, dass kein Unterschied in der Häufigkeit zwischen den Geschlechtern vorliegt [3].

Für MLD-Patienten, die in der Zulassung von OTL-200 abgedeckt sind, kann ein Anteil geschätzt werden: Unter der Annahme, dass 25 % der Patienten eine juvenile MLD aufweisen, kann zur Abschätzung des Anteils der EJ-Patienten die Publikation von Kehrer *et al.* 2011 herangezogen werden [11]. Dieser Untersuchung folgend, haben 50 % der juvenilen Patienten Symptome vor dem Alter von 6 Jahren, was mit der frühen juvenilen Form assoziiert ist, die somit 12,5 % der MLD-Patienten ausmacht. Es wird folglich angenommen, dass der Anteil an MLD-Patienten, die bei rechtzeitig erfolgter Diagnose mit OTL-200 behandelt werden können, bei ca. 72,5 % liegt.

Die Zulassung von OTL-200 weist die Einschränkung auf, dass nur LI-Patienten ohne klinische Anzeichen (d. h. präsymptomatische Patienten) behandelt werden dürfen [10]. Gemäß Zulassung von OTL-200 können außerdem präsymptomatische EJ-Patienten sowie jene EJ-Patienten behandelt werden, die sich im frühen klinischen Stadium befinden. Letzteres ist folgendermaßen definiert: Das Kind muss noch in der Lage sein, selbstständig zu gehen, und der kognitive Rückgang (d. h. der Intelligenzquotient [IQ] muss ≥ 85 sein) darf noch nicht eingesetzt haben [10].

Um eine Abschätzung zum klinischen Stadium treffen zu können, wurde für präsymptomatische Patienten angenommen, dass sie – auch in Ermangelung eines Neugeborenen-Screenings – nur diagnostiziert werden, wenn ein älteres Geschwisterkind bereits an der Erkrankung leidet. In Deutschland haben 69 % aller Kinder Geschwister, darunter 44 % ein Geschwisterkind, 17 % zwei und 8 % haben drei Geschwister oder mehr [34]. Die Wahrscheinlichkeit, ein älteres Geschwisterkind zu haben, liegt bei 39 %. Da die MLD eine rezessiv vererbte Krankheit ist, beträgt die Wahrscheinlichkeit für ein Kind, ein pathologisches Allel von beiden Eltern zu erben, 25 %. Hieraus ergibt sich, dass mit 13 %iger Wahrscheinlichkeit eine präsymptomatische Diagnose bei LI- oder EJ-Patienten basierend auf einem Indexfall in der Familie gestellt werden kann (s. Abbildung 3-2).

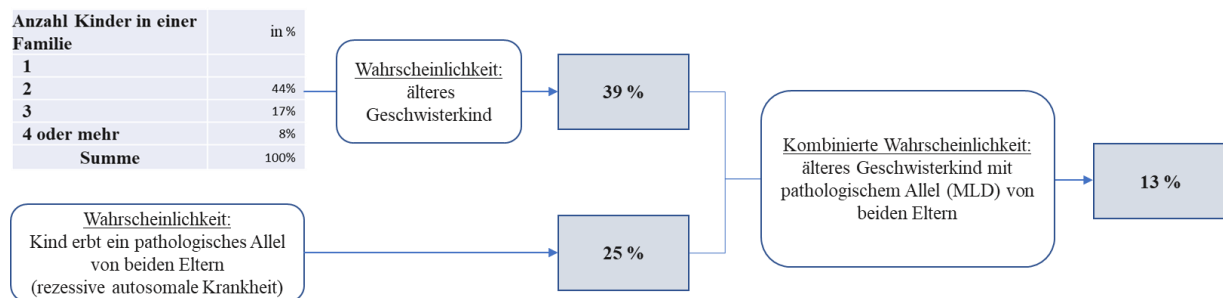


Abbildung 3-2: Anzahl der Kinder in einer Familie und Wahrscheinlichkeit, einen älteren Bruder oder eine ältere Schwester mit MLD zu haben

Einer Publikation von Beschle *et al.* 2020 zufolge, zeigten von insgesamt 49 Patienten, die vom Universitätsklinikum Tübingen mit juveniler MLD diagnostiziert wurden, 12 Patienten (25 %) eine „gute“ grobmotorische Funktion (d. h. ein GMFM Score nahe 100 % [Mittelwert: 97,8 %] und ein GMFC-MLD-Level von 0 [N = 5] oder 1 [N = 7]), d. h. die Patienten waren präsymptomatisch (N = 3) oder ihre Symptome waren noch nicht weit fortgeschritten (N = 9) [18].

Als Spanne kann folglich angenommen werden, dass es einen Anteil von 13 – 25 % MLD-Patienten gibt, die aufgrund des klinischen Stadiums (prä- und frühsymptomatisch) von der OTL-200-Zulassung abgedeckt sind und rechtzeitig identifiziert werden können.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Epidemiologische Studien zur Änderung der Prävalenz und/oder der Inzidenz der MLD über einen definierten Zeitraum konnten im Rahmen der systematischen Literaturrecherche nicht identifiziert werden. Da es sich bei der MLD jedoch um eine genetische Erkrankung handelt, sind signifikante Veränderungen der epidemiologischen Kennzahlen in den nächsten fünf Jahren nicht zu erwarten. In weiterer Zukunft könnte die Bevölkerungsentwicklung in Deutschland sowie der Einsatz möglicher pränataler Diagnostik sowie von Neugeborenen-Screenings bei Veränderungen in der absoluten Zahl der Erkrankten und Neuerkrankten eine Rolle spielen. Dieses wird jedoch aufgrund der Nichtbestimmbarkeit nicht zur Herleitung der Prävalenz und Inzidenz in den nächsten fünf Jahren berücksichtigt.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-2: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Atidarsagen autotemcel/OTL-200 (Libmeldy)	1 – 3	1 – 3

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-2 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie

Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Wie in Abschnitt 3.2.3 erläutert, entscheidet sich der pharmazeutische Unternehmer für eine Bestimmung der Zielpopulation für OTL-200 anhand der Angaben zur Geburtsprävalenz/-inzidenz. Einer deutschen Studie zufolge beträgt die Inzidenz der MLD 0,6 unter 100 000 Lebendgeburten [33]. Auf der Orphanet Webseite wird die Häufigkeit der MLD mit 1 – 2 Fällen auf 100 000 Geburten angegeben [31]. Für die Berechnung der Verteilung auf die LI-bzw. juvenile MLD wurde auf die Zahlen von Orphanet Bezug genommen. Zur Abschätzung des Anteils von EJ-Patienten an allen juvenilen MLD-Patienten wird die Publikation von Kehrer *et al.* 2011 herangezogen [11]. Die auf retrospektiven Daten beruhende Studie von Heim *et al.* aus dem Jahr 1997 wurde nicht berücksichtigt, da davon auszugehen ist, dass diese nicht mit dem heutigen Standard vergleichbar ist und somit nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden kann. In Deutschland lag die über fünf Jahre gemittelte Anzahl der Lebendgeburten pro Jahr bei 776 046 [35]. Damit kann davon ausgegangen werden, dass in Deutschland pro Jahr 5 – 16 Kinder mit MLD zur Welt kommen (Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Berechnung der Zielpopulation auf Basis der Geburtsprävalenz

OTL-200 Zielpopulation in Deutschland (Geburtsprävalenz)	Berechnungsgrundlage	Untergrenze	Obergrenze
Geburtsprävalenz pro 100 000 Personen [31; 33]	0,6 – 2	0,6	2
Durchschnitt Lebendgeburten/Jahr (2015 – 2019) [35]	776 046		
Geburtsprävalenz Deutschland: Anzahl aller MLD-Patienten		5	16
Geburtsprävalenz Deutschland MLD-Patienten gemäß Label [11; 31]	72,5 % 60 % (LI) + 12,5 % (EJ)	4	12
Behandelbare Patienten in Deutschland gemäß Label und Symptomstatus [18; 34]	13 % – 25 %	1	3
GKV-Versicherte in Deutschland [36] Bevölkerung Deutschlands zum 31.12.2019 [37] Anteil GKV-Versicherter	73 052 555 83 166 711 87,84 %		
GKV-versicherte Patienten mit MLD in Deutschland gemäß Label		1	3
Hinweis: Bei allen Berechnungen wurde auf ganze Zahlen aufgerundet. Die Berechnung der Patientenzahl ist in den Anlagen hinterlegt [38] GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MLD: metachromatische Leukodystrophie			

Unter der Annahme, dass LI-Patienten einen Anteil von 60 % aller MLD-Fälle stellen und EJ-Patienten einen Anteil von 12,5 %, entspricht das insgesamt 4 – 12 Patienten. Von diesen

sind 13 – 25 % aufgrund des Symptomstatus für eine Behandlung mit OTL-200 geeignet. Bei einem Anteil an GKV-Versicherten von 87,84 % bleiben 1 – 3 Patienten pro Jahr, die theoretisch eine Behandlung mit OTL-200 als Leistung der GKV erhalten können (LI- oder EJ-Patienten ohne klinische Manifestation der Erkrankung [d. h. präsymptomatische Patienten] oder EJ-Patienten, welche sich in einem frühen Krankheitsstadium befinden).

Abbildung 3-3 fasst die Herleitung der Zielpopulation von OTL-200 noch einmal zusammen.

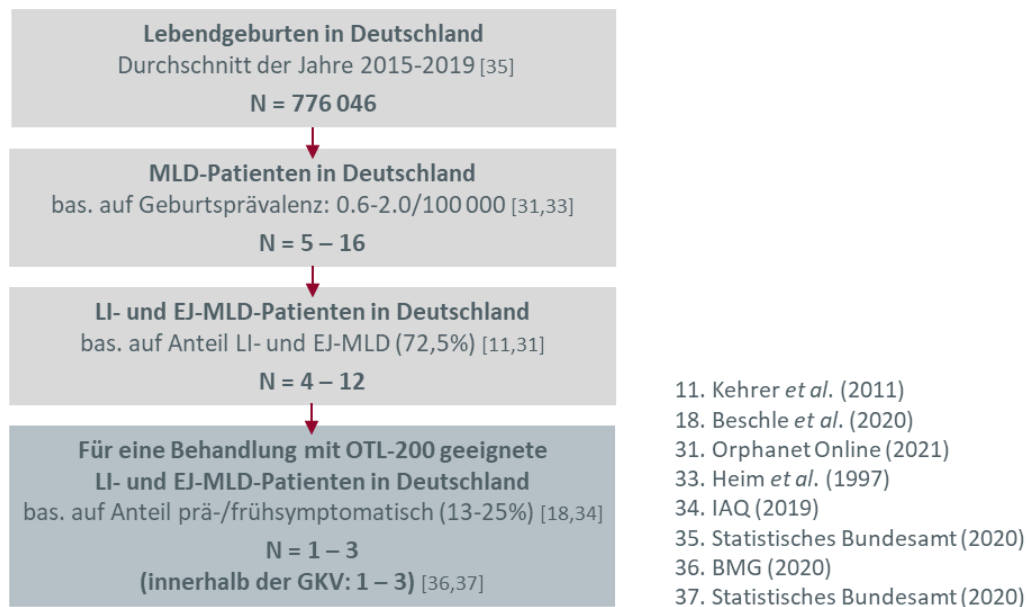


Abbildung 3-3: Herleitung der Zielpopulation von OTL-200

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-4: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Atidarsagen autotemcel/OTL-200 (Libmeldy)	Alle Patienten im Anwendungsgebiet	Erheblicher Zusatznutzen	1 – 3

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (Herleitung siehe Abschnitt 3.2.4), da alle Patienten der Zielpopulation von einer Behandlung mit OTL-200 profitieren.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche

sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Quellen zur Beschreibung der Erkrankung und zum therapeutischen Bedarf sind mittels Handsuche im Februar 2021 zusammengetragen worden.

Die Ermittlung der Prävalenz und Inzidenz der MLD in Deutschland erfolgte anhand einer systematischen Literaturrecherche in der bibliografischen Datenbank MEDLINE unter Verwendung der Suchinhalte Metachromatische Leukodystrophie, Epidemiologie, Prävalenz und Inzidenz. Die Suchstrategie ist in Tabelle 3-5 dargestellt. Zudem erfolgte eine Handsuche zu öffentlich zugängigen Quellen und Berichten.

Tabelle 3-5: Suchstrategie der systematischen Literaturrecherche zur Epidemiologie der MLD in Deutschland

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	15.02.2021	
Zeitsegment	keine Einschränkung	
Suchfilter	kein Filter	
Zeile	Suche	Treffer
#1	"Leukodystrophy, Metachromatic"[Mesh]	1236
#2	Metachromatic leukodystroph*[tiab]	1195
#3	MLD[tiab]	3617
#7	#1 OR #2 OR #3	4772
#8	(((((Epidemiology[Mesh]) OR epidemiolog*[tiab]) OR prevalen*[tiab]) OR inciden*[tiab]) OR regist*[tiab]) OR cohort-stud*[tiab])	2406390
#9	#4 AND #5	535

Die Literaturrecherche in der bibliographischen Datenbank lieferte ein Ergebnis von insgesamt 535 Publikationen. Zusammen mit 5 Quellen aus der Handsuche ergaben sich insgesamt 540 Treffer. Es fanden sich keine Duplikate und es erfolgte die weitere Selektion der Treffer anhand der in Tabelle 3-6 genannten Ausschlusskriterien. Die Durchsicht der Titel und Abstracts reduzierte die Anzahl der Treffer auf 12. Diese Publikationen wurden anhand ihres Volltextes individuell durchgesehen. Dabei wurden weitere 7 Treffer aufgrund der in Tabelle 3-6 aufgeführten Kriterien ausgeschlossen.

Insgesamt erfüllten 5 Veröffentlichungen die Einschlusskriterien. Abbildung 3-4 gibt den Prozess der Filterung der Literaturrecherche wieder.

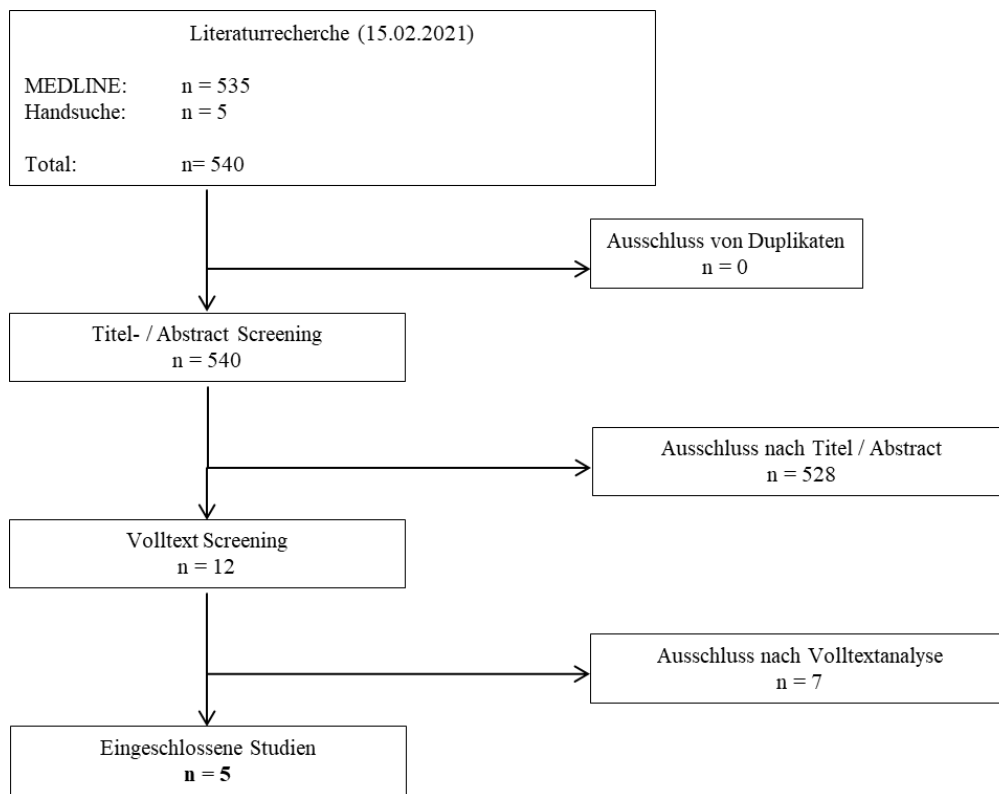


Abbildung 3-4: Flussdiagramm der Literaturrecherche zur Epidemiologie der MLD

Tabelle 3-6: Im Volltext gesichtete Quellen zur Epidemiologie der MLD

	Quellen
Eingeschlossen	Orphanet Report Jan 2020 [32], Orphanet Online [31], Heim 1997 [33], Kehler 2011 [11], Beschle 2020 [18]
Ausgeschlossen ¹	Poorthuis 1999 [39], Lugowska 2011 [40], Pinto 2004 [41], Hult 2014 [42], Poupetova 2010 [43], Ozkara 2004 [44], Stellitano 2016 [45]
¹ Ausschlusskriterien zur Identifikation relevanter Publikationen	
Ausschlussgrund: Keine epidemiologischen Angaben für Deutschland oder nicht auf Deutschland übertragbar	

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gieselmann, V. & Krageloh-Mann, I. 2010. Metachromatic leukodystrophy--an update. *Neuropediatrics*, 41, 1-6.
2. Cesani, M., Lorioli, L., Grossi, S., Amico, G., Fumagalli, F., Spiga, I., Filocamo, M. & Biffi, A. 2016. Mutation Update of ARSA and PSAP Genes Causing Metachromatic Leukodystrophy. *Hum. Mutat.*, 37, 16-27.
3. Gomez-Ospina, N. 2020. Arylsulfatase A Deficiency. In: Adam, M. P., Ardinger, H. H., Pagon, R. A., Wallace, S. E., Bean, L. J. H., Stephens, K. & Amemiya, A. (eds.) *GeneReviews*(®). Seattle (WA).
4. Kehrer, C., Elgün, S., Raabe, C., Böhringer, J., Beck-Wödl, S., Bevot, A., Kaiser, N., Schöls, L., Krägeloh-Mann, I. & Groeschel, S. 2020. Association of age at onset and first symptoms with disease progression in patients with metachromatic leukodystrophy. *Neurology*.
5. Sessa, M., Lorioli, L., Fumagalli, F., Acquati, S., Redaelli, D., Baldoli, C., Canale, S., Lopez, I. D., Morena, F., Calabria, A., Fiori, R., Silvani, P., Rancoita, P. M., Gabaldo, M., Benedicenti, F., Antonioli, G., Assanelli, A., Cicalese, M. P., Del Carro, U., Sora, M. G., Martino, S., Quattrini, A., Montini, E., Di Serio, C., Ciceri, F., Roncarolo, M. G., Aiuti, A., Naldini, L. & Biffi, A. 2016. Lentiviral haemopoietic stem-cell gene therapy in early-onset metachromatic leukodystrophy: an ad-hoc analysis of a non-randomised, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet*, 388, 476-87.
6. van Rappard, D. F., Boelens, J. J. & Wolf, N. I. 2015. Metachromatic leukodystrophy: Disease spectrum and approaches for treatment. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 29, 261-73.
7. Ferreira, C. R. & Gahl, W. A. 2017. Lysosomal storage diseases. *Translational science of rare diseases*, 2, 1-71.
8. Wang, R. Y., Bodamer, O. A., Watson, M. S. & Wilcox, W. R. 2011. Lysosomal storage diseases: diagnostic confirmation and management of presymptomatic individuals. *Genet. Med.*, 13, 457.
9. Mahmood, A., Berry, J., Wenger, D. A., Escolar, M., Sobeih, M., Raymond, G. & Eichler, F. S. 2010. Metachromatic leukodystrophy: a case of triplets with the late infantile variant and a systematic review of the literature. *J. Child Neurol.*, 25, 572-80.
10. European Medicines Agency (EMA) 2021. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Libmeldy - Stand: 09.03.2021.
11. Kehrer, C., Blumenstock, G., Gieselmann, V., Krägeloh-Mann, I. & Leukonet, G. 2011. The natural course of gross motor deterioration in metachromatic leukodystrophy. *Dev. Med. Child Neurol.*, 53, 850-5.
12. Spacil, Z., Babu Kumar, A., Liao, H. C., Auray-Blais, C., Stark, S., Suhr, T. R., Scott, C. R., Turecek, F. & Gelb, M. H. 2016. Sulfatide Analysis by Mass Spectrometry for Screening of Metachromatic Leukodystrophy in Dried Blood and Urine Samples. *Clin. Chem.*, 62, 279-86.

13. Suhr, D. 2017. Measuring sulfatide in blood enables newborn screening for metachromatic leukodystrophy (MLD). *Mol. Genet. Metab.*, 1, S128.
14. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) 2021. *Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme. 10. Revision. German Modification. Version 2021. Mit Aktualisierung vom 11.11.2020* [Online]. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2021/> [Zugriff am 04.02.].
15. Brady, R. O. 1978. Sphingolipidoses. *Annu. Rev. Biochem.*, 47, 687-713.
16. Van Haren, K., Bonkowsky, J. L., Bernard, G., Murphy, J. L., Pizzino, A., Helman, G., Suhr, D., Waggoner, J., Hobson, D. & Vanderver, A. 2015. Consensus statement on preventive and symptomatic care of leukodystrophy patients. *Mol. Genet. Metab.*, 114, 516-26.
17. Eichler, F. S., Cox, T. M., Crombez, E., Dali, C. í. & Kohlschütter, A. 2016. Metachromatic Leukodystrophy: an assessment of disease burden. *J. Child Neurol.*, 31, 1457-63.
18. Beschle, J., Döring, M., Kehrer, C., Raabe, C., Bayha, U., Strölin, M., Böhringer, J., Bevot, A., Kaiser, N., Bender, B., Grimm, A., Lang, P., Müller, I., Krägeloh-Mann, I. & Groeschel, S. 2020. Early clinical course after hematopoietic stem cell transplantation in children with juvenile metachromatic leukodystrophy. *Molecular and cellular pediatrics*, 7, 12.
19. Biffi, A., Lucchini, G., Rovelli, A. & Sessa, M. 2008. Metachromatic leukodystrophy: an overview of current and prospective treatments. *Bone Marrow Transplant.*, 42 Suppl 2, S2-6.
20. Beerepoot, S., Nierkens, S., Boelens, J. J., Lindemans, C., Bugiani, M. & Wolf, N. I. 2019. Peripheral neuropathy in metachromatic leukodystrophy: current status and future perspective. *Orphanet J. Rare Dis.*, 14, 240-.
21. Boelens, J. J., Prasad, V. K., Tolar, J., Wynn, R. F. & Peters, C. 2010. Current international perspectives on hematopoietic stem cell transplantation for inherited metabolic disorders. *Pediatr. Clin. North Am.*, 57, 123-45.
22. Cable, C., Finkel, R. S., Lehky, T. J., Biassou, N. M., Wiggs, E. A., Bunin, N. & Pierson, T. M. 2011. Unrelated umbilical cord blood transplant for juvenile metachromatic leukodystrophy: a 5-year follow-up in three affected siblings. *Mol. Genet. Metab.*, 102, 207-9.
23. Martin, H. R., Poe, M. D., Provenzale, J. M., Kurtzberg, J., Mendizabal, A. & Escolar, M. L. 2013. Neurodevelopmental outcomes of umbilical cord blood transplantation in metachromatic leukodystrophy. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 19, 616-24.
24. van Rappard, D. F., Boelens, J. J., van Egmond, M. E., Kuball, J., van Hasselt, P. M., Oostrom, K. J., Pouwels, P. J., van der Knaap, M. S., Hollak, C. E. & Wolf, N. I. 2016. Efficacy of hematopoietic cell transplantation in metachromatic leukodystrophy: the Dutch experience. *Blood*, 127, 3098-101.
25. Bredius, R. G., Laan, L. A., Lankester, A. C., Poorthuis, B. J., van Tol, M. J., Egeler, R. M. & Arts, W. F. 2007. Early marrow transplantation in a pre-symptomatic neonate with late infantile metachromatic leukodystrophy does not halt disease progression. *Bone Marrow Transplant.*, 39, 309-10.
26. Boucher, A. A., Miller, W., Shanley, R., Ziegler, R., Lund, T., Raymond, G. & Orchard, P. J. 2015. Long-term outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for metachromatic leukodystrophy: the largest single-institution cohort report. *Orphanet J. Rare Dis.*, 10, 94.

27. Solders, M., Martin, D. A., Andersson, C., Remberger, M., Andersson, T., Ringden, O. & Solders, G. 2014. Hematopoietic SCT: a useful treatment for late metachromatic leukodystrophy. *Bone Marrow Transplant.*, 49, 1046-51.
28. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) 2017. S1-Leitlinie: Leukodystrophien und hereditäre Leukencephalopathien im Erwachsenenalter.
29. Biffi, A., Montini, E., Lorioli, L., Cesani, M., Fumagalli, F., Plati, T., Baldoli, C., Martino, S., Calabria, A., Canale, S., Benedicenti, F., Vallanti, G., Biasco, L., Leo, S., Kabbara, N., Zanetti, G., Rizzo, W. B., Mehta, N. A. L., Cicalese, M. P., Casiraghi, M., Boelens, J. J., Del Carro, U., Dow, D. J., Schmidt, M., Assanelli, A., Neduva, V., Di Serio, C., Stupka, E., Gardner, J., von Kalle, C., Bordignon, C., Ciceri, F., Rovelli, A., Roncarolo, M. G., Aiuti, A., Sessa, M. & Naldini, L. 2013. Lentiviral Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy Benefits Metachromatic Leukodystrophy. *Science*, 341, 1233158.
30. Europäische Kommission 2014. *Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC* 2014. [Online]. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2014_536/reg_2014_536_en.pdf [Zugriff am 15.02.2021].
31. Orphanet Online 2021. *Leukodystrophie, metachromatische* [Online]. Verfügbar unter: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=112&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=MLD&Disease_Dise%82%80%A6 [Zugriff am 15.02.2021].
32. Orphanet Report Series 2020. Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data.
33. Heim, P., Claussen, M., Hoffmann, B., Conzelmann, E., Gartner, J., Harzer, K., Hunneman, D. H., Kohler, W., Kurlemann, G. & Kohlschutter, A. 1997. Leukodystrophy incidence in Germany. *Am. J. Med. Genet.*, 71, 475-8.
34. Institut Arbeit und Qualifikation der Universität Duisburg-Essen (IAQ) 2019. Kinder nach Zahl ihrer ledigen Geschwister 1999 und 2019.
35. Statistisches Bundesamt 2020. Daten der Lebendgeborenen, Totgeborenen, Gestorbenen und der Gestorbenen im 1. Lebensjahr.
36. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2020. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand, Jahresdurchschnitt 2019.
37. Statistisches Bundesamt 2020. Bevölkerungsstand zum 31.12.2019.
38. Orchard Therapeutics 2021. Berechnung der Patientenzahl.
39. Poorthuis, B. J., Wevers, R. A., Kleijer, W. J., Groener, J. E., de Jong, J. G., van Weely, S., Niezen-Koning, K. E. & van Diggelen, O. P. 1999. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum. Genet.*, 105, 151-6.
40. Lugowska, A., Poninska, J., Krajewski, P., Broda, G. & Ploski, R. 2011. Population carrier rates of pathogenic ARSA gene mutations: is metachromatic leukodystrophy underdiagnosed? *PLoS One*, 6, e20218.
41. Pinto, R., Caseiro, C., Lemos, M., Lopes, L., Fontes, A., Ribeiro, H., Pinto, E., Silva, E., Rocha, S., Marcao, A., Ribeiro, I., Lacerda, L., Ribeiro, G., Amaral, O. & Sa Miranda, M. C. 2004. Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. *Eur. J. Hum. Genet.*, 12, 87-92.
42. Hult, M., Darin, N., von Döbeln, U. & Mansson, J. E. 2014. Epidemiology of lysosomal storage diseases in Sweden. *Acta Paediatr.*, 103, 1258-63.

43. Poupetová, H., Ledvinová, J., Berná, L., Dvoráková, L., Kozich, V. & Elleder, M. 2010. The birth prevalence of lysosomal storage disorders in the Czech Republic: comparison with data in different populations. *J. Inherit. Metab. Dis.*, 33, 387-96.
44. Ozkara, H. A. & Topcu, M. 2004. Sphingolipidoses in Turkey. *Brain Dev.*, 26, 363-6.
45. Stelitano, L. A., Winstone, A. M., van der Knaap, M. S. & Verity, C. M. 2016. Leukodystrophies and genetic leukoencephalopathies in childhood: a national epidemiological study. *Dev. Med. Child Neurol.*, 58, 680-9.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Atidarsagen autotemcel/OTL-200 (Libmeldy)	Alle Patienten im Anwendungsgebiet	Eine einmalige patientenindividuelle Infusion. Es werden ein oder mehr Infusionsbeutel zu je 10 bis 20 ml und einer Konzentration von $2 - 10 \times 10^6$ CD34 ⁺ -Zellen/ml verabreicht. Die empfohlene Mindestdosis beträgt 3×10^6 CD34 ⁺ -Zellen/kg Körpergewicht.	1	1
Vergleichstherapie				
Best Supportive Care	Alle Patienten im Anwendungsgebiet	Kontinuierlich (täglich)	365	1
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Atidarsagen autotemcel/OTL-200

Das Anwendungsgebiet von Atidarsagen autotemcel (Handelsname: Libmeldy), nachfolgend OTL-200 genannt, ist die Behandlung von MLD, die durch Mutationen in beiden Allelen des ARSA-Gens gekennzeichnet ist, welche zu einer Verringerung der enzymatischen Aktivität von ARSA führen. OTL-200 ist bei Kindern mit im späten Säuglings- oder frühen Kindesalter auftretenden Formen ohne klinische Manifestation der Erkrankung und bei Kindern mit der im frühen Kindesalter auftretenden Form mit frühzeitiger klinischer Manifestation der Erkrankung, die jedoch noch selbständig gehen können, vor dem Einsetzen einer kognitiven Verschlechterung (siehe Abschnitt 5.1 der SmPC) indiziert [1].

Bei OTL-200 handelt es sich um eine Gentherapie, welche eine autologe CD34⁺ angereicherte Zellfraktion aus hämatopoetischen Stamm- und Vorläuferzellen (Hematopoietic Stem and

Progenitor Cell, HSPC) enthält, die ex vivo unter Verwendung eines lentiviralen Vektors (LVV), der für das humane ARSA-Gen kodiert, hergestellt wird. Die Verabreichung von OTL-200 erfolgt als eine einmalige patientenindividuelle Infusion. Es werden ein oder mehr Infusionsbeutel zu je 10 bis 20 ml und einer Konzentration von $2 - 10 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/ml verabreicht. Die minimale empfohlene Dosierung beträgt 3×10^6 CD34⁺-Zellen/kg Körpergewicht.

Best Supportive Care

Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Wie in Abschnitt 3.1.2 und 3.2.2 beschrieben erhalten die Patienten in der Regel eine symptomatische Behandlung mit dem Schwerpunkt auf dem Management von Schmerzen und Symptomen. Diese ist kontinuierlich erforderlich und kann in der Indikation MLD verschiedene Maßnahmen unter anderem aus den Bereichen Heilmittel, Hilfsmittel, Psychotherapie, operative und supportive Maßnahmen bis hin zur Hospizversorgung, abhängig von der patientenindividuellen Symptomatik, enthalten [2]. Zusätzlich ist bedingt durch die Symptomatik mit dem Einsatz diverser Arzneimittel sowie mit einem hohen Pflegeaufwand für MLD-Patienten zu rechnen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-7). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Atidarsagen autotemcel/OTL-200 (Libmeldy)	Alle Patienten im Anwendungsgebiet	Eine einmalige patientenindividuelle Infusion. Es werden ein oder mehr Infusionsbeutel zu je 10 bis 20 ml und einer Konzentration von 2 – 10 x 10 ⁶ Zellen/ml verabreicht. Die empfohlene Minstdosis beträgt 3 x 10 ⁶ CD34 ⁺ - Zellen/kg Körpergewicht.	1
Vergleichstherapie			
Best Supportive Care	Alle Patienten im Anwendungsgebiet	Kontinuierlich (täglich)	365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Atidarsagen autotemcel/OTL-200 (Libmeldy)	Alle Patienten im Anwendungsgebiet	1	1 oder mehr Infusionsbeutel zu je 10 bis 20 ml und einer Konzentration von $2 - 10 \times 10^6$ Zellen/ml. Die empfohlene Mindestdosis beträgt 3×10^6 CD34 ⁺ -Zellen/kg Körpergewicht.	1 oder mehr Infusionsbeutel zu je 10 bis 20 ml und einer Konzentration von $2 - 10 \times 10^6$ Zellen/ml. Die minimale empfohlene Dosierung beträgt 3×10^6 CD34 ⁺ -Zellen/kg Körpergewicht.
Vergleichstherapie				
Best Supportive Care	Alle Patienten im Anwendungsgebiet	365	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Atidarsagen autotemcel/OTL-200

Der Verbrauch von OTL-200 wurde der SmPC entnommen. Da es sich um eine Einmalgabe handelt, ist der Jahresverbrauch pro Patient identisch zum Verbrauch pro Gabe. Die empfohlene Mindestdosis beträgt 3×10^6 CD34⁺-Zellen/kg Körpergewicht [1].

Best Supportive Care

Die Behandlung und die im Rahmen derer eingesetzten Maßnahmen beruhen auf dem Gesundheitszustand des jeweiligen Patienten. Zu den Maßnahmen der BSC zählen unter anderem Physiotherapie, Ergotherapie und Logopädie aus dem Bereich der Heilmittel, operative Maßnahmen (z. B. bei respiratorischer Insuffizienz oder zur Behandlung einer

Skoliose), möglicherweise erforderliche Beatmung und damit einhergehende Atemwegshygiene, als auch psychotherapeutische Behandlung, ernährungsmedizinische Leistungen, stationäre und ambulante Pflege sowie verschiedenste erforderliche Hilfsmittel [2]. Die erforderlichen Leistungen aus dem Bereich der BSC variieren abhängig vom Schweregrad der Symptome und individuellen Erfordernissen. Als Annäherung an den individuellen Verbrauch wird auf standardisierte Bewertungsätze in der Literatur verwiesen [3] sowie exemplarische Kosten und Frequenzen angenommen. Der beigefügte Bericht zu den Behandlungskosten von BSC bei MLD enthält eine detaillierte Aufschlüsselung der wichtigsten Maßnahmen [4].

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-10 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Atidarsagen autotemcel/OTL-200 (Libmeldy)	2.875.000 € (ohne Mehrwertsteuer) ¹	2.875.000 € (ohne Mehrwertsteuer) ^{1, 2}
Vergleichstherapie		
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
¹ Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU). Atidarsagen autotemcel ist in Deutschland von der Umsatzsteuerpflicht befreit [5]. ² Es fällt kein gesetzlich vorgeschriebener Rabatt an. ApU: Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Atidarsagen autotemcel/OTL-200

Die Kosten des Arzneimittels betragen auf Basis des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers 2.875.000 €. Der Preis wird zum 1. Mai 2021 in der Lauertaxe gemeldet. Atidarsagen autotemcel ist in Deutschland von der Umsatzsteuerpflicht befreit [5]. Durch die patientenindividuelle Herstellung des Arzneimittels und den darauffolgenden Direktvertrieb an die qualifizierten Behandlungszentren, bei denen es sich in Deutschland ausschließlich um Krankenhäuser handelt, fallen keine weiteren Kosten oder Handelsmargen an.

Best Supportive Care

Die beispielhaften Kosten für die Behandlung mit BSC bei MLD-Patienten wurden für die Heilmittel (Physiotherapie, Logopädie sowie Ergotherapie) den Heilmittel-Höchstpreisen nach § 125b SGB V zum 01.07.2019 des GKV-Spitzenverbands entnommen [6-8]. Ferner entstehen der GKV Kosten für ernährungsmedizinische Leistungen durch freiwillige, jedoch regelhaft bereitgestellte Leistungen, da gemäß Anhang 1 des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) diese bereits in der Versichertenpauschale der Kapitel 3 bzw. 4 als möglicher Bestandteil der Grundpauschale enthalten sind [9]. Leistungen für psychotherapeutische Leistungen wurden ebenfalls dem EBM entnommen [9]. Die operativen Maßnahmen repräsentieren exemplarisch häufig notwendige Interventionen am Bewegungsapparat (z. B. bei Skoliose) oder bei Ateminsuffizienz, die bei MLD-Patienten oftmals erforderlich sind. Die Kosten wurden anhand des Diagnosis Related Group (DRG)-Systems ermittelt [10]. Die Kosten für Hilfsmittel

unterliegen Ausschreibungen der Einzelkassen. Daher sind diese exemplarisch einer Studie von Bock et al. (2015) entnommen, die für Deutschland entsprechende Bewertungssätze publiziert haben [3]. Für die Pflegekosten wurden außerdem Kosten des DRG-Systems sowie der ambulanten Pflege herangezogen [3; 10; 11]. Die Maßnahmen und Inanspruchnahme von BSC sind patientenindividuell. Es wird daher eine Kostenspanne herangezogen, die als Orientierungswert für tatsächlich anfallende Kosten dient. Der angefügte Bericht enthält Details zum Umfang und Frequenz der Leistungen [4]. Es handelt sich hierbei jedoch nicht um eine abschließende Auflistung, sondern vielmehr um eine bestmögliche Annäherung der wichtigsten Leistungen. Darüber hinaus fallen bei allen Patienten Arzneimittelkosten an, welche jedoch nicht separat aufgeführt wurden, da die Bandbreite der zu adressierenden Symptome (Spastizität, Verstopfung, Inkontinenz, kardiovaskuläre Symptome, Schmerz, Schlafstörungen, psychiatrische Komorbidität etc.) sehr groß ist und die eingesetzten Arzneimittel patientenindividuell ausgewählt werden [2].

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Atidarsagen autotemcel/OTL-200 (Libmeldy)	Alle Patienten im Anwendungsgebiet	Vorgeschaltete stationäre Untersuchungen ¹		
		DRG B85C	1	1
		Stammzellentnahme ² mittels stationärer Apherese und vorherige Mobilisierung		
		Mobilisierung ZE2021-175 (G-CSF: Filgrastim ³) und bei Bedarf ZE 143 (Plerixafor)	1	1
		Apherese DRG A42B ⁴	1	1
		Stationäre myeloablative Konditionierung, Verabreichung von OTL-200 und Nachbeobachtung		
DRG A15B ⁵ und ZE2020-150 (Busulfan ⁶)	1	1		
Vergleichstherapie				
Best Supportive Care	Alle Patienten im Anwendungsgebiet	n. z.	n. z.	n. z.
<p>¹ Unter den vorgeschalteten Untersuchungen werden vorliegend alle Leistungen subsumiert, die vor der Stammzellentnahme durchgeführt werden. Die Leistungen sind untenstehend detailliert beschrieben.</p> <p>² Die Apherese ist die bevorzugte Methode der Stammzellgewinnung und wird daher als zusätzliche GKV-Leistung berücksichtigt. Die Gewinnung über das Knochenmark erfolgt im Falle junger Patienten mit einem Körpergewicht unter 7 kg, bei Kontraindikationen gegen die medikamentöse Mobilisierung oder falls der Venenzugang als nicht ausreichend zur Apherese erachtet wird. Die mit diesen Leistungen assoziierten Kosten, die dem qualifizierten Behandlungszentrum für das jeweils erforderliche Verfahren entstehen, werden durch Orchard Therapeutics getragen. Hiermit wird der Rechtsauffassung des G-BA Rechnung getragen, dass die Zellgewinnung Teil der Herstellung des Arzneimittels gemäß § 4 Absatz 14 AMG ist und somit bereits Bestandteil des Herstellungsprozesses.</p> <p>³ In der SmPC werden keine Vorgaben zum zu wählenden Arzneimittel gemacht. Exemplarisch wird Filgrastim als zusätzliche GKV-Leistung herangezogen.</p> <p>⁴ Vorliegend wird von einem nahezu ausschließlichen Einsatz bei unter 16-jährigen ausgegangen. Ab 16 Jahren würde die DRG A42C gruppiert werden.</p> <p>⁵ Vorliegend wird von einem nahezu ausschließlichen Einsatz bei unter 16-jährigen ausgegangen. Ab 16 Jahren würde die DRG A15C gruppiert werden.</p> <p>⁶ Busulfan ist das empfohlene Arzneimittel zur myeloablativen Konditionierung. Davon unberührt können auch andere Arzneimittel angewendet werden.</p>				

DRG: Diagnosis Related Group (diagnosebezogene Fallgruppe); G-CSF: Granulocyte-Colony Stimulating Factor (Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor); GKV: gesetzliche Krankenversicherung; n. z. : nicht zutreffend; SmPC: Summary of Product Characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels); ZE: Zusatzentgelt

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Behandlung mit OTL-200 unterteilt sich in mehrere Prozessschritte. Diese umfassen vorgeschaltete stationäre Untersuchungen, die Stammzellentnahme mittels stationärer Knochenmarkspunktion oder Apherese und vorherige Mobilisierung sowie die stationäre myeloablative Konditionierung, die Verabreichung von OTL-200 und anschließende Nachbeobachtung. Die zu erbringenden Leistungen sind der SmPC entnommen [1]. Die Behandlung mit OTL-200 darf gemäß SmPC ausschließlich in qualifizierten Behandlungszentren mit Erfahrung in der Stammzelltransplantation stattfinden. Aufgrund der Seltenheit und Schwere der Erkrankung sowie der Einschränkung auf qualifizierte Behandlungszentren wird, obwohl nicht explizit in der SmPC vorgeschrieben, von einem ausschließlich stationären Einsatz von OTL-200 ausgegangen [1]. Durch den ausschließlich stationären Einsatz werden nachfolgend für jeden Prozessschritt die Leistungen anhand des DRG-Systems ermittelt, um im zweiten Schritt die zugehörigen Kosten zu bestimmen. Als Grundlage hierfür dienen der DRG-Fallpauschalenkatalog 2021 als Grundlage für DRG-Fallpauschalen und Zusatzentgelte (ZE) [10], die Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme in der 10. Revision der German Modification (ICD-10-GM) des Jahres 2021 [12] zur Kodierung der relevanten Diagnosen sowie der Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) des Jahres 2021 [13] zur Kodierung der Prozeduren. Zum abschließenden Gruppieren der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wird der DRG-Group der DRG-Research-Group Münster verwendet [14]. Im Falle von zwingend notwendigen Behandlungen mit weiteren Arzneimitteln, wurden die Behandlungsmodi der klinischen Studien mit OTL-200 sowie, falls notwendig, aus den spezifischen Fachinformationen entnommen. Als Hauptdiagnose wird in allen nachfolgenden Fällen die E75.2 „Sonstige Sphingolipidosen“ angenommen.

Vorgeschaltete stationäre Untersuchungen

Zur Feststellung der Indikationsstellung ist zunächst der ARSA-Genstatus zu bestimmen, da OTL-200 nur für Patienten mit einer MLD indiziert ist, die durch eine biallelische Mutation im ARSA-Gen mit einer verminderten enzymatischen ARSA-Aktivität gekennzeichnet ist. Darüber hinaus kommt OTL-200 nur für Kinder ohne klinische Manifestation der MLD sowie für Kinder mit frühzeitiger klinischer Manifestation in Frage. Für letztere sollte für die Behandlung in Betracht gezogen werden, dass der Patient noch in der Lage sein muss, selbstständig zu gehen (GMFC-MLD-Score ≤ 1), und der kognitive Rückgang darf noch nicht eingesetzt haben (d. h. der IQ muss ≥ 85 sein). Die Patienten sollten außerdem auf eine eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion überprüft werden und es sollten Tests auf Humanes Immundefizienz-Virus (HIV)-1/2, Humanes T-lymphotropes Virus (HTLV-1/2), Hepatitis B

Virus (HBV), Hepatitis C Virus (HCV) und Mykoplasmen durchgeführt werden, bevor bei dem Patienten die Stammzellentnahme erfolgen kann. Keine der vorgenannten Leistungen ist spezifisch über den OPS-Katalog abgebildet. Somit ergibt sich bei einer angenommenen Verweildauer von einem Tag und der Angabe der Hauptdiagnose unabhängig vom Alter die DRG B85C (Degenerative Krankheiten des Nervensystems ohne hochkomplexe Diagnose, ohne äußerst schwere oder schwere CC [Komplikationen oder Komorbiditäten] oder ein Belegungstag, mit komplexer Diagnose, zerebrale Lähmungen oder Delirium).

Stammzellentnahme mittels stationärer Apherese und vorherige Mobilisierung

Die Gewinnung der autologen CD34⁺ HSPC erfolgt entweder aus dem Knochenmark (Bone Marrow, BM) oder dem mobilisierten peripheren Blut (mobilized Peripheral Blood, mPB) des Patienten. Die Auswahl der zu verwendenden Methode trifft der behandelnde Arzt unter Berücksichtigung des Alters, des Gewichts, des klinischen Zustands und der Eignung des venösen Zugangs. Allgemein ist die Apherese aus dem mPB die bevorzugte Methode der Zellgewinnung, da diese weniger invasiv für den Patienten ist. Es wird daher nur die Apherese aus dem mPB als zusätzliche GKV-Leistung herangezogen. Hierbei erfolgt vorab über mehrere Tage eine medikamentöse Mobilisierung mit einem G-CSF mit oder ohne Plerixafor bis ein ausreichender Spiegel an CD34⁺-Zellen erreicht worden ist. Sollte bei der Herstellung des Arzneimittels die notwendige Zellzahl von 3×10^6 CD34⁺-Zellen/kg Körpergewicht nicht erreicht werden, können weitere Apheresen durchgeführt werden. Es wird angenommen, dass es sich um einen von den Voruntersuchungen getrennten stationären Aufenthalt handelt. In der SmPC von OTL-200 werden Angaben zum Mobilisierungsprotokoll aus den klinischen Studien gemacht. Die Angaben zur Dosierung sind identisch (Plerixafor) bzw. im selben Bereich (10 µg/kg Körpergewicht pro Tag Filgrastim gemäß Fachinformation und 10 – 12,5 µg/kg Körpergewicht G-CSF pro Tag in klinischen Studien von OTL-200) wie die Angaben in den exemplarisch ausgewählten Fachinformationen von Filgrastim HEXAL[®] als ein in Frage kommender G-CSF und Mozobil[®] für Plerixafor [15; 16]. Für die Bestimmung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen wurden die Dosierungen der Fachinformationen zugrunde gelegt. Die Dauer der Mobilisierung ist abhängig von der erzielten Zellkonzentration, daher wird für Filgrastim als Monotherapie auf die Angaben der Fachinformation als Richtwert zurückgegriffen. Filgrastim wird in einer gewichtsabhängigen Dosierung von 10 µg/kg Körpergewicht pro Tag an 5 – 7 aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht und die Behandlung bis zur (letzten) Apherese beibehalten. In Abhängigkeit von der Zellkonzentration wurde in den klinischen Studien Plerixafor ab dem dritten Tag im Anschluss an die Vorbehandlung mit G-CSF in einer Dosierung von 0,24 mg/kg Körpergewicht zusätzlich zu G-CSF gegeben, bis die notwendige Zellkonzentration erreicht wurde. Vorliegend wird für Plerixafor von einer Anwendung über maximal 3 – 5 Tage ausgegangen (Tag 3 bis 5 bzw. 7), orientierend an der Behandlungsdauer der Filgrastim HEXAL[®] Fachinformation. Da die Dauer der Mobilisierung in letzter Instanz von der Anzahl der CD34⁺-Zellen abhängig ist, sollte die Spanne von 5 bis 7 Behandlungstagen als Annäherung betrachtet werden. Bei einer angenommenen Verweildauer von 5 bis 7 Tagen, der Angabe der Hauptdiagnose sowie dem OPS-Kode 5-410.10 „Hämatopoetische Stammzellen aus peripherem Blut zur Eigenspende“ ergibt sich für Patienten < 16 Jahre die DRG A42B (Stammzellentnahme bei Eigenspender, Alter < 16 Jahre oder ohne

schwerste CC). Die Verwendung von Plerixafor (OPS: 6-005.e ff.) und Filgrastim (OPS: 6-002.1 ff.) wird zusätzlich angegeben, ist jedoch nicht gruppierungsrelevant, mündet aber in dem ZE 143 (Plerixafor) sowie dem unbewerteten ZE2021-175 (Filgrastim). Die mit diesen Leistungen assoziierten Kosten, die dem qualifizierten Behandlungszentrum für das jeweils erforderliche Verfahren entstehen, werden durch Orchard Therapeutics getragen. Hiermit wird der Rechtsauffassung des G-BA Rechnung getragen, dass die Zellgewinnung Teil der Herstellung des Arzneimittels gemäß § 4 Absatz 14 AMG ist und somit bereits Bestandteil des Herstellungsprozesses.

Stationäre myeloablative Konditionierung, Verabreichung von OTL-200 und anschließende Nachbeobachtung

Bevor OTL-200 verabreicht wird, ist eine myeloablative Konditionierung vorgesehen, die bevorzugt mit Busulfan durchgeführt werden soll. Vor der Konditionierung wird empfohlen, den Patienten auf die meistverbreiteten Viren zu monitorieren. Außerdem sollte eine Prophylaxe mit Arzneimitteln gegen Infektionen (bakteriell, mykotisch, viral) sowie, abhängig vom Konditionierungsregime, eine Krampfanfallsprophylaxe in Betracht gezogen werden. Die Entscheidung für das Regime der myeloablativen Konditionierung liegt im Ermessen des Arztes. Vorliegend werden die Kosten für Busulfan exemplarisch gemäß dem „myeloablative conditioning“ (MAC)-Regime aufgeführt. An den vier Tagen vor der Verabreichung von OTL-200 wird Busulfan mit einer Dosierung von täglich 80 mg/m² für Patienten ≤ 1 Jahr und 120 mg/m² für Patienten > 1 Jahr eingesetzt. Es wird eine kumulative Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve, AUC) Busulfan-Plasmakonzentration von 85 000 µg*h/l angestrebt. Während der Konditionierung und bis zum Ende des metabolischen Stresses sollte der Säure-Basen-Status des Patienten überwacht werden. Vor der Verabreichung von OTL-200 sollte der Patient auf das Vorliegen einer renalen tubulären Azidose untersucht sowie die Schilddrüsenfunktion und -struktur überprüft werden. Während der klinischen Entwicklung war außerdem eine Prophylaxe mit Defibrotid und/oder Ursodesoxycholsäure erforderlich. 15 bis 30 Minuten vor der OTL-200-Infusion wird empfohlen Chlorpheniramin als Prämedikation in einer Dosis von 0,25 mg/kg Körpergewicht (höchstens 10 mg) zu verabreichen. Nachdem OTL-200 infundiert worden ist, sind die Standardverfahren des Patientenmanagements nach einer Stammzelltransplantation zu befolgen und das Immunglobulin G sollte über einem Wert von 5 g/l gehalten werden, um potenzielle späte Infektionen zu verhindern. Die Schilddrüsenfunktion und -struktur sollte in der Zeit direkt nach der Infusion und darüber hinaus nach Bedarf weiter überwacht werden. Bis mindestens 6 Wochen nach der Infusion sollte der Patient auf Zytopenien überwacht werden und insbesondere Erythrozyten und Thrombozyten sollten nach medizinischem Ermessen überwacht werden, bis ein Engraftment erreicht worden ist. Nachdem OTL-200 infundiert worden ist, bleibt der Patient zur weiteren Überwachung etwa 4 – 12 Wochen im Behandlungszentrum. In klinische Studien betrug dieser anschließende Zeitraum 37 bis 57 Tage und somit um unteren bis mittleren Bereich der Spanne. Für die Feststellung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wird von den verpflichtenden und nicht routinemäßig erbrachten Leistungen, vorliegend die myeloablative Konditionierung mit Busulfan sowie die Verabreichung von OTL-200, ausgegangen, da die übrigen Leistungen in der Regel nur erbracht werden *sollten* oder es sich um Empfehlungen

handelt. Die myeloablative Konditionierung und darauffolgende Infusion von OTL-200 benötigt 5 Behandlungstage. Mit einer zusätzlichen stationären Nachbeobachtungszeit von 4 – 12 Wochen, ergibt sich eine Spanne von 33 bis 89 Behandlungstagen. Unter Kodierung der Hauptdiagnose sowie den OPS-Codes für Busulfan (OPS: 6-002.d ff.) und einer nicht komplexen Chemotherapie (4 Tage und 1 Medikament, OPS: 8-542.41) sowie den OPS-Codes für die autogene Transfusion von peripher gewonnenen hämatopoetischen Stammzellen nach *In-vitro*-Aufbereitung (OPS: 8-805.03), der Positivanreicherung als Art der *In-vitro*-Aufbereitung der transplantierten oder transfundierten hämatopoetischen Stammzellen (OPS: 5-411.70) sowie der Verwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien mit internationaler Zulassung (OPS: 5-936.1), die zur Zeit die Verabreichung von OTL-200 am besten abbilden, resultiert die DRG A15B (Knochenmarktransplantation / Stammzelltransfusion, autogen, außer bei Plasmozytom, Alter < 18 Jahre oder bestimmte Entnahme oder intensivmedizinische Komplexbehandlung > 588/552/552 Aufwandspunkte) für Patienten < 18 Jahre. Für Busulfan fällt darüber hinaus das unbewertete ZE2021-150 an.

Best Supportive Care

Für BSC fallen keine speziellen zusätzlichen GKV-Leistungen an.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-11 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
DRG A15B	42.870,08– 108.146,59 € ¹
DRG A42B ²	9.997,73 – 10.549,82 € ³
DRG B85C	952,77 € ⁴
ZE 143 (Plerixafor) ²	Bis zu 15.469,54 € ^{5,6}
ZE2021-150 (Busulfan)	463,75 – 2.411,50 € ^{5,7}
ZE2021-175 (Filgrastim) ²	Bis zu 51,31 € ^{5,8}

¹ Basierend auf 33 bis 89 Tagen Verweildauer.

² Die mit diesen Leistungen assoziierten Kosten, die dem qualifizierten Behandlungszentrum für das jeweils erforderliche Verfahren entstehen, werden durch Orchard Therapeutics getragen. Hiermit wird der Rechtsauffassung des G-BA Rechnung getragen, dass die Zellgewinnung Teil der Herstellung des Arzneimittels gemäß § 4 Absatz 14 AMG ist und somit bereits Bestandteil des Herstellungsprozesses.

³ Basierend auf 5 bis 7 Tagen Verweildauer.

⁴ Basierend auf 1 Tag Verweildauer.

⁵ Zur Bestimmung der notwendigen Dosierung wurde das durchschnittliche Körpergewicht von Kindern unter 1 Jahr von 7,6 kg und die durchschnittliche Größe von 67 cm als untere Grenze und das durchschnittliche Körpergewicht von Kindern bis zwölf Jahren von 42,1 kg und die durchschnittliche Größe von 150 cm als obere Grenze herangezogen [17].

⁶ Sollte Plerixafor angewendet werden, beträgt der untere Verbrauch bei 3 Tagen zu 0,24 mg/kg Körpergewicht pro Tag 5,472 mg bei Patienten unter 1 Jahr und der obere Verbrauch bei einem durchschnittlichen Kind bis zwölf Jahren beträgt 50,52 mg über insgesamt 5 Tage.

⁷ Berechnet mit der Formel nach DuBois (0,36 m² für Patienten ≤ 1 Jahr und 1,33 m² für Kinder unter zwölf Jahren) beträgt der untere Verbrauch bei 4 Tagen und einer Dosierung von 80 mg/m² pro Tag für Patienten ≤ 1 Jahr 115,2 mg und der obere Verbrauch 638,4 mg für ein durchschnittliches Kind bis zwölf Jahren bei einer Dosierung von 120 mg/m² pro Tag. Zur näherungsweisen Bestimmung der Kosten wurde der DRG-Entgelttarif der Charité Berlin herangezogen [18].

⁸ Der untere Verbrauch bei 5 Tagen zu 10 µg/kg Körpergewicht pro Tag beträgt 380 µg bei Patienten unter 1 Jahr und der obere Verbrauch bei 7 Tagen und einem durchschnittlichen Kind bis zwölf Jahren beträgt 2 947 µg. Für einen Verbrauch unter 700 µg bzw. 70 Mio. IE ist kein ZE bestimmt. Zur näherungsweisen Bestimmung der Kosten wurde der DRG-Entgelttarif der Charité Berlin herangezogen [18].

DRG: Diagnosis Related Group (diagnosebezogene Fallgruppe);
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IE: Internationale Einheit;
ZE: Zusatzentgelt

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Um die Kosten für die unter Tabelle 3-11 hergeleiteten DRGs zu ermitteln, wurde ein Bundesbasisfallwert 2021 in Höhe von 3.750,00 € und ein Pflegeentgeltwert (§ 15 Krankenhausentgeltgesetz [KHEntgG]) in Höhe von 163,09 € herangezogen [19]. Der Bundesbasisfallwert basiert auf einer Empfehlung zur Anwendung eines vorläufigen Bundesbasisfallwertes 2021 des Bundesverband Medizintechnologie, da der endgültige Wert 2021 zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch nicht bestimmt worden ist. Der Pflegeentgeltwert ist bedingt durch das Dritte Gesetz zum Schutz der Bevölkerung bei einer epidemischen Lage von nationaler Tragweite ab 2021 neu festgesetzt worden. Zur Bestimmung der DRG-Vergütung wurden die jeweiligen Bewertungsrelationen mit dem Bundesbasisfallwert multipliziert und zu dem Pflegeerlös, berechnet aus dem Pflegeentgeltwert multipliziert mit der Pflegeerlös-Bewertungsrelation und der Anzahl der Tage, hinzuaddiert. Bei der DRGs A15B wurden entsprechende Zuschläge für Langlieger und bei der DRG B85C der Kurzliegerabschlag berücksichtigt. Die DRG-Bewertungsrelationen und das bundeseinheitliche ZE für Plerixafor entstammen dem DRG-Fallpauschalenkatalog 2021 [10]. Zur Bestimmung der Kosten der unbewerteten ZE für Filgrastim und Busulfan, wurde der DRG-Entgelttarif des Jahres 2021 von der Charité Berlin exemplarisch herangezogen [18]. Es kann bei diesen ZE daher zu abweichenden tatsächlichen Kosten kommen.

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-11 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-12 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Atidarsagen autotemcel/OTL-200 (Libmeldy)	Alle Patienten im Anwendungsgebiet	B85C	952,77 €
		und	
		A15B	42.870,08 – 108.146,59 €
		und	
		A42B ¹	9.997,73 – 10.549,82 €
und			
		ZE2021-150	463,75 – 2.411,50 €
		und	

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		ZE2021-175 ¹ und optional ZE 143 ¹ Gesamtspanne	0 – 51,31 € 0 – 15.469,54 € 54.284,33 ² – 137.581,53 € ³
Vergleichstherapie			
Best supportive Care	Alle Patienten im Anwendungsgebiet	n. z.	n. z.
<p>¹ Die mit diesen Leistungen assoziierten Kosten, die dem qualifizierten Behandlungszentrum für das jeweils erforderliche Verfahren entstehen, werden durch Orchard Therapeutics getragen. Hiermit wird der Rechtsauffassung des G-BA Rechnung getragen, dass die Zellgewinnung Teil der Herstellung des Arzneimittels gemäß § 4 Absatz 14 AMG ist und somit bereits Bestandteil des Herstellungsprozesses.</p> <p>² Die untere Kostenspanne errechnet sich aus den Kosten für einen durchschnittliches Kind unter einem Jahr anhand der DRG B85C, den unteren Kosten für die DRGs A15B und A42B, den unteren Kosten des ZE2021-150.</p> <p>³ Die obere Kostenspanne errechnet sich aus den Kosten für einen durchschnittliches Kind unter zwölf Jahren anhand der DRG B85C, den oberen Kosten für die DRGs A15B und A42B, den oberen Kosten des ZE2021-150 sowie den oberen Kosten des ZE 143.11 in Höhe von 15.469,54 € und den oberen Kosten für ZE2021-175.</p> <p>DRG: Diagnosis Related Group (diagnosebezogene Fallgruppe; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; n. z.: nicht zutreffend; ZE: Zusatzentgelt</p>			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-14 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Atidarsagen autotemcel/OTL-200 (Libmeldy)	Alle Patienten im Anwendungsgebiet	2.875.000 € ¹ (ohne Mehrwertsteuer)	54.284,33 – 137.581,53 €²	0 €	2.929.284,33 – 3.012.581,53 € (ohne Mehrwertsteuer)
Vergleichstherapie					
Best Supportive Care	Alle Patienten im Anwendungsgebiet	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich
<p>¹ Atidarsagen autotemcel ist in Deutschland von der Umsatzsteuerpflicht befreit [5].</p> <p>² Die mit diesen Leistungen assoziierten Kosten, die dem qualifizierten Behandlungszentrum für das jeweils erforderliche Verfahren zur Zellgewinnung entstehen, werden durch Orchard Therapeutics getragen. Hiermit wird der Rechtsauffassung des G-BA Rechnung getragen, dass die Zellgewinnung Teil der Herstellung des Arzneimittels gemäß § 4 Absatz 14 AMG ist und somit bereits Bestandteil des Herstellungsprozesses.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p>					

Atidarsagen autotemcel/OTL-200

Die Kosten für OTL-200 ergeben sich aus den Produktkosten (ohne Mehrwertsteuer) sowie den in Abschnitt 3.3.4 hergeleiteten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen [20].

Best Supportive Care

Maßnahmen der BSC sind vielfältig kombinierbar und patientenindividuell. Es handelt sich somit um eine Annäherung an die tatsächliche Kostenspanne für die Behandlung von MLD-Patienten. Nachfolgende Übersicht stellt diese Kosten zusammenfassend, getrennt nach Komponenten, dar. Der angefügte Bericht enthält entsprechende Details zum Umfang und Frequenz der Leistungen [4].

Tabelle 3-15: Einzelkomponenten der Jahrestherapiekosten für die GKV für BSC bei MLD (pro Patient)

	Minimum	Maximum
Heilmittel	5.755,24 €	46.185,24 €
Ernährungsumstellung	75,00 €	165,00 €
Operative Maßnahmen Ateminsuffizienz	1.358,12 €	26.918,29 €
Operative Maßnahmen Bewegungsapparat	2.142,07 €	20.826,60 €
Hilfsmittel	610,96 €	15.274,01 €
Pflege	14.453,34 €	36.252,00 €
Psychotherapie	1.027,80 €	6.361,44 €
Summe	25.422,53 €	151.982,58 €
BSC: Best Supportive Care; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung MLD: Metachromatische Leukodystrophie		

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es liegen keine Daten zu den erwarteten Versorgungsanteilen vor. Grundsätzlich kommen alle Patienten im Anwendungsgebiet für eine Therapie mit OTL-200 infrage, die keine Kontraindikation gegenüber OTL-200 aufweisen. Aufgrund der Verabreichung in einem spezialisierten Behandlungszentrum wird ein ausschließlich stationärer Einsatz angenommen. Therapieabbrecher sind durch die einmalige Infusion nicht anzunehmen.

Kontraindikationen

Ausgenommen von der Therapie mit OTL-200 sind Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe (Dimethylsulfoxid, Natriumchlorid oder menschliches Albumin) sowie einer Kontraindikation gegenüber einem der Arzneimittel zur Mobilisierung oder zur myeloablative Konditionierung. Darüber hinaus sind Patienten mit einer vorherigen Behandlung mit einer Gentherapie mit hämatopoetischen Stammzellen von der Behandlung mit OTL-200 ausgeschlossen.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es ergeben sich keine Änderungen der beschriebenen Jahrestherapiekosten.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zur Behandlung und für die zu erbringenden GKV-Leistungen sind der SmPC entnommen [1].

Die Werte zu den Körpermaßen der Bevölkerung basieren auf Angaben des Mikrozensus 2017 des Statistischen Bundesamtes [17].

Leistungen für BSC sind orientierend anhand einer zusammenfassenden Publikation von van Haren *et al.* entnommen [2].

Kosten für Heilmittel sind den Veröffentlichungen des GKV-Spitzenverbandes zu den Höchstpreisen entnommen [6-8].

Hilfsmittelkosten entstammen der Publikation zu standardisierten Bewertungssätzen von Bock *et al.* [3].

Die Kosten für psychotherapeutische Leistungen entstammen dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab der Kassenärztlichen Bundesvereinigung [9].

Die Kosten ambulante Pflege entstammen den Angaben der Jedermann Gruppe [11].

Eine detaillierte Auflistung der Kosten für BSC ist einem separaten BSC-Bericht zu entnehmen [4].

Als Grundlage für DRG-Fallpauschalen und ZE wurde der DRG-Fallpauschalenkatalog 2021 verwendet [10].

Die Diagnoseklassifizierung wurde anhand der ICD-10-GM des Jahres 2021 vorgenommen [12].

Zur Verschlüsselung der Prozeduren wurde der OPS des Jahres 2021 verwendet [13].

Das abschließende Gruppieren der DRGs erfolgte mithilfe des DRG-Groupers der DRG-Research-Group Münster [14].

Die Kosten der krankenhausindividuellen ZE wurden exemplarisch aus dem öffentlich einsehbareren Entgelttarif der Charité Berlin entnommen [18]. Der Bundesbasisfallwert 2021 entstammt der Empfehlung zur Anwendung eines vorläufigen Bundesbasisfallwertes 2021 des Bundesverband Medizintechnologie [19].

Angaben zu den Arzneimitteln Filgrastim und Plerixafor wurden exemplarisch ausgewählten Fachinformationen entnommen [15; 16].

Der Preis von OTL-200 basiert auf den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers und wird zum Stand 1. Mai 2021 in der Lauertaxe gemeldet.

Die Umsatzsteuerbefreiung von OTL-200 wurde durch das Finanzamt Düsseldorf-Süd festgestellt [5].

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA) 2021. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Libmeldy - Stand: 09.03.2021.
2. Van Haren, K., Bonkowsky, J. L., Bernard, G., Murphy, J. L., Pizzino, A., Helman, G., Suhr, D., Waggoner, J., Hobson, D. & Vanderver, A. 2015. Consensus statement on preventive and symptomatic care of leukodystrophy patients. *Mol. Genet. Metab.*, 114, 516-26.
3. Bock, J. O., Brettschneider, C., Seidl, H., Bowles, D., Holle, R., Greiner, W. & König, H. H. 2015. Ermittlung standardisierter Bewertungssätze aus gesellschaftlicher Perspektive für die gesundheitsökonomische Evaluation. *Gesundheitswesen*, 77, 53-61.
4. SmartStep Consulting GmbH 2021. Behandlungskosten Best Supportive Care bei MLD.

5. Finanzamt Düsseldorf-Süd 2021. Verbindliche Auskunft zur Umsatzsteuerbefreiung für das Umsatzsteuervoranmeldungsverfahren 2021 und 2022.
6. GKV-Spitzenverband 2020. Höchstpreise nach § 125b SGB V zum 01.07.2019, Stand: 18.12.2020 - Ergotherapie.
7. GKV-Spitzenverband 2020. Höchstpreise nach § 125b SGB V zum 01.07.2019, Stand: 18.12.2020 - Physiotherapie.
8. GKV-Spitzenverband 2020. Höchstpreise nach § 125b SGB V zum 01.07.2019, Stand: 18.12.2020 - Stimm-, Sprech-, Sprach- und Schlucktherapie.
9. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2021. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand 2. Quartal 2021.
10. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK) 2020. aG-DRG-Version 2021 und Pflegeerlöskatalog 2021 - Fallpauschalen-Katalog gem. § 17b Abs. 1 S. 4 KHG, Katalog ergänzender Zusatzentgelte gem. § 17b Abs. 1 S. 7 KHG, Pflegeerlöskatalog gem. § 17b Abs. 4 S. 5 KHG.
11. Jedermann Gruppe 2020. *Pflegegrade 1,2,3,4 & 5 – Das erhaltenen Pflegebedürftige 2020* [Online]. Verfügbar unter: <https://www.jedermann-gruppe.de/pflegegrade-1-2-3-4-5-2017/>.
12. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) 2020. ICD-10-GM Version 2021 Systematisches Verzeichnis.
13. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) 2020. OPS Version 2021 Systematisches Verzeichnis.
14. DRG Research Group 2021. DRG-Webgrouper. https://www.drg-research-group.de/index.php?option=com_webgrouper&Itemid=112&view=webgrouper.
15. Hexal AG 2019. Fachinformation Filgrastim HEXAL[®], Stand Juni 2019.
16. Sanofi Genzyme 2019. Fachinformation Mozobil[®] 20 mg/ml Injektionslösung, Stand Mai 2019.
17. Statistisches Bundesamt 2020. Mikrozensus 2017. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht.
18. Charité Berlin 2021. Entgelttarif für Krankenhäuser im Anwendungsbereich des Krankenhausentgeltgesetzes (KHEntgG) und der Bundespflegesatzverordnung (BPflV) sowie Unterrichtung des Patienten gemäß §8 KHEntgG / §8 BPflV. https://www.charite.de/fileadmin/user_upload/portal/klinikum/behandlung_stationaer/Entgelttarif.pdf.
19. BVMed 2021. Empfehlung zur Anwendung eines vorläufigen Bundesbasisfallwertes 2021. <https://www.bvmed.de/de/versorgung/krankenhaus/bundesbasisfallwert>.
20. Orchard Therapeutics 2021. Excel-Datei zum Nachweis der Berechnungen im Abschnitt 3.3.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben für die qualitätsgesicherte Anwendung sind der aktuellen SmPC von Atidarsagen autotemcel (Handelsname: Libmeldy), nachfolgend OTL-200 genannt, entnommen (Verweise auf Abschnitte beziehen sich jeweils auf Abschnitte der SmPC).

Dosierung und Art der Anwendung

Libmeldy muss in einem qualifizierten Behandlungszentrum mit Erfahrung in der 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.

Dosierung

Die zu infundierende Libmeldy-Dosis wird auf der Grundlage des Patientengewichts zum Zeitpunkt der Infusion festgelegt.

Die empfohlene Mindestdosis von Libmeldy beträgt 3×10^6 CD34⁺-Zellen/kg. In klinischen Studien wurden Dosen von bis zu 30×10^6 CD34⁺-Zellen/kg verabreicht.

Das maximal zu verabreichende Volumen von Libmeldy sollte stets < 20 % des geschätzten Plasmavolumens des Patienten betragen (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 6.6).

Libmeldy ist für die autologe Anwendung bestimmt (siehe Abschnitt 4.4) und darf nur einmal verabreicht werden.

Knochenmarkentnahme oder Mobilisation des peripheren Bluts und Apherese

Die autologen CD34⁺-Zellen werden aus einer BM-Probe oder aus mPB isoliert. Wenn CD34⁺-Zellen aus mPB isoliert werden, schließen sich an die Mobilisation des peripheren Blutes Aphereseverfahren an.

Die Entscheidung, BM oder mPB als Ausgangsmaterial für die Isolierung von CD34⁺-Zellen zu verwenden, liegt im Ermessen des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Alters und Gewichts und des klinischen Zustands des Patienten und der Eignung des venösen

Zugangs. Im Allgemeinen wird mPB zur Gewinnung der Zellen für die Herstellung von Libmeldy bevorzugt, da es für den Patienten weniger invasiv ist.

Nichtsdestotrotz wäre bei Säuglingen und Kindern mit einem Körpergewicht von weniger als 7 kg, bei Vorliegen einer Kontraindikation für die Anwendung von Wachstumsfaktoren/Mobilisationsmitteln, und wenn der Venenzugang für die Platzierung eines Apherese katheters als ungeeignet erachtet wird, Knochenmark die bevorzugte Quelle der Zellen.

Abhängig davon, woher die Zellen stammen, müssen dem Patienten mindestens $8-10 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg für die Herstellung von Libmeldy entnommen werden können (siehe Tabelle 1).

Wenn CD34⁺-Zellen aus BM isoliert werden, sollte die minimale erforderliche CD34⁺-Zellmenge nach Möglichkeit auf einmal aus dem BM entnommen werden. Vor diesem Verfahren wird im Allgemeinen zunächst ein Knochenmarkspirat verwendet, um eine Testzellzählung durchzuführen. Diese ermöglicht die Abschätzung des Gesamtvolumens an BM, das erforderlich ist, um ausreichende Zellzahlen für die Herstellung des Arzneimittels zu erhalten (siehe Abschnitt 5.1).

Wenn die CD34⁺-Zellen aus mPB isoliert werden, kann die Mindestanzahl an CD34⁺-Zellen im Rahmen von einem oder mehreren Apheresezyklen gewonnen werden.

Tabelle 3-16: Anzahl der für die Herstellung von Libmeldy erforderlichen CD34⁺-Zellen je nach Herkunft der Zellen (angegeben als 10^6 CD34⁺-Zellen/kg)

Herkunft der Zellen	Mindestanzahl	Optimaler Bereich
BM	10	20–40
mPB	8	20–30

BM: Bone Marrow (Knochenmark); mPB: Mobilized Peripheral Blood (mobilisiertes peripheres Blut)

Wenn nach der Herstellung des Arzneimittels die Libmeldy-Mindestdosis von 3×10^6 CD34⁺-Zellen/kg nicht erreicht wird, muss dem Patienten möglicherweise eine weitere Knochenmarkprobe entnommen oder ein weiteres Mobilisationsprotokoll mit einem oder mehreren Apheresezyklen durchgeführt werden, um mehr Zellen für die zusätzliche Herstellung zu erhalten (siehe *Mobilisation und Apherese* in Abschnitt 5.1).

Es ist außerdem eine zusätzliche Gewinnung von HSPC mit mindestens 2×10^6 CD34⁺-Zellen/kg zur Anwendung als Ersatzbehandlung erforderlich, falls die Qualität von Libmeldy nach Beginn der myeloablativen Konditionierung und vor der Libmeldy-Infusion beeinträchtigt ist oder es zu einem Scheitern des primären Engraftments oder zu einer länger anhaltenden Knochenmarkaplasie nach der Behandlung mit Libmeldy kommt (siehe Abschnitt 4.4).

Diese Zellen müssen zum Zeitpunkt der BM-Entnahme oder der mPB-Apherese dem Patienten entnommen und im Einklang mit den in der jeweiligen Einrichtung üblichen Verfahren vor der myeloablativen Konditionierung kryokonserviert werden.

Mobilisation des peripheren Blutes

Wenn entschieden wird, mPB als Ausgangsmaterial zu verwenden, ist bei den Patienten eine HSPC Mobilisation mit G-CSF mit oder ohne Plerixafor und anschließender Apherese durchzuführen, um CD34⁺-Stammzellen für die Herstellung des Arzneimittels zu erhalten (siehe Abschnitt 5.1 bzgl. einer Beschreibung des in klinischen Studien verwendeten Mobilisationsschemas).

Empfohlene Konditionierung vor der Behandlung

Der behandelnde Arzt muss abklären, ob die Verabreichung einer autologen HSPC-Gentherapie bei dem Patienten klinisch angemessen ist, bevor mit der myeloablativen Konditionierung begonnen wird (siehe Abschnitt 4.4).

Vor der Infusion von Libmeldy ist eine myeloablativ Konditionierung erforderlich, um ein effizientes Engraftement der genetisch veränderten autologen CD34⁺-Zellen zu begünstigen (Abschnitt 5.1 enthält eine Beschreibung des in klinischen Studien verwendeten Myeloablationsregimes).

Als Arzneimittel zur Konditionierung wird Busulfan empfohlen. Mit der myeloablativen Konditionierung sollte erst begonnen werden, wenn das vollständige Set an Infusionsbeuteln, aus denen sich die Libmeldy-Dosis zusammensetzt, bei dem qualifizierten Behandlungszentrum eingegangen ist und dort gelagert wurde und die Verfügbarkeit der zusätzlich entnommenen Zellen bestätigt ist.

Es wird empfohlen, dass die Patienten gleichzeitig mit dem Konditionierungsschema und vor der Behandlung mit Libmeldy im Einklang mit den vor Ort geltenden Richtlinien eine Prophylaxe gegen Venenverschlusskrankheit und damit verbundene Komplikationen aufgrund einer Endothelschädigung, d. h. transplantationsassoziierte thrombotische Mikroangiopathie oder atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom, erhalten.

Abhängig von dem jeweils angewendeten myeloablativen Konditionierungsschema sollte auch eine Prophylaxe gegen Krampfgeschehen in Betracht gezogen werden. Phenytoin wird nicht empfohlen, da es die Clearance von Busulfan erhöhen könnte. Zur Prävention und Behandlung von Infektionen, insbesondere in der neutropenischen Phase nach der Konditionierung, sollte die prophylaktische und empirische Anwendung von Arzneimitteln gegen Infektionen (bakteriell, mykotisch, viral) in Betracht gezogen werden. Es wird empfohlen, im Einklang mit den vor Ort geltenden Richtlinien eine routinemäßige Überwachung gängiger Viren, bei denen einer Reaktivierung stattfinden kann, durchzuführen.

Während des Krankenhausaufenthaltes sollten im Einklang mit den vor Ort geltenden Standards Infektionskontrollmaßnahmen und Isolierungsverfahren angewendet werden.

Prämedikation

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Libmeldy wurde bei Patienten > 65 Jahre nicht untersucht.

Nierenfunktionsstörung

Es wurden für Libmeldy keine Studien bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung durchgeführt. Die Patienten sollten auf Nierenfunktionsstörungen untersucht werden, um sicherzustellen, dass die Anwendung einer autologen HSPC-Gentherapie vertretbar ist. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberfunktionsstörung

Es wurden für Libmeldy keine Studien bei Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt. Die Patienten sollten auf Leberfunktionsstörungen untersucht werden, um sicherzustellen, dass die Anwendung einer autologen HSPC-Gentherapie angemessen ist. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Libmeldy wurden bei Patienten mit der im späten Kindesalter auftretenden Form der Krankheit (d. h. mit typischem Beginn jenseits des Alters von 7 Jahren) noch nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Libmeldy ist nur für die intravenöse Infusion bestimmt (bzgl. Einzelheiten zur Verabreichung siehe Abschnitt 6.6).

Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels

Dieses Arzneimittel enthält genetisch veränderte menschliche Zellen. Angehörige von Gesundheitsberufen sollten daher angemessene Vorsichtsmaßnahmen treffen (Handschuhe und Schutzbrille tragen), um eine mögliche Übertragung von Infektionskrankheiten beim Umgang mit dem Produkt zu vermeiden.

Anweisungen zur Vorbereitung, versehentlichen Exposition und Entsorgung von Libmeldy siehe Abschnitt 6.6.

Vorbereitung der Infusion

Vor der Libmeldy-Infusion muss bestätigt werden, dass die Identität des Patienten mit den wesentlichen identitätsbestimmenden Patienteninformationen auf den Etiketten der Infusionsbeutel und dem zugehörigen Chargeninformationsblatt übereinstimmt.

Der Zeitpunkt des Auftauens und der Infusion von Libmeldy sollte zeitlich entsprechend abgestimmt werden. Der Zeitpunkt des Beginns der Infusion sollte vorab bestätigt und auf das Auftauen abgestimmt werden, damit Libmeldy für die Infusion verfügbar ist, wenn der Patient bereit ist. Zur Erhaltung der Viabilität des Produkts wird empfohlen, Libmeldy sofort nach dem Auftauen zu infundieren. Die Infusion muss innerhalb von 2 Stunden nach dem Zeitpunkt des Auftauens durchgeführt werden.

Anwendung

Das Produkt wird als intravenöse Infusion über einen zentralen Venenkatheter verabreicht. Wenn mehr als ein Beutel Libmeldy benötigt wird, sollte pro Stunde nur ein Beutel Arzneimittel infundiert werden. Jeder Beutel sollte innerhalb von ca. 30 Minuten mit einer Infusionsrate von maximal 5 ml/kg/h infundiert werden. Das empfohlene Infusionsset besteht aus einem Bluttransfusionsset, das mit einem 200-µm-Filter ausgestattet ist (siehe Abschnitt 6.6).

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Vorhergehende Behandlung mit einer Gentherapie mit hämatopoetischen Stammzellen.

Es sind Gegenanzeigen gegen die Mobilisation und die Arzneimittel zur Myeloablation zu berücksichtigen.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Es müssen die Anforderungen an die Rückverfolgbarkeit zellbasierter Arzneimittel für neuartige Therapien eingehalten werden. Um die Rückverfolgbarkeit zu gewährleisten, sollten der Name des Produkts, die Chargenbezeichnung und der Name des behandelten Patienten 30 Jahre lang aufbewahrt werden.

Autologe Anwendung

Libmeldy ist ausschließlich für die autologe Anwendung bestimmt und darf unter keinen Umständen an andere Patienten verabreicht werden. Libmeldy darf nicht infundiert werden, wenn die Angaben auf den Produktetiketten und dem Chargeninformationsblatt und die Identität des Patienten nicht übereinstimmen.

Schnell fortschreitende Phase der Erkrankung

Die Behandlung mit Libmeldy sollte durchgeführt werden, bevor die Erkrankung in ihre schnell fortschreitende Phase gelangt.

Die Eignung für die Behandlung mit Libmeldy sollte zunächst vom behandelnden Arzt durch eine vollständige neurologische Untersuchung, eine Beurteilung der motorischen Funktion und eine auf das Alter des Patienten abgestimmte neurokognitive Untersuchung abgeklärt werden. Vor Beginn der Zellenentnahme sollte sich der behandelnde Arzt vergewissern, dass sich der klinische Zustand des Patienten nicht verschlechtert hat. Danach sollte der behandelnde Arzt vor Beginn der Konditionierung überprüfen, ob die Gabe der autologen HSPC-Gentherapie

nach wie vor bei dem Patienten klinisch angemessen und die Behandlung mit Libmeldy weiterhin indiziert ist.

Mobilisation und myeloablative Konditionierung von Arzneimitteln

Es sind die Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei der Mobilisation und myeloablativen Konditionierung von Arzneimitteln zu berücksichtigen.

Komplikationen im Zusammenhang mit einem zentralen Venenkatheter (ZVK), einschließlich Infektionen und Thrombosen

In klinischen Studien wurde über Infektionen im Zusammenhang mit der Verwendung von ZVKs berichtet, und es besteht ein ZVK-assoziiertes Thromboserisiko. Die Patienten sollten engmaschig auf mögliche Infektionen und katheterbedingte Ereignisse überwacht werden.

Überempfindlichkeit und infusionsbedingte Reaktionen

Es ist bekannt, dass Dimethylsulfoxid (DMSO), einer der Hilfsstoffe von Libmeldy, nach parenteraler Verabreichung anaphylaktische Reaktionen hervorrufen könnte. Patienten, die bislang kein DMSO erhalten haben, sollten unter genauer Beobachtung bleiben. Vor Beginn der Infusion, etwa alle zehn Minuten während der Infusion und stündlich während der 3 Stunden nach der Infusion sind die Vitalzeichen (Blutdruck, Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung) und das Auftreten von Symptomen zu überwachen.

Wenn mehr als ein Beutel Libmeldy benötigt wird, sollte vor der Infusion sichergestellt werden, dass das zu infundierende Arzneimittelvolumen mit dem empfohlenen Grenzwert für DMSO vereinbar ist, d. h. das Gesamtvolumen des verabreichten DMSO sollte bei $< 1\%$ des geschätzten Plasmavolumens des Patienten bleiben. Das maximal zu verabreichende Libmeldy-Volumen sollte daher $< 20\%$ des geschätzten Plasmavolumens des Patienten betragen (siehe Abschnitt 6.6).

Wenn mehr als ein Beutel Libmeldy benötigt wird, sollte außerdem pro Stunde nur ein Beutel Arzneimittel infundiert werden.

Scheitern der Rekonstitution nach der Transplantation (Engraftment)

In klinischen Studien blieb die Rekonstitution des Knochenmarks nach der Transplantation (Engraftment) bei keinem Patienten aus, wie durch die Anzahl der Neutrophilen im peripheren Blut gemessen wurde. Das Scheitern des Neutrophilen-Engraftments ist ein kurzfristiges, aber potenziell bedeutendes Risiko. Es ist definiert als Nichterreichen einer absoluten Neutrophilenzahl (ANC) > 500 Zellen/ μl ohne Anzeichen für eine Rekonstitution des Knochenmarks (d. h. kein hypozelluläres Mark) an Tag 60 nach der Libmeldy-Infusion. Im Falle eines gescheiterten Engraftments sollten die nicht transduzierten Ersatz-Stammzellen im Einklang mit den lokalen Standards infundiert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Länger anhaltende Zytopenie

Die Patienten können nach der myeloablativen Konditionierung und der Libmeldy-Infusion mehrere Wochen lang schwere Zytopenien aufweisen, beispielsweise eine schwere Neutropenie [definiert als ANC $< 500/\mu\text{l}$] und eine länger anhaltende Thrombozytopenie. In

klinischen Studien wurde eine hämatologische Regeneration nach Konditionierung mit Busulfan typischerweise vier bis fünf Wochen nach dem Tag der Infusion von Libmeldy festgestellt. In der klinischen Studie mit der kryokonservierten (kommerziellen) Formulierung trat ein Engraftment der Neutrophilen nach einem Median (min, max) von 36,5 (31 – 40) Tagen nach der Genterapie auf. Die Patienten sollten daher nach der Infusion mindestens 6 Wochen lang auf Anzeichen und Symptome einer Zytopenie überwacht werden.

Die Erythrozyten sind nach medizinischem Ermessen zu überwachen, bis ein Engraftment dieser Zellen und eine Rekonstitution erreicht sind. Der medizinischen Einschätzung und den Gepflogenheiten in der jeweiligen Einrichtung entsprechend sollte eine unterstützende Transfusion von Erythrozyten und Blutplättchen erfolgen. Beim Auftreten klinischer Symptome, die auf eine Anämie hinweisen, sollten unverzüglich die Bestimmung der Anzahl der Blutzellen und andere geeignete Tests in Betracht gezogen werden.

Wenn die Zytopenie trotz der Anwendung von Granulozyten-mobilisierenden Arzneimitteln länger als sechs bis sieben Wochen anhält, sollten die nicht-transduzierten Ersatz-Stammzellen infundiert werden. Wenn die Zytopenie trotz der Infusion der nicht-transduzierten Ersatz-Stammzellen persistiert, sollten alternative Behandlungen in Betracht gezogen werden.

Verzögertes Thrombozyten-Engraftment

Ein Thrombozyten-Engraftment ist definiert als der erste von drei aufeinanderfolgenden Tagen mit Thrombozytenwerten $\geq 20 \times 10^9/l$, die an verschiedenen Tagen nach der Libmeldy-Infusion erhalten wurden, wobei 7 Tage unmittelbar vor dem sowie während des Beurteilungszeitraums (bis zu 60 Tage nach der Genterapie) keine Thrombozytentransfusion stattgefunden haben darf.

Im Rahmen der klinischen Entwicklung war das Thrombozyten-Engraftment bei 4/35 Patienten (11,4 %) verzögert (Median: 73,5 Tage, Bereich 65 – 109 Tage), jedoch nicht verbunden mit einer erhöhten Inzidenz von Blutungen. Alle Patienten im integrierten Sicherheitskollektiv (N = 29) erhielten im Rahmen der Standardbehandlung/Prophylaxe eine unterstützende Thrombozytentransfusion. Die Thrombozytenzahl sollte nach medizinischem Ermessen überwacht werden, bis ein Engraftment dieser Zellen und eine Rekonstitution erreicht sind. Eine unterstützende Thrombozytentransfusion sollte der medizinischen Einschätzung und den Gepflogenheiten in der jeweiligen Einrichtung entsprechend erfolgen.

Metabolische Azidose

Vor einer Behandlung mit Libmeldy sollten das Vorhandensein einer renalen tubulären Azidose sowie die Risiken in Verbindung mit dem Konditionierungsarzneimittel und die Risiken des Genterapieverfahrens, die zur Entwicklung einer metabolischen Azidose beitragen können, abgeklärt werden. Der Säure-Base-Status sollte während der gesamten Konditionierung überwacht werden, bis der Patient keinem metabolischen Stress mehr ausgesetzt ist. Der behandelnde Arzt sollte zusätzlich zu etwaigen anderen erforderlichen Behandlungen die Gabe von Natriumbicarbonat in Betracht ziehen und versuchen, alle gleichzeitig vorliegenden unerwünschten Wirkungen, die zu einer metabolischen Azidose beitragen könnten, zu korrigieren.

Übertragung eines Infektionserregers

Obwohl Libmeldy bei der Freigabe auf Sterilität und Mykoplasmen getestet ist, besteht ein geringes Risiko der Übertragung von Infektionserregern. Angehörige von Gesundheitsberufen, die Libmeldy verabreichen, sollten daher die Patienten nach der Behandlung auf Anzeichen und Symptome von Infektionen überwachen und bei Bedarf entsprechend behandeln.

Überwachung der Schilddrüsenfunktion

Bei manchen Patienten wurde in klinischen Studien ein vorübergehender Anstieg von Thyreotropin, freiem T4 (Thyroxin) und freiem T3 (Triiodthyronin) beobachtet. In Anbetracht der Tatsache, dass Schilddrüsenerkrankungen möglicherweise durch eine kritische Erkrankung überdeckt oder durch Begleitmedikamente hervorgerufen werden können, sollten Patienten vor der Behandlung mit Libmeldy, wie auch für kurze Zeit nach der Behandlung und danach bei Bedarf hinsichtlich der Funktion und Struktur ihrer Schilddrüse untersucht werden.

Risiko einer Insertionsonkogenese

Nach der Behandlung mit Libmeldy besteht ein theoretisches Risiko einer Leukämie oder eines Lymphoms. Falls bei einem Patienten, der Libmeldy erhalten hat, Leukämie oder ein Lymphom festgestellt wird, sollten Blutproben für die Analyse der Integrationsstelle entnommen werden.

Anti-ARSA-Antikörper

Im Rahmen der klinischen Entwicklung wurden bei 5 Patienten Anti-ARSA-Antikörper (AAA) berichtet. Die Titer waren im Allgemeinen niedrig und spontan oder nach Behandlung mit Rituximab reversibel (siehe Abschnitt 4.8). Es wurden keine Auswirkungen auf die klinische Wirksamkeit oder die Sicherheitsergebnisse beobachtet. Die Überwachung auf AAA wird vor der Behandlung sowie 1 bis 2 Monate lang nach der Gentherapie und dann 6 Monate, 1 Jahr, 3 Jahre, 5 Jahre, 7 Jahre, 9 Jahre, 12 Jahre und 15 Jahre nach der Behandlung empfohlen.

Bei Krankheitsbeginn oder bedeutsamer Krankheitsprogression wird eine zusätzliche AAA Überwachung empfohlen.

Serologische Untersuchungen

Libmeldy wurde nicht bei Patienten mit HIV-1-, HIV-2-, HTLV-1-, HTLV-2-, HBV-, HCV- oder Mykoplasmainfektion untersucht. Alle Patienten sollten vor der Mobilisation bzw. vor der Entnahme von Knochenmark auf HIV-1/2, HTLV-1/2, HBV, HCV und Mykoplasmen getestet werden, um die Annahme des zellulären Ausgangsmaterials für die Herstellung von Libmeldy zu gewährleisten.

Anwendung von antiretroviralen Medikamenten

Patienten sollten ab mindestens einen Monat vor der Mobilisation und/oder der Knochenmarkentnahme bis mindestens 7 Tage nach der Libmeldy-Infusion keine antiretroviralen Medikamente einnehmen (siehe Abschnitt 4.5). Wenn ein Patient nach Exposition gegenüber HIV/HTLV antiretrovirale Medikamente benötigt, sollte die Einleitung der Behandlung mit Libmeldy verschoben werden, bis 6 Monate nach der Exposition ein HIV/HTLV-Western-Blot und ein Test der Viruslast durchgeführt worden sind.

Interferenz mit HIV-Tests

Patienten, die Libmeldy erhalten haben, werden aufgrund der Insertion des LVV-Provirus in Polymerasekettenreaktionstests (PCR) voraussichtlich positiv auf HIV getestet, was zu einem falsch positiven HIV-Testergebnis führt. Daher sollten Patienten, die Libmeldy erhalten haben, nicht mit einem PCR-basierten Assay hinsichtlich einer HIV-Infektion gescreent werden.

Spende von Blut, Organen, Geweben und Zellen

Mit Libmeldy behandelte Patienten dürfen zu keinem Zeitpunkt in der Zukunft Blut, Organe, Gewebe und Zellen zur Transplantation spenden. Diese Informationen sind im Patientenpass enthalten, der den Patienten nach der Behandlung ausgehändigt werden muss.

Nach der Infusion von Libmeldy

Nach der Infusion sind die Standardverfahren für das Patientenmanagement nach HSCT Transplantation zu befolgen. Der Immunglobulin G-Spiegel sollte bei über 5 g/l gehalten werden, um mögliche Spätinfektionen (die später als 100 Tage nach der Therapie auftreten) in Verbindung mit einer schweren Hypogammaglobinämie infolge der Apherese/Knochenmarkentnahme und Konditionierung zu verhindern.

Alle Blutprodukte, die innerhalb der ersten 3 Monate nach der Libmeldy-Infusion benötigt werden, müssen bestrahlt werden.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält 35 – 560 mg Natrium pro Dosis, entsprechend 2 bis 28 % der von der Weltgesundheitsorganisation empfohlenen maximalen täglichen Aufnahme von 2 g Natrium für Erwachsene.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei Libmeldy werden aufgrund der Art des Medikaments keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln erwartet.

Patienten sollten ab mindestens einen Monat vor der Mobilisation und/oder der Knochenmarkentnahme bis mindestens 7 Tage nach der Libmeldy-Infusion keine antiretrovirale Medikamente einnehmen (siehe Abschnitt 4.4).

Lebendimpfstoffe

Die Sicherheit einer Immunisierung mit Lebendvirusimpfstoffen während oder nach der Behandlung mit Libmeldy wurde nicht untersucht. In den 6 Wochen vor Beginn der myeloablativen Konditionierung und bis zur hämatologischen Regeneration nach der Behandlung mit Libmeldy werden Impfungen mit einem Lebendvirusimpfstoff nicht empfohlen.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Da Libmeldy nicht für die Anwendung bei Erwachsenen bestimmt ist, liegen keine Daten zur Anwendung während der Schwangerschaft oder Stillzeit beim Menschen vor und es wurden keine tierexperimentellen Reproduktionsstudien durchgeführt.

Was die Fertilität anbelangt, ist die SmPC für das Arzneimittel zur myeloablativen Konditionierung zu konsultieren. Es ist zu beachten, dass der behandelnde Arzt die Eltern/Betreuer des Patienten über die Optionen zur Kryokonservierung von Spermatozoen oder Ovarialgewebe informieren sollte.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Libmeldy hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es sind die Auswirkungen der Arzneimittel für die Mobilisation und des Arzneimittels für die myeloablativ Konditionierung auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen zu beachten.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Libmeldy wurde bei 35 Patienten mit MLD evaluiert.

Die mediane Dauer der Nachbeobachtung im integrierten Sicherheitsdatensatz, der 29 Patienten umfasste, die mit der frischen (Prüf-)Formulierung behandelt wurden, betrug 4,51 Jahre (Bereich: 0,64 bis 8,85 Jahre). Drei Patienten verstarben, und insgesamt 26 Patienten blieben in der Nachbeobachtungsphase.

Die mediane Dauer der Nachbeobachtung der 6 Patienten, die mit der kryokonservierten (kommerziellen) Formulierung behandelt wurden, betrug 0,87 Jahre (Bereich: 0,0 bis 1,47 Jahre). Alle diese Patienten nahmen kontinuierlich an der Nachbeobachtung teil (siehe Abschnitt 5.1).

In Anbetracht des kleinen Patientenkollektivs ermöglichen die unerwünschten Wirkungen in der folgenden Tabelle keinen vollständigen Überblick über Art und Häufigkeit dieser Ereignisse.

Der Behandlung mit Libmeldy gehen medizinische Eingriffe voraus, d. h. die Gewinnung hämatopoetischer Stammzellen durch BM-Entnahme oder Mobilisation des peripheren Blutes mit G-CSF mit oder ohne Plerixafor, gefolgt von Apherese und myeloablativ Konditionierung (vorzugsweise unter Verwendung von Busulfan), die jeweils mit eigenen Risiken einhergehen. Bei der Beurteilung der Sicherheit einer Behandlung mit Libmeldy sollten zusätzlich zu den mit der Genterapie verbundenen Risiken das Sicherheitsprofil und die Produktinformationen der Arzneimittel berücksichtigt werden, die zur Mobilisation des peripheren Blutes und zur myeloablativ Konditionierung verwendet werden.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die unerwünschten Wirkungen sind nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)-Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt.

Die Häufigkeiten sind folgendermaßen definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$) und häufig ($\geq 1/100$ und $< 1/10$).

Tabelle 3-17: Unerwünschte Wirkungen, die Libmeldy zugeschrieben werden.

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Antikörpertest positiv (Anti-ARSA-Antikörper)	
ARSA: Arylsulfatase A		

Tabelle 3-18: Unerwünschte Wirkungen, die möglicherweise der myeloablativen Konditionierung zuzuschreiben sind*

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Zytomegalievirus-Virämie, Pneumonie, Staphylokokkeninfektion, Harnwegsinfekt, Virusinfektion
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Febrile Neutropenie, Neutropenie	Anämie, Thrombozytopenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Metabolische Azidose	Hypervolämie
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Epistaxis, Schmerzen im Mund-Rachenraum
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Stomatitis, Erbrechen	Aszites, Diarrhö, gastrointestinale Hämorrhagie, Übelkeit
Leber- und Gallenerkrankungen	Hepatomegalie, Lebervenen-Verschlusskrankheit	Hypertransaminasämie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Exfoliation
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Rückenschmerzen, Knochenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Oligurie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Ovarialinsuffizienz	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Pyrexie
Untersuchungen		Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Aspergillustest positiv
* Auf der Grundlage von 29 Patienten im integrierten Datensatz, bei denen eine myeloablativ Konditionierung mit Busulfan durchgeführt wurde.		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Vorhandensein von AAA

Fünf von 35 Patienten wurden zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Behandlung positiv auf AAA getestet und hatten das vom Prüfarzt gemeldete Ereignis „Antikörpertest positiv/Vorhandensein von Antikörpern gegen Arylsulfatase A“.

Die Antikörpertiter waren im Allgemeinen niedrig und waren entweder spontan oder nach einer kurzen Behandlung mit Rituximab reversibel.

Bei keinem der Patienten mit positiven AAA-Testergebnissen wurden negative Auswirkungen auf die ARSA-Aktivität von Zelluntergruppen im peripheren Blut oder BM nach der Behandlung oder auf die ARSA-Aktivität in der Zerebrospinalflüssigkeit festgestellt.

Mit Libmeldy behandelte Patienten sollten regelmäßig auf AAA kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Knochenmarkentnahme und Mobilisation des peripheren Bluts und Apherese

Das Sicherheitsprofil der BM-Entnahme und der Mobilisation/Apherese während der klinischen Studien korrelierten mit der bekannten Sicherheit und Verträglichkeit beider Verfahren und den Angaben in der SmPC der Arzneimittel zur Mobilisation (G-CSF und Plerixafor).

Im Bereich der entnommenen BM-Mengen wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse gemeldet, die möglicherweise auf die BM-Entnahme zurückzuführen waren (das mediane Volumen betrug 35,5 ml/kg; Bereich: 15,1-56,4 ml/kg). Im integrierten Sicherheitskollektiv (n = 29) hatte ein Patient Knochenschmerzen, die als unerwünschtes Ereignis vom Grad 2 eingestuft und als mit der BM-Entnahme, jedoch nicht mit der Entnahmemenge, in Verbindung stehend betrachtet wurden.

Es wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse gemeldet, die möglicherweise auf Mobilisation und Apherese zurückzuführen waren, und bei keinem der Patienten, bei denen eine Mobilisation durchgeführt wurde, traten in der Vorbehandlungsphase unerwünschte Ereignisse auf, die auf die Arzneimittel zur Mobilisation zurückzuführen sein könnten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

Es liegen keine Daten aus klinischen Studien in Bezug auf eine Überdosierung von Libmeldy vor.

Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Dauer der Haltbarkeit

6 Monate

Nach dem Auftauen: maximal 2 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C–25 °C).

Art und Inhalt des Behältnisses

50-ml-Infusionsbeutel aus Ethylenvinylacetat (EVA) mit zwei verfügbaren Stechdorn-Ports in einem EVA-Außenbeutel in einer Metallkassette.

Libmeldy wird in einem Kryoversandbehälter, der mehrere Metallkassetten enthalten kann, die für jeweils einen Patienten bestimmt sind, vom Herstellungsort zum Lager des Behandlungszentrums verschickt. Jede Metallkassette enthält einen Infusionsbeutel Libmeldy.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur HandhabungVorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels

- Dieses Arzneimittel enthält genetisch veränderte menschliche Blutzellen. Angehörige von Gesundheitsberufen sollten daher bei der Handhabung von Libmeldy angemessene Vorsichtsmaßnahmen treffen (Handschuhe, Schutzkleidung und Schutzbrille tragen), um eine mögliche Übertragung von Infektionskrankheiten zu vermeiden.
- Libmeldy muss durchgehend bei $< -130^{\circ}\text{C}$ aufbewahrt werden, bis der Inhalt des Beutels für die Infusion aufgetaut wird.

Definition der anzuwendenden Dosis

- Unter Berücksichtigung der Angaben zur Dosierung in Abschnitt 4.2 sollten die zu infundierende Dosis und die Anzahl der zu verwendenden Infusionsbeutel (d. h. die „zugeführte Dosis“, berechnet auf Basis des Körpergewichts des Patienten zum Zeitpunkt der Zellentnahme) auf der Grundlage der Gesamtzahl der bereitgestellten CD34⁺-Zellen, die auf dem Chargeninformationsblatt angegeben ist, festgelegt werden. Im Zusammenhang mit der zu verabreichenden Libmeldy-Dosis sollten auch das Gewicht des Patienten zum Behandlungszeitpunkt und die Tatsache berücksichtigt werden, dass jeder verwendete Beutel vollständig infundiert werden sollte.
- Es ist sorgfältig darauf zu achten, das Infusionsvolumen auf das Alter und das Körpergewicht des Patienten abzustimmen. Wenn für die zu infundierende Dosis mehr als ein Beutel Libmeldy benötigt wird, sollte vor der Infusion sichergestellt werden, dass das zu infundierende Arzneimittelvolumen mit dem empfohlenen Grenzwert für DMSO vereinbar ist, d. h. das Gesamtvolumen des verabreichten DMSO sollte bei $< 1\%$ des geschätzten Plasmavolumens des Patienten bleiben. Daher sollte das maximal zu verabreichende Libmeldy-Volumen $< 20\%$ des geschätzten Plasmavolumens des Patienten betragen.

- Das folgende Diagramm dient als Referenz, um das maximale Volumen von Libmeldy zu bestimmen, das einem Patienten auf der Grundlage seines geschätzten Plasmavolumens infundiert werden kann.

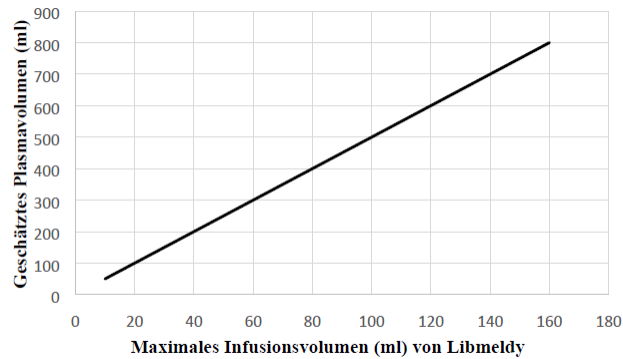


Abbildung 3-5: Richtlinie bezüglich des DMSO-Sicherheitsgrenzwerts: Die maximale zu infundierende Menge von Libmeldy sollte < 20 % des geschätzten Plasmavolumens des Patienten betragen.

Vorbereitung der Infusion

- Ein Patient kann mehrere Infusionsbeutel erhalten. Jeder Infusionsbeutel befindet sich in einem Außenbeutel, der sich wiederum in einer Metallkassette befindet.
- Die Infusionsbeutel sind in der Metallkassette/den Metallkassetten in der Dampfphase von Flüssigstickstoff bei < -130 °C aufzubewahren, bis sie aufgetaut und für die Infusion verwendet werden.
- Es sind alle Infusionsbeutel zu dokumentieren, und anhand des beiliegenden Chargeninformationsblatts ist zu bestätigen, dass das Verfallsdatum der Infusionsbeutel nicht abgelaufen ist.
- Zum Spülen des Schlauchs vor der Infusion und zum Spülen des Infusionsbeutels und des Schlauchs nach der Infusion sollte eine sterile Lösung mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid für Injektionszwecke bereitstehen.

Vor dem Auftauen durchzuführende Überprüfungen

- Die Metallkassette erst dann aus der kryogenen Aufbewahrung nehmen bzw. Libmeldy erst dann auftauen, wenn der Patient für die Infusion bereit ist. Der Zeitpunkt des Auftauens des/der Infusionsbeutel mit Libmeldy und der Zeitpunkt der Infusion sind entsprechend aufeinander abzustimmen. Der Zeitpunkt der Infusion ist vorab zu bestätigen. Die Startzeit für das Auftauen ist so abzustimmen, dass die Behandlung für die Infusion verfügbar ist, wenn der Patient bereit ist.
- Die Metallkassette öffnen und den Außenbeutel und den Infusionsbeutel vor dem Auftauen auf Anzeichen von Beschädigungen überprüfen. Wenn ein Infusionsbeutel beschädigt ist, sind die vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Abfällen von Humanmaterial zu befolgen, und Orchard Therapeutics ist unverzüglich zu benachrichtigen.

- Vor dem Auftauen von Libmeldy ist zu prüfen, ob die Identität des Patienten mit den individuellen Patienteninformationen übereinstimmt, die auf den Verpackungsetiketten und auf dem zugehörigen Chargeninformationsblatt angegeben sind. Libmeldy ist ausschließlich für die autologe Anwendung bestimmt. Libmeldy darf nicht aufgetaut bzw. infundiert werden, wenn die Angaben auf dem patientenspezifischen Etikett auf dem Infusionsbeutel und die Identität des zu behandelnden Patienten nicht übereinstimmen.

Auftauen

- Nach vorsichtiger Entnahme aus der Metallkassette wird der Infusionsbeutel in seinem versiegelten Außenbeutel bei 37 °C in einer kontrollierten Auftauvorrichtung aufgetaut, bis sich kein sichtbares Eis mehr im Infusionsbeutel befindet.
- Sobald der Auftauvorgang abgeschlossen ist, ist der Beutel sofort aus der Auftauvorrichtung zu nehmen.
- Den Außenbeutel vorsichtig öffnen, um den Infusionsbeutel zu entnehmen. Diesen bis zur Infusion bei Raumtemperatur (20 °C – 25 °C) aufbewahren.
- Den Infusionsbeutel vorsichtig massieren, um die Zellen zu resuspendieren. Der Inhalt des Infusionsbeutels sollte auf Vorhandensein etwaiger verbliebener sichtbarer Zellklumpen geprüft werden. Kleine Klumpen von zellulärem Material sollten durch vorsichtiges manuelles Mischen dispergiert werden. Den Beutel nicht schütteln.
- Der Infusionsbeutel darf vor der Infusion nicht gewaschen, zentrifugiert und/oder in einem anderen Medium resuspendiert werden, und es darf auch nichts aus dem Infusionsbeutel entnommen werden.
- Libmeldy darf nicht bestrahlt werden, da eine Bestrahlung zu einer Inaktivierung des Produkts führen könnte.
- Wenn mehr als ein Infusionsbeutel für die Behandlungsdosis des Patienten vorgesehen ist, sollte der nächste Beutel erst dann aufgetaut werden, wenn der Inhalt des vorhergehenden Beutels vollständig infundiert worden ist.

Anwendung

- Libmeldy sollte nach den in der die Behandlung durchführenden Einrichtung üblichen Vorgehensweisen für Zelltherapieprodukte als intravenöse Infusion über einen zentralen Venenkatheter verabreicht werden.
- Das empfohlene Infusionsset besteht aus einem Bluttransfusionsset, das mit einem 200-µm-Filter ausgestattet ist.
- Jeder Beutel sollte innerhalb von 2 Stunden nach dem Auftauen, einschließlich etwaiger Unterbrechungen der Infusion, durch Einwirkung der Schwerkraft infundiert werden, um eine maximale Viabilität des Produkts zu gewährleisten.
- Die Infusionsrate beträgt maximal 5 ml/kg/h, und der Inhalt jedes Beutels sollte innerhalb von ungefähr 30 Minuten infundiert werden.

- Wenn mehr als ein Beutel Libmeldy benötigt wird, sollte pro Stunde nur ein Beutel infundiert werden.
- Patienten, die bislang kein DMSO erhalten haben, sollten unter genauer Beobachtung bleiben. Nach der Infusion sollte bis zu 3 Stunden lang eine Überwachung der Vitalzeichen (Blutdruck, Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung) stattfinden und der Patient sollte hinsichtlich des Auftretens von Symptomen unter Beobachtung gehalten werden.
- Am Ende der Infusion sind alle im Infusionsbeutel und in daran angeschlossenen Schläuchen verbliebenen Restmengen von Libmeldy mit 9 mg/ml Natriumchloridlösung (0,9 %) für Injektionszwecke herauszuspülen, um sicherzustellen, dass dem Patienten so viele Zellen wie möglich infundiert werden. Es ist sorgfältig darauf zu achten, das Infusionsvolumen auf das Alter und das Körpergewicht des Patienten abzustimmen.

Vorsichtsmaßnahmen bei der Entsorgung des Arzneimittels

- Libmeldy enthält genetisch veränderte menschliche Zellen. Hinsichtlich nicht verwendeter Arzneimittel oder Abfallmaterialien sollten die vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Humanmaterial befolgt werden.
- Sämtliches Material, das mit Libmeldy in Kontakt gekommen ist (feste und flüssige Abfälle), sollte nach den vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Humanmaterial als potenziell infektiöser Abfall behandelt und entsorgt werden.

Versehentliche Exposition

- Eine versehentliche Exposition gegenüber Libmeldy ist zu vermeiden. Im Falle einer versehentlichen Exposition sollten die vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Humanmaterial befolgt werden. Diese können beispielsweise das Abspülen kontaminierter Haut und das Entfernen kontaminierter Kleidung vorsehen. Arbeitsflächen und Materialien, die möglicherweise mit Libmeldy in Kontakt gekommen sind, müssen mit einem geeigneten Desinfektionsmittel dekontaminiert werden.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es handelt sich bei OTL-200 (Handelsname: Libmeldy) um ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt [1].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für Atidarsagen autotemcel/OTL-200 (Handelsname: Libmeldy) liegt kein Annex IV vor. Es finden sich jedoch entsprechende Angaben in Annex II [1].

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die EMA;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor der Markteinführung von Libmeldy in jedem Mitgliedstaat stimmt der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Inhalt und Format des Informationsprogramms und Programms zur kontrollierten Abgabe mit der nationalen zuständigen Behörde ab.

Das Informationsprogramm und Programm zur kontrollierten Abgabe zielt darauf ab, Auskünfte über die sichere Anwendung von Libmeldy bereitzustellen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in sämtlichen Mitgliedstaaten, in denen Libmeldy in Verkehr gebracht wird, alle Angehörigen der Gesundheitsberufe und alle Patienten/Betreuer, von denen zu erwarten ist, dass sie Libmeldy verschreiben, abgeben und/oder anwenden, Zugang zu den folgenden Informationspaketen haben oder diese bereitgestellt bekommen:

- Schulungsmaterial für Ärzte
- Informationsmaterialien für Patienten

Das Schulungsmaterial für Ärzte muss Folgendes enthalten:

- SmPC
- Leitfaden für Angehörige von Gesundheitsberufen
- Leitfaden zur Handhabung und Art der Anwendung.

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

- Warnung, dass theoretisch die Möglichkeit besteht, dass die Behandlung mit Libmeldy mit dem Risiko einer Insertionsmutagenese verbunden ist, die möglicherweise zur Entwicklung eines Malignoms führt. Alle Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer onkogenen Transformation, Leukämie oder eines Lymphoms überwacht werden. Sie über die Symptome und Anzeichen von Leukämie oder Lymphom zu informieren und anzuweisen, sofort einen Arzt aufsuchen, wenn eines der Symptome auftritt.
- Warnung vor einer verzögerten Regeneration (Engraftment) von Thrombozyten und Richtlinien zu deren Management.
- Warnung vor dem Auftreten von AAA und Richtlinien zu deren Management.
- Warnung vor dem potenziellen Risiko eines Scheiterns des Engraftment und der Notwendigkeit einer Überwachung der Patienten.
- Informationen über die Studie LongTERM-MLD und deren Zweck und Ablauf
- Empfehlungen zu den wichtigsten Gesichtspunkten, die mit den Patienten und/oder Betreuern im Zusammenhang mit Libmeldy zu besprechen sind:
 - Mögliche Risiken einer Behandlung mit Libmeldy
 - Anzeichen eines Malignoms, z. B. Leukämie/Lymphom, und welche Maßnahmen zu ergreifen sind
 - Inhalt des Leitfadens für Patienten und Eltern/Betreuer
 - Hinweis darauf, dass der Patientenpass stets mitzuführen und jedem Angehörigem eines Gesundheitsberufs vorzuzeigen ist
 - Die Bedeutung einer regelmäßigen Überwachung und Langzeitnachbeobachtung.

- Bereitstellung von Kontaktdaten zur Meldung aller vermuteten Nebenwirkungen und zur Angabe der individuellen Chargennummer des Arzneimittels, die auf dem Patientenpass vermerkt ist.

Der Leitfaden zur Handhabung und zur Art der Anwendung des Arzneimittels für Angehörige von Gesundheitsberufen muss folgende wichtigen Informationen enthalten:

- Hinweis darauf, dass Libmeldy in einem qualifizierten Behandlungszentrum mit Erfahrung in der HSZT verabreicht werden muss.
- Anweisungen in Bezug auf die zu treffenden Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung oder Verabreichung von Libmeldy.
- Anweisungen zur Entgegennahme und Aufbewahrung von Libmeldy.
- Anweisungen zur Überprüfung von Libmeldy vor der Verabreichung.
- Anweisungen zum Auftauen von Libmeldy.
- Bereitstellung von Kontaktdaten zur Meldung aller vermuteten Nebenwirkungen und zur Angabe der individuellen Chargennummer des Arzneimittels, die auf dem Patientenpass vermerkt ist.

Die Informationsmaterialien für Patienten müssen Folgendes enthalten:

- Die Packungsbeilage
- Den Leitfaden für Patienten und Eltern/Betreuer
- Der Patientenpass

Der Behandlungsleitfaden für Patienten und Eltern/Betreuer muss die folgenden wichtigen Informationen enthalten:

- Warnung, dass der Patient auf Symptome einer Leukämie oder eines Lymphoms überwacht werden und sich bei Symptomen sofort an den Facharzt wenden muss, da ein geringes Risiko besteht, dass ein Patient Leukämie oder Lymphom entwickelt. Der Facharzt wird während der jährlichen Routineuntersuchungen, die auch nach der Behandlung fortgesetzt werden, das Blut des Patienten auf Anzeichen von Leukämie oder Lymphom untersuchen.
- Hinweise auf die Notwendigkeit, dass der Patient oder seine Eltern/Betreuer den Patientenpass mit sich führen muss/müssen, um alle behandelnden Angehörigen der Gesundheitsberufe darüber zu informieren, dass das Kind mit Libmeldy behandelt wurde.
- Hinweise auf die Wichtigkeit einer regelmäßigen Überwachung und der Benachrichtigung des Facharztes, der das Kind behandelt, über Symptome und im Fall von Bedenken.
- Informationen über die Studie LongTERM-MLD und ihren Zweck.
- Angabe von Kontaktdaten zur Meldung von Nebenwirkungen oder Symptomen des Patienten und Erläuterung dessen, was es bedeutet, wenn ein Arzneimittel einer zusätzlichen Überwachung unterliegt.

Der Patientenpass muss die folgenden wichtigen Informationen enthalten:

- Erklärung, dass der Patient mit Libmeldy behandelt wurde, inkl. Chargennummer des Arzneimittels und des Behandlungsdatums, um die Rückverfolgbarkeit gemäß der Richtlinie zur Nachverfolgung von Sicherheit und Wirksamkeit sowie zum Risikomanagement von Arzneimitteln für neuartige Therapien (EMA/149995/2008) sicherzustellen.
- Kontaktdaten des behandelnden Arztes.
- Informationen zur Möglichkeit einer falschen Positivität bestimmter kommerzieller HIV-Tests aufgrund von Libmeldy.
- Erklärung, dass der Patient mit einer Gentherapie behandelt wurde und kein Blut, keine Organe, kein Gewebe und keine Zellen spenden sollte.
- Einzelheiten zur Meldung von Nebenwirkungen und zur zusätzlichen Überwachung von Libmeldy.
- Kontaktdaten, unter denen ein Angehöriger eines Gesundheitsberufs weitere Informationen erhalten kann.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Libmeldy in den Verkehr gebracht wird, ein System vorhanden ist, das darauf abzielt, die Abgabe des Arzneimittels über das normale Kontrollmaß hinaus, das durch Routinemaßnahmen zur Risikominimierung gewährleistet ist, zu kontrollieren. Die folgenden Anforderungen müssen erfüllt sein, bevor das Produkt verschrieben, hergestellt, abgegeben und angewendet wird:

Libmeldy wird nur über vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen qualifizierte Behandlungszentren erhältlich sein, um die Rückverfolgbarkeit der Zellen des Patienten und des hergestellten Arzneimittels zwischen dem behandelnden Krankenhaus und dem Herstellungsstandort sicherzustellen. Die Auswahl der Behandlungszentren erfolgt gegebenenfalls in Absprache mit den nationalen Gesundheitsbehörden. Die Angehörigen der Gesundheitsberufe werden im Rahmen des Qualifizierungsprozesses des Zentrums in den Schulungsmaterialien für Ärzte geschult.

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Tabelle 3-19: Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Beschreibung	Fälligkeitsdatum
Zur weiteren Charakterisierung der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit von Libmeldy bei Kindern mit im späten Säuglings- oder frühen Kindesalter auftretenden Formen von MLD führt der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine prospektive Studie auf der Grundlage von Daten aus einem Register	Gemäß dem RMP sind Zwischenberichte vorzulegen. Studienabschlussbericht: 31. März 2041

Beschreibung	Fälligkeitsdatum
gemäß einem vereinbarten Prüfplan durch und legt deren Ergebnisse vor.	
Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollte Maßnahmen ergreifen, um die Dauer des Zeitraums vom Patientenscreening bis zur Behandlung insgesamt auf die während der klinischen Entwicklung beobachteten Zeitspannen zu verkürzen (Median 8,2 Wochen; Bereich 6 – 12,4 Wochen). Diese Maßnahmen sollten auch eine Verkürzung des für Produkttests und -freigaben erforderlichen Zeitraums beinhalten.	Fortschrittsbericht: Juni 2021 Bericht über die Einführung der Maßnahmen: Dezember 2021
MLD: Metachromatische Leukodystrophie; RMP: Risikomanagement-Plan	

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Informationen entstammen dem EPAR [2].

Tabelle 3-20: Liste wichtiger identifizierte und potenzieller Risiken, sowie fehlender Informationen

Wichtige identifizierte Risiken	Verzögerte Regeneration (Engraftment) von Thrombozyten
Wichtige potenzielle Risiken	Malignitäten aufgrund einer Insertionsmutagenese Anti-ARSA Antikörper Scheitern des Engraftment Off-label Verwendung bei anderen MLD-Subgruppen
Fehlende Informationen	Langzeitwirksamkeit- und Sicherheitsdaten
ARSA: Arylsulfatase A; MLD: Metachromatische Leukodystrophie	

Pharmakovigilanzplan

Tabelle 3-21: Pharmakovigilanzplan

Studie/Status	Zusammenfassung der Studienziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Fälligkeitsdaten
Kategorie 1 – Einführung von verpflichtenden zusätzlichen Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen sind				
LongTERM-MLD Studie: Langzeit Wirksamkeit- und Sicherheits-Follow up von MLD-Patienten behandelt mit einer ex vivo Gentherapie unter Verwendung von hämatopoetischer Stammzellen transduziert mit einem lentiviralen Vektor, der das Gen für humane ARSA codiert (Libmeldy) Geplant	Monitorierung von Langzeitwirksamkeit- und Sicherheitsdaten von Patienten, die mit Libmeldy behandelt werden von bis zu 15 Jahre nach Behandlung	<ul style="list-style-type: none"> • Verzögerte Regeneration (Engraftment) von Thrombozyten • Malignitäten aufgrund einer Insertionsmutagenese • Anti-ARSA Antikörper • Scheitern des Engraftment • Off-label Verwendung bei anderen MLD-Subgruppen • Langzeitwirksamkeit- und Sicherheitsdaten 	Einreichung des vollständigen Protokolls der LongTERM-MLD Studie Informationen über den Fortschritt zur Identifikation eines geeigneten Registers PPFV: Interimreports: Finaler Studienbericht	Innerhalb von 3 Monaten nach der EC-Entscheidung Mit jedem PSUR 2021 September 2023 Dezember 2026 März 2034 März 2039 31. März 2041
Kategorie 2 – Einführung von verpflichtenden zusätzlichen Pharmakovigilanz-Aktivitäten, bei denen es sich um besondere Verpflichtungen im Zusammenhang mit einer bedingten Zulassung oder einer Genehmigung für das Inverkehrbringen unter außergewöhnlichen Umständen handelt				
Keine				
Kategorie 3 – Erforderliche zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten				
Studie 201222: Phase I/II Studie	Wirksamkeits- und Sicherheitsbewertung einer frischen OTL-200	<ul style="list-style-type: none"> • Verzögerte Regeneration 	PPFV	09.04.2010

Studie/Status	Zusammenfassung der Studienziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Fälligkeitsdaten
einer hämatopoetischen Stammzell-Gentherapie zur Behandlung der MLD Laufend	Formulierung bei 20 Patienten, mit früheinsetzender MLD und einem Follow-Up von 8 Jahren nach Behandlung mit OTL-200	(Engraftment) von Thrombozyten <ul style="list-style-type: none"> • Malignitäten aufgrund einer Insertionsmutagenese • Anti-ARSA Antikörper • Scheitern des Engraftment • Off-label Verwendung bei anderen MLD-Subgruppen • Langzeitwirksamkeit- und Sicherheitsdaten 	Interim Reports Nr. 1 Nr. 2 Nr. 2.1 Nr. 2.2 Finaler Studienbericht	06.12.2017 19.02.2019 28.03.2019 September 2019 31.01.2024
Studie 205756 Phase II, einarmige, offen, klinische Studie von kryokonservierten autologen CD34 ⁺ -Zellen transduziert mit einem lentiviralen Vektor, der für die humane ARSA cDNA kodiert zur Behandlung der früheinsetzenden MLD Laufend	Wirksamkeits- und Sicherheitsbewertung einer kryokonservierten OTL-200 (OTL-200-c) Formulierung bei 10 präsymptomatischen früheinsetzenden MLD-Patienten und einem Follow-Up von 8 Jahren nach Behandlung mit OTL-200-c	<ul style="list-style-type: none"> • Verzögerte Regeneration (Engraftment) von Thrombozyten • Malignitäten aufgrund einer Insertionsmutagenese • Anti-ARSA Antikörper • Scheitern des Engraftment • Off-label Verwendung bei anderen MLD-Subgruppen • Langzeitwirksamkeit- und Sicherheitsdaten 	PFV Interimreport Finaler Studienbericht	25.01.2018 14.03.2019 31.12.2029
Studie OTL-200-07 Offene, nicht-randomisierte Studie zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit einer Einmalinfusion von OTL-200 bei Patienten mit spätjuvener MLD Geplant	Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit einer Einmalinfusion von OTL-200 bei Patienten mit spätjuvener MLD	<ul style="list-style-type: none"> • Verzögerte Regeneration (Engraftment) von Thrombozyten • Malignitäten aufgrund einer Insertionsmutagenese • Anti-ARSA Antikörper • Scheitern des Engraftment • Off-label Verwendung bei anderen MLD-Subgruppen • Langzeitwirksamkeit- und Sicherheitsdaten 	PFV Interimreport Finaler Studienbericht	Q3 2020 (antizipiert) 2028 30.06.2032
CUP 206258 Compassionate Use Programm für die Anwendung von OTL-200 bei	Behandlungsmöglichkeit für MLD-Patienten mit hohem therapeutischem Bedarf bevor OTL-200 kommerziell verfügbar	<ul style="list-style-type: none"> • Verzögerte Regeneration 	PFV Interimreport	16.01.2017 05.12.2018 (Datenschnitt)

Studie/Status	Zusammenfassung der Studienziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Fälligkeitsdaten
Patienten mit präsymptomatischer früheinsetzender MLD Laufend	ist	(Engraftment) von Thrombozyten <ul style="list-style-type: none"> • Malignitäten aufgrund einer Insertionsmutagenese • Anti-ARSA Antikörper • Scheitern des Engraftment • Off-label Verwendung bei anderen MLD-Subgruppen • Langzeitwirksamkeit- und Sicherheitsdaten 	Finaler Studienbericht	31.12.2026
CUP 207394 (ein Patient; MLD-C02) Genterapieprogramm mit autologen hämatopoetischen Stammzellen für MLD-C02, ein Patient mit MLD Laufend	Möglichkeit der Therapie mit OTL-200 im Rahmen des Compassionate Use Programm für einen symptomatischen EJ-MLD-Patienten	<ul style="list-style-type: none"> • Verzögerte Regeneration (Engraftment) von Thrombozyten • Malignitäten aufgrund einer Insertionsmutagenese • Anti-ARSA Antikörper • Scheitern des Engraftment • Off-label Verwendung bei anderen MLD-Subgruppen • Langzeitwirksamkeit- und Sicherheitsdaten 	PPFV Interimreport Finaler Studienbericht	23.04.2013 05.01.2018 (Datenschnitt) 30.09.2022
HE 205029 Genterapieprogramm mit autologen hämatopoetischen Stammzellen für MLD-C02, ein Patient mit MLD Laufend	Behandlungsmöglichkeit für MLD-Patienten mit hohem therapeutischem Bedarf bevor OTL-200 kommerziell verfügbar ist	<ul style="list-style-type: none"> • Verzögerte Regeneration (Engraftment) von Thrombozyten • Malignitäten aufgrund einer Insertionsmutagenese • Anti-ARSA Antikörper • Scheitern des Engraftment • Off-label Verwendung bei anderen MLD-Subgruppen • Langzeitwirksamkeit- und Sicherheitsdaten 	PPFV Interimreport Finaler Studienbericht	29.12.2015 05.12.2018 (Datenschnitt) 31.12.2026
ARSA: Arylsulfatase A; cDNA: Komplementäre Desoxyribonukleinsäure; CUP: Compassionate Use Program; EC: European Commission; PPFV: First patient first visit; HE: Hospital Exemption; MLD: Metachromatische Leukodystrophie; PSUR: Periodic Safety Update Report				

Maßnahmen zur Risikominimierung

Tabelle 3-22:Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Verzögerte Regeneration (Engraftment) von Thrombozyten (Wichtig identifiziertes Risiko)	<p>Routine Risikominimierungs-Kommunikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Informationen in Abschnitt 4.4 der SmPC zu Fällen von verzögerter Regeneration (Engraftment) von Thrombozyten • Informationen im PL Abschnitt 2 zu Fällen von verzögerter Regeneration (Engraftment) in klinischen Studien <p>Routine Risikominimierungs-Aktivitäten für spezifische klinische Messungen, die das Risiko minimieren</p> <ul style="list-style-type: none"> • Warnung in Abschnitt 4.4 der SmPC, dass Libmeldy eine verzögerte Regeneration (Engraftment) von Thrombozyten hervorrufen kann <p>Zusätzliche Risikominimierungs-Maßnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schulungsmaterial für Ärzte • Informationsmaterialien für Patienten <p>Weitere Routinerisikominimierungs-Maßnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rechtsstatus: Arzneimittel, das in der Verschreibung eingeschränkt ist 	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen:</p> <p>Review von aggregierten Sicherheitsdaten</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studie 201222 • Studie 205756 • Studie OTL-200-07 • CUP 206258 • CUP 207394 (ein Patient) • HE 205029 • LongTERM-MLD Studie
Malignitäten aufgrund einer Insertionsmutagenese (Wichtig potenzielles Risiko)	<p>Routinerisikominimierungs-Maßnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Informationen in Abschnitt 4.4 der SmPC, dass keine Fälle von Leukämie oder Lymphomen aufgetreten sind • Informationen in PL Abschnitt 2, dass keine Patienten eine Leukämie oder ein Lymphom entwickelt haben • Informationen in Abschnitt 5.3 der SmPC, dass kein abnormales oder malignes Wachstum von transplantierten Zellen oder hämatoopoetischen Tumoren in Mäusen gefunden wurde • Warnung in Abschnitt 4.4 der SmPC, dass Libmeldy theoretisch eine Leukämie oder 	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen:</p> <p>Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studie 201222 • Studie 205756 • Studie OTL-200-07 • CUP 206258 • CUP 207394 (ein Patient) • HE 205029 • LongTERM-MLD Studie

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	<p>ein Lymphom hervorrufen kann und Instruktionen zur Entnahme von Blutproben wenn Malignitäten auftreten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Warnung, dass Patienten für den Studieneinschluss in die Follow-Up-Studie für bis zu 15 Jahre gefragt werden und dass sie für jegliche Anzeichen von Blutkrebs monitoriert werden aufgrund des theoretischen Krebsrisiko (PL Abschnitt 2) • Eingeschränkte Verschreibung <p>Zusätzliche Risikominimierungs-Maßnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schulungsmaterial für Ärzte • Informationsmaterialien für Patienten 	
<p>AAA (Wichtig potenzielles Risiko)</p>	<p>Routinerisikominimierungs-Maßnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Informationen in SmPC Abschnitt 4.4, dass Fälle von AAA während des klinischen Entwicklungsprogramm aufgetreten sind • Warnung in SmPC Abschnitt 4.4, dass das Auftreten von AAA monitoriert werden sollte, insbesondere regelmäßig in der Nachbehandlung des Follow Up • Anleitung in Abschnitt 4.4 der SmPC. zu kurzfristiger Gabe von Rituximab • Eingeschränkte Verschreibung <p>Zusätzliche Risikominimierungs-Maßnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schulungsmaterial für Ärzte • Informationsmaterialien für Patienten 	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studie 201222 • Studie 205756 • Studie OTL-200-07 • CUP 206258 • CUP 207394 (ein Patient) • HE 205029 • LongTERM-MLD Studie
<p>Scheitern des Engraftment (Wichtig potenzielles Risiko)</p>	<p>Routinerisikominimierungs-Maßnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Informationen in Abschnitt 4.4 und 5.1 der SmPC, dass keine Patienten ein Scheitern das Engraftments hatten • Informationen in Abschnitt 5.1 der SmPC, dass nach erfolgreichen und stabilen Engraftment ein lebenslanger Effekt von Libmeldy erwartet 	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studie 201222 • Studie 205756

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	<p>werden kann</p> <ul style="list-style-type: none"> • Informationen in Abschnitt 3 der PL, dass der Arzt zwei Knochenmark- oder Blutproben entnehmen wird, einschließlich eines Stammzell-Backups, für den Fall, dass Libmeldy nicht funktionieren wird • Informationen in Abschnitt 4.2 der SmPC, dass CD34⁺-Stammzellen als Backup für eine Rescue-Therapie verwendet werden • Anleitung in Abschnitt 4.2 der SmPC, dass eine myeloablative Konditionierung vor der Infusion mit Libmeldy notwendig ist, um das Engraftment zu unterstützen • Warnung in Abschnitt 4.4 der SmPC, dass im Fall von Zytopeniesymptomen die Anzahl von roten Blutzellen und Thrombozyten überprüft werden soll bis ein Engraftment von diesen Zellen erreicht wurde sowie eine Erholung. • Anleitung in Abschnitt 4.4 in der SmPC, dass die nicht-transduzierten Backup-Zellen infundiert werden, falls die Zytopenie länger als sechs bis sieben Wochen anhält • Anleitung in Abschnitt 4.4 der SmPC, dass im Falle eines Scheiterns des Engraftment, die nicht-transduzierten Backup-Zellen infundiert werden sollen • Anleitung in Abschnitt 2 des PL, dass, falls die modifizierten Stammzellen nicht im Körper des Patienten bleiben (Engraftment), der Arzt die Infusion des Backups der original Stammzellen geben kann • Eingeschränkte Verschreibung <p>Zusätzliche Risikominimierungs-Maßnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schulungsmaterial für Ärzte • Informationsmaterialien für Patienten 	<ul style="list-style-type: none"> • Studie OTL-200-07 • CUP 206258 • CUP 207394 (ein Patient) • HE 205029 • LongTERM-MLD Studie
<p>Off-label Verwendung bei anderen MLD-Subgruppen (Wichtig potenzielles Risiko)</p>	<p>Routine Risikominimierungs-Maßnahmen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anwendungsgebiet in SmPC 	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	<p>Abschnitt 4.1 und in PL Abschnitt 1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Warnung in Abschnitt 4.4. der SmPC, dass die Eignung zur Behandlung vom behandelten Arzt bewertet wird • Eingeschränkte medizinische Verschreibung <p>Zusätzliche Risikominimierungs-Maßnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schulungsmaterial für Ärzte • Informationsmaterialien für Patienten • Kontrollierte Distribution 	<p>Signaldetektion hinausgehen: Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studie 201222 • Studie 205756 • Studie OTL-200-07 • CUP 206258 • CUP 207394 (ein Patient) • HE 205029 • LongTERM-MLD Studie
Langzeitwirksamkeit- und Sicherheitsdaten (Fehlende Information)	<p>Routine Risikominimierungs-Maßnahmen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Informationen zur Studiendauer des Patienten-Follow-Up in den klinischen Studien in der SmPC Abschnitt 5.1 • Anleitung, dass Patienten zum Studieneinschluss in die Follow-Up-Studie für bis zu 15 Jahre gefragt werden (SmPC Abschnitt 4.2 und PL Abschnitt 2) • Eingeschränkte medizinische Verschreibung <p>Zusätzliche Risikominimierungs-Maßnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schulungsmaterial für Ärzte • Informationsmaterialien für Patienten • Kontrollierte Distribution 	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studie 201222 • Studie 205756 • Studie OTL-200-07 • CUP 206258 • CUP 207394 (ein Patient) • HE 205029 • LongTERM-MLD Studie
<p>AAA: Anti-Arylsulfatase A (ARSA)-Antikörper; ARSA: Arylsulfatase A; CUP: Compassionate Use Program; HE: Hospital Exemption; MLD: Metachromatische Leukodystrophie; PL: Package leaflet (Packungsbeilage); SmPC: Summary of Product Characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels);</p>		

Schlussfolgerung

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use), der Ausschuss für neuartige Therapie (Committee for Advances Therapies) und der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) kommen zu dem Schluss, dass der RMP Version 1.0 akzeptabel ist.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Derzeit sind keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die SmPC sowie den EU-RMP von OTL-200 benannten hinausgehen, bekannt [1; 2].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Es wurde die SmPC sowie der Assessment Report der EMA herangezogen [1; 2].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA) 2021. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Libmeldy - Stand: 09.03.2021.
2. European Medicines Agency (EMA) 2020. European Assessment Report Libmeldy.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1.	Untersuchung des Arylsulfatase A-Gens	Libmeldy wird angewendet zur Behandlung von metachromatischer Leukodystrophie (MLD), die durch Mutationen in beiden Allelen des Gens für die Arylsulfatase A (ARSA) gekennzeichnet ist, welche zu einer Verringerung der enzymatischen Aktivität von ARSA führt [...]. (4.1, Seite 2)	ja
	Nierenstatus	Die Patienten sollten auf Nierenfunktionsstörungen untersucht werden, um sicherzustellen, dass die Anwendung einer autologen HSPC-Gentherapie vertretbar ist. (4.2, Seite 5)	ja
	Leberstatus	Die Patienten sollten auf Leberfunktionsstörungen untersucht werden, um sicherzustellen, dass die Anwendung einer autologen HSPC-Gentherapie angemessen ist Es ist keine Dosisanpassung erforderlich. (4.2, Seite 5)	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
	Neurologische Untersuchung	Die Eignung für die Behandlung mit Libmeldy sollte zunächst vom behandelnden Arzt durch eine vollständige neurologische Untersuchung, eine Beurteilung der motorischen Funktion und eine auf das Alter des Patienten abgestimmte neurokognitive Untersuchung abgeklärt werden. (4.4, Seite 6)	ja
	Untersuchung der motorischen Funktion		ja
	Neurokognitive Untersuchung		ja
	Überwachung auf potenzielle Infektionen und katheterbedingte Ereignisse	Die Patienten sollten engmaschig auf mögliche Infektionen und katheterbedingte Ereignisse überwacht werden. (4.4, Seite 6)	ja
	Erfassung der Vitalzeichen	Vor Beginn der Infusion, etwa alle zehn Minuten während der Infusion und stündlich während der 3 Stunden nach der Infusion sind die Vitalzeichen (Blutdruck, Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung) und das Auftreten von Symptomen zu überwachen. (4.4, Seite 7)	ja
	Blutstatus /Zytopenie-Monitoring: <ul style="list-style-type: none"> • Neutrophile • Erythrozyten • Thrombozyten 	<p>Die Patienten sollten daher nach der Infusion mindestens 6 Wochen lang auf Anzeichen und Symptome einer Zytopenie überwacht werden. (4.4, Seite 7)</p> <p>Die Erythrozyten sind nach medizinischem Ermessen zu überwachen, bis ein Engraftment dieser Zellen und eine Rekonstitution erreicht sind. (4.4, Seite 7)</p> <p>Die Thrombozytenzahl sollte nach medizinischem Ermessen überwacht werden, bis ein Engraftment dieser Zellen und eine Rekonstitution erreicht sind. (4.4, Seite 8)</p>	ja
	PH-Wert im Urin	Der Säure-Base-Status sollte während der gesamten Konditionierung überwacht werden, bis der Patient keinem metabolischen Stress mehr ausgesetzt ist. (4.4, Seite 8)	ja
	Bestimmung der Schilddrüsenfunktion und -struktur	In Anbetracht der Tatsache, dass Schilddrüsenerkrankungen möglicherweise durch eine kritische Erkrankung überdeckt oder durch Begleitmedikamente hervorgerufen werden können, sollten Patienten vor	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		der Behandlung mit Libmeldy, wie auch für kurze Zeit nach der Behandlung und danach bei Bedarf hinsichtlich der Funktion und Struktur ihrer Schilddrüse untersucht werden. (4.4, Seite 8)	
	Bestimmung der Anti-ARSA Antikörper (AAA)	Die Überwachung auf AAA wird vor der Behandlung sowie 1 bis 2 Monate lang nach der Genterapie und dann 6 Monate, 1 Jahr, 3 Jahre, 5 Jahre, 7 Jahre, 9 Jahre, 12 Jahre und 15 Jahre nach der Behandlung empfohlen. (4.4, Seite 8)	ja
	Serologische Tests: <ul style="list-style-type: none"> • HIV-1/2 • HTLV-1/2 • HBV • HCV • Mykoplasmen 	Alle Patienten sollten vor der Mobilisation bzw. vor der Entnahme von Knochenmark auf HIV-1/2, HTLV-1/2, HBV, HCV und Mykoplasmen getestet werden, um die Annahme des zellulären Ausgangsmaterials für die Herstellung von Libmeldy zu gewährleisten. (4.4, Seite 9)	ja
	Bestimmung des Immunglobulin G	Der Immunglobulin G-Spiegel sollte bei über 5 g/l gehalten werden, um mögliche Spätinfektionen (die später als 100 Tage nach der Therapie auftreten) in Verbindung mit einer schweren Hypogammaglobinämie infolge der Apherese/Knochenmarkentnahme und Konditionierung zu verhindern. (4.4, Seite 9)	ja
	IQ-Test	Wenn dieser Patient in der Lage ist, unabhängig zu gehen, was bedeutet, dass der GMFC-MLD-Score des Patienten ≤ 1 ist, und wenn die kognitive Funktion des Patienten sich noch nicht verschlechtert hat, was bedeutet, dass der IQ des Patienten bei ≥ 85 liegt. (5.1, Seite 15)	ja
	GMFC-MLD-Score		ja
<p>Zitate sind der Zusammenfassung der Merkmal des Arzneimittels entnommen [1].</p> <p>GMFC-MLD: Gross Motor Function Classification in MLD; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Human Immunodeficiency Virus (humanes Immunschwäche-Virus); HSPC: Hematopoietic Stem and Progenitor Cell (hämatopoetische Stamm- und Vorläuferzelle); HTLV: Humanes T lymphotropes Virus; IQ: Intelligenzquotient</p>			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

09.03.2021

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Alle Leistungen sind abgebildet.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

2. Quartal 2021 [2]

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. European Medicines Agency (EMA) 2021. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Libmeldy - Stand: 09.03.2021.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2021. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand 2. Quartal 2021.